

IQWiG-Berichte · Jahr: 2007 Nr. 18

Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie

Abschlussbericht

Auftrag N05-03B
Version 1.0
Stand: 14.02.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema:

Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2005

Interne Auftragsnummer:

N05-03B

Anschrift des Herausgebers:

IQWiG
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Telefon (02 21) 3 56 85-0

Telefax (02 21) 3 56 85-1

berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN

1864-2500

Dieser Bericht 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 potentieller Interessenkonflikte" erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete dreiköpfige 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 Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG), Medizinische Klinik I, Klinikum der Universität zu Köln, 50924 Köln
 - Prof. Dr. Andreas Engert
 - Dr. Julia Bohlius
 - Eva-Brigitta Kruse
 - Dr. Frauke Naumann
 - PD Dr. Peter Borchmann

2. Externes Review des Vorberichts:

- Deutsches Cochrane Zentrum, Universitätsklinikum Freiburg, 79104 Freiburg
 - Dr. Gerd Antes
 - PD Dr. Antje Timmer

Im folgenden Text wird bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgt 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 vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie. Abschlussbericht N05-03B. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Februar 2007.

KURZFASSUNG

Fragestellung

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

Methoden

Alle Studientypen mit einer Kontrollgruppe sollten eingeschlossen werden. Sofern ein Therapiewechsel vorlag, sollte die Studie nur dann akzeptiert werden, wenn Ersttherapie mit Zweittherapie oder Zweittherapie mit Zweittherapie verglichen wurde, um auf der Basis von vergleichbaren Ausgangssituationen auswerten zu können. Der zeitliche Abstand vom Beginn der Ersttherapie über die Entscheidung für einen möglichen Therapiewechsel bis zur Zweittherapie sollte mindestens 6 Monate betragen.

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 April 2006 durchgeführt, eine Nachrecherche im Oktober 2006. Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurde eine Reihe zusätzlicher Quellen in Anspruch genommen. Dazu gehörten online zugängliche Studienregister, 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

Für das Ziel des vorliegenden Berichts, den Vergleich einer Fremdspendertransplantation mit einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit erworbener (sehr) schwerer aplastischer Anämie, wurden trotz einer extensiven und systematischen Literaturrecherche keine direkt vergleichenden und vollständig publizierten, das heißt mit hinreichender Sicherheit bewertbaren, Studien gefunden. Es wurde lediglich 1 (noch) nicht publizierte prospektiv vergleichende Studie mit 60 Patienten identifiziert, die möglicherweise bei einer Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, sobald die Studiendaten veröffentlicht beziehungsweise öffentlich zugänglich gemacht worden sind.

Zur ergänzenden Betrachtung wurde daraufhin nach Studien gesucht, in denen über den Einsatz einer Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender bei Patienten nach erfolg-

loser immunsuppressiver Therapie (gemäß der Definition in den jeweiligen Studien) berichtet wurde. Einzige Restriktion war, dass zumindest 10 solcher Patienten beschrieben sein sollten. Ausgehend von dem Recherchepool für das eigentliche Ziel des vorliegenden Berichts wurden 9 solcher Studien mit Daten von insgesamt 749 Patienten gefunden. Das mediane Alter der in den Studien betrachteten Patienten lag zwischen 8 und 19 Jahren, es wurden demnach hauptsächlich Kinder und Jugendliche untersucht. Hier wurden Überlebensraten von 28 % bis 89 % beschrieben, die sich auf Zeitpunkte von 2 bis etwa 7 Jahren nach Transplantation beziehen. Studien mit kürzer zurückliegenden Transplantationszeiträumen und solche, bei denen ausschließlich Kinder eingeschlossen waren, zeigten bessere Ergebnisse.

Angaben zu transplantationsbedingten Komplikationen beschränkten sich fast ausschließlich auf GVHD-Raten und Todesursachen. Die Zahlen zum Auftreten einer akuten GVHD schwankten zwischen 11 % und 75 % (für Grad III/IV zwischen 13 % und 37 %), zum Auftreten der chronischen Form zwischen 24 % und 57 % (für als "extensive" bezeichnet um 15 %).

Diese Daten sind allerdings nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da in den zur Verfügung stehenden Publikationen die Patientencharakteristika nur unzureichend genau dargestellt waren. So fehlte eine klare und einheitliche Definition, was unter einer erfolglosen immunsuppressiven Behandlung zu verstehen ist. Häufig wurden gemischte Kollektive von Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Immunsuppression und solchen mit einem Wiederauftreten der Erkrankung nach initial erfolgreicher Therapie betrachtet. Auch die Kriterien für ein fehlendes Ansprechen wurden praktisch nicht definiert.

Fazit

Gegenwärtig liegen keine Daten vor aus mit hinreichender Sicherheit interpretierbaren Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation im direkten Vergleich zur immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer erworbenen schweren aplastischen Anämie. Die generalisierte Anwendung der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar. Unter "kontrollierten klinischen Studien" sind dabei auch nichtrandomisierte Studien zu verstehen, sofern adäquate Bedingungen für einen möglichst unverzerrten Vergleich, zum Beispiel durch die Minimierung eines Auswahlbias, geschaffen werden. Im Sinne der Patienten ist dringend eine wesentliche Verbesserung der Datenlage einschließlich obligater Publikation der Ergebnisse herzustellen.

Es erscheint dennoch gerechtfertigt, Patienten, für die keine immunsuppressive Therapie mehr infrage kommt, also keine adäquate Therapiealternative besteht, die Fremdspender-Stammzelltransplantation anzubieten. Die Daten aus ergänzend betrachteten Studien, in denen die Fremdspender-Stammzelltransplantation bei Patienten nach Versagen der immunsuppressiven Therapie oder nach Wiederauftreten der Erkrankung in einem 1-armigen Design unter-

sucht wurde, lassen allerdings keinen eindeutigen Schluss dahingehend zu, ab wann von einer solchen refraktären Situation auszugehen ist. Hier sind klare Kriterien erforderlich, um den Nutzen für solche Patienten beschreiben zu können. Voraussetzung für den Einsatz der Fremdspender-Stammzelltransplantation in derartigen verzweifelten Fällen ist eine angemessene Aufklärung der Patienten über die unsichere Datenlage.

Schlüsselworte

Systematische Übersicht, erworbene schwere aplastische Anämie, Stammzelltransplantation, immunsuppressive Therapie, nichtverwandte Spender

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
KURZFASSUNG	iv
INHALTSVERZEICHNIS	vii
TABELLENVERZEICHNIS	x
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	xi
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	xii
1 HINTERGRUND	1
1.1 Epidemiologie und Symptomatik	1
1.2 Mögliche Ursachen	2
1.3 Diagnose	3
1.4 Therapie	3
1.4.1 Supportive Therapie.....	3
1.4.2 Immunsuppressive Therapie.....	4
1.4.3 Allogene Stammzelltransplantation.....	5
1.4.4 Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen.....	9
1.4.5 Behandlungsempfehlungen.....	9
1.5 Prognose	10
2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG	12
3 PROJEKTABLAUF	13
3.1 Verlauf des Projekts	13
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	14
4 METHODEN	15
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	15
4.1.1 Population.....	15
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	15
4.1.3 Zielgrößen.....	15
4.1.4 Studientypen.....	16
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	17
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien.....	17
4.2 Informationsbeschaffung	18

4.2.1	Literaturrecherche.....	18
4.2.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	19
4.2.3	Identifizierung relevanter Studien	19
4.2.4	Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	20
4.2.5	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	20
4.3	Informationsbewertung	20
4.3.1	Datenextraktion	20
4.3.2	Studien- und Publikationsqualität.....	21
4.3.3	Konsistenz der Informationen	22
4.4	Informationssynthese und -analyse	22
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	22
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	23
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts	23
5	ERGEBNISSE.....	24
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	24
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	24
5.1.2	Informationen aus der Anhörung.....	26
5.1.3	Anfragen an Autoren	26
5.1.4	Potenzieller Studienpool für den Vergleich Fremdspendertransplantation versus Immunsuppression.....	26
5.1.5	Resultierender Studienpool für den Vergleich Fremdspendertransplantation versus Immunsuppression.....	27
5.2	Charakteristika der primär identifizierten Studien für den Vergleich Fremdspendertransplantation versus Immunsuppression	27
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen für den Vergleich Fremdspendertransplantation versus Immunsuppression	27
5.4	Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression.....	28
5.5	Zusammenfassung.....	40
6	DISKUSSION.....	41
7	FAZIT	51
8	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN.....	52
9	LITERATUR.....	53

ANHANG A: Suchstrategie	61
ANHANG B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien	64
ANHANG C: Im Rahmen der Anhörung genannte Publikationen	79
ANHANG D: Zusätzliche Suche nach Studien mittels Anschreiben	87
ANHANG E: Stellungnahmen.....	89

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Klinische Symptome der aplastischen Anämie	2
Tabelle 2:	Diagnostische Kriterien der erworbenen aplastischen Anämie.....	3
Tabelle 3:	Einschlusskriterien	17
Tabelle 4:	Ausschlusskriterien.....	18
Tabelle 5:	Liste der identifizierten Studien zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression	28
Tabelle 6:	Charakteristika der Studien zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression	31
Tabelle 7:	Patientencharakteristika in den Studien zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression.....	32
Tabelle 8:	Studien zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression – Angaben zur Transplantation	34
Tabelle 9:	Ergebnisse zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression.....	36
Tabelle 10:	Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression – Komplikationen und Todesursachen	38

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: In der Literatur verwendete Begriffe für HLA-Anpassung und Spender- Empfänger-Beziehungen	8
Abbildung 2: Ergebnis der Literaturrecherche.....	25

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
AA	Aplastic Anemia
AK	Antikörper
ARDS	Acquired Respiratory Distress Syndrome
ATG	Antithymozytenglobulin
BM	Bone Marrow
BMT	Bone Marrow Transplantation
Bu	Busulfan
CBSC	Cord Blood Stem Cell
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CMV	Cytomegalievirus
CR	Complete Response
CsA	Cyclosporin A
Cy	Cyclophosphamide
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
EMBASE	Excerpta Medica Database
FA	Fanconi Anemia
FU	Follow-up
G/L	Giga (= 10 ⁹) pro Liter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease
Gy	Gray
HLA	Human Leukocyte Antigen

Abkürzung	Bedeutung
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
HTA	Health Technology Assessment
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Immunsuppressive Therapie
k. A.	keine Angabe
LFR	Limited Field Radiation
MAA	Moderate Aplastic Anemia
MDS	Myelodysplastic Syndrome
MHC	Major Histocompatibility Complex
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRD	Mismatched Related Donor
MMSD	Mismatched Sibling Donor
MMUD	Mismatched Unrelated Donor
MRD	Matched Related Donor
MSD	Matched Sibling Donor
MUD	Matched Unrelated Donor
NMDP	National Marrow Donor Program
NR	No Response
Pat	Patient
PBSC	Peripheral Blood Stem Cell
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
PR	Partial Response
PTCD	Partial T-Cell-Depletion
PTLD	Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder
RBK	Rote Blutkörperchen
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Related Donor

Abkürzung	Bedeutung
SAA	Severe Aplastic Anemia
SAA-WP	Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
TBI	Total Body Irridation
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
UD	Unrelated Donor
VOD	Veno-Occlusive Disease
VSAA	Very Severe Aplastic Anemia

1 HINTERGRUND

1.1 Epidemiologie und Symptomatik-

Unter einer aplastischen Anämie wird eine Störung der hämatopoetischen Stammzellen verstanden, die zu einer Panyzotopenie, also einer Verminderung der im peripheren Blut nachweisbaren Zellen aller 3 Zellreihen der Blutbildung, und einer Verminderung der Zellen im Knochenmark führt [1]. Sie wurde erstmalig 1888 von Paul Ehrlich bei einer jungen Frau beschrieben, die aufgrund einer akut einsetzenden Erkrankung mit schwerer Anämie, Blutungsneigung, Fieber und hypozellulärem Knochenmark verstarb [1,2].

Die aplastische Anämie ist eine sehr seltene Krankheit, deren Neuerkrankungsrate in den USA und Europa mit 2 pro 1 000 000 Einwohner pro Jahr angegeben wird [3]. Für Asien wird die Inzidenz auf einen 2- bis 3-fach höheren Wert geschätzt [4]. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Der Erkrankungsbeginn kann prinzipiell in jedem Alter liegen, die höchste Inzidenz zeigt sich jedoch in einem Alter zwischen 15 und 25 Jahren. Ein zweiter, kleinerer Erkrankungsgipfel tritt im Alter von über 60 Jahren auf [1].

Die aplastische Anämie wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt (siehe Abschnitt 1.3). Der vorliegende Bericht betrachtet die als schwer und als sehr schwer klassifizierten aplastischen Anämien (SAA beziehungsweise VSAA), die beide lebensbedrohende Krankheitsbilder darstellen. Bei unbehandeltem Verlauf wird für die aplastische Anämie allgemein geschätzt, dass die Mortalität 5 Jahre nach Diagnosestellung mehr als 70 % beträgt [5]. Für die schwere oder sehr schwere aplastische Anämie wurde bei rein supportiver Therapie eine Mortalität von annähernd 80 % innerhalb von 2 Jahren beobachtet [1]. In weniger als 5 % wird über Spontanremissionen nach Elimination auslösender Agenzien berichtet [5].

Klinische Symptome treten infolge der herabgesetzten Konzentration der 3 korpuskulären Bestandteile des Blutes und, je nach Schweregrad, sehr abrupt oder sich über Wochen bis Monate hinziehend, auf [1]. In Tabelle 1 sind beispielhaft diese Symptome dargestellt.

Am häufigsten und daher wichtig für die Symptomatik und Diagnostik ist die Thrombozytopenie mit vielfältigen Blutungszeichen. Symptome der Anämie treten anfangs bei etwa einem Drittel der Patienten auf, zu Zeichen der Leukopenie kommt es nur selten [3]. Im Verlauf der Erkrankung stehen Blutungskomplikationen und neutropeniebedingte Infektionen als Haupttodesursachen im Vordergrund [6].

Tabelle 1: Klinische Symptome der aplastischen Anämie

Blutkörperchen	Funktion	Zellarmut	Symptome
Polymorphkernige neutrophile Leukozyten	Immunabwehr von Infektionserregern	Neutropenie	Vermehrte Neigung zu Infektionen, schwerwiegende Infektionen
Thrombozyten	Blutgerinnung	Thrombopenie	Auffällige oder schwerwiegende Blutungen
Erythrozyten	Sauerstofftransport	Anämie	Körperliche Schwäche und Kurzatmigkeit

1.2 Mögliche Ursachen

Eine Vielzahl von Agenzien jeglicher Natur kann die erworbene SAA auslösen. Beispiele sind Arzneimittel, chemische Substanzen, Bestrahlung und Infektionserreger wie *Mycobacterium tuberculosis* sowie Hepatitis-A- und -B-Viren. Aplastische Anämien können auch mit einer nicht-infektiösen Hepatitis oder Autoimmunerkrankungen assoziiert sein [7]. Sehr selten kann die erworbene aplastische Anämie im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft auftreten [8]. In mehr als 50 % der Fälle kann der Auslöser der Krankheit nicht geklärt werden [9]. Eine autoimmun bedingte Zerstörung der hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks wird als pathogenetischer Prozess angenommen [1]. Die genetischen und pathophysiologischen Grundlagen sind allerdings letztlich noch nicht genau bekannt und viele aus bestimmten Beobachtungen abgeleitete Hypothesen bedürfen noch der definitiven Klärung [10].

Die aplastische Anämie kann gemeinsam mit hämatologischen Krankheiten, die durch die Proliferation bestimmter Zellklone charakterisiert sind wie beispielsweise die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) oder das myelodysplastische Syndrom (MDS), in Erscheinung treten oder sich im Verlauf zu diesen Erkrankungen hin entwickeln. Inwieweit hier eine Erkrankung die andere bedingt oder auch bestimmte Behandlungsformen der aplastischen Anämie (immunsuppressive Therapie, siehe Abschnitt 1.5) den Übergang zu diesen klonalen Erkrankungen begünstigen, wird gegenwärtig kontrovers diskutiert [1].

Die erworbene schwere und sehr schwere aplastische Anämie ist differentialdiagnostisch von den erblichen mit einer Insuffizienz des Knochenmarks einhergehenden Krankheiten zu unterscheiden (zum Beispiel Fanconi-Anämie, Dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond-Syndrom) [7]. Diese Krankheiten haben eine andere Ätiopathogenese und sind häufig im Sinne eines Syndroms mit anderen körperlichen Veränderungen assoziiert.

1.3 Diagnose

Die Verdachtsdiagnose einer erworbenen schweren aplastischen Anämie wird im peripheren Blut anhand des Blutbildes und des Differentialblutbildes gestellt [3,11]. Die Sicherung der Diagnose und insbesondere die Abgrenzung zu anderen Krankheiten, die mit Panzytopenie einhergehen, erfolgt durch eine Knochenmarksbiopsie.

Die Klassifizierung in die sehr schwere (VSAA), schwere (SAA) und moderate (MAA) Form der erworbenen aplastischen Anämie richtet sich nach den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien für das Ausmaß der Panzytopenie im peripheren Blut [12-14].

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien der erworbenen aplastischen Anämie

Kriterium	VSAA	SAA	MAA ^(a)
Polymorphkernige neutrophile Leukozyten	< 0,2 G/L	< 0,5 G/L	< 1,0 G/L
Thrombozyten	< 20 G/L	< 20 G/L	< 50 G/L
Retikulozyten	< 20 G/L	< 20 G/L	< 60 G/L

a: Die moderate Form (MAA) ist laut Auftrag nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts.

Für die Diagnosestellung der SAA und MAA müssen 2 der 3 genannten Kriterien (Tabelle 2) zusätzlich zum Befund eines hypozellulären Knochenmarks (Reduktion um mindestens 50 %) erfüllt sein. Für die VSAA gilt im Unterschied zur SAA, dass die Anzahl der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten (Granulozyten) unter 0,2 G/L liegen muss [15].

1.4 Therapie

1.4.1 Supportive Therapie

Die Substitution von Blutbestandteilen, die Infektionsprophylaxe und die Behandlung bei vermuteter oder nachgewiesener Infektion stellen symptomatische lebenserhaltende Maßnahmen bei der Versorgung von Patienten mit erworbener SAA und VSAA dar [16,17]. Die fehlenden Blutzellen werden durch Transfusion von in der Regel Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, gelegentlich auch von Granulozyten ersetzt. Diese Therapie kann immer dann notwendig sein, wenn die niedrige Zellzahl zu starke Symptome verursacht und lebensbedrohend ist. Die langfristige Substitution mit Blutbestandteilen kann allerdings zu Sensibilisierungen des Immunsystems führen, die sich negativ auf die Erfolgsaussichten einer späteren Transplantation auswirken können [18].

1.4.2 Immunsuppressive Therapie

Patienten, für die aus verschiedenen Gründen eine Stammzelltransplantation (siehe nachfolgender Abschnitt) nicht vorgesehen oder möglich ist, können mit Medikamenten behandelt werden, die die gegen die Stammzellen gerichteten Immunreaktionen unterdrücken sollen. Zumeist erfolgt eine Kombinationsbehandlung aus Antithymozytenglobulin (ATG), das kurzfristig über mehrere hintereinander folgende Tage verabreicht wird, und der längerfristigen Gabe (mindestens 16 Wochen) von Cyclosporin A (CsA) [14]. Die nicht unterbrochene Behandlungsdauer mit CsA kann mehrere Jahren betragen, frühzeitiges Absetzen einen Rückfall provozieren. Kortikosteroide werden zur Prävention einer Serumkrankheit begleitend zum ATG und anschließend ausschleichend eingesetzt.

Das Regime aus ATG und CsA stellt die immunsuppressive Therapie (IS) im engeren Sinne dar. Daneben kommen entweder zusätzlich oder alternativ, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil, ein Proliferationshemmer von B- und T-Lymphozyten, und Campath, ein gegen das CD52-Antigen gerichteter monoklonaler Antikörper, zum Einsatz. Deren jeweiliger Stellenwert ist allerdings gegenwärtig umstritten beziehungsweise als experimentell anzusehen [10,11], gegebenenfalls stellen sie eine Option bei Nichtansprechen auf ATG und CsA dar. In ihrer Wertigkeit ebenfalls unklar ist die zusätzliche Gabe des Granulozytenkolonie stimulierenden Faktors (G-CSF) [10,11]. ATG wird von Pferden oder Kaninchen gewonnen, gegebenenfalls kann bei Nichtansprechen ein Präparat der jeweiligen anderen Quelle eingesetzt werden.

Die immunsuppressive Therapie ist in aller Regel weniger eine kurative als vielmehr eine symptomatische Behandlungsoption, die auf eine Reduktion der Anzahl zerstörter Zellen zielt. Die Ansprechraten für die Kombination aus ATG und CsA werden in aktuellen Übersichten mit 60 % bis 80 % angegeben [1,10]. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass in der Literatur unterschiedliche Definitionen für ein (komplettes beziehungsweise partielles) Ansprechen zu finden sind [14,19-21]. Weiterhin muss bei entsprechenden Schätzungen der Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn, zu dem das Ansprechen beziehungsweise das Nichtansprechen (no response; refraktäre SAA) untersucht wurde, beachtet werden. Dieser Zeitpunkt variiert ebenfalls in der Literatur und reicht von 2,5 bis maximal 12 Monate [19,20,22-24]. Patienten, die (initial) nicht ansprechen, haben ein deutlich ungünstigeres Outcome [19,25]. Es besteht allerdings die Möglichkeit eines oder mehrerer weiterer Behandlungsversuche, unter anderen mit Variationen der Erst- (beziehungsweise nachfolgenden) IS, die ihrerseits wieder Erfolg versprechend sein können [18,26-28].

Etwa 30 % bis 40 % der Patienten erleiden ein Wiederauftreten beziehungsweise einen Rückfall (Relapse) der Krankheit nach initialem Ansprechen, wobei jedoch auch hier die Kriterien nicht einheitlich sind. Ein Relapse ist nicht zwangsläufig mit einer schlechten Prognose verbunden, und die Chancen auf ein erneutes Ansprechen werden als gut beschrieben [10,18,26-28].

1.4.3 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation, also die Infusion von gesunden Stammzellen eines anderen Individuums in die Blutbahn des Patienten, kann durch die Produktion von peripheren Blutzellen durch die fremden Vorläuferzellen zu einer Heilung der Krankheit führen. Der ideale Spender für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) ist ein HLA-angepasster verwandter Spender (Matched Related Donor, MRD), der jedoch lediglich etwa 30 % der Patienten mit schwerer aplastischer Anämie zur Verfügung steht [1,29]. In der Regel sind dies HLA-angepasste Geschwisterspender (Matched Sibling Donor, MSD). Für etwa 70 % der Patienten verbleibt neben einer Behandlung mit IS die Transplantation von Stammzellen HLA-angepasster nichtverwandter Spender (Matched Unrelated Donor, MUD) oder HLA-nichtangepasster verwandter (Mismatched Related Donor, MMRD) oder nichtverwandter Spender (Mismatched Unrelated Donor, MMUD) als Alternative.

Voraussetzung für eine Stammzelltransplantation ist die so genannte Konditionierung, bei der die körpereigene Immunabwehr durch eine hochdosierte Chemo- und/oder Strahlentherapie (bei der SAA je nach Stammzellquelle) hochgradig unterdrückt wird, um ein Anwachsen (Engraftment) des Transplantats zu ermöglichen beziehungsweise eine (frühe) Abstoßung zu vermeiden. Für die MRD sowie für die MUD bei Kindern und Jugendlichen mit SAA wird eine Strahlentherapie zur Konditionierung allerdings nicht mehr empfohlen [11]. Die immunsuppressive Therapie wird für mindestens 1 Jahr fortgeführt, um eine späte Abstoßung und das Auftreten einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GVHD) zu verhindern.

Quellen für hämatopoetische Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen können prinzipiell aus 3 Quellen gewonnen werden: aus Knochenmark (Bone Marrow, BM), aus peripherem Blut (Peripheral Blood Stem Cells, PBSC) und aus Nabelschnurblut (Cord Blood Stem Cells, CBSC). Während früher ausschließlich Stammzellen aus Knochenmark transplantiert wurden, kommen zunehmend auch aus peripherem Blut gewonnene Stammzellen zum Einsatz [30]. Diese sind gemäß einer aktuellen Meta-Analyse (ohne spezifischen Fokus auf die aplastische Anämie) zwar einerseits mit einem schnelleren Anwachsen assoziiert, andererseits jedoch mit einer erhöhten Rate von chronischer GVHD [31]. Die Behandlung mit aus Nabelschnurblut gewonnenen Stammzellen kann gegebenenfalls auch eine Behandlungsoption darstellen. Allerdings sind die Einsatzmöglichkeiten aufgrund der geringen Zahl von Stammzellen, die in einer Nabelschnurblutspende enthalten sind, begrenzt und es liegen damit bisher nur wenige Erfahrungen vor [10]; vor allem fehlen Langzeitergebnisse dieser Option [32].

HLA-Typisierung

Der Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) umfasst die Gene der humanen Leukozytenantigene (Human Leukocyte Antigen, HLA), die die Eigenschaften und damit die Verträglichkeit von Transplantationsgeweben bestimmen. Transplantationsrelevante Gene sind prinzipiell HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP [33]. Ideal ist eine vollständige Übereinstimmung der analysierten DNA-Sequenzen. Die fehlende Übereinstimmung der HLA-Allele ist mit einem erhöhten Risiko einer Transplantatabstoßung und Entwicklung einer GVHD sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert. Ob eine Abweichung (mismatch) in der genetischen Sequenz gegebenenfalls tolerabel ist, hängt von verschiedenen Faktoren ab.

Früher wurden anhand serologischer Methoden die HLA-Antigene mit deutlich geringerer Auflösung untersucht (Phänotyp). Hierbei können Abweichungen unerkannt bleiben, die erst mittels hochauflösender molekulargenetischer Methoden manifest werden (Genotyp). Zurzeit werden nicht immer alle 6 oben genannten Genorte untersucht; dies betrifft HLA-DQ und noch mehr HLA-DP. Das National Marrow Donor Program (NMDP) hat beispielsweise für die Suche nach nichtverwandten Spendern eine hochauflösende (molekulargenetisch untersuchte) Übereinstimmung der Regionen HLA-A, HLA-B, HLA-C und HLA-DRB1 empfohlen [34].

Für die Beschreibung verschiedener Ausprägungen der HLA-Anpassung und der möglichen verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Spender und Empfänger werden in der Literatur folgende Bezeichnungen verwendet, allerdings nicht immer einheitlich (siehe auch Abbildung 1): "Related" bedeutet, dass Spender und Empfänger familiär verwandt sind. "Unrelated" bedeutet, dass keine familiären Beziehungen bestehen. Eltern haben in der Regel nur 1 von 2 Allelen angepasst, was als "haploidentisch" bezeichnet wird. Eine HLA-Übereinstimmung liegt in diesem Fall nicht vor. Eineiige Zwillinge werden als "syngene" Spender von den allogenen Spendern differenziert. "Sibling" bedeutet, dass der Spender eine Schwester oder ein Bruder des Empfängers ist. Zwischen 2 Geschwistern kann eine hochgradige HLA-Angepasstheit bestehen, je nachdem, welche HLA-Regionen mit welcher Methode untersucht werden. "Related" schließt also "Sibling" ein und wird häufig auch benutzt, um – als Überbegriff – die Transplantation zwischen 2 Geschwistern zu beschreiben. Definitionsgemäß wären auch der Cousin oder die Cousine in diesen Begriff eingeordnet, es ist jedoch weniger wahrscheinlich, in dieser Verwandtengruppe HLA-Anpassung zu identifizieren, als bei den Geschwistern. "Matched" soll Angepasstheit, Verträglichkeit, Kompatibilität beziehungsweise Übereinstimmung, bezogen auf die – untersuchten – HLA-Regionen, bedeuten. Mit dem Begriff "mismatched" wird die Abweichung der Eigenschaften einer oder mehrerer HLA-Regionen zwischen Spender und Empfänger bezeichnet.

"Alternative" wird verwendet, um Spender zusammenzufassen, die sowohl nicht HLA-angepasst als auch nichtverwandt sind. In neuerer Zeit wurde mit Hilfe der hochauflösenden

HLA-Typisierung jedoch eine differenzierte Betrachtung ermöglicht, die eine pauschale Auswertung in der Gruppe "alternative" nicht mehr gerechtfertigt erscheinen lässt. Darüber hinaus scheint die Bedeutung der HLA-Anpassung tendenziell deutlicher hervorzutreten als das verwandtschaftliche Verhältnis [35,36]. Teilweise werden auch HLA-angepasste verwandte Spender, die nicht Geschwister sind, unter "alternative" subsummiert [37].

Kurzgefasste Definitionen für Spenderkategorien wurden aktuell von Ljungman et al. formuliert [23]: Danach ist ein HLA-identischer Geschwisterspender ("HLA-identical sibling donor") sowohl genotypisch als auch phänotypisch mit dem Empfänger identisch. Ein gut angepasster nichtverwandter Spender ("well-matched unrelated donor") stimmt in 9 von 10 oder in 10 von 10 Allelen auf der Basis hochauflösender Typisierung mit dem Empfänger überein. Ein nichtangepasster nichtverwandter Spender ("mismatched unrelated donor") stimmt für 6 bis 8 von 10 Allelen (ebenfalls auf der Basis hochauflösender Typisierung) mit dem Empfänger überein.

Die oft benutzte Bezeichnung "identisch" kann nicht ganz präzise verwendet werden, da je nach Untersucher nicht immer alle 12 Allele der 6 oben genannten Genorte untersucht werden. Darüber hinaus gibt es weitere HLA-Merkmale, in denen sich Spender und Empfänger unterscheiden können. Die Bezeichnung "kompatibel" erscheint in diesem Zusammenhang exakter, trägt jedoch – bei großzügiger Auslegung – eine Wertung über einen Zustand mit sich, der sich in der Zukunft nach der Transplantation erst noch zeigen muss. Die Ausdrücke "angepasst" versus "nichtangepasst" werden als für die Beschreibung der untersuchten HLA-Übereinstimmung beziehungsweise HLA-Nichtübereinstimmung neutralere Bezeichnungen angesehen und daher im vorliegenden Bericht vorzugsweise benutzt.

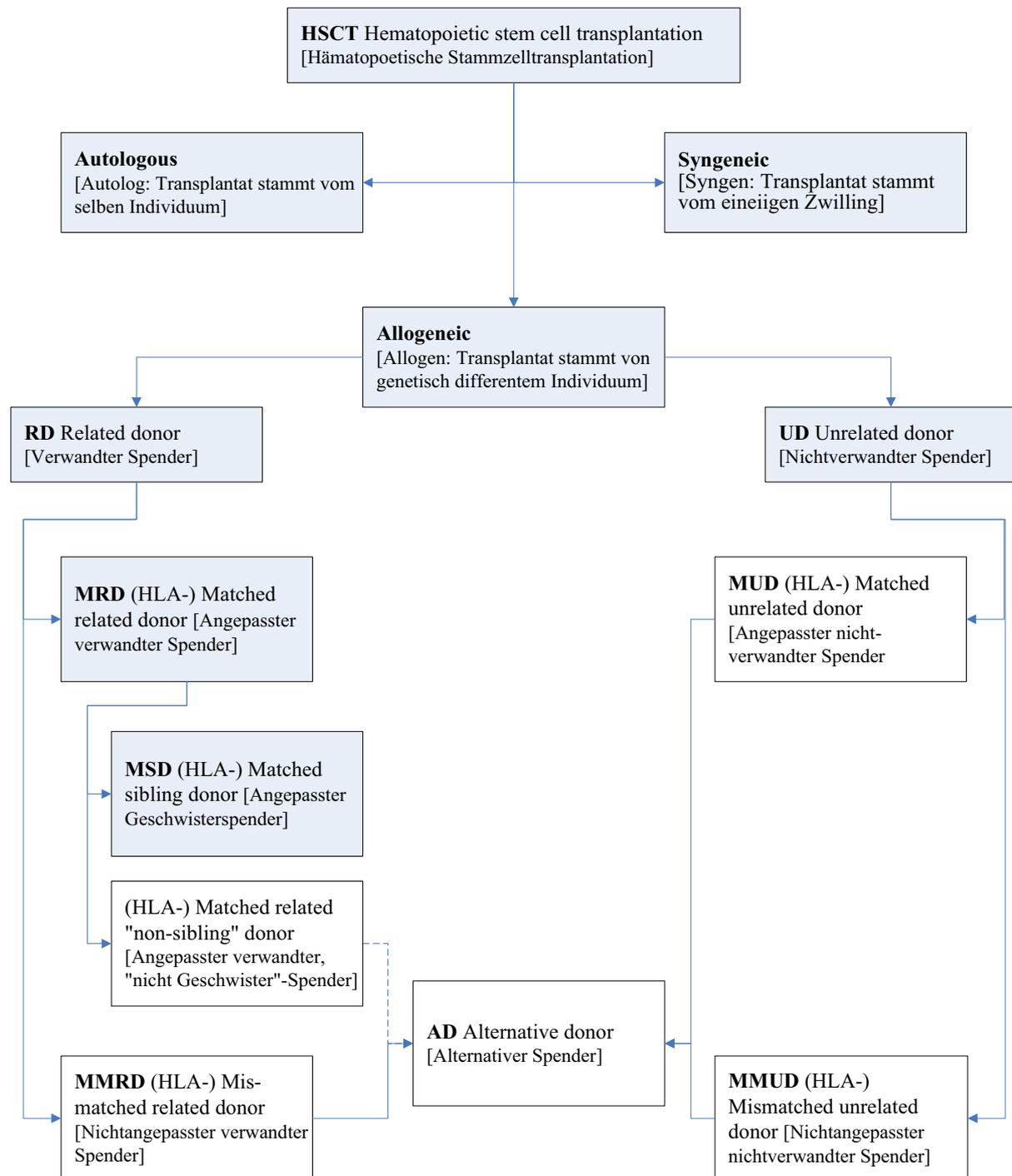


Abbildung 1: In der Literatur verwendete Begriffe für HLA-Anpassung und Spender-Empfänger-Beziehungen

1.4.4 Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen

Langfristige Komplikationen beziehungsweise unerwünschte Begleiterscheinungen ergeben sich bei der IS neben den unmittelbaren Nebenwirkungen der eingesetzten Immunsuppressiva daraus, dass die Erkrankung durch diese Therapie allein bei den meisten Patienten nicht geheilt werden kann und gegebenenfalls ein Leben lang behandelt werden muss. Auch bei einem Ansprechen auf die Therapie erreichen nicht alle Patienten normale Werte der korpuskulären Bestandteile des Blutes, so dass sie – auch ohne Transfusionspflichtigkeit – durch entsprechende Symptome beeinträchtigt bleiben. Ein weiteres schwerwiegendes Problem besteht in der Entwicklung von lebensbedrohenden klonalen beziehungsweise malignen Folgekrankheiten bei einem nicht geringen Anteil der Patienten [20]. Der Zusammenhang zwischen Grunderkrankung, klonalen Folgekrankheiten und den bei der IS eingesetzten Medikamenten wird jedoch gegenwärtig kontrovers diskutiert [1].

Wesentliche Komplikationen der Stammzelltransplantation stellen die unmittelbar transplantationsassoziierte Mortalität und die GVHD dar, bei der sich die Spenderzellen gegen den Empfängerorganismus richten. Die akute GVHD ist die Folge der Aktivierung von T-Zellen des Spenders durch Antigene des Empfängers und betrifft hauptsächlich Haut, Gastrointestinaltrakt und Leber. Sie tritt per definitionem innerhalb der ersten 100 Tage auf, während später auftretende Symptome als chronische GVHD bezeichnet werden [38]. 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. Beide Formen können tödlich verlaufen [38,39]. Die chronische GVHD kann sich in verschiedenen Organsystemen mit entsprechenden funktionellen Einbußen und Einschränkungen der Lebensqualität manifestieren. Häufig sind die Haut, der Mund-Rachen-Bereich, die Leber (zumeist asymptomatisch), der Gastrointestinaltrakt und die Augen, seltener die Lunge betroffen [40]. Als Langzeitkomplikation nach einer Stammzelltransplantation muss – wie unter einer IS – auch das Auftreten von Malignomen beziehungsweise Sekundärneoplasien beachtet werden [41].

1.4.5 Behandlungsempfehlungen

In den Leitlinien nationaler und internationaler Experten gibt es klare Empfehlungen zum Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender. So gilt die MRD-HSCT als Therapie der ersten Wahl vor der IS für Patienten unterhalb einer allerdings in der Literatur unterschiedlich definierten Altersgrenze [11,13,14,23].

Angaben zum Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender sind weniger eindeutig. Sie gilt als eine Therapie, die mit einem deutlich erhöhten Risiko verbunden ist, und wurde in der Vergangenheit häufig als (nahezu) letzte Wahl nach Ausschöp-

fung sämtlicher Therapiealternativen in Erwägung gezogen. Aus dem zunehmenden Verständnis für die Bedeutung der HLA-Antigen-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger im Hinblick auf die Prognose [35,36] und der Möglichkeit, mittels hochauflösender HLA-Typisierung präziser die HLA-Antigen-Übereinstimmung beschreiben zu können, hat sich die klinisch-praktische Frage entwickelt, ob die (M)UD-HSCT nicht nur eine "sequenzielle" Therapieoption darstellt, sondern insbesondere bei "guter" Übereinstimmung ("well matched", siehe vorheriger Abschnitt) auch alternativ zur IS als Zweitlinientherapie nach (ein- oder mehrmalig) erfolgloser IS, bei jungen Patienten möglicherweise gar auch als Erstlinientherapie, eingesetzt werden kann. In den aktuellen Empfehlungen der European Group for Bone and Marrow Transplantation (EBMT) wird die (well) MUD-HSCT für Kinder bereits als "standard of care" eingestuft, ebenso für Erwachsene nach Relapse (unter IS) beziehungsweise (IS-)refraktärer SAA [23]. Wann von einer (IS-)refraktären SAA auszugehen ist, wird allerdings offengelassen. In der Nomenklatur der EBMT bedeutet "standard of care", dass Ergebnisse nach Transplantation gleichwertig oder besser seien als solche unter einer anderen (Nichttransplantations-)Alternative.

1.5 Prognose

Prognosedaten sind je nach Studie und kalendarischem Erhebungszeitraum variabel und von vielen verschiedenen Faktoren abhängig. So wird berichtet, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht nur von der Therapieform, dem HLA-Status und dem Response auf die Therapie, sondern auch deutlich vom Alter der Patienten, der Anzahl vorausgegangener Transfusionen von Blutprodukten und dem seit der Diagnosestellung vergangenen Zeitraum abhängig ist.

Während nach rein supportiver Therapie nur wenige Patienten 5 Jahre nach Diagnosestellung überleben, wird die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter einer immunsuppressiven Therapie heutzutage auf 70 % bis 90 % geschätzt [9,17,20,32]. Schätzungen für die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit belaufen sich auf 50 % bis 60 %, für die 15-Jahres-Überlebensrate auf etwa 50 % [42]. Dieser Abfall gegenüber den 5-Jahres-Angaben ist möglicherweise auf die Entwicklung von lebensbedrohenden klonalen beziehungsweise malignen Folgekrankheiten zurückzuführen, deren kumulative Häufigkeit auf 15 % bis 25 % angenommen wird [20,43].

Bei Patienten mit einer Transplantation von Stammzellen HLA-angepasster verwandter Spender zeigten sich in der Mehrzahl der vergleichenden Studien höhere langfristige Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich zu Patienten unter einer IS [22,37,42,44-50]. Dabei sind die Überlebensraten unter beiden Therapieformen in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen, was unter anderen auf Verbesserungen bei den supportiven Maßnahmen zurückgeführt wird [37,44]. Für die IS wird jedoch von manchen Autoren eine gewisse Stagnation in der Prognoseverbesserung konstatiert [42,51]. Der Vorteil der Transplantation wird mit zuneh-

mendem (medianem) Alter geringer beziehungsweise verschwindet ganz [22,37,46], was sich in den Empfehlungen als Zurückhaltung gegenüber dem Einsatz der Transplantation bei älteren Patienten niederschlägt.

Diese (vergleichenden) Daten sind allerdings mit Zurückhaltung zu interpretieren, da sie in keinem Fall einer tatsächlich randomisierten Studie entstammen. Vielmehr erfolgte die Zuteilung anhand der Spenderverfügbarkeit (siehe Abschnitt 4.1.4), und das auch nur teilweise, da häufig für ältere Patienten vornehmlich keine Transplantation vorgesehen war [42,46,47]. In vielen Studien waren die Patienten unter immunsuppressiver Therapie deutlich älter [37,42,46,47], und insbesondere in älteren Studien entspricht das Verhältnis von transplantierten zu nichttransplantierten Patienten nicht dem zu erwartenden von etwa 0,3:0,7, was zumindest zum Teil auf die exklusive Durchführung der Transplantation bei jüngeren Patienten zurückgeführt werden könnte [51,52]. Solange keine altersadjustierten Daten berichtet werden, ist die Interpretation erschwert. Weiterhin ist zumeist nichts über die Patienten zu erfahren, für die ein passender Spender zur Verfügung gestanden hätte, die aber dennoch nicht transplantiert wurden (Unmöglichkeit einer Intention-to-treat-Analyse [53,54]). Schließlich wird häufig in diesem Zusammenhang das Wartezeitproblem nicht (adäquat) beachtet, das heißt der selektive Ausschluss von Patienten, die vor geplantem oder möglichem Therapiebeginn verstorben sind oder ein andersartiges Ereignis erlitten haben, das die vorgesehene Therapie undurchführbar werden lässt. Solche Wartezeiteffekte können in Regressionsanalysen mit Hilfe einer Modellierung der Wartezeit als zeitabhängigem Kofaktor adäquat berücksichtigt werden [55,56].

2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG

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

3 PROJEKTABLAUF

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung am 15.03.2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur im Hinblick auf Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation zu beauftragen. Diese Bewertung sollte gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Subgruppen und bei den im Grunde liegenden Antrag genannten Indikationen durchgeführt werden.

Dem Auftrag lag ein Antrag an den G-BA gemäß § 91 Abs. 7 SGB V zur Beratung der Stammzelltransplantation gemäß § 137c SGB V vom 29.04.2004 zu Grunde. Die Priorisierung der Indikation "Schwere und sehr schwere aplastische Anämie" erfolgte schriftlich am 20.09.2005, die Auftragskonkretisierung am 26.09.2005. Es sollten die Ergebnisse von Studien beschrieben werden, in denen die allogene Transplantation von Stammzellen nichtverwandter Spender mit der immunsuppressiven Therapie verglichen wird.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Um in die Definition der patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung auch die Sicht von Patienten mit einzubeziehen, wurden Vertreter des Aplastische Anämie e. V. konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version vom 23.12.2005 wurde am 30.12.2005 im Internet veröffentlicht. Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde in der Version vom 24.07.2006 am 26.07.2006 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 06.09.2006 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Substantielle Stellungnahmen wurden dann hinsichtlich ihrer Relevanz für den Bericht bewertet und entsprechend bei der Erstellung des Abschlussberichtes berücksichtigt. Eine wissenschaftliche Erörterung fand nicht statt, da sich aus den Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Der vorliegende Abschlussbericht wird 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Unter anderen durch die Stellungnahmen ergaben sich im Abschlussbericht folgende inhaltlichen Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- ausführlichere Darstellung der Problematik im Hintergrund
- Recherche nach Studien zur Fremdspendertransplantation ohne Vergleich mit IS, da keine entsprechend vergleichenden Studien identifiziert wurden
- Durchführung einer Nachrecherche für den Zeitraum vom 21.04.2006 bis zum 08.02.2007; dabei wurde die Volltextpublikation eines im Vorbericht als potenziell relevant eingestuften Abstracts identifiziert und es wurde deutlich, dass diese Arbeit nicht die Einschlusskriterien für den vorliegenden Bericht erfüllt.

4 METHODEN

Die Methoden zur Erstellung des Berichts wurden im Berichtsplan vom 23.12.2005 vorab festgelegt. Sofern sich im Verlauf der Berichterstellung diesbezüglich Änderungen ergeben haben, sind diese in Abschnitt 4.5 dargestellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung geführt haben (Ausschlusskriterien). Beim Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung waren weitere Kriterien zu beachten (siehe Abschnitt 4.3.2).

4.1.1 Population

Es sollten Studien eingeschlossen werden, in denen Patienten mit schwerer (SAA) und sehr schwerer aplastischer Anämie (VSAA) untersucht wurden. Eingeschlossen werden sollten sowohl Studien mit Kindern und Jugendlichen als auch erwachsenen Patienten, bei denen der Anteil der Patienten mit SAA beziehungsweise VSAA mindestens 80 % beträgt oder Subgruppenanalysen für Patienten mit SAA beziehungsweise VSAA durchgeführt wurden. Weitere Einschränkungen hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten wurden nicht gemacht.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention stellte die allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender dar. Als Vergleichsintervention wurde die immunsuppressive Therapie betrachtet.

4.1.3 Zielgrößen

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

- Überlebenszeit (Gesamtüberleben)
- krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt
- Auftreten von Sekundärneoplasien
- therapiebedingte Komplikationen
 - transplantationsassoziierte Mortalität

- schwere (zum Beispiel zu einer bleibenden Behinderung führende), lebensbedrohliche oder tödliche akute GVHD (Grad III-IV) oder extensive chronische GVHD
 - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
 - gegebenenfalls weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu allen oben genannten Therapiezielen sollten die eingeschlossenen Studien nach quantifizierbaren Angaben jeglicher Art zum jeweiligen Therapieziel untersucht werden.

4.1.4 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 [57]. In vergleichenden Studien zur allogenen Stammzelltransplantation werden Patienten aus logistisch-ethischen Gründen in der Regel auf Basis der Spenderverfügbarkeit den Gruppen zugeordnet (so genannte "genetische Randomisierung") [54]. Aufgrund der Seltenheit der schweren aplastischen Anämie wurde davon ausgegangen, dass wenige beziehungsweise gar keine RCTs vorliegen. Für den zu erstellenden Bericht konnten daher neben RCTs weitere Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen:

- Kontrollierte klinische Studien mit einer "genetischen Randomisierung" (Zuteilung in die Behandlungsgruppen zum Beispiel auf Basis der Spenderverfügbarkeit)
- Prospektiv geplante kontrollierte klinische Studien mit einer "Quasirandomisierung" (zum Beispiel offene alternierende Zuteilungsverfahren)
- Prospektiv geplante kontrollierte klinische Studien mit zeitlich parallelen Kontrollen
- Prospektiv geplante Studien mit historischen Kontrollen, soweit sich diese auf Daten des Patientenkollektivs derselben Studiengruppe beziehen
- Retrospektive Studien mit einer Kontrollgruppe

Lagen Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und/oder Qualität für den in Abschnitt 4.1.2 aufgeführten Vergleich nicht vor, sollten Studien niedriger Evidenzstufe innerhalb der oben genannten Studientypen in die Bewertung einbezogen werden.

Das Einbeziehen von unkontrollierten Studien wurde primär nicht erwogen, da aufgrund der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Daten zum Verlauf der Erkrankung unter einer immunsuppressiven Therapie nicht mit einem so genannten "dramatischen" Effekt auf die in Abschnitt 4.1.3 aufgeführten Zielgrößen durch die Stammzelltransplantation zu rechnen war.

Um allerdings ergänzend den Einsatz der Fremdspendertransplantation nach einer erfolglosen IS (so wie in der jeweiligen Studie definiert) und deren Ergebnisse beschreiben zu können, wurde auch nach Studien ohne Vergleich mit IS recherchiert.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Vergleichende Studien sollten nur dann eingeschlossen werden, wenn Ersttherapie mit Ersttherapie und Zweittherapie mit Zweittherapie verglichen wurde. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um eine Vergleichbarkeit der Prüfgruppe mit der Kontrollgruppe zu bewahren.

Zudem sollten Studien nur dann Berücksichtigung finden, wenn die Ergebnisse nichtverwandter Spender getrennt von den Ergebnissen verwandter Spender dargestellt wurden. Lediglich die Erwähnung von nichtverwandten Spendern war nicht ausreichend.

Für die ergänzende Darstellung von Studien zum Einsatz der Fremdspendertransplantation nach einer erfolglosen IS sollten mindestens 10 Patienten beschrieben sein. Die Festlegung auf eine solche Mindestzahl erschien gerechtfertigt, da in der Vergangenheit eine nicht geringe Anzahl größerer Serien publiziert wurde.

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung sollten zusammenfassend Studien einbezogen werden, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien (Tabelle 3) und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien (Tabelle 4) erfüllten.

Tabelle 3: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit (sehr) schwerer aplastischer Anämie
E2	Prüfintervention: Allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender
E3	Vergleichsintervention: Immunsuppressive Therapie oder Beschreibung von mindestens 10 Patienten gemäß E2 nach erfolgloser Vorbehandlung mit IS (gemäß Studiendefinition)
E4	Zielgrößen gemäß Abschnitt 4.1.3
E5	Studien wie in Abschnitt 4.1.4 definiert
E6	Studien wie in Abschnitt 4.1.5 definiert

Tabelle 4: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien	
A1	Studien mit einem Anteil Patienten mit (sehr) schwerer aplastischer Anämie < 80%, wenn keine Subgruppenanalyse für diese Patientengruppe durchgeführt wurde
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	keine Volltextpublikation ^(a) verfügbar

a: Als Volltextpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [58] und im Falle nichtrandomisierter Studien vergleichbaren Standards [59] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, vollständig publizierte und nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer allogenen Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender bei der schweren und sehr schweren aplastischen Anämie wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

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

- bibliographische Datenbanken (MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE)
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische und narrative Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen)

Die Primärrecherche erfolgte am 21.04.2006, eine Nachrecherche am 08.02.2006. In den bibliographischen Datenbanken wurde auch nach relevanten Sekundärpublikationen gesucht.

Die exakten Recherchestrategien sind in Anhang A hinterlegt. Sie wurden für jede einzelne Datenbank modifiziert, um den spezifischen Unterschieden der Literaturdatenbanken insbesondere hinsichtlich der Verwendung von Schlagwörtern gerecht zu werden.

Das Ergebnis der systematischen Suche in elektronischen Datenbanken wurde um Referenzen ergänzt, die vom G-BA mit der Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet wurden. Diese stammen aus den Literaturverzeichnissen von Stellungnahmen interessierter Fachkreise zu einem durch den G-BA bereitgestellten Fragenkatalog gemäß der Bekanntmachung vom 17.08.2004.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

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

- Suche in online zugänglichen Studienregistern
 - ClinicalTrials.gov; National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. <http://clinicaltrials.gov/ct>,
 - National Research Register; Department of Health, London, UK. <http://www.nrr.nhs.uk/>,
 - Current Controlled Trials Ltd; London, UK. <http://www.controlled-trials.com/>.
- Suche bei Institutionen, die Evidenzberichte zu allen medizinischen Themen herausgeben. Als Orientierung diente eine intern erstellte Adressenliste, die auf einer Leitlinie zur Recherche im Internet [60] basiert.
- Suche bei Institutionen, die spezifisch mit der Stammzelltherapie oder ihrer Erforschung beschäftigt sind, und bei Studiengruppen zur Stammzelltransplantation
- Suche in den Referenzen von relevanten Übersichtsarbeiten und Studien
- Suche in Abstractbänden relevanter Kongresse
 - Jahrestreffen 2003, 2004 und 2005: ASH American Society of Hematology; Washington, DC, USA. <http://www.hematology.org/>,
 - Jahrestreffen 2004, 2005, 2006: EBMT European Group for Bone and Marrow Transplantation; London, UK. <http://www.ebmt.org/>.

Sofern ein Hinweis auf die Durchführung von potenziell relevanten Studien vorlag, wurde den schriftlichen Anfragen an die Autoren eine standardisierte Tabelle beigefügt, die als Muster für die Übermittlung der vom IQWiG gewünschten Informationen dienen sollte.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Erster Auswahlschritt

Im ersten Auswahlschritt (1. Screening) bestimmten 2 Gutachter unabhängig voneinander anhand des Titels und des Abstracts (soweit vorhanden), welche der Publikationen nach den in Abschnitt 4.1.6 dokumentierten Ein- und Ausschlusskriterien sicher als "nicht relevant" ausgeschlossen werden konnten. Lag diesbezüglich keine Übereinstimmung zwischen den Gutachtern vor, wurde die Publikation als "potenziell relevant" eingestuft und im Volltext beschafft. Im gleichen Arbeitsschritt wurden Publikationen gekennzeichnet, die auf eine systematische Übersicht hindeuteten. Für die Einstufung als "systematisch" musste die der Übersicht zu Grunde liegende Literatur nach vordefinierten Selektionskriterien mit einer systematischen Suchstrategie ausgewählt worden sein.

Zweiter Auswahlschritt

Im zweiten Auswahlschritt (2. Screening) wurden die Referenzen von 2 Gutachtern unabhängig voneinander im Volltext gesichtet, um zu entscheiden, welche Publikationen unter Verwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien als "sicher relevant" eingeordnet werden konnten. In allen Zweifelsfällen wurde eine Konsentscheidung herbeigeführt. Die Ausschlussgründe im Rahmen des zweiten Screenings sind in Anhang B dokumentiert. (In dieser Dokumentation wird auch im Falle mehrerer zutreffender Ausschlussgründe nur einer benannt, der in der Regel dem schwerwiegendsten entspricht.)

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

In den Publikationen zu 2 potenziell relevanten Studien [61,62] fehlten die Angaben, ob es sich um verwandte oder nichtverwandte Spender handelte. Die Autoren dieser Studien wurden mittels Anschreiben postalisch und per E-Mail um ergänzende Daten gebeten.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich unter anderen auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.3 Informationsbewertung

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

Die Bewertung sollte in 3 Schritten erfolgen:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (zum Beispiel Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)

4.3.1 Datenextraktion

Die inhaltlichen und biometrischen Details der eingeschlossenen Studien sollten von je 1 Bewerter separat in standardisierte, dem Projektauftrag angepasste Dokumentationsbögen eingetragen werden.

Diese Daten sollten von einem zweiten Bewerter auf inhaltliche Richtigkeit überprüft und mit der Originalpublikation verglichen werden. Nach Datenextraktion und methodischer Einordnung der Studien war vorgesehen, die fertig gestellten Dokumentationen 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 vorzulegen.

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

4.3.2 Studien- und Publikationsqualität

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

- Randomisierungsprozess und Verdeckung (Concealment) der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten, der behandelnden Ärzte und der Befunderheber
- vollständige Beschreibung von eventuell aus der Studie ausgeschlossenen Patienten und Berücksichtigung des Intention-to-treat-Prinzips
- Vergleichbarkeit der Gruppen, insbesondere bei nichtrandomisierten Studien
- adäquate Berücksichtigung des Problems "konkurrierender Risiken"

Unter Berücksichtigung dieser und weiterer Aspekte sollte das Ergebnis der Bewertung der Studien- und Publikationsqualität folgendermaßen global klassifiziert werden:

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

Bemerkungen zu einzelnen Qualitätskriterien

Gruppenzuteilung

Es sollte gewährleistet sein, dass in Vergleichsstudien zur Stammzelltransplantation im Vergleich zur immunsuppressiven Behandlung die Zuordnung der Patienten in die jeweiligen Studienarme unabhängig von bekannten und unbekanntem Risikofaktoren erfolgt. Idealerweise erfolgt dies durch eine randomisierte verblindete Zuteilung im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie [56,57]. Bei einer Zuteilung auf Basis der Spenderverfügbarkeit sind

Informationen darüber wichtig, ob für alle Patienten eine Gewebetypisierung und eine Spendersuche durchgeführt wurden [53].

Vergleichbarkeit der Gruppen

Wichtig für die Einschätzung der Wirksamkeit sind auch Ereignisse im Vorfeld der eigentlichen Stammzelltransplantation beziehungsweise die klinische Vergleichbarkeit der Gruppen. Dies gilt sowohl in Hinsicht auf das Alter, das Geschlecht und prognostische Faktoren als auch für die bis dahin erhaltene Therapie. Wird die Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender bei Patienten durchgeführt, bei denen (wiederholt) die immunsuppressive Therapie versagt hat (Zweittherapie), kann dies aufgrund der klinischen Unvergleichbarkeit nicht mit Ergebnissen von Patienten verglichen werden, die erstmalig immunsuppressiv behandelt werden (Ersttherapie).

Qualität der Berichterstattung

Ein weiteres Qualitätskriterium stellt die Berichterstattung dar. Daten zur Grundcharakterisierung oder zur Therapieentscheidung der Patienten der Prüf- oder Kontrollintervention sind nötig, um die klinische Vergleichbarkeit überprüfen zu können (siehe oben). Werden in der Publikation weitere Therapieformen betrachtet, sollten die Patienten der hier relevanten Prüfbeziehungsweise Kontrollintervention getrennt von dem übrigen Patientenkollektiv berichtet werden. Aussagen über statistisch nicht signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen sind gerade bei geringen Patientenzahlen als wenig interpretierbar einzustufen.

4.3.3 Konsistenz der Informationen

Während der Datenextraktion sollten die Informationen der Studie (zum Beispiel Patientenzahl und Diagnosen) auf Konsistenz überprüft werden. Sofern sich hieraus innerhalb der Publikation Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse beziehungsweise die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, sollte dies an den entsprechenden Stellen im Extraktionsbogen dargestellt werden.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Da keine Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten, entfiel jegliche Art der geplanten Informationssynthese und -analyse.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen zum Vorgehen bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Relevante Änderungen

- Sofern ein Therapiewechsel vorlag, sollte die Studie nur dann akzeptiert werden, wenn Ersttherapie mit Ersttherapie und Zweittherapie mit Zweittherapie verglichen wurde. Der zeitliche Abstand zum Beginn der Ersttherapie sollte 6 Monate betragen, damit der Therapiewechsel als Zweittherapie angenommen werden konnte.
- Über die geplante Suche hinausgehend wurde eine Onlinesuche nach publizierten und nicht publizierten Studien zusätzlich bei Institutionen durchgeführt, die im Bereich der Stammzelltransplantation tätig sind, und bei Institutionen, die Evidenzberichte herausgeben.

Spezifizierungen

- Studien sollten akzeptiert werden, auch wenn die Patienten nicht konsekutiv aufgenommen, nicht zeitlich parallel verglichen sowie im Matched-Pair-Verfahren (Zuteilung zweier Personen anhand ähnlicher Merkmale) zugeordnet wurden. Diese Merkmale sollten nicht als Ausschlussgründe verwendet werden.
- Der Vergleich einer Prüfgruppe mit einer Kontrollgruppe sowohl in einem prospektiven als auch in einem retrospektiven Design sollte dann angenommen und die Studie als relevant eingeordnet werden, wenn dieser Vergleich erkennbar von den Autoren beabsichtigt war und auch in der Publikation benannt wurde. Dies bedeutet auch, dass lediglich die Erwähnung von nichtverwandten Spendern nicht ausreichend war; vielmehr sollten die Ergebnisse nichtverwandter Spender getrennt dargestellt sein.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

- Da keine im Volltext publizierte und damit hinreichend sicher bewertbare Studie zum Vergleich einer Fremdspendertransplantation mit einer IS identifiziert wurde, erfolgte ergänzend eine Recherche nach und Beschreibung von Studien zum Einsatz der Fremdspendertransplantation nach einer erfolglosen IS (so wie in der jeweiligen Studie definiert). Als Einschlusskriterium für solche Studien wurde festgelegt, dass mindestens 10 Patienten beschrieben sein sollten. Dies führte zu einer entsprechenden Modifikation des Kriteriums E3.
- Das im Vorbericht aufgeführte Ausschlusskriterium "Grundlagenforschung (tierexperimentelle, pathophysiologische Studien)" wurde gestrichen, da der Nichteinschluss solcher Arbeiten ohnehin durch die Einschlusskriterien eindeutig vorgegeben war.
- Dass Studien akzeptiert werden sollten, auch wenn die Patienten nicht konsekutiv aufgenommen, nicht zeitlich parallel verglichen sowie im Matched-Pair-Verfahren zugeordnet wurden, war keine inhaltliche Änderung, sondern vielmehr eine Spezifizierung. Daher wurde dies im vorigen Abschnitt aus dem Unterpunkt "Relevante Änderungen" in den Unterpunkt "Spezifizierungen" überführt.

5 ERGEBNISSE

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien sowie zusätzlichen Informationen aus verschiedenen Quellen zu solchen Studien dargestellt. Da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, entfallen in diesem Bericht die Datenextraktion und Datensynthese.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Das Ergebnis der Suche nach publizierten Studien in bibliographischen Datenbanken sowie in Literaturverzeichnissen relevanter Sekundärpublikationen und der Stellungnahmen an den Gemeinsamen Bundesausschuss ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Erstrecherche in den bibliographischen Literaturdatenbanken vom 21.04.2006 ergab 1967, die Nachrecherche vom 08.02.2007 nach Ausschluss von Duplikaten 93 Treffer. In den Stellungnahmen an den G-BA wurden 392 Referenzen angegeben. Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen zusätzlichen Suche wurden 12 weitere potenziell relevante Studien identifiziert; dazu kamen noch 2 Studien aus dem Literaturverzeichnis eines im Volltext gesichteten Artikels und 1 Studie nach manueller Suche in Kongressberichten.

Nach Aussortierung der Duplikate identischer bibliographischer Angaben resultierten 2041 Zitationen für die Auswahl von Studien. Davon wurden im 1. Screening 1740 als eindeutig nicht relevant ausgeschlossen. Übrig blieben 301 potenziell relevante Publikationen. Im 2. Screening erfüllte keine Studie die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts für den Vergleich der Fremdspendertransplantation mit der IS. 9 Arbeiten wurden allerdings in die ergänzende Darstellung von Studien zum Einsatz der Fremdspendertransplantation nach einer erfolglosen IS aufgenommen.

Systematische Übersichten und HTA-Berichte wurden zum Thema nicht gefunden.

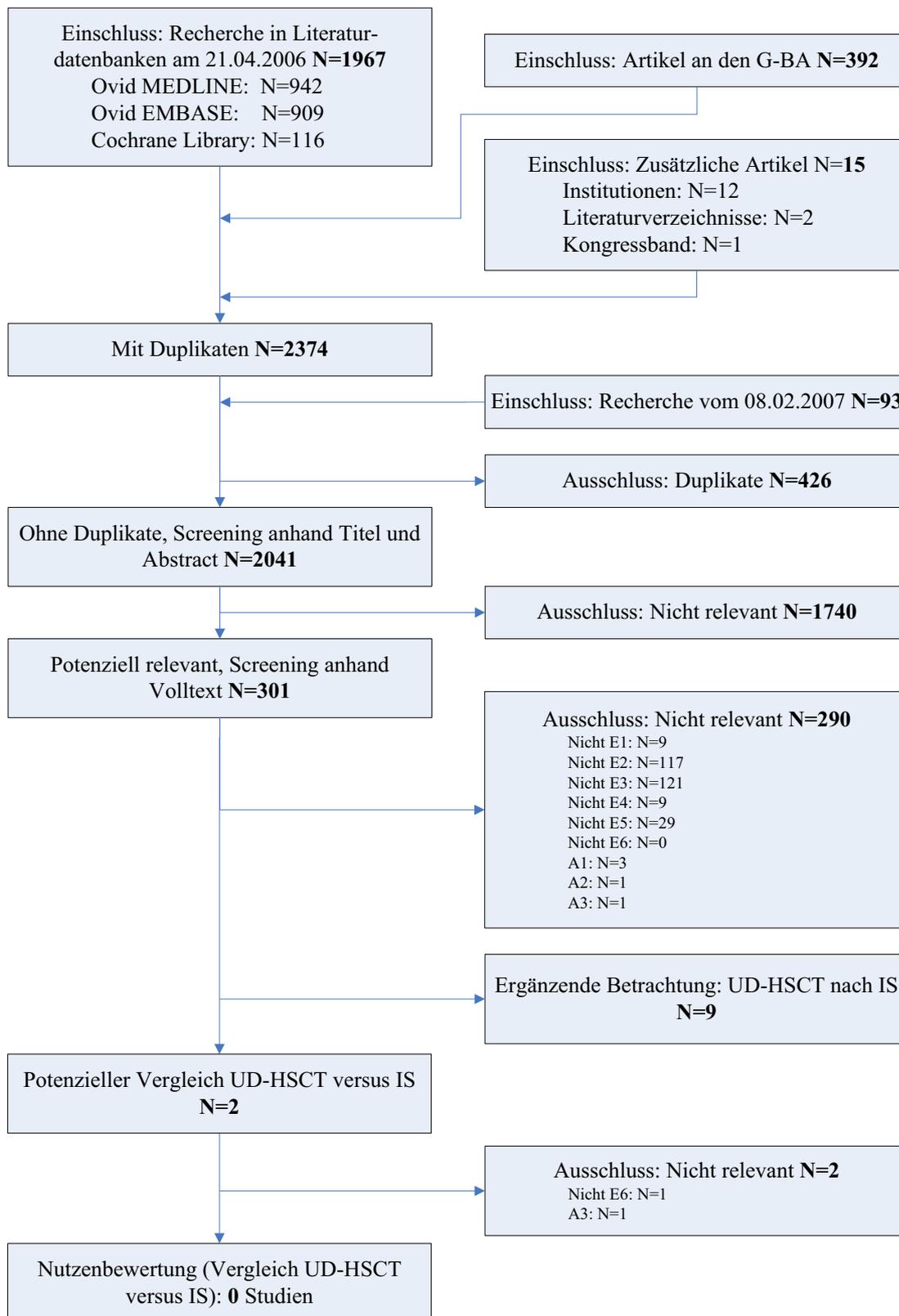


Abbildung 2: Ergebnis der Literaturrecherche

5.1.2 Informationen aus der Anhörung

Zum Vorbericht gingen 33 schriftliche Stellungnahmen ein, in denen 62 verschiedene Referenzen zitiert wurden (Anhang C), von denen 42 bereits im Rechercheergebnis enthalten waren. Die übrigen 20 zusätzlichen Artikel erfüllten zunächst nicht die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts für den Vergleich der Fremdspondertransplantation mit der IS.

5.1.3 Anfragen an Autoren

Studiengruppen und Institutionen wurden per Anschreiben sowohl postalisch als auch per E-Mail um Antwort gebeten, ob sie Kenntnis von nicht publizierten Studien zum Thema des vorliegenden Berichts haben. Sofern nicht publizierte Studien identifiziert werden konnten, wurden die Studienleiter um standardisierte Informationen zum Stand der Studienentwicklung und zum Status der Veröffentlichung sowie gegebenenfalls um die Überlassung vorläufiger Ergebnisse und eingereichter Journal-Manuskripte gebeten. Die Ergebnisse dieser Befragung und der Antworten sind separat in einer Tabelle (Anhang D) dargestellt.

In 2 Publikationen [61,62] aus der Primärrecherche fehlte die Angabe, ob Transplantationen von verwandten oder nichtverwandten Spendern erfolgt waren. Die Autoren der Studie von Arranz [61] antworteten per E-Mail, dass die Transplantate in ihrer Studie von verwandten Spendern stammten, so dass die Ergebnisse für den vorliegenden Bericht nicht relevant sind. Die Autoren der Studie von Milosevic [62] antworteten per E-Mail, dass zum Spenderstatus (verwandt oder nichtverwandt) keine Daten verfügbar seien, da diese Frage nicht Gegenstand der von ihnen publizierten Arbeit sei. Die Studie konnte somit ebenfalls nicht eingeschlossen werden.

5.1.4 Potenzieller Studienpool für den Vergleich Fremdspondertransplantation versus Immunsuppression

Auf der 46. Jahrestagung der American Society of Hematology 2004 in San Diego, CA, USA wurde eine Studie [63] vorgestellt, die bereits abgeschlossen, jedoch noch nicht vollständig publiziert ist. Die Studie wurde deshalb nicht eingeschlossen. Die Bitte des IQWiG an die Autoren um Überlassung für die Bewertung relevanter Informationen blieb bislang unbeantwortet. Über einen Zeitraum von 6 Jahren und 7 Monaten wurden prospektiv und multizentrisch 177 Patienten mit schwerer oder sehr schwerer aplastischer Anämie eingeschlossen, die alle eine immunsuppressive Ersttherapie mit Antithymozytenglobulin, Cyclosporin A und Methylprednisolon erhielten. Bei 60 dieser Patienten versagte die Ersttherapie, 25 erhielten hämatopoetische Stammzellen von nichtverwandten Spendern (davon 3 aus Nabelschnurblut) als Zweittherapie mit einem Zeitabstand von 4 bis 20 Monaten, 29 erhielten eine erneute immunsuppressive Behandlung als Zweittherapie mit einem Zeitabstand von 5 bis 14 Monaten. Diese Studie erfüllt vermutlich die Kriterien der Studiauswahl des vorliegenden Berichts.

Auf der 32. Jahrestagung der EBMT 2006 in Hamburg wurde eine Studie [64] vorgestellt, für die zum Zeitpunkt der ersten Recherche noch keine Volltextpublikation vorlag. Der Bitte des IQWiG um Überlassung für die Bewertung relevanter Informationen im Rahmen der Vorberichtserstellung wurde nicht entsprochen. In der Nachrecherche vom 08.02.2007 wurde die entsprechende Volltextpublikation identifiziert [37]. Es handelt sich um eine im Januar 2007 veröffentlichte Registerauswertung der "Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group" (SAA-WP). Locasciulli et al. berichteten über die Ergebnisse von Patienten nach einer Geschwisterspendertransplantation (1275 Patienten), einer Transplantation von Stammzellen "alternativer Spender" (260) und einer immunsuppressiven Therapie (912). Bei den alternativen Spendern wurde allerdings nicht zwischen MRD (63) und MMRD (48) auf der einen sowie UD (149, keine Trennung zwischen MUD und MMUD) auf der anderen Seite in der Darstellung der Ergebnisse differenziert. Darüber hinaus muss angenommen werden, dass auch Patienten mit MAA in die Auswertung aufgenommen wurden, ohne dass die Ergebnisse für SAA und VSAA davon in ausreichender Weise getrennt worden wären. Um wie viele Patienten es sich dabei handelt, ist jedoch nicht klar, da die Bezeichnung in der Publikation zwischen "moderately severe AA", "moderate form of AA", "moderately AA" und "non-severe AA" wechselte. Genauere Kriterien für die Aufnahme der Patienten in die Studie, die gegebenenfalls eine Einschätzung des Schweregrads ermöglicht hätten, wurden nicht genannt. Die Studie erfüllte somit nicht die Einschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung.

5.1.5 Resultierender Studienpool für den Vergleich Fremdspendertransplantation versus Immunsuppression

Entfällt, da keine Studien die Einschlusskriterien erfüllten.

5.2 Charakteristika der primär identifizierten Studien für den Vergleich Fremdspendertransplantation versus Immunsuppression

Entfällt, da keine Studien für die Datenextraktion berücksichtigt werden konnten.

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen für den Vergleich Fremdspendertransplantation versus Immunsuppression

Entfällt, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten.

5.4 Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression

Insgesamt wurden 13 Arbeiten identifiziert, in denen die Anwendung der Fremdspendertransplantation nach einer erfolglosen IS bei mindestens 10 Patienten beschrieben wurde (Tabelle 5).

Tabelle 5: Liste der identifizierten Studien zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression

Studie	Zugeordnete Volltextpublikationen	Ref.	In ergänzende Betrachtung eingeschlossen
Deeg 2006	Deeg HJ et al. Blood 2006; 108: 1485-1491.	[36]	Ja
Kennedy-Nasser 2006	Kennedy-Nasser AA et al. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 1277-1284.	[65]	Ja
Passweg 2006	Passweg JR et al. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 641-649.	[35]	Ja
Bacigalupo 2005	Bacigalupo A et al. Bone Marrow Transplant 2005; 36: 947-950.	[66]	Ja
Bunin 2005	Bunin N et al. Bone Marrow Transplant 2005; 35: 369-373.	[67]	Ja
Kojima 2002	Kojima S et al. Blood 2002; 100: 799-803.	[68]	Ja
Kojima 2001	Kojima S et al. Br J Haematol 2001; 114: 706-711.	[69]	Nein
Deeg 2001	Deeg HJ et al. Biol Blood Marrow Transplant 2001; 7: 208-215.	[70]	Nein
Kojima 2000a	Kojima S et al. Br J Haematol 2000; 111: 321-328.	[48]	Nein
Kojima 2000b	Kojima S et al. Blood 2000; 96: 2049-2054.	[71]	Nein
Deeg 1999	Deeg HJ et al. Biol Blood Marrow Transplant 1999; 5: 243-252.	[72]	Ja
Margolis 1996	Margolis D et al. Br J Haematol 1996; 94: 65-72.	[73]	Ja
Hows 1992	Hows J et al. Bone Marrow Transplant 1992; 10 Suppl 1: 102-106.	[74]	Ja

Davon wurden im Folgenden jedoch 4 Arbeiten nicht weiter berücksichtigt: Bei Deeg 2001 (50 Patienten) und Kojima 2001 (15 Patienten) kann davon ausgegangen werden, dass es sich jeweils um Teilpopulationen der in Deeg 2006 (87 Patienten) beziehungsweise Kojima 2002 (154 Patienten) beschriebenen Patienten handelt. Bei Kojima 2001 fanden sich darüber hinaus Inkonsistenzen zwischen den Angaben im Abstract und denen im Hauptteil der Publikation. In Kojima 2000a (11 Patienten) und Kojima 2000b (15 Patienten) lag der Fokus der Berichterstattung auf der Darstellung von Patienten unter einer IS, und es wurde jeweils nur am Rande vermerkt, dass ein Teil der Patienten nach erfolgloser IS (ohne dass dies näher definiert

wurde) eine MUD-Transplantation erhalten habe. Eine weitere Charakterisierung der Patienten erfolgte nicht. Es kann darüber hinaus davon ausgegangen werden, dass über einen Teil der jeweiligen Patientenpopulationen in Kojima 2001 beziehungsweise 2002 berichtet wird.

In den Tabellen 6 bis 8 sind grundlegende Aspekte des Designs der Studien, der Charakteristika der in die verbleibenden 9 Studien eingeschlossenen Patienten und der Transplantationen dargestellt.

In den Studien wurden zwischen 12 und 232 (Median: 40, Summe: 749) Patienten beschrieben. 3 Studien waren prospektiv angelegt. Bei ihnen war es das primäre Ziel, Konditionierungsregimes beziehungsweise die Anwendung einer partiellen T-Zell-Depletion zu evaluieren. Bei 1 Studie handelte es sich um eine Registerauswertung, und bei den restlichen 5 Studien wurden mehr oder weniger explizit bezeichnete Serien von Patienten retrospektiv ausgewertet. Die Transplantationszeiträume decken etwa die letzten 25 Jahre ab, wobei in 1 Studie Transplantationen bis ins Jahr 2005, in 2 Studien bis ins Jahr 2004 in die Betrachtung eingingen. 6 Studien waren multizentrisch (5 bis 112 Zentren) angelegt, die behandelten Patienten entstammten im Wesentlichen den USA und Europa.

In nur 1 Studie waren Einschlusskriterien etwas präziser dargestellt: Bei Deeg 2006 sollten Patienten nach Nichtansprechen ("Non-Responder" zum Zeitpunkt 2,5 Monate nach IS) oder nach Relapse eine Fremdspondertransplantation erhalten. Auch bei den meisten anderen Studien muss davon ausgegangen werden, dass es sich sowohl um Non-Responder als auch um Patienten nach Wiederauftreten der Erkrankung (nach initialem Ansprechen) handelte. Die Angaben zu supportiven Vortherapien waren zumeist spärlich. Deeg 1999 ist die einzige Studie, in der offenbar ein Teil der Patienten (etwa 15 - 20 %) in der Vergangenheit noch keine Transfusionen von roten Blutkörperchen oder Thrombozyten erhalten hatte. Als explizit transfusionsbedürftig werden die Patienten in 3 Studien beschrieben (Bacigalupo 2005, Bunin 2005, Kojima 2002). Konkretere Zahlen zur Transfusionsbelastung (Anzahl erhaltener Transfusionen) finden sich bei Passweg 2006 (50 % mit mehr als 50 Transfusionen), Bunin 2005 (100 % > 20), Kojima 2002 (80 % \geq 20) und Margolis 1996 (80 % > 10).

Bemerkenswert erscheint, dass bei Deeg 2006 auch Patienten mit Relapse, die nicht alle Kriterien für eine (V)SAA zu diesem Zeitpunkt erfüllten, eingeschlossen werden konnten, und dass bei Passweg 2006 ein – wenn auch kleiner – Teil der Patienten (etwa 5 %) offenbar die Fremdspondertransplantation als Erstlinientherapie erhalten hatte. Angaben zur IS-Vorbehandlung waren – wie auch zu supportiven Vortherapien – zumeist sehr knapp gehalten.

Das mediane Alter der in den Studien betrachteten Patienten lag zwischen 8 und 19 Jahren, es wurden demnach hauptsächlich Kinder und Jugendliche untersucht. Bis auf 2 Studien war das Geschlechterverhältnis in etwa ausgeglichen. Bei Hows 1992 waren weibliche Patienten mit einem Anteil von 25 % deutlich unterrepräsentiert, bei Passweg 2006 betrug der Anteil für

Patienten, die eine MMUD erhalten hatten, 31 %. Die Zeit von Diagnose bis Transplantation variierte im Median zwischen 11 und 20 Monaten, bei Kojima 2002 machte die Zeitspanne bei knapp 50 % der Patienten gar mehr als 3 Jahre aus. Umgekehrt betrug in allen Studien – soweit erkennbar – das Minimum für diese Zeit weniger als 6 Monate, in 4 Studien weniger als 3 Monate. Hier konnte bei einem – wenn auch vermutlich wieder nur kleinen – Teil der Patienten die allgemein empfohlene Mindestzeit bis zur Beurteilung eines Ansprechens beziehungsweise Nichtansprechens nicht abgewartet worden sein.

In 6 Studien wurden dem (weitaus) größeren Teil der Patienten Stammzellen eines in den HLA-Merkmalen angepassten Spenders transplantiert. Bei Bunin 2005 und Margolis 1996 war es genau umgekehrt, und bei Kojima 2002 betrug das Verhältnis etwa 1 zu 1. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Kriterien für die HLA-Anpassung nicht in allen Studien die gleichen waren, unter anderen weil sie von der Verfügbarkeit hochauflösender molekulargenetischer Methoden abhängen. Für den vorliegenden Bericht wurde immer die in den Publikationen angegebene Bezeichnung verwendet. Die mediane Nachbeobachtungszeit schwankte zwischen 21 und 84 Monaten. Lediglich in der EBMT-Studie von Bacigalupo 2005 wurde bei keinem Patienten eine Bestrahlung im Rahmen der Konditionierung eingesetzt, bei Passweg 2006 war dies bei etwa 50 % der Patienten der Fall. In den Studien von Deeg 1999 und Hows 1992 wurden nur wenige Patienten nicht bestrahlt.

Tabelle 6: Charakteristika der Studien zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression

Studie	Design	Zahl der Patienten	Zahl der Zentren	Ort der Durchführung	Transplantationszeitraum
Deeg 2006 [36]	prospektiv; Entwicklung und Evaluierung von Konditionierungsregimes	87	17	USA, UK, Deutschland	1994–2004
Kennedy-Nasser 2006 [65]	retrospektiv, konsekutive Serie	18	1	USA	1997–2005
Passweg 2006 [35]	Register (CIBMTR)	232	112	weltweit (29 Länder)	1988–1998
Bacigalupo 2005 [66]	prospektiv; Evaluierung von Konditionierungsregimes	^(a) 38	13	Europa	1998–2004
Bunin 2005 [67]	prospektiv; Evaluierung PTCD	^(b) 12	1	USA	1992–2003
Kojima 2002 [68]	retrospektiv; konsekutive Serie	154	68	Japan	1993–2000
Deeg 1999 [72]	retrospektiv; keine weitere Angabe	141	36	USA	1988–1995
Margolis 1996 [73]	konsekutive Serie, keine weitere Angabe	^(c) 27	1	USA	1986–1994
Hows 1992 [74]	retrospektiv; keine weitere Angabe	40	5	USA, UK, Frankreich	1981–1990
<p>Erläuterungen: CIBMTR = Center for International Blood and Marrow Transplant Research; PTCD = Partial T-Cell-Depletion a: davon 5 Patienten mit einer MMRD- (mismatched related donor) Transplantation, deren Ergebnis aber nicht getrennt berichtet wird b: 1 Patient mit Shwachman-Diamond-Syndrom c: zusätzlich 1 Patient mit angeborener amegakaryozytischer Thrombozytopenie beschrieben</p>					

Tabelle 7: Patientencharakteristika in den Studien zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression

Studie	Einschlusskriterien und andere Charakteristika	Alter (Jahre) ^(a)	Geschlecht w (%) ^(b)	Zeit von Diagnose bis Transplantation (Monate) ^(a)
Deeg 2006	- kein Ansprechen auf IS nach 2,5 Monaten oder Relapse, nicht näher definiert - im Median 3 (1 bis 11) IS-Vorbehandlungen - bei Relapse auch Patienten ohne Kriterien für (V)SAA - 100 % mit Transfusionen von RBK oder Blutplättchen in der Vergangenheit	18 (1-53)	43	15 (3-328)
Kennedy-Nasser 2006	- Patienten nach IS-Versagen, nicht näher definiert - Vorbehandlung mit ATG nur bei einem Teil der Patienten ^(c) - keine Angaben zur Transfusionsbedürftigkeit	8 (1-18)	56	12 (2,4-51,6)
Passweg 2006	- keine Einschlusskriterien spezifiziert - 6 % (MUD) beziehungsweise 4 % (MMUD) ohne Vorbehandlung - Vorbehandlung mit ATG bei 64 % beziehungsweise 71 %, von diesen 35 % beziehungsweise 36 % mehr als 1 Vorbehandlung - ca. 50 % mit mehr als 50 Transfusionen ^(c) in der Vergangenheit	16 (1-55) / 10 (2-44) ^(d)	47 / 31 ^(d)	13 (2-245) / 11 (4-124) ^(d)
Bacigalupo 2005	- ≥ 1 "erfolglose" IS, nicht näher definiert - 100 % mit Transfusionsbedürftigkeit ^(c)	14 (3-37)	50	20 (1,5-100)
Bunin 2005	- "erfolglose" IS (bei 75 %) oder Relapse (25 %), nicht näher definiert - 100 % mit Transfusionsbedürftigkeit (RBK + Plättchen), > 20 Transfusionen ^(c) in der Vergangenheit	9 (1-20)	64 ^(f)	16 (5-36)
Kojima 2002	- "zumeist" Patienten nach IS-Versagen, nicht näher definiert - 100 % mit Transfusionsbedürftigkeit (RBK + Plättchen), ca. 80 % mit ≥ 20 Transfusionen (RBK + Plättchen) in der Vergangenheit	17 (1-46)	44	47 % ≥ 3 Jahre
Deeg 1999	- kein Ansprechen auf IS oder Relapse, nicht näher definiert - Vorbehandlung mit ATG bei 84 % ^(g) - ca. 80 % beziehungsweise 85 % mit Transfusionen von RBK beziehungsweise Blutplättchen in der Vergangenheit	17 (1-47)	42	13 (3-162)

Tabelle 7: Patientencharakteristika in den Studien zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien und andere Charakteristika	Alter (Jahre) ^(a)	Geschlecht w (%) ^(b)	Zeit von Diagnose bis Transplantation (Monate) ^(a)
Margolis 1996	- Patienten nach IS-Versagen, nicht näher definiert - 100 % mit Transfusionen ^(c) in der Vergangenheit, ca. 80 % mit > 10 Transfusionen	9 (2–24)	41	15 (4–84)
Hows 1992	- "zumeist" Patienten nach IS-Versagen, nicht näher definiert - ca. 80 % der Patienten mit Sensibilisierungen des Immunsystems und/oder systemischen Infektionen	19 (1–41)	25	13 (2–157)

Erläuterungen:
 IS = Immunsuppressive Therapie; RBK = Rote Blutkörperchen; MUD = Matched unrelated donor; MMUD = Mismatched unrelated donor;
 ATG = Antithymozytenglobulin
 a: Angabe als Median mit Spannweite, sofern nicht anders angegeben
 b: prozentualer Anteil der weiblichen Patienten
 c: in der Arbeit wurden 38 Transplantationen bei 36 Patienten beschrieben; davon erhielten 18 eine UD-Transplantation nach IS-Versagen, für die Angaben zur Vorbehandlung allerdings nicht getrennt berichtet wurden. Bei den 38 Transplantationen erfolgte bei 13 eine Vorbehandlung mit ATG.
 d: getrennt berichtet für MUD/MMUD
 e: nicht näher bezeichnet
 f: das Geschlecht wurde nur für 11 Patienten angegeben
 g: Angabe bezieht sich allerdings nur auf 49 Patienten

Tabelle 8: Studien zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression – Angaben zur Transplantation

Studie	HLA-Übereinstimmung	Nachbeobachtungszeit (Monate) ^(a)	Konditionierung		
Deeg 2006	62 MUD 25 MMUD	84 (14–122)	Cy + ATG + TBI 1 x 2 Gy 2 x 2 Gy 3 x 2 Gy Cy + TBI (6 x 2 Gy) ^(b)	MUD 35 12 8 7	MMUD 11 6 6 2
Kennedy-Nasser 2006	11 MUD 7 MMUD	unklar ^(c)	Cy + ATG/Campath + TBI ^(d)	4/7	4/3
Passweg 2006	181 MUD 51 MMUD	62 (3–139) / 61 (8–136) ^(e)	Cy + AK ^(f,g) Cy + LFR ^(g) Cy + TBI ^(g) Cy allein Cy + Bu ^(g) andere	69 17 79 2 8 6	14 3 29 1 4 0
Bacigalupo 2005	28 MUD 5 MMUD ^(h)	21 (6–74)	Fludarabin + Cy + ATG		
Bunin 2005	4 MUD 8 MMUD	48 (13–153)	Cytosin Arabinosid / Thiotepa + Cy + TBI (13,2/12,0 Gy in 6 Fraktionen) ⁽ⁱ⁾		
Kojima 2002	79 MUD 75 MMUD	29 (3–82)	Cy + ATG + TBI (2-10 Gy): 56; Cy + ATG + LFR (5-8 Gy): 26; Cy + TBI: 51; Cy + LFR: 13; andere: 8		
Deeg 1999	105 MUD 36 MMUD	36 (11–94) ^(j)	TBI allein: 1; TBI + Chemotherapie ^(k) : 91; TBI + LFR + Chemotherapie: 7; LFR + Chemotherapie: 20; Chemotherapie: 20		
Margolis 1996	8 MUD 19 MMUD	33 (13–101)	Cytosin Arabinosid + Cy + TBI (14 Gy in 9 Fraktionen oder 13,3 Gy in 6 Fraktionen)		
Hows 1992	27 MUD 13 MMUD	50 (9–130)	22 intensiv: Cy + Hochdosisbestrahlung (> 10 Gy) 18 weniger intensiv: Cy allein oder Niedrigdosisbestrahlung (< 8 Gy) ^(l)		
<p>Erläuterungen: MUD = Matched unrelated donor; MMUD = Mismatched unrelated donor; Cy = Cyclophosphamid; ATG = Antithymozytenglobulin; TBI = Total Body Irridation; Gy = Gray; AK = Antikörper; LFR = Limited Field Radiation; Bu = Busulfan</p> <p>a: Angabe als Median mit Spannweite, sofern nicht anders angegeben (Bezug zumeist auf Überlebende) b: Patienten mit ATG-Intoleranz c: in der Arbeit wurden 38 Transplantationen bei 36 Patienten beschrieben; davon erhielten 18 eine UD-Transplantation nach IS-Versagen, für die Angaben zur Nachbeobachtungszeit allerdings nicht getrennt berichtet wurden d: jeweils 1 Patient MUD/MMUD erhielt zusätzlich Cytosin Arabinosid e: getrennt berichtet für MUD/MMUD f: zumeist ATG g: teilweise Gabe von weiteren Substanzen h: zusätzlich 5 Patienten mit einer MMRD- (mismatched related donor) Transplantation, deren Ergebnis aber nicht getrennt berichtet wird i: teilweise erhielten die Patienten zusätzlich ATG j: Angaben diskrepanz zwischen Abstract und Hauptteil der Publikation k: nicht näher bezeichnet l: Hochdosisbestrahlung: entweder TBI oder LFR; Niedrigdosisbestrahlung: LFR</p>					

Den Tabellen 9 und 10 können die wesentlichen Ergebnisse der Studien entnommen werden. Hierin wurden Überlebensraten von 28 % bis 89 % beschrieben. Die divergierenden Zeitpunkte im Verlauf (zwischen 2 und 7 Jahren), zu denen diese Daten berichtet wurden, erschweren eine zusammenfassende Betrachtung. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Transplantationszeiträume (siehe Tabelle 6) kann eine Verbesserung im Überleben der Patienten im Zeitverlauf konstatiert werden. Bei den 3 Studien mit überdurchschnittlich guten Daten sind eine kurze Nachbeobachtungszeit (Bacigalupo 2005), geringe Fallzahlen und das niedrige Alter der Patienten (Kennedy-Nasser 2006, Bunin 2005) für eine angemessene Interpretation zu berücksichtigen.

Als günstige prognostische Faktoren im Hinblick auf das Überleben stellen sich ein jüngeres Lebensalter der Patienten, eine gute HLA-Übereinstimmung ("matched") zwischen Spender und Empfänger sowie eine kürzere Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Transplantation dar.

Bei Deeg 2006 fällt der hohe Anteil von Patienten auf, die eine akute (70 % bis 75 %) beziehungsweise chronische (52 % bis 57 %) GVHD im Verlauf entwickelt haben. Als GVHD-Prophylaxe wurde hier – wie auch sonst für den Großteil der Patienten beschrieben – die Kombination aus Methotrexat und Cyclosporin gegeben. Ähnlich hohe Raten finden sich nur bei den beiden älteren Arbeiten von Margolis 1996 (für die chronische GVHD) und bei Hows 1992 (für die akute Form). Umgekehrt zeigt sich bei Bacigalupo 2005 nur ein geringer Anteil von Patienten mit akuter GVHD (11 %). Auch hier wurde zur Prophylaxe Methotrexat und Cyclosporin eingesetzt. Ansonsten schwanken die Angaben zur akuten GVHD in einem Bereich von etwa 20 % bis 50 %. Über das Auftreten einer chronischen GVHD wird – bis auf Deeg 2006 und Margolis 1996 – bei etwa 30 % der Patienten berichtet. Sofern Angaben für eine akute GVHD Grad III/IV gemacht werden, liegen diese zwischen 13 % und 37 %, für eine als "extensive" bezeichnete chronische GVHD um 15 %.

Die Angaben zu weiteren Komplikationen sind zumeist spärlich und uneinheitlich. Lediglich die beiden kleineren Studien von Bunin 2005 und Margolis 1996 machen detailliertere Angaben. Bei Deeg 2006 erlitt jeder fünfte Patient schwerwiegende Toxizitäten (Grad III oder IV), die für fast 80 % dieser Patienten tödlich endeten. In 6 Studien wurde bei etwa 5 % bis 10 % der Patienten ein primäres oder sekundäres Transplantatversagen beobachtet. Gar kein Transplantatversagen wird bei Bunin 2005 berichtet, allerdings wurden hier auch nur 12 Patienten behandelt. Um 20 % lagen die Raten bei Passweg 2006 und Hows 1992. Angaben zum Auftreten einer PTLD (Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder) fanden sich in 3 Studien (Deeg 2006, Bacigalupo 2005, Margolis 1996), jedoch in 2 dieser 3 Studien nur im Zusammenhang mit der Darstellung von Todesursachen. Die meisten Patienten verstarben infolge von Infektionen, einer GVHD oder von direkten toxischen Organschäden.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression

Studie	Zeitpunkt	Überleben (%) ^(a)	GVHD (%) ^(b)		relevante Einflussfaktoren auf das Überleben
			akut ^(c)	chronisch	
Deeg 2006	~ 7 Jahre ^(d)	61 [k. A.] ^(e) 44 [k. A.]	70 [k. A.] / 75 [k. A.] ^(e)	52 [k. A.] / 57 [k. A.] ^(e,f)	- Alter (≤ 20 Jahre \uparrow , $p = 0,05$) ^(g)
Kennedy-Nasser 2006	4 Jahre	89 [k. A.] ^(h)	22 [k. A.] ⁽ⁱ⁾	13 [k. A.] ⁽ⁱ⁾	keine Angabe
Passweg 2006	5 Jahre	39 [31–46] ^(e) 36 [23–50]	48 [40–55] / 37 [25–51] ^(e)	29 [22–36] / 24 [13–36] ^(e,j)	- Alter (< 20 Jahre \uparrow , $p = 0,05$) ^(k) - Karnofsky Status (≥ 90 % \uparrow , $p < 0,05$)
Bacigalupo 2005 ^(l)	2 Jahre	73 [k. A.]	11 [k. A.]	27 [k. A.] ⁽ⁱ⁾	- Alter (≤ 14 Jahre \uparrow , $p = 0,20$) ^(g) - Zeit bis Transplantation (< 590 Tage \uparrow , kein p-Wert)
Bunin 2005	~ 4 Jahre ^(d)	75 [k. A.]	25 [k. A.] ^(m,n)	33 [k. A.] ^(j,m)	keine Angabe
Kojima 2002	5 Jahre	56 [34–78] ^(o)	29 [14–44]	30 [12–48] ^(j,p)	- Alter (< 20 Jahre \uparrow , $p = 0,03$) ^(k) - weibliches Geschlecht (\uparrow , $p = 0,07$) - Zeit bis Transplantation (< 3 Jahre \uparrow , $p = 0,02$) - Konditionierung mit ATG (\uparrow , $p = 0,03$) - kein HLA-A- oder -B-Mismatch (\uparrow , $p = 0,04$)
Deeg 1999	5 Jahre	34 [26–43]	52 [k. A.] ^(q)	31 [k. A.] ^(r)	- Alter (< 20 Jahre \uparrow , $p = 0,09$) ^(k) - Zeit bis Transplantation (≤ 3 Jahre \uparrow , $p = 0,01$) - HLA-Übereinstimmung (MUD \uparrow vs. MMUD, $p = 0,006$)
Margolis 1996	~ 3 Jahre ^(d)	54 [k. A.]	29 [k. A.] ^(m,s)	50 [k. A.] ^(j,m)	keine Angabe
Hows 1992	~ 4 Jahre ^(d)	28 [k. A.]	86 [k. A.]	k. A.	- Alter (< 15 Jahre \uparrow , $p = 0,03$) ^(g) - HLA-Übereinstimmung (MUD \uparrow vs. MMUD, kein p-Wert)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression (Fortsetzung)

Erläuterungen:

GVHD = Graft-Versus-Host-Disease; k. A. = keine Angabe; MUD = Matched unrelated donor; MMUD = Mismatched unrelated donor;

↑ = günstigeres Ergebnis für die davor genannte Kategorie

a: Kaplan-Meier-Schätzer, sofern nicht anders vermerkt; in eckigen Klammern 95 %-Konfidenzintervall

b: kumulative Inzidenz

c: Grad II bis IV, sofern nichts anderes vermerkt

d: kein Kaplan-Meier-Schätzer zu einem bestimmten Zeitpunkt angegeben; Zeitpunkt des medianen Follow-ups

e: getrennte Angabe für MUD/MMUD

f: mit Therapienotwendigkeit

g: nichtadjustierte Analyse

h: 2 von 18 Patienten; in der Publikation wird zwar ein Konfidenzintervall angegeben, dies bezieht sich aber auf eine andere Schätzung, in die einerseits auch Patienten nach einer MMRD-Transplantation eingehen, in der aber andererseits 1 weiterer verstorbener Patient nach MUD-Transplantation nicht berücksichtigt wurde (der Patient erhielt Cytosin Arabinosid).

i: Grad III/IV bei akuter GVHD ("naiver" Schätzer), "extended" bei chronischer GVHD

j: "limited" oder "extensive"

k: adjustierte Analyse

l: 5 (von 38) Patienten mit einer MMRD- (mismatched related donor) Transplantation, deren Ergebnis aber nicht getrennt berichtet wird

m: "naiver" Schätzer

n: Grad I bis III

o: getrennte Angabe für MUD 60 %, für MMUD aufgeschlüsselt nach Art des mismatch: A-Locus 46 %, B-Locus 32 %, DRB1-Locus 71 %, ≥ 2 Loci 30 %

p: zum Zeitpunkt 2 Jahre; 15 % "extensive"

q: 37 % mit Grad III bis IV

r: "extensive"

s: 13 % mit Grad III bis IV

Tabelle 10: Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression – Komplikationen und Todesursachen

Studie	Komplikationen / Zustand überlebender Patienten	Transplantatversagen	Todesursachen
Deeg 2006	- Toxizität \geq Grad 3: 18 (21 %, davon 14 verstorben); mit geringerer Bestrahlungsdosis abnehmend	primär: 2 sekundär: 2 Σ : ~ 5 %	- GVHD ^(a) : 10 (4) - Infektion: 5 - pulmonal: 6 - (Multi-)Organversagen: 8 - PTLD ^(b) : 2 - TTP: 3 - sonstiges: 6
Kennedy-Nasser 2006	- CMV-Reaktivierung: 7 - EBV-Reaktivierung: 1	primär: 1 sekundär: 0 Σ : ~ 6 %	- GVHD: 2 (1) - Infektion: 1
Passweg 2006	keine Angabe	17 % (12 %–23 %) / 24 % (13 %–36 %) ^(c)	- Transplantatversagen: 17 - GVHD: 26 ^(d) - Infektion: 24 - pulmonal: 14 - (Multi-)Organversagen: 22 - Malignom: 3 ^(e) - Blutung: 11 - TTP: 3 - sonstiges: 22
Bacigalupo 2005	keine Angabe	primär: 1 sekundär: 2 Σ : ~ 8 %	- Transplantatversagen: 3 - PTLD: 2 ^(f) - Blutung: 2
Bunin 2005	- VOD: 1 - autoimmunhämolytische Anämie: 1 - CMV-Reaktivierung: 3 (1 verstorben, 1 mit Visusverlust nach Retinitis) - Aktivitätsscore < 100: 8 % ^(g)	kein Transplantatversagen beobachtet	- Infektion: 1 - (Multi-)Organversagen: 2
Kojima 2002	- Karnofsky < 90: 10 %	primär: 7 sekundär: 10 Σ : ~ 11 %	- Transplantatversagen: 10 - GVHD: 9 (3) - Infektion: 9 - pulmonal: 5 - (Multi-)Organversagen: 4 - Blutung: 5 - VOD: 2

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression – Komplikationen und Todesursachen (Fortsetzung)

Studie	Komplikationen / Zustand überlebender Patienten	Transplantatversagen	Todesursachen
Deeg 1999	- Karnofsky < 90: 20 %	primär: 13 sekundär: 2 Σ: ~ 11 %	- Transplantatversagen: 9 - GVHD: 17 (4) - Infektion: 22 - pulmonal: 9 - (Multi-)Organversagen: 7 - Malignom: 3 ^(h) - Blutung: 12 - TTP: 3 - sonstiges: 22
Margolis 1996	- PTLD: 4 (davon 2 verstorben) - VOD: 2 (1 verstorben) - ARDS, Bronchiolitis: 5 (davon 2 verstorben) - Hypothyreose: 2 - Katarakt: 3 - Wachstumsverzögerung: 2 - Karnofsky < 90: 0 %	primär: 3 sekundär: 0 Σ: ~ 11 %	- Transplantatversagen: 3 - Infektion: 5 - pulmonal: 2 - PTLD: 2 - VOD: 1
Hows 1992	keine Angabe	18 % ⁽ⁱ⁾	- GVHD: 6 ^(d) - Infektion: 5 - pulmonal: 4 - Blutung: 4
<p>Erläuterungen: GVHD = Graft-Versus-Host-Disease; PTLD = Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder; TTP = Thrombotische thrombozytopenische Purpura; CMV = Cytomegalie-Virus; EBV = Epstein-Barr-Virus VOD = Veno-Occlusive Disease; ARDS = Aquired Respiratory Distress Syndrome; MUD = Matched unrelated donor; MMUD = Mismatched unrelated donor;</p> <p>a: akute und chronische GVHD; akute GVHD in Klammern; Angaben zwischen Textteil und entsprechender Tabelle (4) in der Publikation diskrepant b: Epstein-Barr-Virus assoziiert, in der Publikation unter (akuter) GVHD als Todesursache geführt c: getrennt berichtet für MUD/MMUD; Angaben zum Zeitpunkt 1 Jahr nach Transplantation ohne Unterteilung in primäres oder sekundäres Transplantatversagen; in Klammern jeweils 95 %-Konfidenzintervall d: keine Aufteilung in akute und chronische GVHD angegeben e: nicht näher bezeichnet f: EBV-assoziierte Lymphome g: möglicherweise Karnofsky-Index h: lediglich als "nichthämatologisch" klassifiziert i: keine Unterteilung in primäres oder sekundäres Transplantatversagen</p>			

5.5 Zusammenfassung

Für das Ziel des vorliegenden Berichts, den Vergleich einer Fremdspendertransplantation mit einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit erworbener (sehr) schwerer aplastischer Anämie, wurden trotz einer extensiven und systematischen Literaturrecherche (inklusive einer Anfrage bei zahlreichen Studiengruppen und Institutionen, siehe Anhang D) keine direkt vergleichenden und vollständig publizierten, das heißt mit hinreichender Sicherheit bewertbaren, Studien gefunden. Es wurde lediglich 1 (noch) nicht publizierte prospektiv vergleichende Studie mit 60 Patienten identifiziert, die möglicherweise bei einer Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, sobald die Studiendaten veröffentlicht beziehungsweise öffentlich zugänglich gemacht worden sind.

Für eine ergänzende Betrachtung wurde daraufhin nach Studien gesucht, in denen über den Einsatz einer Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender bei Patienten nach erfolgloser immunsuppressiver Therapie (gemäß der Definition in den jeweiligen Studien) berichtet wurde. Einzige Restriktion war, dass zumindest 10 solcher Patienten beschrieben sein sollten. Ausgehend von dem Recherchepool für das eigentliche Ziel des vorliegenden Berichts wurden 9 solcher Studien mit Daten von insgesamt 749 Patienten gefunden. Das mediane Alter der in den Studien betrachteten Patienten lag zwischen 8 und 19 Jahren, es wurden demnach hauptsächlich Kinder und Jugendliche untersucht. Hier wurden Überlebensraten von 28 % bis 89 % beschrieben, die sich auf Zeitpunkte von 2 bis etwa 7 Jahren nach Transplantation beziehen. Studien mit kürzer zurückliegenden Transplantationszeiträumen und solche, bei denen ausschließlich Kinder eingeschlossen waren, zeigten bessere Ergebnisse.

Angaben zu transplantationsbedingten Komplikationen beschränkten sich fast ausschließlich auf GVHD-Raten und Todesursachen. Die Zahlen zum Auftreten einer akuten GVHD schwankten zwischen 11 % und 75 % (für Grad III/IV zwischen 13 % und 37 %), zum Auftreten der chronischen Form zwischen 24 % und 57 % (für als "extensive" bezeichnet um 15 %).

Diese Daten sind allerdings nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da in den zur Verfügung stehenden Publikationen die Patientencharakteristika nur unzureichend genau dargestellt waren. So fehlte eine klare und einheitliche Definition, was unter einer erfolglosen immunsuppressiven Behandlung zu verstehen ist. Häufig wurden gemischte Kollektive von Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Immunsuppression und solchen mit einem Wiederauftreten der Erkrankung nach initial erfolgreicher Therapie betrachtet. Auch die Kriterien für ein fehlendes Ansprechen wurden praktisch nicht definiert. Auf dieser Basis lassen sich keine gesicherten Aussagen dahingehend treffen, ab wann von einer refraktären Situation auszugehen ist.

6 DISKUSSION

Die aplastische Anämie ist eine sehr seltene Erkrankung. In der Literatur finden sich für Europa und die USA Angaben zur Inzidenz in einer Größenordnung von etwa 2 pro Jahr pro 1 Million Einwohner [3]. Das entspräche auf die Einwohnerzahl Deutschlands hochgerechnet etwa 160 Neuerkrankungen pro Jahr. Der vorliegende Bericht beschränkt sich auf die erworbenen und (sehr) schweren Formen, für die mit noch geringeren Inzidenzraten zu rechnen ist. Somit sind überregionale und multinationale Anstrengungen erforderlich, um zu aussagekräftigen Studien zu gelangen. Dass dies auch für eine solch seltene Erkrankung möglich ist, zeigen Studien zur Transplantation von Stammzellen verwandter Spender im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie jeweils als Erstlinientherapie. Allein in den in den letzten 5 Jahren dazu publizierten 7 Arbeiten werden etwa 3000 Patienten beschrieben, wobei allerdings Überschneidungen nicht ausgeschlossen werden können [37,42,44-47,75]. In den nichtvergleichenden Studien, die ergänzend in den vorliegenden Bericht aufgenommen wurden, liegen Daten von etwa 750 Patienten aus 9 Studien nach erfolgloser immunsuppressiver Therapie und Anwendung einer Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender vor. Es ist demnach prinzipiell möglich, auch bei dieser Indikation Studien durchzuführen und aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Beim Vergleich der Stammzelltransplantation mit anderen Therapieoptionen besteht das Dilemma, dass tatsächlich randomisierte Studien, denen nach den Prinzipien einer evidenzbasierten Medizin die höchste Validität für einen fairen Vergleich zugesprochen wird, bei den auf diesem Gebiet Tätigen auf keine Akzeptanz stoßen (siehe Stellungnahmen in Anhang E). Ersatzweise werden Studien konzipiert, bei denen die Patienten anhand der Spenderverfügbarkeit den Therapiearmen zugeteilt werden ("genetische Randomisierung"). Deren Ergebnisse sind allerdings nur noch eingeschränkt interpretierbar, insbesondere dann, wenn der "biologische" Zuteilungsmechanismus durchbrochen wird (weil beispielsweise ältere Patienten per se nicht transplantiert werden, aber trotzdem im Vergleichsarm ausgewertet werden) oder wenn nichts über die Patienten zu erfahren ist, für die ein passender Spender zur Verfügung gestanden hätte, die aber dennoch nicht transplantiert wurden (Unmöglichkeit einer Intention-to-treat-Analyse). Häufig wird in diesem Zusammenhang auch das Wartezeitproblem nicht (adäquat) beachtet, das heißt der selektive Ausschluss von Patienten, die vor geplantem oder möglichem Therapiebeginn verstorben sind oder ein andersartiges Ereignis erlitten haben, das die vorgesehene Therapie undurchführbar werden lässt. In nichtvergleichenden (unkontrollierten) Studien werden diese Probleme noch einmal verschärft, so dass ein interpretierbarer Vergleich von Daten *zwischen* (unkontrollierten) Studien kaum mehr möglich ist, es sei denn, es werden "dramatische" Effekte beobachtet [76].

Dies war der Grund, warum für das Ziel des vorliegenden Berichts, nämlich den Vergleich einer Fremdspendertransplantation mit einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit erworbener (sehr) schwerer aplastischer Anämie, nur kontrollierte, direkt vergleichende Stu-

dien eingeschlossen werden sollten. Dass ein solcher Vergleich sowohl für die Zweit- als auch die Erstlinientherapie durchaus relevant ist und zunehmend relevant wird und darüber hinaus in der Vergangenheit offenbar auch angestrebt beziehungsweise gefordert wurde, lässt sich durch verschiedene Aussagen aus der Literatur belegen:

1. Mary Horowitz, die wissenschaftliche Direktorin des International Bone Marrow Transplant Registry, widmete in einer Übersicht aus dem Jahr 2000 zum "gegenwärtigen Status der allogenen Knochenmarkstransplantation bei erworbener aplastischer Anämie" einen Abschnitt dem Stellenwert der Transplantation gegenüber der immunsuppressiven Therapie. Am Ende des Artikels schrieb sie: "Whether to perform an alternative donor transplant after 1 or 2 courses of antithymocyte globulin and cyclosporin is controversial, because a substantial proportion of patients who fail one course may respond to a second. However, patients who fail 2 courses are almost always heavily transfused and frequently have significant infections that make transplantation less likely to be successful. A prospective comparison of unrelated donor transplantation versus a second trial of immunosuppression is needed to address this issue" [29].
2. In einem Konsensdokument internationaler Experten – ebenfalls aus dem Jahr 2000 – wurde angekündigt, dass genau eine derartige Studie von der IBMTR/EBMT durchgeführt werde: "The place of matched unrelated donor transplants in this group of patients remains to be determined. An ongoing IBMTR/EBMT study will compare the outcome after MUD-HSCT versus second course of IS in patients failing the first course of IS" [14]. Weitere Informationen zu dieser Studie ließen sich im Rahmen der Literaturrecherche nicht eruieren. Auf die Anfragen bei Autoren, Institutionen und Studiengruppen, die sich mit der Stammzelltransplantation bei Patienten mit SAA beschäftigen, bezüglich der Durchführung von klinischen Studien auf diesem Gebiet wurde keine solche Studie benannt, ebenfalls nicht in den Stellungnahmen zum Vorbericht.
3. Bei der Literaturrecherche wurde eine bereits im Jahr 2004 bei der 46. Jahrestagung der American Society of Hematology vorgestellte Studie identifiziert, die bei Patienten mit einem Versagen der immunsuppressiven Ersttherapie eine Transplantation von Stammzellen nichtverwandter Spender mit einer erneuten immunsuppressiven Behandlung als Zweittherapie verglich [63]. Diese Studie wurde noch nicht im Volltext publiziert, und die Autoren stellten trotz mehrfacher Anfragen keine weiteren Informationen zur Verfügung.
4. In den aktuellen Empfehlungen der EBMT wird die Transplantation von Stammzellen nichtverwandter Spender mit guter ("well") HLA-Anpassung zwischen Spender und Empfänger in der Erstlinientherapie für Kinder bereits als "standard of care" eingestuft, ebenso für Erwachsene nach Relapse (unter Immunsuppression) beziehungsweise nach (immunsuppressiv) refraktärer SAA [23]. Wann von einer refraktären SAA auszugehen ist, wird allerdings offen gelassen. In der Nomenklatur der EBMT bedeutet "standard of care", dass Ergebnisse nach Transplantation gleichwertig oder besser seien als solche unter einer an-

deren (Nichttransplantations-)Alternative. Ergebnisse einer aktuellen Studie, in der Patienten mit einer sehr schweren aplastischen Anämie unter Immunsuppression ein sehr gutes Outcome aufwiesen, widersprechen allerdings einer Empfehlung der Fremdspendertransplantation als Erstlinientherapie für Kinder (mit einer VSAA): "Thus, early BMT from MUD is no longer recommended in this good-prognosis group" [44].

5. Bei der aktuellen Studie von Locasciulli et al. aus dem Jahr 2007 schließlich wurden neben den Ergebnissen von Patienten nach einer Geschwisterspendertransplantation solche nach einer Transplantation von Stammzellen "alternativer Spender" und nach einer immunsuppressiven Therapie aus dem EBMT-Register berichtet [37]. Die Studie erfüllte nicht die Einschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung, da ein unklarer Anteil von Patienten mit einer nicht schweren Form der SAA aufgenommen und die "alternativen Spender" nicht getrennt für Familien- und Fremdspender ausgewertet wurden. Dennoch sind die Ergebnisse bemerkenswert und diskussionswürdig.

So behandelt die Arbeit explizit die Erstlinientherapie. Hier wäre also bei adäquater Auswertung durchaus der (direkte) Vergleich zwischen Fremdspendertransplantation und immunsuppressiver Therapie möglich (gewesen). Weiterhin werden Ergebnisse berichtet, die bei näherer Betrachtung – vorsichtig ausgedrückt – auch einen Vorteil der immunsuppressiven Therapie gegenüber der Stammzelltransplantation nahe legen können, und dies auch unter Einschluss von Patienten mit Geschwisterspender in der Transplantationsgruppe. Im Ergebnisteil der Publikation heißt es zwar im zweiten Satz: "10-year survival was significantly superior in patients treated with BMT than in those in whom immunosuppression was used (73 % versus 68 %, $p = 0,002$)" (diese Aussage bezieht sich auf die kombinierte Auswertung von Geschwister- und alternativen Spendern), jedoch ist die Feststellung der Überlegenheit kaum mit der Abbildung der dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurve vereinbar (Abbildung 1 der Publikation). Hier zeigt sich nämlich eine Übersterblichkeit in der Transplantationsgruppe für die ersten Jahre nach Therapiebeginn (nach 1 Jahr ca. [absolut] 10 %, nach 2 Jahren ca. 5 % mehr Todesfälle unter Transplantation). Erst nach etwa 5 Jahren haben sich die Kurven angeglichen und nach 8 Jahren beginnen sie (nun zugunsten der Transplantation) sich wieder voneinander zu entfernen. Für die Würdigung der oben zitierten 10-Jahresergebnisse muss allerdings beachtet werden, dass die mediane Nachbeobachtungszeit erstens weit unterhalb von 10 Jahren lag und zweitens deutlich niedriger für die Transplantation ausfiel (41 Monate gegenüber 54,5 Monaten für die überlebenden Patienten). Bedauerlicherweise sind der Arbeit keinerlei Angaben zur Zahl der Patienten unter Risiko im Verlauf zu entnehmen, aber angesichts der medianen Nachbeobachtungszeiten kann vermutet werden, dass die Schätzungen für den 10-Jahreszeitpunkt stark an Präzision eingebüßt haben.

Neben den stark unterschiedlichen Follow-up-Zeiten finden sich zwischen den Therapiegruppen weitere große Unterschiede: Das mediane Alter, einer der wesentlichen Progn-

sefaktoren, war für die Patienten nach Transplantation etwa 5 Jahre niedriger als für die Patienten unter Immunsuppression. Die mediane Zeit von Diagnosestellung bis Therapiebeginn lag für die Transplantationsgruppe ca. 2 Monate höher. Damit muss zwangsläufig ein größerer Anteil frühzeitig verstorbener Patienten aus dieser Gruppe herausselektioniert worden sein. Ob dieser "Wartezeiteffekt" gegebenenfalls durch den Nachteil einer zu langen Zeitspanne bis zur Transplantation, die sich in der Studie als prognostisch ungünstig herausstellte, kompensiert wurde, ist unklar. Ebenfalls unklar ist, wie Patienten ausgewertet wurden, die nach Versagen einer Immunsuppression ("failed immunosuppression") eine Transplantation erhalten hatten (ca. 30 %).

Schließlich ist die Auswahl der Patienten generell unbefriedigend beschrieben. Das Verhältnis von Geschwisterspendertransplantationen zu den anderen Behandlungen beträgt etwa 1,1 : 1 und liegt dabei weit jenseits des theoretisch zu erwartenden Verhältnisses. Es kann vermutet werden, dass dies vornehmlich das Problem des zu Grunde liegenden (Stammzell-)Registers darstellt, in dem weniger Patienten unter einer immunsuppressiven Therapie dokumentiert werden. Ob das zu einer positiven oder negativen Auswahl führt, lässt sich nicht abschätzen.

Insgesamt fehlt in der Arbeit eine adäquate multifaktorielle Analyse für den Vergleich zwischen Stammzelltransplantation und immunsuppressiver Therapie, unter anderen mit der Berücksichtigung der Wartezeit als zeitabhängigem Kofaktor (soweit das bei diesen Registerdaten möglich ist). Es ist völlig unverständlich, warum eine solche Analyse nicht erfolgte. Die nichtadjustierten Ergebnisse sind jedenfalls nicht interpretierbar.

Stellungnahmen

In den Stellungnahmen im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht [77] für den vorliegenden Abschlussbericht wurden im Wesentlichen folgende Kritikpunkte genannt:

1. Die Forderung nach randomisierten Studien sei ethisch nicht vertretbar, die Forderung nach vergleichenden Studien bei einer extrem seltenen Erkrankung sei unangemessen. Es müssten auch Registerdaten und Fallserien Berücksichtigung finden. In diesem Zusammenhang wurde in mehreren Stellungnahmen darauf hingewiesen, dass im Deutschen Stammzellregister in den Jahren von 1998 bis 2005 lediglich 46 Fremdspendertransplantationen bei SAA registriert seien, bei der EBMT für das Jahr 2003 nur 106 (einschließlich erworbener Formen).
2. Die Transplantation von Stammzellen nichtverwandter Spender und die immunsuppressive Therapie seien weniger Alternativen, vielmehr würden sie sequenziell eingesetzt, das heißt die Transplantation als Rettungsversuch bei Versagen der Immunsuppression. Ein Vergleich der beiden Therapien sei somit nur bedingt beziehungsweise gar nicht sinnvoll.

3. Die Stammzelltransplantation sei eine kurative Therapie; demgegenüber bestehe bei der immunsuppressiven Therapie das (hohe) Risiko klonaler Folgeerkrankungen; bei Nichtvorhandensein eines geeigneten Familienspenders verbleibe somit nur die Transplantation von Stammzellen nichtverwandter Spender als einzige kurative Therapieoption.
4. Die Überlebensraten nach Fremdspendertransplantation hätten sich in den letzten Jahren stetig verbessert und lägen inzwischen bei etwa 60 % bis 70 %. Die Ergebnisse der Transplantation von Stammzellen nichtverwandter Spender seien heutzutage mit denen verwandter Spender, insbesondere bei Anwendung hochauflösender Typisierungsmethoden, vergleichbar.
5. Die Frage, ob die Fremdspendertransplantation für den Fall, dass eine immunsuppressive Therapie nicht mehr infrage komme, von Nutzen sei, sei im (Vor-)Bericht nicht untersucht worden.

Ad 1 (angemessene Studiendesigns)

Die Forderung nach randomisierten Studien (Evidenzstufe Ib der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [78]) wurde weder im Berichtsplan [79] noch im Vorbericht [77] für den vorliegenden (Abschluss-)Bericht erhoben. Vielmehr war geplant, nach vergleichenden Studien jeglicher Art zu suchen (Evidenzstufe III der Verfahrensordnung des G-BA). Hierunter fallen auch Registerdaten, wenn sie in geeigneter Weise ausgewertet werden. Dass vergleichende Studien in der Vergangenheit auch und gerade von Experten auf dem Gebiet gewünscht und geplant sowie offenbar auch durchgeführt wurden, wurde eingangs der Diskussion ausführlich dargestellt.

Ad 2 (sequenzielle Therapien)

Hier besteht das Problem, dass ein "Versagen der immunsuppressiven Therapie" in der Literatur nicht eindeutig definiert ist. Zunächst sollte zwischen Nichtansprechen und Wiederauftreten der Erkrankung nach initialem Erfolg (Relapse) unterschieden werden. Für beide Situationen steht als Therapieoption prinzipiell eine Wiederholung der immunsuppressiven Therapie, gegebenenfalls mit Variation der eingesetzten Substanzen, zur Verfügung [25-28]. Studien zum Einsatz einer Immunsuppression als Zweittherapie nach (erstmaligem) Nichtansprechen beziehungsweise nach Relapse zeigen zweierlei: Erstens stellt eine Zweittherapie mit Immunsuppressiva offenbar tatsächlich eine Therapieoption dar. Di Bona et al. berichteten beispielsweise über eine Überlebensrate von 77 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren [27], Scheinberg et al. 2006 von 70 % (Patienten nach initialem Nichtansprechen) beziehungsweise 83 % (Patienten nach Relapse) nach knapp 3 Jahren [28] und Tichelli et al. 1998 von 52 % beziehungsweise 58 % nach 10 Jahren [26]. Zweitens zeichnet sich ein günstigeres Ergebnis für Patienten nach Relapse im Vergleich zu solchen nach initialem Nichtansprechen ab. Auch diese Daten entstammen jedoch Studien ohne Kontrollgruppe und

sind mit den gleichen Limitationen versehen wie die im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellten zum Einsatz der Transplantation von Stammzellen nichtverwandter Spender. Es sollte deshalb auch nicht der Versuch eines indirekten Vergleichs der Ergebnisse *zwischen* (jeweils unkontrollierten) Studien unternommen werden. Die Vergleichbarkeit ist in hohem Maße zweifelhaft.

Beim Begriff des "Nichtansprechens" ist weiterhin zu differenzieren, auf welche Zahl von Therapieversuchen Bezug genommen werden soll. Und schließlich existiert in der Literatur keine Übereinkunft darüber, ab welchem Zeitpunkt (3, 6, 12 Monate?) ein Nichtansprechen konstatiert werden sollte. Die im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellten Studien zur Fremdspondertransplantation nach "Versagen der immunsuppressiven Therapie" ließen jedenfalls entsprechende Definitionen weitgehend vermissen.

Ad 3 (Kuration)

In der Tat existiert hier ein Dilemma: Es muss abgewogen werden zwischen einer höheren therapieassoziierten Mortalität zu Beginn bei der einen Therapiealternative (Stammzelltransplantation) und einer Einschränkung der Lebenserwartung, die sich gegebenenfalls erst nach vielen Jahren manifestiert, bei der anderen (immunsuppressive Therapie). Dieser Aspekt ist für junge Patienten von besonderer Bedeutung. Allerdings ist auch die Stammzelltransplantation mit eventuellen Folgekomplikationen in Gestalt der Entwicklung von soliden Tumoren und anderen sekundären Neoplasien im Langzeitverlauf behaftet. Es wird zwar davon ausgegangen, dass das diesbezügliche Risiko von Stammzelltransplantation und immunsuppressiver Therapie vergleichbar ist [41,80], allerdings sollte hierbei beachtet werden, dass Langzeitdaten vornehmlich für die Familienspendertransplantation vorliegen, für die seit einigen Jahren ein Verzicht auf die Konditionierungsbestrahlung empfohlen wird. Bei der Fremdspondertransplantation wird diese Empfehlung so noch nicht ausgesprochen.

Aufgrund des hohen Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung bei der immunsuppressiven Therapie bedeutet die Gabe von Cyclosporin für einen nicht geringen Teil von Patienten nahezu eine Dauertherapie. Ähnliches gilt jedoch auch für Patienten nach einer Fremdspondertransplantation, da häufig mit einer chronischen GVHD zu rechnen ist, so dass auch hier für viele Patienten eine langjährige Therapie mit Immunsuppressiva notwendig werden kann. Bei einem großen Teil der Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie ist das Ansprechen nur partiell und die Patienten zeigen weiterhin Zeichen einer Zytopenie, gegebenenfalls mit den begleitenden Symptomen, Funktionseinbußen und Einschränkungen der Lebensqualität. Patienten nach einer Stammzelltransplantation können durch Toxizitäten der eingesetzten Substanzen, Transplantatabstoßung, Infektionen und Symptome einer chronischen GVHD belastet sein. Bei ähnlichen Langzeitüberlebensdaten käme also vergleichenden Messungen der Lebensqualität eine zunehmend zentrale Bedeutung zu. Viollier 2005 publizierte unlängst Ergebnisse einer entsprechenden Untersuchung, allerdings zum Vergleich von Patienten nach einer Familienspendertransplantation mit solchen nach einer immunsuppressiven Therapie

[42]. Die 15-Jahres-Überlebensraten waren zwar für die letztgenannte Gruppe mit 53 % versus 51 % geringfügig besser, dennoch zeigten sich bei der eingesetzten Methode der Lebensqualitätsmessung Vorteile für die transplantierten Patienten. Die Ergebnisse beruhten jedoch nicht auf von Patienten berichteten Daten (zum Beispiel anhand validierter Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität), sondern auf Nutzwerten (Utilities) für verschiedene Zustände, die offenbar von den Durchführenden der Studie festgelegt worden waren.

Ad 4 (verbesserte Ergebnisse)

Bei der (ergänzenden) Betrachtung der Studien zum Einsatz einer Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender bei Patienten nach erfolgloser immunsuppressiver Therapie (gemäß der Definition in den jeweiligen Studien) zeichnen sich tatsächlich in denjenigen mit kürzer zurückliegenden Transplantationszeiträumen bessere Ergebnisse ab. Diese Daten sind aber nur schwer interpretierbar, da über sehr heterogene Patientenkollektive berichtet wurde. Ein Vergleich mit der Familienspendertransplantation ist kaum möglich, da aussagekräftige Vergleichsdaten rar sind. In der oben beschriebenen aktuellen Auswertung von Locasciulli et al. zeigten sich sowohl für die Geschwisterspendertransplantation als auch für die Transplantation von Stammzellen "alternativer Spender" (hier wurden, wie erwähnt, auch Familienspender, die nicht Geschwister waren, subsummiert) im Zeitraum 1997-2002 bessere Ergebnisse als im Zeitraum 1991-1996; bei den "alternativen Spendern" war dies sehr viel deutlicher als bei den Geschwisterspendern. Dessen ungeachtet ergab sich in einer multifaktoriellen Analyse, in die offenbar auch der Transplantationszeitraum einging, ein etwa verdoppeltes Mortalitätsrisiko nach der Transplantationen von Stammzellen "alternativer Spender" gegenüber einer Geschwisterspendertransplantation (Hazard Ratio: 1,97; $p < 0,001$) [37].

In der Registerauswertung von Passweg 2006 wurden Patienten (nach Versagen einer immunsuppressiven Therapie), die eine Transplantation von Stammzellen nicht HLA-angepasster Familienspender erhalten hatten, sowohl mit HLA-angepassten als auch mit HLA-nichtangepassten Fremdspendertransplantationen verglichen. In der multivariaten Analyse fanden sich, bezogen auf das Gesamtüberleben, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (5-Jahres-Überlebensraten: 30 % bis 49 %). Bemerkenswerterweise konnte in der Auswertung auch kein Effekt der Zeit zwischen Diagnosestellung und Transplantation auf die Überlebensraten festgestellt werden, was die Autoren selbst zu Mutmaßungen über mögliche Verzerrungsmechanismen in ihren Daten veranlasste: "However, effects of time interval between diagnosis and transplant are not easy to model as conflicting biases may be operating" [35].

Aufgrund dieser Ergebnisse, eine Vergleichbarkeit von Familienspender- und Fremdspendertransplantation zu postulieren und einen Sprung zum indirekten Vergleich mit der immunsuppressiven Therapie zu unternehmen, erscheint doch sehr gewagt.

Ad 5 (Einsatz bei Alternativlosigkeit)

Wie unter Ad 2 dargelegt, gibt es in der Literatur keine Übereinkunft darüber, ab wann kein Versuch mehr mit einer immunsuppressiven Therapie unternommen werden sollte, falls eine oder mehrere immunsuppressive Vorbehandlungen erfolglos waren. Womöglich lässt sich dies auch nicht einheitlich operationalisieren, da eine entsprechende Festlegung von zahlreichen Kenngrößen wie beispielsweise dem Alter der Patienten, deren körperlicher Verfassung und der Zahl und Art vorausgegangener supportiver Maßnahmen abhängig gemacht und somit zu einer Einzelfallentscheidung werden kann. Hier stößt eine (systematische) Methodenbewertung an ihre Grenzen, da letztlich auch keine Daten zum natürlichen Verlauf in dieser Situation vorliegen können. Nur wenn der natürliche Verlauf klar vorherbestimmt ist und eine medizinische Intervention nahezu zu einer Umkehrung dieses Verlaufs führt ("dramatischer" Effekt), können gegebenenfalls anhand entsprechender Beobachtungen von Einzelfällen beziehungsweise Serien von Patienten hinreichend sichere Aussagen zum Nutzen getroffen werden [76].

Die in der ergänzenden Betrachtung dargestellten Studien zum Einsatz einer Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender bei Patienten nach erfolgloser immunsuppressiver Therapie (gemäß der Definition in den jeweiligen Studien) erfüllen eine solche Voraussetzung nicht, da die dort behandelten Patienten ungenau beschrieben waren und/oder eine Mischpopulation darstellten. Zumindest für einen Teil solcher Patienten (zum Beispiel Zustand nach Relapse oder erstmaligem Versagen einer immunsuppressiven Therapie) existieren Alternativen, zu denen bisher kein adäquater Vergleich vorliegt. Es ließen sich anhand dieser Daten keine eindeutigen Schlussfolgerungen dahingehend treffen, ab wann von einer refraktären Situation auszugehen ist.

Für den Fall einer tatsächlichen Alternativlosigkeit besteht – im Gegensatz zu den Arzneimitteln, die im Fall eines Versorgungsausschlusses dennoch in medizinisch begründeten Einzelfällen (mit Begründung) einsetzbar sind [81] – für die nichtmedikamentösen Verfahren gegenwärtig im Sozialrecht eine Lücke [82]. Diese Lücke kann nicht mit einer systematischen Methodenbewertung geschlossen werden.

Andere systematische Übersichten und HTA-Berichte

Zum Thema Stammzelltransplantation bei SAA wurden keine systematischen Übersichten oder HTA-Berichte im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert. In einer aktuellen narrativen Übersicht von Young et al. aus dem Jahr 2006 werden 6 der 9 ergänzend in den vorliegenden Bericht aufgenommenen Studien aufgeführt und besprochen [10]. Dort nicht berücksichtigt werden die 2 älteren Arbeiten (von Margolis 1996 und Hows 1992) sowie die aktuelle Arbeit von Kennedy-Nasser 2006. Im Gegensatz zum vorliegenden Bericht kommen Young et al. zu der sehr optimistischen Schlussfolgerung, dass die gegenwärtige Herausforderung in der Ausweitung einer Stammzelltransplantation für alle Patienten (mit einer SAA) unabhän-

gig vom Alter und der Spenderverfügbarkeit bestünde und somit auch in der Ausweitung der Fremdspendertransplantationen. Allerdings stellen die Autoren gleichzeitig fest, dass aus Registerdaten die Sterblichkeit unter einer Fremdspendertransplantation gegenüber der Transplantation mit Stammzellen eines HLA-angepassten Geschwisters (matched sibling donor, MSD) etwa verdoppelt sei, und dies bei sogar eher jungen Patienten. Prospektive Studien (mit geringeren Patientenzahlen) hätten zwar vermutlich aufgrund überlegener Protokolle bessere Ergebnisse, ein Publication-Bias sei aber ebenfalls wahrscheinlich. Letztlich fordern Young et al. Studien mit längerem Follow-up und größeren Patientenzahlen, um festlegen zu können, welche Patienten profitieren und wie früh eine Fremdspendertransplantation gegebenenfalls erfolgen sollte. Diese Aussage stützt nun wieder das Ergebnis des vorliegenden Berichts, dass nämlich noch einige Unsicherheit bezüglich des Stellenwertes der Fremdspender-Stammzelltransplantation bei der SAA besteht.

Gesamtwürdigung

Die erworbene (sehr) schwere aplastische Anämie ist eine sehr seltene Erkrankung, die unbehandelt zumeist innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt. Es existieren 2 allgemein akzeptierte Standardbehandlungen, wovon die eine allerdings aufgrund biologischer Ursachen nur etwa 30 % der Patienten zugute kommen kann (Familienspendertransplantation). Die andere (immunsuppressive Therapie) spricht nicht bei allen Patienten an, ist bei einem größeren Teil der Patienten mit Rückfällen verbunden und bedeutet nur für wenige Patienten eine Heilung. Die Transplantation von Fremdspenderstammzellen kann ebenso wie die Familienspendertransplantation zu einer Heilung führen; sie ist jedoch eine sehr belastende Behandlung, die immer noch 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) [83]. Es ist nicht erkennbar, dass diese Grundsätze nicht auch für komplexe Interventionen wie die Stammzelltransplantation zutreffen sollten.

Gerade weil die (sehr) schwere aplastische Anämie eine sehr seltene Erkrankung ist, ließen sich vergleichsweise einfach Strukturen schaffen, die zu aussagekräftigen Studien und Daten führen könnten. Vonnöten scheint hier weniger ein Prozeduren- (Stammzelltransplantations-) Register als vielmehr ein Erkrankungsregister, in dem im Idealfall (nahezu) *alle* Patienten mit der Krankheit erfasst und dokumentiert werden, unabhängig davon, welche Therapie sie erhalten. Auf dieser Basis ließen sich zumindest "genetisch randomisierte" Studien realisieren,

deren Aussagekraft bei guter Dokumentation (Minimierung eines Auswahlbias) und adäquater Auswertung (Intention-to-treat) die Beschreibung des Nutzens der Fremdspendertransplantation bei dieser Indikation auf eine solidere Basis stellen könnte.

7 FAZIT

Gegenwärtig liegen keine Daten vor aus mit hinreichender Sicherheit interpretierbaren Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation im direkten Vergleich zur immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer erworbenen schweren aplastischen Anämie. Die generalisierte Anwendung der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar. Unter "kontrollierten klinischen Studien" sind dabei auch nichtrandomisierte Studien zu verstehen, sofern adäquate Bedingungen für einen möglichst unverzerrten Vergleich, zum Beispiel durch die Minimierung eines Auswahlbias, geschaffen werden. Im Sinne der Patienten ist dringend eine wesentliche Verbesserung der Datenlage einschließlich obligater Publikation der Ergebnisse herzustellen.

Es erscheint dennoch gerechtfertigt, Patienten, für die keine immunsuppressive Therapie mehr infrage kommt, also keine adäquate Therapiealternative besteht, die Fremdspender-Stammzelltransplantation anzubieten. Die Daten aus ergänzend betrachteten Studien, in denen die Fremdspender-Stammzelltransplantation bei Patienten nach Versagen der immunsuppressiven Therapie oder nach Wiederauftreten der Erkrankung in einem 1-armigen Design untersucht wurde, lassen allerdings keinen eindeutigen Schluss dahingehend zu, ab wann von einer solchen refraktären Situation auszugehen ist. Hier sind klare Kriterien erforderlich, um den Nutzen für solche Patienten beschreiben zu können. Voraussetzung für den Einsatz der Fremdspender-Stammzelltransplantation in derartigen verzweifelten Fällen ist eine angemessene Aufklärung der Patienten über die unsichere Datenlage.

8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

Es wurde keine Studie für die Nutzenbewertung eingeschlossen.

In die ergänzende Betrachtung wurden folgende 9 Studien aufgenommen:

1. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, Marsh J, Socie G, Maury S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 947-950.
2. Bunin N, Aplenc R, Iannone R, Leahey A, Grupp S, Monos D, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with severe aplastic anemia: minimal GVHD and durable engraftment with partial T cell depletion. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 369-373.
3. Deeg HJ, Seidel K, Casper J, Anasetti C, Davies S, Gajewski JL, et al. Marrow transplantation from unrelated donors for patients with severe aplastic anemia who have failed immunosuppressive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 243-252.
4. Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, Agarwal R, Harris RE, Feig SA, et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood* 2006; 108: 1485-1491.
5. Hows J, Szydlo R, Anasetti C, Camitta B, Gajewski J, Gluckman E. Unrelated donor marrow transplants for severe acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10 Suppl 1: 102-106.
6. Kennedy-Nasser AA, Leung KS, Mahajan A, Weiss HL, Arce JA, Gottschalk S, et al. Comparable Outcomes of Matched-Related and Alternative Donor Stem Cell Transplantation for Pediatric Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1277-1284.
7. Kojima S, Matsuyama T, Kato S, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta A, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 2002; 100: 799-803.
8. Margolis D, Camitta B, Pietryga D, Keever-Taylor C, Baxter-Lowe LA, Pierce K, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation to treat severe aplastic anaemia in children and young adults. *Br J Haematol* 1996; 94: 65-72.
9. Passweg JR, Perez WS, Eapen M, Camitta BM, Gluckman E, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 641-649.

9 LITERATUR

1. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005; 365: 1647-1656.
2. Ehrlich P. Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. *Charite-Annalen* 1888; 13: 300-309.
3. Hohloch K, Trumper L, Schroers R. [Aplastic anemia--diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1838-1840.
4. Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T, Chansung K, Leaverton PE, Shapiro S, et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. *Blood* 2006; 107: 1299-1307.
5. Marin-Fernandez P. Clinical presentation, natural course, and prognostic factors. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Herausgeber. *Aplastic Anemia. Pathophysiology and Treatment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. Seiten 117-133.
6. Ljungman P. Supportive treatment of patients with severe aplastic anemia. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Herausgeber. *Aplastic Anemia. Pathophysiology and Treatment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. Seiten 137-153.
7. Killick SB, Marsh JCW. Aplastic anaemia: Management. *Blood Rev* 2000; 14: 157-171.
8. Choudhry VP, Gupta S, Gupta M, Kashyap R, Saxena R. Pregnancy associated aplastic anemia--a series of 10 cases with review of literature. *Hematology* 2002; 7: 233-238.
9. Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B, Socie G, Passweg J, Locasciulli A, et al. Current results of bone marrow transplantation in patients with acquired severe aplastic anemia. Report of the European Group for Blood and Marrow transplantation. On behalf of the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Acta Haematol* 2000; 103: 19-25.
10. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108: 2509-2519. Epub 2006 Jun 15.
11. Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, Gordon-Smith EC, Keidan AJ, Martin A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2003; 123: 782-801.
12. Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, Nathan DG. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 1975; 45: 355-363.
13. Raghavachar A, Schrezenmeier H. *Aplastische Anämie und verwandte Zytopenien* [Online-Text]. Rostock: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); 2005. [Zugriff am 12.04.2006]. Gelesen unter: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_114.pdf

14. Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Aglietta M, Frickhofen N, Führer M, Gluckman E, et al. Guidelines for Treatment of Aplastic Anemia. Consensus Document of a group of international experts [Online-Text]. Maastricht, Netherlands: European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); 2000. [Zugriff am 25.07.2006]. Gelesen unter: <http://www.ebmt.org/5WorkingParties/AAWP/wparties-aa3.html>
15. Gluckman E, Devergie A, Poros A, Degoulet P. Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia. Report of the European Group of Bone Marrow Transplant (EGBMT). *Br J Haematol* 1982; 51: 541-550.
16. Führer M. Aplastische Anämie [Online-Text]. In: Creutzig U, Henze G, Herausgeber. Leitlinien: Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH); 2001. [Zugriff am 12.04.2006]. Gelesen unter: http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_114.pdf
17. Schroers R, Hohloch K, Trumper L. Aplastische Anämien - Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1841-1844.
18. Ball SE. The modern management of severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2000; 110: 41-53.
19. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003; 289: 1130-1135.
20. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101: 1236-1242.
21. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000; 95: 1931-1934.
22. Doney K, Leisenring W, Storb R, Appelbaum FR. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Seattle Bone Marrow Transplant Team. *Ann Intern Med* 1997; 126: 107-115.
23. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplanta* 2006; 37: 439-449.

24. Gillio AP, Boulad F, Small TN, Kernan NA, Reyes B, Childs BH, et al. Comparison of long-term outcome of children with severe aplastic anemia treated with immunosuppression versus bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997; 3: 18-24.
25. Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, McCann S, Hows J, Gluckman E, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *Br J Haematol* 1993; 85: 371-377.
26. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, Bargetzi M, Hoffmann T, Wodnar-Filipowicz A, et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1998; 100: 393-400.
27. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, Gabbas A, Foa P, Locasciulli A, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Br J Haematol* 1999; 107: 330-334.
28. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2006; 133: 622-627.
29. Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 30-42.
30. Deutsches Register für Stammzell-Transplantationen (DRST). Jahresbericht 2005 [Online-Text]. Ulm: Zentrales Knochenmarkspenderregister für die Bundesrepublik Deutschland (ZKRD); 2006. [Zugriff am 04.10.2006]. Gelesen unter: <http://www.drst.de/download/jb2005.pdf>
31. 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. Stem cell trialists' collaborative group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5074-5087.
32. Jaime-Perez JC, Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D. Haematopoietic stem cell transplantation to treat aplastic anaemia. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 617-626.
33. Petersdorf EW. HLA matching in allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 386-391.
34. NMDP. HLA Matching for Hematopoietic Cell Transplantation [Online-Text]. Minneapolis, Minnesota, USA: National Marrow Donor Program (NMDP); 2005. [Zugriff am 12.04.2006]. Gelesen unter: http://www.marrow.org/PHYSICIAN/hla_matching.html

35. Passweg JR, Perez WS, Eapen M, Camitta BM, Gluckman E, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 641-649.
36. Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, Agarwal R, Harris RE, Feig SA, et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood* 2006; 108: 1485-1491.
37. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socie G, Korthof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2007; 92: 11-18.
38. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005; 105: 4200-4206.
39. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004; 101: 1936-1946.
40. Lee SJ, Vogelsang G, Gilman A, Weisdorf DJ, Pavletic S, Antin JH, et al. A survey of diagnosis, management, and grading of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 32-39.
41. Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, Chauncey TR, Flowers MED, Martin PJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up. *Br J Haematol* 2005; 130: 747-751.
42. Viollier R, Passweg J, Gregor M, Favre G, Kuhne T, Nissen C, et al. Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia. *Ann Hematol* 2005; 84: 47-55.
43. Waterhouse C, Führer M, Kolb H. Schwere aplastische Anämie (SAA) [Online-Text]. In: Hiddemann W, Haferlach T, Herausgeber. *Manual Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. München: Tumorzentrum; 2003. Seiten 144-152. [Zugriff am 12.04.2006]. Gelesen unter: http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/leu/802_9_SAA.pdf
44. Führer M, Rampf U, Baumann I, Faldum A, Niemeyer C, Janka-Schaub G, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood* 2005; 106: 2102-2104.
45. Ghavamzadeh A, Irvani M, Vafaiezhadeh F, Jahani M, Mousavi A. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia, 1990 - 2001. *Arch Iran Med* 2004; 7: 272-278.

46. Ahn MJ, Choi JH, Lee YY, Choi IY, Kim IS, Yoon SS, et al. Outcome of adult severe or very severe aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy compared with bone marrow transplantation: multicenter trial. *Int J Hematol* 2003; 78: 133-138.
47. Kim I, Yoon SS, Park S, Kim BK, Kim NK. The treatment of severe aplastic anemia: outcomes of bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy in a single institution of Korea. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 365-371.
48. Kojima S, Horibe K, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Kudo K, et al. Long-term outcome of acquired aplastic anaemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2000; 111: 321-328.
49. Pitcher LA, Hann IM, Evans JP, Veys P, Chessells JM, Webb DK. Improved prognosis for acquired aplastic anaemia. *Arch Dis Child* 1999; 80: 158-162.
50. Stary J, Sedlacek P, Kobylka P, Komrska V, Syručkova Z, Smisek P, et al. [Significant progress in the treatment of acquired aplastic anemia in children in 1990s]. *Cesk Pediatr* 1998; 53: 260-266.
51. Paquette RL, Tebyani N, Frane M, Ireland P, Ho WG, Champlin RE, et al. Long-term outcome of aplastic anemia in adults treated with antithymocyte globulin: comparison with bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 85: 283-290.
52. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol* 1988; 70: 177-182.
53. Gray R, Wheatley K. How to avoid bias when comparing bone marrow transplantation with chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 Suppl 3: 9-12.
54. 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: 15-17.
55. Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part 2: Regression modeling. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 1001-1011.
56. Labopin M, Iacobelli S. Statistical guidelines for EBMT [Online-Text]. Paris, France: European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Central Data Office; 2003. [Zugriff am 12.04.2006]. Gelesen unter: http://www.ebmt.org/1WhatisEBMT/Op_Manual/OPMAN_StatGuidelines_oct2003.pdf

57. Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials [Online-Text]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002. [Zugriff am 12.04.2006]. Gelesen unter: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clmethrev/articles/MR000012/pdf_files.html
58. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials [Online-Text]. JAMA 2001; 285: 1987-1991. [Zugriff am 12.04.2006]. Gelesen unter: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/285/15/1987>
59. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement [Online-Text]. Am J Public Health 2004; 94: 361-366. [Zugriff am 30.01.2007]. Gelesen unter: <http://www.trend-statement.org/asp/statement.asp>
60. Chan L, Collins S, Topfer LA. Health Technology Assessment on the Net: A Guide to Internet Sources of Information [Online-Text]. Edmonton, Alberta, Canada: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) Health Technology Assessment (HTA) Unit; 2005. [Zugriff am 12.04.2006]. Gelesen unter: <http://www.ahfmr.ab.ca/download.php/5c1545296c8a70e3854f5dcf934773a6>
61. Arranz R, Steegmann JL, Fernandez-Garesse D, Figuera A, Vazquez L, Fernandez-Ranada JM. [Treatment of severe aplastic anemia with bone marrow transplants or with antithymocyte globulin. Evaluation of 27 patients]. Rev Clin Esp 1989; 184: 121-124.
62. Milosevic R, Antonijevic N, Jankovic G, Babic D, Colovic M. [Aplastic anemia--clinical characteristics and survival analysis]. Srp Arh Celok Lek 1998; 126: 234-238.
63. Kosaka Y, Kobayashi R, Ayukawa H, Kato K, Kaneko T, Kigasawa H, et al. Prospective Multicenter Trial Comparing Repeated Immunosuppressive Therapy (IST) with Stem Cell Transplantation (SCT) from an Alternative Donor as a Second-Line Treatment for Children with Acquired Aplastic Anemia (AA). Presented at the 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 04-07 December 2004, San Diego, California, USA [Online-Text]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004; 104: Abstract 2815. [Zugriff am 12.04.2006]. Gelesen unter: <http://meeting.bloodjournal.org/cgi/content/abstract/104/11/2815>
64. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socie G, Korthof E, Bekassy A, et al. Acquired aplastic anaemia: current outcome of bone marrow transplantation and immunosuppression: a report from the SAA-WP EBMT. Chapter "Working Party Aplastic Anaemia". Presented at the 32nd Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 19-22 March 2006, Hamburg, Germany. Bone Marrow Transplant 2006; 37 Suppl 1: S41, Abstract 301.

65. Kennedy-Nasser AA, Leung KS, Mahajan A, Weiss HL, Arce JA, Gottschalk S, et al. Comparable Outcomes of Matched-Related and Alternative Donor Stem Cell Transplantation for Pediatric Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1277-1284.
66. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, Marsh J, Socie G, Maury S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 947-950.
67. Bunin N, Aplenc R, Iannone R, Leahey A, Grupp S, Monos D, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with severe aplastic anemia: minimal GVHD and durable engraftment with partial T cell depletion. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 369-373.
68. Kojima S, Matsuyama T, Kato S, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta A, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 2002; 100: 799-803.
69. Kojima S, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Watanabe N, Kudo K, et al. Unrelated donor marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin and total body irradiation. *Br J Haematol* 2001; 114: 706-711.
70. Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE, Collins R, Beatty PG, Feig S, et al. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 208-215.
71. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000; 96: 2049-2054.
72. Deeg HJ, Seidel K, Casper J, Anasetti C, Davies S, Gajewski JL, et al. Marrow transplantation from unrelated donors for patients with severe aplastic anemia who have failed immunosuppressive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 243-252.
73. Margolis D, Camitta B, Pietryga D, Keever-Taylor C, Baxter-Lowe LA, Pierce K, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation to treat severe aplastic anaemia in children and young adults. *Br J Haematol* 1996; 94: 65-72.
74. Hows J, Szydlo R, Anasetti C, Camitta B, Gajewski J, Gluckman E. Unrelated donor marrow transplants for severe acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10 Suppl 1: 102-106.

75. Kahn Q, Ellis RJ, Skikne BS, Mayo MS, Allgood JW, Bodensteiner DM, et al. A retrospective analysis of long-term survival in severe aplastic anemia patients treated with allogeneic bone marrow transplantation or immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporin A at a single institution. *Mil Med* 2002; 167: 541-545.
76. IQWiG. Methoden. Version 2.0 vom 19.12.2006 [Online-Text]. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2006. [Zugriff am 07.02.2007]. Gelesen unter: http://www.iqwig.de/download/2006_12_19_IQWiG_Methoden_V-2-0.pdf
77. IQWiG. Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie. Vorbericht N05/03-B [Online-Text]. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Juli 2006. [Zugriff am 07.02.2007]. Gelesen unter: http://www.iqwig.de/download/N05-03B_Vorbericht.pdf
78. G-BA. Verfahrensordnung [Online-Text]. Siegburg, Germany: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2006. Gelesen unter: <http://www.g-ba.de/cms/upload/pdf/richtlinien/2006-07-07-VerfO.pdf>
79. IQWiG. Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie. Berichtsplan N05/03-B [Online-Text]. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2005. [Zugriff am 07.02.2007]. Gelesen unter: http://www.iqwig.de/download/N05-03-B_Berichtsplan.pdf
80. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N Engl J Med* 1993; 329: 1152-1157.
81. SGB 5 § 31 Arznei- und Verbandmittel. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) Stand: Zuletzt geändert durch Art. 2 Abs. 19 G v. 02.12.2006 I 2748 [Online-Text]. Berlin, Germany: Bundesministerium für Gesundheit; 1988. [Zugriff am 07.02.2007]. Gelesen unter: http://bundesrecht.juris.de/sgb_5/index.html
82. Bundesverfassungsgericht. BVerfG, 1 BvR 347/98 vom 6.12.2005, Absatz-Nr. (1 - 69) [Online-Text]. Karlsruhe, Germany: Bundesverfassungsgericht; 2005. [Zugriff am 25.08.2006]. Gelesen unter: http://www.bundesverfassungsgericht.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html
83. 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 [Online-Text]. Strasbourg, France: European Union; 2000. [Zugriff am 07.02.2007]. Gelesen unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32000R0141:DE:HTML>

ANHANG A: Suchstrategie

Datenbank "Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE 1966 to Present"

Suche	Suchbegriffe	Ergebnisse
1	exp ANEMIA, APLASTIC/	10899
2	(aplast\$ anem\$ or aplast\$ anaem\$).tw,kf,ot.	6002
3	or/1-2	12288
4	exp STEM CELL TRANSPLANTATION/	50926
5	exp TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS/	61212
6	transplant\$.tw,kf,ot.	208307
7	graft\$.tw,kf,ot.	146873
8	(allograft\$ or allo-graft\$).tw,kf,ot.	34889
9	(homograft\$ or homo-graft\$).tw,kf,ot.	3595
10	or/4-9	347777
11	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.sh.	42793
12	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.	217260
13	random\$.tw,kf,ot.	352125
14	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.	71592
15	RANDOM ALLOCATION.sh.	55548
16	DOUBLE BLIND METHOD.sh.	86875
17	SINGLE BLIND METHOD.sh.	9902
18	exp CLINICAL TRIALS/	178844
19	CLINICAL TRIAL.pt.	428230
20	(clin\$ adj25 trial\$).tw,kf,ot.	120628
21	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).tw,kf,ot.	87008
22	PLACEBOS.sh.	24859
23	placebo\$.tw,kf,ot.	97546
24	RESEARCH DESIGN.sh.	43683
25	COMPARATIVE STUDY.sh.	1264984
26	exp EVALUATION STUDIES/	556323
27	FOLLOW-UP STUDIES.sh.	318720
28	PROSPECTIVE STUDIES.sh.	204163
29	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw,kf,ot.	1698907
30	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).tw,kf,ot.	45185
31	META-ANALYSIS.sh.	6757
32	META-ANALYSIS.pt.	12795
33	exp REGISTRIES/	27175

Suche	Suchbegriffe	Ergebnisse
34	(registr\$ or register\$ or ibmtr\$ or ebmt\$).tw,kf,ot.	89693
35	((group or regist\$) and (blood or stem cell or marrow) and transplant\$ and (europ\$ or international)).tw,kf,ot.	856
36	or/11-35	5830371
37	(ANIMALS not HUMANS).sh.	2960358
38	37 not 38	2870013
39	and/3,10,39	942

Datenbank "Ovid EMBASE 1980 to 2006 Week 16"

Suche	Suchbegriffe	Ergebnisse
1	APLASTIC ANEMIA.sh.	6281
2	(aplast\$ anem\$ or aplast\$ anaem\$).tw,hw,ot.	7075
3	or/1-2	7075
4	exp STEM CELL TRANSPLANTATION/	18018
5	exp BONE MARROW TRANSPLANTATION/	30449
6	transplant\$.tw,hw,ot.	220460
7	graft\$.tw,hw,ot.	193751
8	(allograft\$ or allo-graft\$).tw,hw,ot.	35891
9	(homograft\$ or homo-graft\$).tw,hw,ot.	1924
10	or/4-9	331349
11	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.sh.	104939
12	RANDOMIZATION.sh.	18736
13	random\$.tw,hw,ot.	331254
14	exp CLINICAL TRIAL/	385764
15	(clin\$ adj25 trial\$).tw,hw,ot.	444090
16	DOUBLE BLIND PROCEDURE.sh.	59506
17	SINGLE BLIND PROCEDURE.sh.	5848
18	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).tw,hw,ot.	101711
19	PLACEBO.sh.	85973
20	placebo\$.tw,hw,ot.	132589
21	FOLLOW UP.sh.	185721
22	COMPARATIVE STUDY.sh.	76186
23	PROSPECTIVE STUDY.sh.	55225
24	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw,hw,ot.	3014521
25	META ANALYSIS.sh.	25270
26	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).tw,hw,ot.	63798
27	REGISTER.sh.	8537

Suche	Suchbegriffe	Ergebnisse
28	(registr\$ or register\$ or ibmtr\$ or ebmtr\$).tw,hw,ot.	67171
29	((group or regist\$) and (blood or stem cell or marrow) and transplant\$ and (europ\$ or international)).tw,hw,ot.	1127
30	or/11-29	3454943
31	(ANIMAL not HUMAN).sh.	12808
32	30 not 31	3452885
33	and/3,10,32	909

Datenbank "Wiley InterScience The Cochrane Library 2006"

Die drei Datenbanken *Methods Reviews*, *Methods Studies* und *Cochrane Groups* enthalten Übersichten und Studien zu methodischen Fragestellungen sowie die Beschreibung von Cochrane-Arbeitsgruppen. Auf den Import der insgesamt zwei Ergebnisse dieser drei Datenbanken wurde daher verzichtet. Von 118 Ergebnissen verbleiben somit 116 Artikel, die importiert wurden.

Suche	Suchbegriffe	Ergebnisse
#1	MeSH descriptor Anemia, Aplastic explode all trees in MeSH products	119
#2	aplast* anem* OR aplast* anaem* in All Fields in all products	273
#3	(#1 OR #2)	273
#4	MeSH descriptor Stem Cell Transplantation explode all trees in MeSH products	1685
#5	MeSH descriptor Transplantation, Homologous explode all trees in MeSH products	805
#6	transplant* in All Fields in all products	13498
#7	graft* in All Fields in all products	8467
#8	allograft* OR allo-graft* in All Fields in all products	1363
#9	homograft* OR homo-graft* in All Fields in all products	46
#10	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	17841
#11	(#3 AND #10)	118

ANHANG B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien
(geordnet nach Ausschlussgründen)

Ausschlussgrund Nicht E1

1. Abdulkadyrov EM, Shabalin VN. [Effectiveness of variants of the complex therapy of hypoplastic anemia]. Sov Med 1981; 98-101.
2. Blacklock HA, Teague L, Patton N, Browett P. Volunteer cord blood banking and transplantation. N Z Med J 2005; 118: 4p
3. Bosi A, Bartolozzi B, Guidi S. Allogeneic stem cell transplantation. Transplant Proc 2005; 37: 2667-2669.
4. Garcia Larana J. [Bases of bone marrow transplantation: modalities and indications]. Rev Clin Esp 1999; 199 Suppl 1: 14-21.
5. Geller RB. Controversies on the role of bone marrow transplantation for patients with hematopoietic malignancies. Mt Sinai J Med 1994; 61: 13-22.
6. Lee SJ, Zahrieh D, Alyea EP, Weller E, Ho VT, Antin JH, et al. Comparison of T-cell-depleted and non-T-cell-depleted unrelated donor transplantation for hematologic diseases: clinical outcomes, quality of life, and costs. Blood 2002; 100: 2697-2702.
7. Nagler A, Aker M, Or R, Naparstek E, Varadi G, Brautbar C, et al. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. Exp Hematol 2001; 29: 362-370.
8. Phipps S, Brenner M, Heslop H, Krance R, Jayawardene D, Mulhern R. Psychological effects of bone marrow transplantation on children and adolescents: Preliminary report of a longitudinal study. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 829-835.
9. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, Shu XO, Davies SM, Ramsay NK, et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. Blood 1996; 88: 795-802.

Ausschlussgrund Nicht E2

1. Proceedings of the Annual Meeting of the European Foundation for Bone Marrow Transplantation, Sils Maria (Engadine), Switzerland, April 13-16, 1980. Blut 1980; 41: 151-245.
2. Abdelkefi A, Othman TB, Ladeb S, Torjman L, Hsairi M, Abdeladhim AB. Bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia using cyclophosphamide and antithymocyte globulin: The experience from a single center. Hematol J 2003; 4: 208-213.
3. ACIBMTR. Report from the International Bone Marrow Transplant Registry. Advisory Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplant 1989; 4: 221-228.
4. Ades L, Mary JY, Robin M, Ferry C, Porcher R, Esperou H, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood 2004; 103: 2490-2497.
5. Ahn MJ, Choi JH, Lee YY, Choi IY, Kim IS, Yoon SS, et al. Outcome of adult severe or very severe aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy compared with bone marrow transplantation: multicenter trial. Int J Hematol 2003; 78: 133-138.
6. Arranz R, Steegmann JL, Fernandez-Garesse D, Figuera A, Vazquez L, Fernandez-Ranada JM. [Treatment of severe aplastic anemia with bone marrow transplants or with antithymocyte globulin. Evaluation of 27 patients]. Rev Clin Esp 1989; 184: 121-124.
7. Arranz R, Otero MJ, Ramos R, Steegmann JL, Lamana ML, Tomas JF, et al. Clinical results in 50 multiply transfused patients with severe aplastic anemia treated with bone marrow transplantation or immunosuppressive therapy. Bone Marrow Transplant 1994; 13: 383-387.
8. Bacigalupo A, Van Lint MT, Volta C, Grazi G, Soro O, Podesta M, et al. Tobramycin versus gentamicin, in combination with cephalotin and carbenecillin, in patients undergoing bone marrow transplantation. Tumori 1981; 67: 525-532.
9. Bacigalupo A, Frassoni F, Van Lint MT, Raffo MR, Vitale V, Corbetta G, et al. Cyclosporin A in marrow transplantation for leukemia and aplastic anemia. Exp Hematol 1985; 13: 244-248.
10. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. Br J Haematol 1988; 70: 177-182.

11. Bacigalupo A, Van Lint MT, Frassoni F, Occhini D, Piaggio G, Figari O, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia (SAA): the Genova experience. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4 Suppl 4: 121-122.
12. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000; 95: 1931-1934.
13. Baron F, Sautois B, Baudoux E, Matus G, Fillet G, Beguin Y. Optimization of recombinant human erythropoietin therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2002; 30: 546-554.
14. Bayever E, Champlin R, Ho W, Lenarsky C, Storch S, Ladisch S, et al. Comparison between bone marrow transplantation and antithymocyte globulin in treatment of young patients with severe aplastic anemia. *J Pediatr* 1984; 105: 920-925.
15. Biggs JC, Concannon AJ, Dodds AJ, Isbister JP, Kesteven P. Allogeneic bone marrow transplantation across the ABO barrier. *Med J Aust* 1979; 2: 173-175.
16. Biggs JC. Bone-marrow transplantation. A preliminary study in aplasia and leukaemia. *Med J Aust* 1980; 2: 603-608.
17. Bishara A, Kedar E, Leshem B, Slavin S, Cohen I, Brautbar C. A 2-day MLR procedure for marrow donor selection for allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Immunogenet* 1993; 20: 289-292.
18. Blood and Marrow Transplantation Subcommittee TSoH. Blood and marrow transplantation activities among adult patients in Turkey. *Cytotherapy* 2000; 2: 377-379.
19. Bojtarova EB, Mistrik M, Nachtmannova K, Kusikova M, Sakalova A. Allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anaemia. *European Hematology Association* 2001;
20. Bonfim C, de Medeiros C, Bitencourt M, Moreira V, Setubal D, Neves H, et al. Bone marrow transplantation (BMT) for children and adolescents with severe acquired aplastic anemia (SAA): a single center experience in 171 patients (pts) comparing two different preparatory regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10 Suppl 1: 29.
21. Bortin MM, Gale RP, Rimm AA. Allogeneic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia. *JAMA* 1981; 245: 1132-1139.
22. 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.
23. Bortin MM. Acute graft-versus-host disease following bone marrow transplantation in humans: prognostic factors. Advisory Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Transplant Proc* 1987; 19: 2655-2657.
24. Brodsky R. Acquired severe aplastic anemia in children: is there a standard of care? *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 711-712.
25. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Hersman JA, Williams B. Prophylactic granulocyte transfusions. *Prog Clin Biol Res* 1982; 88: 93-100.
26. Burt RK, Kuzel TM, Fishman M, Brush M, Villa M, Welles C, et al. Stem cell component therapy: supplementation of unmanipulated marrow with CD34 enriched peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 381-386.
27. Bushhouse S, Ramsay NK, Pescovitz OH, Kim T, Robison LL. Growth in children following irradiation for bone marrow transplantation. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11: 134-140.
28. Calissendorff B, el Azazi M, Lonnqvist B. Dry eye syndrome in long-term follow-up of bone marrow transplanted patients. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 675-678.
29. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 1976; 48: 63-70.
30. Camitta BM, Thomas ED. Severe aplastic anaemia: a prospective study of the effect of androgens or transplantation on haematological recovery and survival. *Clin Haematol* 1978; 7: 587-595.
31. Camitta BM. Pathogenesis of severe aplastic anemia: inferences from therapeutic trials. *Haematol Blood Transfus* 1979; 24: 161-165.
32. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Gale RP, Kopecky KJ, Rapoport JM, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1979; 53: 504-514.

33. Champlin R, Ho W, Winston DJ. Antithymocyte globulin treatment for aplastic anemia: A controlled randomized trial and comparison with marrow transplantation. *Transplant Proc* 1983; 15: 595-598.
34. Champlin R, Ho W, Bayever E, Winston DJ, Lenarsky C, Feig SA, et al. Treatment of aplastic anemia: results with bone marrow transplantation, antithymocyte globulin, and a monoclonal anti-T cell antibody. *Prog Clin Biol Res* 1984; 148: 227-238.
35. Champlin RE, Ho WG, Nimer SD, Gajewski JG, Selch M, Burnison M, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Effect of a preparative regimen of cyclophosphamide-low-dose total-lymphoid irradiation and posttransplant cyclosporine-methotrexate therapy. *Transplantation* 1990; 49: 720-724.
36. Champlin RE, Perez WS, Passweg J, Klein JP, Camitta BM, Gluckman E. Addition of antithymocyte globulin (ATG) to cyclophosphamide (Cy) for HLA-identical sibling allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for severe aplastic anemia (SAA): results of a randomized controlled trial. *Blood* 2003; 102: 80a, Abstract 269.
37. Curren AR, Middleton WS. Aplastic anemia: case report of an apparent response to the transplantation of rib marrow. *Wis Med J* 1969; 68: 270-272.
38. DAG-KBT. Indikationskatalog der DAG-KBT. München: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT); 2004. Gelesen unter: <http://www.dag-kbt.de/inkat/Indikationskatalog/>
39. de Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, Hows JM, Devergie A, Frickhofen N, et al. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 1989; 73: 121-126.
40. de Planque MM, Richel DJ, Fibbe WE, den Ottolander GJ, Guiot HF, Zwaan FE. Acquired severe aplastic anaemia in adults--a single centre study with 13 years follow-up. *Neth J Med* 1990; 37: 103-110.
41. Deutsches Kinderkrebsregister. [Routine analyses: diagnoses and cases, time trends, regional differences, survival probabilities, and mortality]. Jahresbericht 2004 (1980-2003). 2002. Seiten 7-21. Gelesen unter: <http://www.kinderkrebsregister.de/inhalt04.html>
42. Diez S, Baniyas H, ez-Martin JL, Briz M, Estrado J, Barcelo B. Apparent cure of Graves-Basedow disease after sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 267-270.
43. Doney K, Leisenring W, Storb R, Appelbaum FR. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Seattle Bone Marrow Transplant Team. *Ann Intern Med* 1997; 126: 107-115.
44. Doney KC, Weiden PL, Buckner CD, Storb R, Thomas ED. Treatment of severe aplastic anemia using antithymocyte globulin with or without an infusion of HLA haploidentical marrow. *Exp Hematol* 1981; 9: 829-834.
45. Fang J-P, Xu H-G, Huang S-L, Chen C, Huang K. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia in Chinese children with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 45-50.
46. Fedorovskaia NA. [New trends in the treatment of hypoplastic anemia]. *Klin Med* 1985; 63: 15-20.
47. Führer M, der-Gotze C, Ebell W, Friedrich W, Kohne E. Die Behandlung der Aplastischen Anämie--Zielsetzung und Aufbau des Pilotprotokolls SAA 94. *Klin Padiatr* 1994; 206: 289-295.
48. Führer M, Burdach S, Ebell W, Gadner H, Haas R, Harbott J, et al. Relapse and clonal disease in children with aplastic anemia (AA) after immunosuppressive therapy (IST): the SAA 94 experience. German/Austrian Pediatric Aplastic Anemia Working Group. *Klin Padiatr* 1998; 210: 173-179.
49. Führer M, Rampf U, Niemeyer CM, Faldum A, Baumann I, Friedrich W, et al. Bone Marrow Transplantation and Immunosuppressive Therapy in Children with Aplastic Anemia: Data from a Prospective Multi-national Trial in Germany, Austria and Switzerland. Presented at the 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 04-07 December 2004, San Diego, California, USA. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004; 104: Abstract 1439. Gelesen unter: <http://meeting.bloodjournal.org/cgi/content/abstract/104/11/1439>
50. Geissler K. Pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 444-450.
51. Ghavamzadeh A, Irvani M, Vafaiezhadeh F, Jahani M, Mousavi A. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia, 1990 - 2001. *Arch Iran Med* 2004; 7: 272-278.
52. Gillio AP, Boulad F, Small TN, Kernan NA, Reyes B, Childs BH, et al. Comparison of long-term outcome of children with severe aplastic anemia treated with immunosuppression versus bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997; 3: 18-24.

53. Gluckman E, Devergie A, Faille A, Bussel A, Benbunan M, Bernard J. Antilymphocyte globulin treatment in severe aplastic anemia--comparison with bone marrow transplantation. Report of 60 cases. *Haematol Blood Transfus* 1979; 24: 171-179.
54. Gluckman E, Devergie A, Gerotta I, Hors J, Sasportes M, Boiron M, et al. Bone marrow transplantation in 65 patients with severe aplastic anemia. *Blut* 1980; 41: 157-162.
55. Gluckman E, Devergie A, Poros A, Degoulet P. Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia. Report of the European Group of Bone Marrow Transplant (EGBMT). *Br J Haematol* 1982; 51: 541-550.
56. Gluckman E, Devergie A, Meletis J, De Castro H, Lehn P, Bourrhis JH, et al. Long-term follow-up of patients who received transplants for aplastic anemia or leukemia. *Transplant Proc* 1987; 19: 2643, 1987
57. Gluckman E. Current status of bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a preliminary report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Transplant Proc* 1987; 19: 2597-2599.
58. Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, Hows JM, Bacigalupo A, Biggs JC, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood* 1992; 79: 269-275.
59. Gratwohl A, Osterwalder B, Nissen C, Leibundgut U, Signer E, Luthy A, et al. Behandlung der schweren aplastischen Anämie. *Schweiz Med Wochenschr* 1981; 111: 1520-1522.
60. Halperin DS, Grisaru D, Freedman MH, Saunders EF. Severe acquired aplastic anemia in children: 11-year experience with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11: 304-309.
61. Hinterberger W, Rowlings PA, Hinterberger-Fischer M, Gibson J, Jacobsen N, Klein JP, et al. Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 116-122.
62. Horowitz MM, Bortin MM, Rimm AA. Report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 221-228.
63. Horowitz MM, Bortin MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Transpl* 1990; 41-52.
64. Höcker P, Hinterberger W, Gadner H, Hajek-Rosenmayr A, Fischer-Hinterberger M, Kos M, et al. Therapie der schweren aplastischen Anämie (SSA) durch Knochenmarktransplantation (KMT) oder Immunsuppression? *Beitr Infusionther Klin Ernähr* 1987; 18: 329-331.
65. Ilhan O, Bakanay SM, Arat M, Ozcan M, Celebi H, Gurman G, et al. Treatment of aplastic anemia: Experience of Ibn-i Sina Hospital. *Turk J Hematol* 2001; 18: 33-40.
66. Kahn Q, Ellis RJ, Skikne BS, Mayo MS, Allgood JW, Bodensteiner DM, et al. A retrospective analysis of long-term survival in severe aplastic anemia patients treated with allogeneic bone marrow transplantation or immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporin A at a single institution. *Mil Med* 2002; 167: 541-545.
67. Kaito K, Kobayashi M, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, Sakamoto M, et al. [Clinical investigation on treatment and long term follow-up of moderate to severe aplastic anemia - Effectiveness of bone marrow transfusion therapy]. *Tokyo Jikeikai Ika Daigaku Zasshi* 1996; 111: 809-819.
68. Kato S, Yabe H, Yabe M, Hoshi N, Kimura M, Noguchi K, et al. Bone marrow transplantation in children. *Tokai J Exp Clin Med* 1986; 11 Suppl: 43-47.
69. Kim CC, Jin JY, Kim DJ. Treatment of aplastic anemia: Allogeneic bone marrow transplantation versus immunomodulation therapy with antilymphocyte globulin. *Chin Med J* 1994; 107: 735-736.
70. Kim I, Yoon SS, Park S, Kim BK, Kim NK. The treatment of severe aplastic anemia: outcomes of bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy in a single institution of Korea. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 365-371.
71. Kim SW, Rice L, Champlin R, Udden MM. Aplastic anemia in eosinophilic fasciitis: Responses to immunosuppression and marrow transplantation. *Haematologia* 1997; 28: 131-137.
72. Kojima S, Matsuyama K, Koderu Y, Hirabayashi N, Morishima Y, Iwamura H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in 25 patients with severe aplastic anemia. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1988; 51: 705-714.
73. Kojima S. [Treatment of acquired aplastic anemia: an update]. *Rinsho Ketsueki* 2004; 45: 202-208.
74. Kruse EB, Naumann F, Schwarzer G, Borchmann P, Peinemann F, Bohlius J, et al. First-line stem cell transplantation from related donors compared to immunosuppressive treatment for acquired severe aplastic anaemia. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
75. Kulagin AD, Lisukov IA, Kriuchkova IV, Sizikova SA, Gilevich AV, Denisova VV, et al. [Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia]. *Ter Arkh* 2006; 78: 48-54.

76. Lawlor ER, Anderson RA, Davis JH, Fryer CJ, Pritchard SL, Rogers PC, et al. Immunosuppressive therapy: a potential alternative to bone marrow transplantation as initial therapy for acquired severe aplastic anemia in childhood? *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 115-123.
77. Leleu X, Terriou L, Duhamel A, Moreau AS, Andrieux J, Dupire S, et al. Long-term outcome in acquired aplastic anemia treated with an intensified dose schedule of horse antilymphocyte globulin in combination with androgens. *Ann Hematol* 2006; 85: 711-716.
78. Liang R, Chan TK, Todd D. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and aplastic anaemia. *Leuk Lymphoma* 1994; 13: 411-415.
79. Ljungman P, Aschan J, Bolme P, Lindqvist R, Lonnqvist B, Ringden O, et al. [Bone marrow transplantation or antithymocyte globulin in aplastic anemia? Both therapeutic alternatives result in good quality of life]. *Lakartidningen* 1991; 88: 2308-2311.
80. Locasciulli A, van't Veer L, Bacigalupo A, Hows J, Van Lint MT, Gluckman E, et al. Treatment with marrow transplantation or immunosuppression of childhood acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6: 211-217.
81. Lohrmann HP, Kern P, Niethammer D, Heimpel H. Identification of high-risk patients with aplastic anaemia in selection for allogeneic bone-marrow transplantation. *Lancet* 1976; 2: 647-650.
82. Marmont AM, Bacigalupo A, Van Lint MT, Frassoni F, Risso M, Cerri R, et al. Treatment of severe aplastic anemia with sequential immunosuppression. *Exp Hematol* 1983; 11: 856-865.
83. McCann S, Passweg J, Bacigalupo A, Locasciulli A, Locatelli F, Ryan J, et al. The influence of cyclosporin alone, or cyclosporin and methotrexate, on the incidence of mixed haematopoietic chimaerism following allogeneic sibling bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 109-114.
84. Mollee P, Woodward N, Durrant S, Lockwood L, Gillett EA, Morton J, et al. Single institution outcomes of treatment of severe aplastic anaemia. *Internal Med J* 2001; 31: 337-342.
85. Munoz Villa A, Ortega Aramburu JJ, Bureo Dacal E, Badell Serra I, Madero Lopez L, Olive Oliveras T, et al. [Allogeneic bone marrow transplantation in children with severe acquired aplastic anemia. The long-term results. The Spanish Group for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON)]. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 29-32.
86. Nikitin DO, Tiranova SA, Petrova EM. [The classification and current therapy of acquired aplastic anemia in children]. *Gematol Transfuziol* 1993; 38: 15-19.
87. Nissen C, Tichelli A, Gratwohl A, Warthmann C, Moser Y, le Carbonare V, et al. High incidence of transiently appearing complement-sensitive bone marrow precursor cells in patients with severe aplastic anemia--A possible role of high endogenous IL-2 in their suppression. *Acta Haematol* 1999; 101: 165-172.
88. Or R, Aker M, Shapira MY, Resnick I, Bitan M, Samuel S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of diseases associated with a deficiency in bone marrow products. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 26: 133-142.
89. Passweg JR, Socie G, Hinterberger W, Bacigalupo A, Biggs JC, Camitta BM, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood* 1997; 90: 858-864.
90. Podesta M, Piaggio G, Frassoni F, Pitto A, Zikos P, Sessarego M, et al. The assessment of the hematopoietic reservoir after immunosuppressive therapy or bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 1998; 91: 1959-1965.
91. Pokorski RJ. 5-year survival after bone marrow transplantation for aplastic anemia. *J Insur Med* 1998; 30: 237-239.
92. Raghavachar A, Kolbe K. A randomized trial of cyclosporin and G-CSF versus standard treatment in severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19 Suppl: S90, Abstract.
93. Ramsay NK, Storb R. Bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Prog Clin Biol Res* 1984; 148: 291-295.
94. Scheinberg P, Nunez O, Wu C, Young NS. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: Anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol* 2006; 133: 606-611.
95. Socie G, Gluckman E, Devergie A, Girinsky T, Esperou H, Cosset JM. Bone marrow transplantation (BMT) for acquired severe aplastic anaemia (SAA): long term follow-up of 107 consecutive patients. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 Suppl 2: 102
96. Socie G, Bacigalupo A, Devergie A, Carosella E, Gluckman E. Acquired aplastic anaemia. Optimum immunosuppressive treatment. *BioDrugs* 1995; 4: 9-15.

97. Speck B, Gratwohl A, Nissen C. Severe aplastic anemia: A prospective study on the value of different therapeutic approaches in 37 successive patients. Proceedings of the Annual Meeting of the European Foundation for Bone Marrow Transplantation, Sils Maria (Engadine), Switzerland, 13-16 April 1980. *Blut* 1980; 41: 160-163.
98. Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Leibundgut U, Ruggero D, Osterwalder B, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with antilymphocyte globulin or bone-marrow transplantation. *Br Med J* 1981; 282: 860-863.
99. Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Osterwalder B, Signer E, Jeannet M. Bone marrow graft versus ALG in patients with aplastic anaemia. *Biomed Pharmacother* 1983; 37: 139-143.
100. Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Osterwalder B, Signer E, Jeannet M. Treatment of severe aplastic anaemia: a prospective study of antilymphocyte globulin versus bone marrow transplantation. *Prog Clin Biol Res* 1984; 148: 249-258.
101. Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Osterwalder B, Wursch A, Tichelli A, et al. Treatment of severe aplastic anemia. *Exp Hematol* 1986; 14: 126-132.
102. Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Osterwalder B, Wursch A, Tichelli A, et al. A comparison between ALG and bone marrow transplantation in treatment of severe aplastic anemia. *Thymus* 1987; 10: 147-158.
103. Speck R, Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C. Treatment of severe aplastic anemia: A longterm followup of 175 patients on antilymphocyte globulin or bone marrow transplantation. *Chin Med J* 1994; 107: 739.
104. Stary J, Sedlacek P, Kobylka P, Komrska V, Syrucekova Z, Smisek P, et al. [Significant progress in the treatment of acquired aplastic anemia in children in 1990s]. *Cesk Pediatr* 1998; 53: 260-266.
105. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Wursch A, Signer E, Speck B. Spätkomplikationen bei Patienten mit aplastischer Anämie. *Schweiz Med Wochenschr* 1988; 118: 1528-1532.
106. Tichelli A, Socie G, Henry-Amar M, Marsh J, Passweg J, Schrezenmeier H, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Ann Intern Med* 1999; 130: 193-201.
107. Trigg ME, Bond R, Giri N, Walter AW. Persistent questions about the treatment of severe aplastic anemia in children as illustrated by five cases. *Hematology* 2003; 8: 413-419.
108. Tzeng CH, Chen PM, Chuang MW, Liu JH, Hsieh RK, Liu CJ, et al. Treatment of severe aplastic anemia: comparison of bone marrow transplantation to immunotherapy. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 1989; 43: 21-28.
109. UCLA Bone Marrow Transplant Team. Bone-marrow transplantation in severe aplastic anaemia. *Lancet* 1976; 2: 921-923.
110. Umeno Y, Tamura K. Clinical features of 25 patients with aplastic anemia. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1994; 85: 15-20.
111. Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de WT, Frasson F, Rosti G, Schrezenmeier H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 639-646.
112. Uss AL, Zmachinskii VA, Milanovich NF, Skriagin AE, Batan ZE, Dziuba EV, et al. [Experience in the use of allogeneic bone marrow transplantation in severe forms of aplastic anemia at the Byelorussian hematological center]. *Ter Arkh* 1999; 71: 69-72.
113. Viollier R, Passweg J, Gregor M, Favre G, Kuhne T, Nissen C, et al. Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia. *Ann Hematol* 2005; 84: 47-55.
114. Webb DK, Hann IM, Chessells JM. Acquired aplastic anaemia: still a serious disease. *Arch Dis Child* 1991; 66: 858-861.
115. Werner EJ, Stout RD, Valdez LP, Harris RE. Immunosuppressive therapy versus bone marrow transplantation for children with aplastic anemia. *Pediatrics* 1989; 83: 61-65.
116. Windass B, Vowels MR, Hughes DO, White L. Aplastic anaemia in childhood: prognosis and approach to therapy. *Med J Aust* 1987; 146: 15-19.
117. Woodard P. Partially Matched Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Severe Aplastic Anemia or Refractory Cytopenias. Bethesda, Maryland, USA: ClinicalTrials.gov, National Institutes of Health (NIH); 2006. Gelesen unter: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00244010?order=1>

Ausschlussgrund Nicht E3

1. ACBMTR. Bone marrow transplantation from donors with aplastic anemia. A report from the ACS/NIH bone marrow transplant registry. *JAMA* 1976; 236: 1131-1135.

2. Ai Hs, Yu Cl, Wang Dh, Guo M, Qiao Jh, Shi Bf, et al. [The clinical research of nonmyeloablative allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cells transplantation for hematological diseases]. *Chung Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chi* 2003; 24: 86-89.
3. Al-Qurashi F, Ayas M, Al SF, Ibrahim E, Sahovic E, Al MM, et al. Second allogeneic bone marrow transplantation after myeloablative conditioning analysis of 43 cases from single institution. *Hematology* 2004; 9: 123-129.
4. Ancin I, Ferra C, Gallardo D, Peris J, Berlanga J, Gonzalez JR, et al. Do corticosteroids add any benefit to standard GVHD prophylaxis in allogeneic BMT? *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 39-45.
5. Andersen PK, Horowitz MM, Klein JP, Socie G, Stone JV, Zhang MJ. Modelling covariate adjusted mortality relative to a standard population. *Stat Med* 1999; 18: 1529-1540.
6. Andrykowski MA, Bruehl S, Brady MJ, Henslee-Downey PJ. Physical and psychosocial status of adults one-year after bone marrow transplantation: a prospective study. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 837-844.
7. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 447-451.
8. Appelbaum FR. Dose intensity and the toxicity and efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia* 2005; 19: 171-175.
9. Atkinson K, Downs K, Hawkins T. Hematopoietic stem cell transplantation in Australia in 1993. *J Hematother* 1995; 4: 45-51.
10. Bacigalupo A, Hows J, Gordon-Smith EC, Gluckman E, Van Lint MT, Congiu M, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia from donors other than HLA identical siblings: a report of the BMT Working Party. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 531-535.
11. Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B, Socie G, Passweg J, Locasciulli A, et al. Current results of bone marrow transplantation in patients with acquired severe aplastic anemia. Report of the European Group for Blood and Marrow transplantation. On behalf of the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Acta Haematol* 2000; 103: 19-25.
12. Bacigalupo A, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, Raiola AM, Di GC, 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.
13. Bai LY, Chiou TJ, Liu JH, Yen CC, Wang WS, Yan MH, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia--experience of an institute in Taiwan. *Ann Hematol* 2004; 83: 38-43.
14. Balduzzi A, Gooley T, Anasetti C, Sanders JE, Martin PJ, Petersdorf EW, et al. Unrelated donor marrow transplantation in children. *Blood* 1995; 86: 3247-3256.
15. Baranov AE, Gus'kova AK, Kaliuta BA, Nadezhina NM, Piatkin EK. [Transplantation of bone marrow selected by HL-A and MLC-antigens into a patient with aplastic anemia]. *Probl Gematol Pereliv Krovi* 1975; 20: 28-32.
16. Barker JN, Davies SM, DeFor T, Ramsay NK, Weisdorf DJ, Wagner JE. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. *Blood* 2001; 97: 2957-2961.
17. Barker JN, Krepski TP, DeFor TD, Daview SM, Wagner JE, Weisdorf DJ. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: Availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 257-260.
18. Barrett J, Dooren LJ, Ernst P. European results of bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blut* 1980; 41: 154-157.
19. Bautista Juanes JA, Theischen M, Beelen DW, Pauleikhoff D, Koch JM, Waubke TN, et al. Okulare Komplikationen bei Langzeitüberlebenden nach Knochenmarktransplantation. Eine prospektive Studie mit 21 Patienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993; 202: 110-115.
20. Bellati U, Iammarrone E, Bavaro P, Mattaeis RD, Bizzarri M, Carabella G, et al. [Efficacy of estrogen-progestin replacement therapy after bone marrow transplantation]. *Minerva Ginecol* 1996; 48: 351-354.
21. Benesch M, Urban C, Sykora KW, Schwinger W, Zintl F, Lackner H, et al. Transplantation of highly purified CD34+ progenitor cells from alternative donors in children with refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2004; 125: 58-63.
22. Benito AI, Diaz MA, Gonzalez-Vicent M, Sevilla J, Madero L, Lopez LM. Hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood progenitors: Review of current clinical results. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 675-690.

23. Bettens F, Passweg J, Gratwohl A, Chalandon Y, Helg C, Chapuis B, et al. Association of TNF α and IL-10 polymorphisms with mortality in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 1261-1267.
24. Blatt J, Gold SH, Wiley JM, Monahan PE, Cooper HC, Harvey D. Off-label use of recombinant factor VIIa in patients following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 405-407.
25. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 1996; 88: 4063-4071.
26. Bogoiavlenskaia MP, Frinovskaia IV, Orlov GP, Kochemasov VV, Liubimova LS. [Transfusion of allogeneic bone marrow in hypo- and aplastic anemia]. *Probl Gematol Pereliv Krovi* 1975; 20: 23-28.
27. Bolme P, Borgstrom B, Carlstrom K. Longitudinal study of adrenocortical function following allogeneic bone marrow transplantation in children. *Horm Res* 1995; 43: 279-285.
28. Bolotin E, Annett G, Parkman R, Weinberg K. Serum levels of IL-7 in bone marrow transplant recipients: relationship to clinical characteristics and lymphocyte count. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 783-788.
29. Bolwell B, Pohlman B, Sobecks R, Andresen S, Brown S, Rybicki L, et al. Prognostic importance of the platelet count 100 days post allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 419-423.
30. Borgstrom B, Bolme P. Growth and growth hormone in children after bone marrow transplantation. *Horm Res* 1988; 30: 98-100.
31. 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: 334-350.
32. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, Mori M, Cays MJ, Meyers JD. Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Blood* 1991; 78: 246-250.
33. Bradley MB, Cairo MS. Cord blood immunology and stem cell transplantation. *Hum Immunol* 2005; 66: 431-446.
34. Bretagne S, Costa JM, Foulet F, Jabot-Lestang L, Baud-Camus F, Cordonnier C. Prospective study of toxoplasma reactivation by polymerase chain reaction in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2000; 2: 127-132.
35. Breuer R, Or R, Lijovetzky G, Naparstek E, Engelhard D, Lafair J, et al. Interstitial pneumonitis in T cell-depleted bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 625-630.
36. Bruno B, Souillet G, Bertrand Y, Werck-Gallois MC, So SA, Bellon G. Effects of allogeneic bone marrow transplantation on pulmonary function in 80 children in a single paediatric centre. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 143-147.
37. Bullorsky EO, Bonduel M, Shanley C, Figueroa C, Stemmelin G, Del Pozo A, et al. [Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia]. *Medicina* 1998; 58: 130-134.
38. Calissendorff B, Bolme P, el Azazi M. The development of cataract in children as a late side-effect of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 427-429.
39. Calissendorff BM, Lonnqvist B, el Azazi M. Cataract development in adult bone marrow transplant recipients. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 152-154.
40. Cathomas G, Morris P, Pekle K, Cunningham I, Emanuel D. Rapid diagnosis of cytomegalovirus pneumonia in marrow transplant recipients by bronchoalveolar lavage using the polymerase chain reaction, virus culture, and the direct immunostaining of alveolar cells. *Blood* 1993; 81: 1909-1914.
41. CCCJMD. Unrelated bone marrow donor registry in Japan: the Central Coordination Committee of the Japan Marrow Donor Foundation. *Japan Donor Marrow Program. Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 699-700.
42. Chalandon Y, Tiercy J-M, Schanz U, Gungor T, Seger R, Halter J, et al. Impact of high-resolution matching in allogeneic unrelated donor stem cell transplantation in Switzerland. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 909-916.
43. Chan KW, Li CK, Worth LL, Chik KW, Jeha S, Shing MK, et al. A fludarabine-based conditioning regimen for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 125-128.
44. Chandy M, Srivastava A, Dennison D, Mathews V, George B. Allogeneic bone marrow transplantation in the developing world: Experience from a center in India. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 785-790.
45. Chapko MK, Syrjala KL, Schilter L, Cummings C, Sullivan KM. Chemoradiotherapy toxicity during bone marrow transplantation: time course and variation in pain and nausea. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 181-186.

46. Chen YC, Lin KH, Huang WS, Tang JL. Bone marrow transplantation in Taiwan: an overview. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 705-708.
47. Cuthbert RJ, Shepherd JD, Nantel SH, Barnett MJ, Reece DE, Klingemann HG, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: the Vancouver experience. *Clin Invest Med* 1995; 18: 122-130.
48. Dalle JH, Duval M, Moghrabi A, Wagner E, Vachon MF, Barrette S, et al. Results of an unrelated transplant search strategy using partially HLA-mismatched cord blood as an immediate alternative to HLA-matched bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 605-611.
49. Davies SM, Ramsay NK, Haake RJ, Kersey JH, Weisdorf DJ, McGlave PB, et al. Comparison of engraftment in recipients of matched sibling of unrelated donor marrow allografts. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 51-57.
50. Deeg HJ, Leisenring W, Storb R, Nims J, Flowers ME, Witherspoon RP, et al. Long-term outcome after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 1998; 91: 3637-3645.
51. Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE, Collins R, Beatty PG, Feig S, et al. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 208-215.
52. Deeg HJ, Flowers MED. Impact of chronic GVHD on late complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematology* 2005; 10: 245-249.
53. Del Toro G, Satwani P, Harrison L, Cheung Y-K, Brigid BM, George D, et al. A pilot study of reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation from unrelated cord blood and matched family donors in children and adolescent recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 613-622.
54. Dini G, Cancedda R, Locatelli F, Bosi A, Bandini G, Alessandrino EP, et al. Unrelated donor marrow transplantation: an update of the experience of the Italian Bone Marrow Group (GITMO). *Haematologica* 2001; 86: 451-456.
55. Dosquet P, Durieux P. Assessment of the results of allogeneic bone marrow transplantation and the French bone marrow donor registry. Paris, France: Haute Autorite de Sante (HAS); 1993. Gelesen unter: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-950091/frame.html>
56. Duell T, Van Lint MT, Ljungman P, Tichelli A, Socie G, Apperley JF, et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 1997; 126: 184-192.
57. Elebute MO, Ball SE, Gordon-Smith EC, Sage D, Marsh JCW. Autologous recovery following non-myceloablative unrelated donor bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Ann Hematol* 2002; 81: 378-381.
58. Fainshtein FE, Turbina NS, Bogoiavlenskaia MP, Frinovskaia IV. [Comparative evaluation of the effectiveness of different methods of treatment of hypoplastic anemia]. *Probl Gematol Pereliv Krovi* 1976; 21: 7-11.
59. Felder-Puig R, di GA, Waldenmair M, Norden P, Winter A, Gadner H, et al. Health-related quality of life of pediatric patients receiving allogeneic stem cell or bone marrow transplantation: Results of a longitudinal, multi-center study. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 119-126.
60. Garaventa A, Porta F, Rondelli R, Dini G, Meloni G, Bonetti F, et al. Early deaths in children after BMT. Bone Marrow Transplantation Group of the Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) and Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 419-423.
61. Gerritsen EJA, Stam ED, Hermans J, Van den BH, Haraldsson A, Van Tol MJD, et al. Risk factors for developing EBV-related B cell lymphoproliferative disorders (BLPD) after non-HLA-identical BMT in children. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 377-382.
62. Gluckman E, Barrett AJ, Arcese W, Devergie A, Degoulet P. Bone marrow transplantation in severe aplastic anaemia: a survey of the European Group for Bone Marrow Transplantation (E.G.B.M.T.). *Br J Haematol* 1981; 49: 165-173.
63. Gordon-Smith EC, Fairhead SM, Chipping PM, Hows J, James DC, Dodi A, et al. Bone-marrow transplantation for severe aplastic anaemia using histocompatible unrelated volunteer donors. *Br Med J* 1982; 285: 835-837.
64. Goulden NJ, Cornish JMM, Potter MN, Pamphilon DH, Steward CG, Oakhill A. Bone marrow transplantation from volunteer unrelated donors. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 325-353.
65. Gratwohl A, Baldomero H. Re: Stem cell transplant numbers decline; research continues. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 949

66. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, Urbano-Ispizua A. Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: report of the 2001 EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 813-831.
67. Grovas A, Feig SA, O'Rourke S, Valentino L, Wiley F, Hunt L, et al. Unrelated donor bone marrow transplants in children. *Cell Transplant* 1994; 3: 413-420.
68. Guardiola P, Kuentz M, Garban F, Blaise D, Reiffers J, Attal M, et al. Second early allogeneic stem cell transplantations for graft failure in acute leukaemia, chronic myeloid leukaemia and aplastic anaemia. French Society of Bone Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2000; 111: 292-302.
69. Gustafsson A, Remberger M, Winiarski J, Ringden O. Unrelated bone marrow transplantation in children: outcome and a comparison with sibling donor grafting. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1059-1065.
70. Hazar V, Ugur A, Colak D, Saba R, Tezcan G, Kupesiz A, et al. Cytomegalovirus antigenemia and outcomes of patients undergoing allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Effects of long-term high-dose acyclovir prophylaxis and preemptive ganciclovir treatment. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59: 216-221.
71. Hinterberger W. Therapeutisches Spektrum der Transplantation von Blutstammzellen. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 335-338.
72. Hirabayashi N, Kodera Y, Matsuyama T, Tanimoto M, Horibe K, Naoe T, et al. Bone marrow transplantation in 614 patients: Twenty year experience of the Nagoya Bone Marrow Transplantation Group (NBMTG). *Transplant Proc* 1995; 27: 1380-1382.
73. 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: 395-400.
74. Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 30-42.
75. Howard MR, Hows JM, Gore SM, Barrett J, Brenner MK, Goldman JM, et al. Unrelated donor marrow transplantation between 1977 and 1987 at four centers in the United Kingdom. *Transplantation* 1990; 49: 547-553.
76. Hows JM, Yin JL, Marsh J, Swirsky D, Jones L, Apperley JF, et al. Histocompatible unrelated volunteer donors compared with HLA nonidentical family donors in marrow transplantation for aplastic anemia and leukemia. *Blood* 1986; 68: 1322-1328.
77. Hows JM, Passweg JR, Tichelli A, Locasciulli A, Szydlo R, Bacigalupo A, et al. Comparison of long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 799-805.
78. IBMTR. Report from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR), 1983. *Exp Hematol* 1984; 12: 199-204.
79. Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, Kato S, et al. Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *Int J Hematol* 2006; 83: 164-178.
80. Jaime-Perez JC, Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D. Haematopoietic stem cell transplantation to treat aplastic anaemia. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 617-626.
81. Kai S, Hara H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Apher* 2003; 7: 285-291.
82. Kampmann B, Cubitt D, Walls T, Naik P, Depala M, Samarasinghe S, et al. Improved outcome for children with disseminated adenoviral infection following allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 130: 595-603.
83. Kennedy-Nasser A, Leung K, Gottschalk S, Lee D, Carrum G, Heslop H, et al. Outcome of alternative donor transplantation for severe aplastic anemia can be comparable to outcome with matched related donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12 Suppl 1: 26-27.
84. Kishi Y, Miyakoshi S, Kami M, Ikeda M, Katayama Y, Murashige N, et al. Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 561-568.
85. Kodera Y, Morishima Y, Kato S, Akiyama Y, Sao H, Matsuyama T, et al. Analysis of 500 bone marrow transplants from unrelated donors (UR-BMT) facilitated by the Japan Marrow Donor Program: confirmation of UR-BMT as a standard therapy for patients with leukemia and aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 995-1003.
86. Koh LP, Koh MBC, Ng HY, Hwang WYK, Goh YT, Linn YC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with severe aplastic anemia following nonmyeloablative conditioning using 200-cGy total body irradiation and fludarabine. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 887-890.

87. Kojima S, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Watanabe N, Kudo K, et al. Unrelated donor marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin and total body irradiation. *Br J Haematol* 2001; 114: 706-711.
88. Kumar R, Prem S, Mahapatra M, Seth T, Chowdhary DR, Mishra P, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and horse antithymocyte globulin conditioning regimen for allogeneic peripheral blood stem cell transplantation performed in non-HEPA filter rooms for multiply transfused patients with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 745-749.
89. Lee JH, Lee JH, Lee JS, Kim WK, Chi HS, Lee KH. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin conditioning may be sufficient for Korean patients with early stage severe aplastic anemia transplanted with marrow from donors other than HLA-identical siblings. *Haematologica* 2001; 86: 434-435.
90. Leung WH, Turner V, Richardson SL, Benaim E, Hale G, Horwitz EM, et al. Effect of HLA class I or class II incompatibility in pediatric marrow transplantation from unrelated and related donors. *Hum Immunol* 2001; 62: 399-407.
91. Li CK, Shing MMK, Chik KW, Lee V, Yuen PMP. Stem cell transplantation for severe aplastic anaemia in children: A single institute experience. *HK J Paediatr* 2006; 11: 28-31.
92. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 439-449.
93. Locasciulli A, Bacigalupo A, Van Lint M. Hepatitis B virus (HBV) infection and liver disease after allogeneic bone marrow transplantation: A report of 30 cases. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6: 25-29.
94. Locasciulli A, Vossen J, Bacigalupo A, Hows J, VanLint MT, Gluckman E, et al. Allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for acquired severe aplastic anaemia (SAA) in children. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4 Suppl 4: 123-125.
95. Locasciulli A, Veer L, Hows J, Van Lint MT, Gluckman E, Nissen C, et al. Bone marrow transplantation (BMT) in children with severe aplastic anemia (SAA) from donors other than HLA identical siblings. EBMT Working Party on Severe Aplastic Anemia. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 Suppl 3: 90-91.
96. Locatelli F, Zecca M, Nespoli L, Severi F. [Bone marrow transplantation in the treatment of severe aplastic anemia]. *Pediatr Med Chir* 1991; 13: 31-34.
97. Margolis DA, Casper JT. Alternative-donor hematopoietic stem-cell transplantation for severe aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 43-55.
98. Mathe G, Schwarzenberg L. Selection of bone-marrow aplasia patients for allogeneic bone-marrow transplantation. *Lancet* 1977; 1: 1361.
99. McCann SR, Bacigalupo A, Gluckman E, Hinterberger W, Hows J, Ljungman P, et al. Graft rejection and second bone marrow transplants for acquired aplastic anaemia: a report from the Aplastic Anaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 233-237.
100. Mikhailov VG, Alieva TM. [The use of bone marrow transplantation in the complex therapy of hypo- and aplastic anemia]. *Ter Arkh* 1967; 39: 33-36.
101. Murata M, Kanie T, Taji H, Hamaguchi M, Minami S, Koderu Y. [Comparative study of bone marrow transplantation from unrelated donors and identical sibling donors in a single institute]. *Rinsho Ketsueki* 1996; 37: 1245-1252.
102. NZBMTSG. Bone marrow transplantation in New Zealand. New Zealand Bone Marrow Transplant Study Group. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 733-736.
103. Ohga S, Ichino K, Goto K, Hattori S, Nomura A, Takada H, et al. Unrelated donor cord blood transplantation for childhood severe aplastic anemia after a modified conditioning. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 497-500.
104. Passweg JR, Gratwohl A, Tichelli A, Hoffmann T, Nissen C, Kuhne T, et al. 25 Jahre allogene Knochenmarktransplantation in Basel: 1973-1998. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 1568-1574.
105. Pedron B, Duval M, Elbou OM, Moskawa M, Jambou M, Vilmer E, et al. Common genomic HLA haplotypes contributing to successful donor search in unrelated hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 423-427.
106. Perez-Garcia A, De la Camara R, Torres A, Gonzalez M, Jimenez A, Gallardo D. Minor histocompatibility antigen HA-8 mismatch and clinical outcome after HLA-identical sibling donor allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005; 90: 1723-1724.
107. Reiter E, Keil F, Brugger S, Kalhs P, Rabitsch W, Hinterberger W, et al. Excellent long-term survival after allogeneic marrow transplantation in patients with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 1191-1196.

108. Resnick IB, Aker M, Shapira MY, Tsigotis PD, Bitan M, bdul-Hai A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anaemia using a fludarabine-based preparative regimen. *Br J Haematol* 2006; 133: 649-654.
109. Ringden O, Remberger M, Persson U, Ljungman P, Aldener A, Andstrom E, et al. Similar incidence of graft-versus-host disease using HLA-A, -B and -DR identical unrelated bone marrow donors as with HLA-identical siblings. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 619-625.
110. Ringden O, Remberger M, Carlens S, Hagglund H, Mattsson J, Aschan J, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease, using unrelated HLA- A-, HLA-B-, and HLA-DR-compatible donors and conditioning, including anti-T- cell antibodies. *Transplantation* 1998; 66: 620-625.
111. Romanova AF, Timoshenko LI, Korotia TA, Saiko EV, Burka NI. [Effectiveness of transplantation of preserved bone marrow in hematopoietic hypoplasia]. *Vrach Delo* 1978; 12-16.
112. Ruutu T, Goldman JM. A Nordic registry for volunteer marrow donors? *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 273-277.
113. Saavedra S, Jarque I, Sanz GF, Moscardo F, Jimenez C, Martin G, et al. Infectious complications in patients undergoing unrelated donor bone marrow transplantation: experience from a single institution. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 725-733.
114. Schwinger W, Urban C, Lackner H, Kerbl R, Benesch M, Dornbusch HJ, et al. Unrelated peripheral blood stem cell transplantation with 'megadoses' of purified CD34+ cells in three children with refractory severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 513-517.
115. Shaw PH, Haut PR, Olszewski M, Kletzel M. Hematopoietic stem-cell transplantation using unrelated cord-blood versus matched sibling marrow in pediatric bone marrow failure syndrome: one center's experience. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 315-321.
116. Sary J, Locatelli F, Niemeyer CM, European Working Group on Myelodysplastic Syndrome (EWOG-MDS) and Pediatric Diseases Working Party of the EBMT. Stem cell transplantation for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 Suppl 1: S13-S16.
117. Stern M, Passweg JR, Locasciulli A, Socie G, Schrezenmeier H, Bekassy AN, et al. Influence of donor/recipient sex matching on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Transplantation* 2006; 82: 218-226.
118. Svenberg P, Remberger M, Svennilson J, Mattsson J, Leblanc K, Gustafsson B, et al. Allogeneic stem cell transplantation for nonmalignant disorders using matched unrelated donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 877-882.
119. Tsukimoto I, Tsuchida M, Ohara A, Akabane T, Nakahata T, Akatsuka J, et al. Long-term prognosis and residual abnormalities of idiopathic acquired aplastic anemia in children. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1989; 52: 1370-1378.
120. Vassiliou GS, Webb DK, Pamphilon D, Knapper S, Veys PA. Improved outcome of alternative donor bone marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using a conditioning regimen containing low-dose total body irradiation, cyclophosphamide and Campath. *Br J Haematol* 2001; 114: 701-705.
121. Veys P. Evaluation of unrelated donor (UD) BMT for severe aplastic anaemia (SAA). London, UK: National Research Register, Department of Health; 2004. Gelesen unter: <http://212.188.234.56/newgenNRR/ASP/logina.asp?product=NRR&username= USERNAME &group=3347&server=UpdateUK&authcode=147042007373792733&country=DE&guest= GUEST &searchfor=transplantation>

Ausschlussgrund Nicht E4

1. Bacigalupo A, Figari O, Tong J, Piaggio G, Miceli S, Frassoni F, et al. Long-term marrow culture in patients with aplastic anemia compared with marrow transplant recipients and normal controls. *Exp Hematol* 1992; 20: 425-430.
2. Betticher DC, Huxol H, Muller R, Speck B, Nissen C. Colony growth in cultures from bone marrow and peripheral blood after curative treatment for leukemia and severe aplastic anemia. *Exp Hematol* 1993; 21: 1517-1521.
3. Calado RT, Garcia AB, Gallo DAP, Falcao RP. Reduced function of the multidrug resistance P-glycoprotein in CD34+ cells of patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002; 118: 320-326.
4. Demeter J, Messer G, Schrezenmeier H. Clinical relevance of the TNF-alpha promoter/enhancer polymorphism in patients with aplastic anemia. *Ann Hematol* 2002; 81: 566-569.

5. Haak HL, Goselink HM, Veenhof W, Pellinkhof-Stadelmann S, Kleiverda JK, Te Velde J. Acquired aplastic anemia in adults. IV. Histological and CFU studies in transplanted and non-transplanted patients. *Scand J Haematol* 1977; 19: 159-171.
6. Park JM, Jung HA, Kim DW, Lee JW, Kim CC, Hahn ST. Magnetic resonance imaging of the bone marrow after bone marrow transplantation or immunosuppressive therapy in aplastic anemia. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 725-730.
7. Rollinson DH. The cost of marrow transplantation compared with the cost of conventional treatment for acute leukaemia and aplastic anaemia. *N Z Med J* 1982; 95: 310-311.
8. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1988; 69: 413-418.
9. Zimring JC, Hair GA, Deshpande SS, Horan JT. Immunization to minor histocompatibility antigens on transfused RBCs through crosspriming into recipient MHC class I pathways. *Blood* 2006; 107: 187-189.

Ausschlussgrund Nicht E5

1. Abella E, Ravindranth Y. Immunosuppressive therapy vs. bone marrow transplant for severe aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 533-534.
2. Bacigalupo A. Aetiology of severe aplastic anaemia and outcome after allogeneic bone marrow transplantation or immunosuppression therapy. Working Party on Severe Aplastic Anaemia of the European Blood and Marrow Transplantation Group. *Eur J Haematol* 1996; 57 Suppl: 16-19.
3. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socie G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol* 2000; 37: 69-80.
4. Beatty PG. Clinical and managed care issues in blood and marrow transplantation for hematologic diseases. *Exp Hematol* 1997; 25: 1195-1208.
5. Bekassy AN, Locasciulli A, Marsh JCW, Socie G, Fuehrer M, Passweg J. Immunosuppression with ALG and CsA is first line treatment in children with SAA lacking an HLA identical sibling. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 359-360.
6. Champlin RE. Bone marrow transplantation for aplastic anemia: recent advances and comparisons with alternative therapies. *Cancer Treat Res* 1990; 50: 185-199.
7. Colby C, Stoukides CA, Spitzer TR. Antithymocyte immunoglobulin in severe aplastic anemia and bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1164-1174.
8. Crump M, Larratt LM, Maki E, Curtis JE, Minden MD, Meharchand JM, et al. Treatment of adults with severe aplastic anemia: primary therapy with antithymocyte globulin (ATG) and rescue of ATG failures with bone marrow transplantation. *Am J Med* 1992; 92: 596-602.
9. Fouladi M, Herman R, Rolland-Grinton M, Jones-Wallace D, Blanchette V, Calderwood S, et al. Improved survival in severe acquired aplastic anemia of childhood. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1149-1156.
10. Führer M, Rampf U, Burdach S. Immunosuppressive therapy (IST) and bone marrow transplantation (BMT) for aplastic anemia (AA) in children. *Blood* 1998; 92 Suppl 1: 156a, Abstract 631.
11. Gahrton G. Bone marrow transplantation with unrelated volunteer donors. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1537-1539.
12. Gluckman E, Bourdeau-Esperou H, Boogaerts M, Briere J, Navarro J, Leverger G, et al. New approach of treatment of severe aplastic anemia. Cooperative Group on the Treatment of Aplastic Anemia. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 Suppl 2: 106-107.
13. Gluckman E. Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 808-812.
14. Hernandez-Rivera EG. [Hematopoietic stem-cell transplantation in aplastic anemia]. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 298-304.
15. Howard MR. Unrelated donor marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Transfus Sci* 1991; 12: 123-134.
16. Johnson FL. What is the most effective treatment of children with severe aplastic anemia who lack a matched sibling donor? *Bone Marrow Transplant* 1996; 18 Suppl 3: S39-S44.
17. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000; 96: 2049-2054.

18. Kojima S, Horibe K, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Kudo K, et al. Long-term outcome of acquired aplastic anaemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2000; 111: 321-328.
19. Margolis DA, Cammita BM. Hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 441-444.
20. Paquette RL, Tebyani N, Frane M, Ireland P, Champlin RF, Nimer SD. Long-term outcome of aplastic anaemia in adults treated with antithymocyte globulin: comparison with bone marrow transplantation. *Blood* 1993; 82 Suppl 1: 92a.
21. Paquette RL, Tebyani N, Frane M, Ireland P, Ho WG, Champlin RE, et al. Long-term outcome of aplastic anemia in adults treated with antithymocyte globulin: comparison with bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 85: 283-290.
22. Pitcher LA, Hann IM, Evans JP, Veys P, Chessells JM, Webb DK. Improved prognosis for acquired aplastic anaemia. *Arch Dis Child* 1999; 80: 158-162.
23. Ringden O, Aschan J, Bostrom L, Dahllof G, Tollemar J, Paulin T, et al. Allogeneic bone marrow transplantations at Huddinge Hospital and strategies to improve survival. *Clin Transpl* 1990; 175-187.
24. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N Engl J Med* 1993; 329: 1152-1157.
25. Speck B, Gluckman E, Haak HL, van Rood JJ. Treatment of aplastic anaemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone-marrow infusions. *Lancet* 1977; 2: 1145-1148.
26. Speck B, Cornu P, Nissen C, Groff P, Sartorius J, Burri HP, et al. Allogeneic marrow for severe aplastic anaemia in Basel: current results and prospectives. *Pathol Biol* 1978; 26: 41-42.
27. Stollerman GH, Bisno AL, Sullivan JM. Antithymocyte globulin therapy for aplastic anemia. *Hospital Practice (Office Edition)* 1992; 27: 171-172.
28. Sugita K. Therapeutic approaches to childhood acquired aplastic anemia. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 237-243.
29. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Speck B. Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymphoma* 1994; 12: 167-175.

Ausschlussgrund Nicht E6

1. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socie G, Korthof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2007; 92: 11-18.

Ausschlussgrund A1

1. Capsoni F, Minonzio F, Carbonelli V, Ongari AM, Mocellin MC, Soligo D, et al. Abnormal neutrophil chemotaxis in bone marrow transplant patients correlates with impaired 31D8 monoclonal antibody binding. *Haematologica* 1995; 80: 123-129.
2. Chen RL, Lin KH, Chen BW, Su S, Lin DT, Chuu WM, et al. Long-term observation of pediatric aplastic anemia. *J Formos Med Assoc* 1992; 91: 390-395.
3. Sullivan KM. Longterm followup and quality of life after hematopoietic stem cell transplantation. *J Rheumatol Suppl* 1997; 48: 46-52.

Ausschlussgrund A2

1. Bortin MM, Rimm AA. Treatment of 144 patients with severe aplastic anemia using immunosuppression and allogeneic marrow transplantation: a report from the international bone marrow transplant registry. *Transplant Proc* 1981; 13: 227-229.

Ausschlussgrund A3

1. Kosaka Y, Kobayashi R, Ayukawa H, Kato K, Kaneko T, Kigasawa H, et al. Prospective Multicenter Trial Comparing Repeated Immunosuppressive Therapy (IST) with Stem Cell Transplantation (SCT) from an Alternative Donor as a Second-Line Treatment for Children with Acquired Aplastic Anemia (AA). Presented at the 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 04-07 December 2004, San Diego, California, USA [Online-Text]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004; 104: Abstract 2815. [Zugriff am 12.04.2006]. Gelesen unter: <http://meeting.bloodjournal.org/cgi/content/abstract/104/11/2815>
2. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socie G, Korthof E, Bekassy A, et al. Acquired aplastic anaemia: current outcome of bone marrow transplanation and immunosuppression: a report from the SAA-WP EBMT. Chapter "Working Party Aplastic Anaemia". Presented at the 32nd Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 19-22 March 2006, Hamburg, Germany. Bone Marrow Transplant 2006; 37 Suppl 1: S41, Abstract 301.

ANHANG C: Im Rahmen der Anhörung genannte Publikationen

(20 nicht anhand der Literaturrecherche identifizierte Publikationen sind grau schattiert)

Nr	Referenz	Bemerkungen	Ausschluss
[1]	Rare Diseases Terms. Disease: Aplastic anemia. Office of Rare Diseases (ORD). Bethesda, Maryland, USA: National Institutes of Health (NIH); 2006. [Zugriff am 18.09.2006] Gelesen unter: http://rarediseases.info.nih.gov/asp/diseases/diseaseinfo.asp?ID=5836	Online-Datenbank mit dem Eintrag der aplastischen Anämie als seltene Krankheit. Definition: "A rare disease (also called an orphan disease) is a disease or condition affecting fewer than 200,000 persons in the United States."	Nicht E2
[2]	Ahn MJ, Choi JH, Lee YY, Choi IY, Kim IS, Yoon SS et al. Outcome of adult severe or very severe aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy compared with bone marrow transplantation: multicenter trial. Int J Hematol 2003; 78: 133-138.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E2
[3]	Anasetti C, Doney KC, Storb R, Meyers JD, Farewell VT, Buckner CD et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia. Long-term outcome in fifty "untransfused" patients. Ann Intern Med 1986; 104: 461-466.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[4]	Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. Br J Haematol 1988; 70: 177-182.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E2
[5]	Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. Blood 1995; 85: 1348-1353.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[6]	Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, Marsh J, Socie G, Maury S et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. Bone Marrow Transplant 2005; 36: 947-950.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	In ergänzende Betrachtung aufgenommen
[7]	Benesch M, Urban C, Sykora KW, Schwinger W, Zintl F, Lackner H et al. Transplantation of highly purified CD34+ progenitor cells from alternative donors in children with refractory severe aplastic anaemia. Br J Haematol 2004; 125: 58-63.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E3

Nr	Referenz	Bemerkungen	Ausschluss
[8]	Brodsky RA, Chen AR, Brodsky I, Jones RJ. High-dose cyclophosphamide as salvage therapy for severe aplastic anemia. <i>Exp Hematol</i> 2004; 32: 435-440.	Cyclophosphamid bei refraktärer SAA	Nicht E2
[9]	Bunin N, Aplenc R, Iannone R, Leahey A, Grupp S, Monos D et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with severe aplastic anemia: minimal GVHD and durable engraftment with partial T cell depletion. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2005; 35: 369-373.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	In ergänzende Betrachtung aufgenommen
[10]	Deeg HJ, Anasetti C, Petersdorf E, Storb R, Doney K, Hansen JA et al. Cyclophosphamide plus ATG conditioning is insufficient for sustained hematopoietic reconstitution in patients with severe aplastic anemia transplanted with marrow from HLA-A, B, DRB matched unrelated donors. <i>Blood</i> 1994; 83: 3417-3418.	Letter	Nicht E5
[11]	Deeg HJ, Seidel K, Casper J, Anasetti C, Davies S, Gajewski JL et al. Marrow transplantation from unrelated donors for patients with severe aplastic anemia who have failed immunosuppressive therapy. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 1999; 5: 243-252.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	In ergänzende Betrachtung aufgenommen
[12]	Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE, Collins R, Beatty PG, Feig S et al. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2001; 7: 208-215.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Subkollektiv von Deeg 2006 (Deeg 2006 in ergänzende Betrachtung aufgenommen)
[13]	Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, Agarwal R, Harris RE, Feig SA et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. <i>Blood</i> 2006; 108: 1485-1491.	Als Teil der Nachrecherche vom 02.02.2002 im Volltext überprüft.	In ergänzende Betrachtung aufgenommen
[14]	Deutsches Kinderkrebsregister. Ergebnisse der Routine-Auswertungen (gemeldete Erkrankungsfälle, Diagnosespektrum, zeitliche Trendanalysen und regionalbezogene Auswertungen, Überlebenswahrscheinlichkeiten und Mortalität). Jahresbericht 2004. Mainz, Germany: Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI); 2005. Seiten 6-22. [Zugriff am 18.09.2006] Gelesen unter: http://www.kinderkrebsregister.de/texte04pdf/6_22.pdf	264 gemeldete Patienten unter 15 Jahren mit SAA im Zeitraum von 1980 bis 2003	Nicht E2

Nr	Referenz	Bemerkungen	Ausschluss
[15]	Doney K, Leisenring W, Storb R, Appelbaum FR. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Seattle Bone Marrow Transplant Team. Ann Intern Med 1997; 126: 107-115.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E2
[16]	Eapen M, Ramsay NK, Mertens AC, Robison LL, DeFor T, Davies SM. Late outcomes after bone marrow transplant for aplastic anaemia. Br J Haematol 2000; 111: 754-760.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[17]	Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. N Engl J Med 1991; 324: 1297-1304.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[18]	Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood 2003; 101: 1236-1242.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[19]	Führer M. Aplastische Anämie [Online-Text]. In: Creutzig U, Henze G, Herausgeber. Leitlinien: Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH); 2001. [Zugriff am 12.04.2006] Gelesen unter: http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_114.pdf	Leitlinie	Nicht E5
[20]	Führer M, Burdach S, Ebell W, Gadner H, Haas R, Harbott J et al. Relapse and clonal disease in children with aplastic anemia (AA) after immunosuppressive therapy (IST): the SAA 94 experience. German/Austrian Pediatric Aplastic Anemia Working Group. Klin Padiatr 1998; 210: 173-179.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E2
[21]	Führer M, Rampf U, Baumann I, Faldum A, Niemeyer C, Janka-Schaub G et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. Blood 2005; 106: 2102-2104.	Ergebnisse von 67 Patienten nach MRD versus 146 nach IS, jeweils als Erstlinientherapie bei Kindern unter 17 Jahren.	Nicht E3

Nr	Referenz	Bemerkungen	Ausschluss
[22]	Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, Nikiforakis E, Tavakoli F, Cohen-Scali S et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. British Journal of Haematology 2002; 119: 1075-1082.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[23]	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: 575-590.	Angaben zur Häufigkeit verschiedener Formen der Stammzelltransplantation bei verschiedenen Diagnosen im Ländervergleich im Jahr 2003. Keine getrennte Darstellung von SAA und FA.	Nicht E3
[24]	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: 1069-1085.	Angaben zur Häufigkeit verschiedener Formen der Stammzelltransplantation bei verschiedenen Diagnosen im Ländervergleich im Jahr 2004.	Nicht E3
[25]	Gustafsson A, Remberger M, Winiarski J, Ringden O. Unrelated bone marrow transplantation in children: outcome and a comparison with sibling donor grafting. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 1059-1065.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E3
[26]	Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. Semin Hematol 2000; 37: 30-42.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E3
[27]	Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, Chauncey TR, Flowers MED, Martin PJ et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up. Br J Haematol 2005; 130: 747-751.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[28]	Kang HJ, Shin HY, Choi HS, Ahn HS. Fludarabine, cyclophosphamide plus thymoglobulin conditioning regimen for unrelated bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 2004; 34: 939-943.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[29]	Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, Beatty PG, Champlin R, Filipovich A et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. N Engl J Med 1993; 328: 593-602.	Ergebnisse von 462 Patienten, davon 31 Patienten mit AA, davon 29 SAA nach UD-HSCT, keine getrennte Darstellung, keine Angabe zur Vorbehandlung.	Nicht E3

Nr	Referenz	Bemerkungen	Ausschluss
[30]	Kojima S, Inaba J, Kondo M, Kato K, Matsuyama T, Horikoshi Y et al. Unrelated donor marrow transplantation for severe acquired aplastic anemia using cyclophosphamide, antithymocyte globulin, and total body irradiation. Blood 1995; 85: 291-292.	Letter mit Darstellung von 4 Kindern nach MUD als Zweitlinien-therapie nach erfolgloser IS.	Nicht E3
[31]	Kojima S, Horibe K, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Kudo K et al. Long-term outcome of acquired aplastic anaemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. Br J Haematol 2000; 111: 321-328.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E5
[32]	Kojima S, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Watanabe N, Kudo K et al. Unrelated donor marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using cyclophosphamide, antithymocyte globulin and total body irradiation. Br J Haematol 2001; 114: 706-711.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E3
[33]	Lee JH, Lee JH, Lee JS, Kim WK, Chi HS, Lee KH. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin conditioning may be sufficient for Korean patients with early stage severe aplastic anemia transplanted with marrow from donors other than HLA-identical siblings. Haematologica 2001; 86: 434-435.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E3
[34]	Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Lee YS, Seol M, Ryu SG et al. Non-total body irradiation containing preparative regimen in alternative donor bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 2005; 35: 755-761.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[35]	Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 439-449.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E3
[36]	Mao P, Wang S, Wang S, Zhu Z, Liv Q, Xuv Y et al. Umbilical cord blood transplant for adult patients with severe aplastic anemia using anti-lymphocyte globulin and cyclophosphamide as conditioning therapy. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 33-38.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[37]	Margolis D, Camitta B, Pietryga D, Keever-Taylor C, Baxter-Lowe LA et al. Unrelated donor bone marrow transplantation to treat severe aplastic anaemia in children and young adults. Br J Haematol 1996; 94: 65-72.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E3

Nr	Referenz	Bemerkungen	Ausschluss
[38]	Margolis DA, Casper JT. Alternative-donor hematopoietic stem-cell transplantation for severe aplastic anemia. <i>Semin Hematol</i> 2000; 37: 43-55.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E3
[39]	Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. <i>Blood</i> 1999; 93: 2191-2195.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[40]	Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, Gordon-Smith EC, Keidan AJ, Martin A et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. <i>Br J Haematol</i> 2003; 123: 782-801.	Leitlinie	Nicht E5
[41]	Passweg JR, Socie G, Hinterberger W, Bacigalupo A, Biggs JC, Camitta BM et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? <i>Blood</i> 1997; 90: 858-864.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E2
[42]	Passweg JR, Perez WS, Eapen M, Camitta BM, Gluckman E, Hinterberger W et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2006; 37: 641-649.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	In ergänzende Betrachtung aufgenommen
[43]	Raghavachar A, Ganser A, Freund M, Heimpel H, Herrmann F, Schrezenmeier H. Long-term interleukin-3 and intensive immunosuppression in the treatment of aplastic anemia. <i>Cytokines Mol Ther</i> 1996; 2: 215-223.	Patienten nach erfolgloser IS, für die eine HSCT als nicht geeignet betrachtet wurde, und die mit Interleukin behandelt werden	Nicht E2
[44]	Raghavachar A, Kolbe K, Hoffken K, Seipelt G, Burk M, Ganser A et al. Standard immunosuppression is superior to cyclosporine/filgrastim in severe aplastic anemia: the German multicenter study [abstract]. <i>Bone-Marrow-Transplant</i> 1999; 23 Suppl 1: S31	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[45]	Raghavachar A, Schrezenmeier H. Aplastische Anämie und verwandte Zytopenien [Online-Text]. Rostock: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); 2005. [Zugriff am 12.04.2006] Gelesen unter: http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_114.pdf	Leitlinie	Nicht E5
[46]	Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. <i>Blood</i> 1995; 85: 3058-3065.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant

Nr	Referenz	Bemerkungen	Ausschluss
[47]	Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. JAMA 2003; 289: 1130-1135.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[48]	Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. Br J Haematol 2006; 133: 622-627.	Ergebnisse von Patienten nach IS-Erstlinientherapie	Nicht E2
[49]	Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, McCann S, Hows J, Gluckman E et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. Br J Haematol 1993; 85: 371-377.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[50]	Schrezenmeier H, Marsh JC, Stromeyer P, Muller H, Heimpel H, Gordon-Smith EC et al. A phase I/II trial of recombinant human interleukin-6 in patients with aplastic anaemia. Br J Haematol 1995; 90: 283-292.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[51]	Schrezenmeier H, Rio B, Camitta B, Paquette R, Socie G, Germing U et al. A randomized controlled study of ancestim (r-met human Stem Cell Factor, SCF) in newly diagnosed severe or very severe aplastic anaemia patients receiving antithymocyte globulin, cyclosporine A and filgrastim. 27th Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation and 17th Nurses Group Meeting, Maastricht, The Netherlands, March 25-28, 2001. Bone Marrow Transplant 2001; 27: S64, Abstract. [Zugriff am 19.09.2006] Gelesen unter: http://congress.akm.ch/abstract/abstract/abt.ausg_pkt_ses?xssprache=ENG&xsdessign=OPT&xnk_on_nr=45&xnSESSION_NR=1622&xncO_PR_OFILe=365704#	Kongressbericht über eine Studie, die IS mit einer dritten zusätzlichen Substanz (Ancestim) versus IS ohne diese Substanz vergleichen sollte, jedoch wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen wurde.	Nicht E2
[52]	Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. N Engl J Med 1993; 329: 1152-1157.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E5
[53]	Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Osterwalder B, Wursch A, Tichelli A et al. Treatment of severe aplastic anemia. Exp Hematol. 1986; 14: 126-132.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E2

Nr	Referenz	Bemerkungen	Ausschluss
[54]	Stucki A, Leisenring W, Sandmaier BM, Sanders J, Anasetti C, Storb R. Decreased rejection and improved survival of first and second marrow transplants for severe aplastic anemia (A 26-year retrospective analysis). <i>Blood</i> 1998; 92: 2742-2749.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[55]	Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. <i>Br J Haematol</i> 1988; 69: 413-418.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht A3
[56]	Tichelli A, Passweg J, Nissen C, Bargetzi M, Hoffmann T, Wodnar-Filipowicz A et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. <i>Br J Haematol</i> 1998; 100: 393-400.	Zweitlinien-IS.	Nicht E2
[57]	Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, Plante M, Nunez O, Dunbar CE et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial. <i>Lancet</i> 2000; 356: 1554-1559.	Randomisierter Vergleich Cyclophosphamid plus CsA versus ATG + CsA.	Nicht E2
[58]	Tisdale JF, Maciejewski JP, Nunez O, Rosenfeld SJ, Young NS. Late complications following treatment for severe aplastic anemia (SAA) with high-dose cyclophosphamide (Cy): follow-up of a randomized trial. <i>Blood</i> 2002; 100: 4668-4670.	Nachbeobachtung der in Tisdale 2000 beschriebenen 31 Patienten.	Nicht E2
[59]	Urban C, Benesch M, Sykora KW, Schwinger W, Lackner H. Non-radiotherapy conditioning with stem cell transplantation from alternative donors in children with refractory severe aplastic anemia. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2005; 35: 591-594.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Titel und Abstract überprüft.	Nicht relevant
[60]	Vassiliou GS, Webb DK, Pamphilon D, Knapper S, Veys PA. Improved outcome of alternative donor bone marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using a conditioning regimen containing low-dose total body irradiation, cyclophosphamide and Campath. <i>Br J Haematol</i> 2001; 114: 701-705.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E3
[61]	Viollier R, Passweg J, Gregor M, Favre G, Kuhne T, Nissen C et al. Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia. <i>Ann Hematol</i> 2005; 84: 47-55.	Als Teil der Recherche vom 21.04.2006 im Volltext überprüft.	Nicht E2
[62]	Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. <i>Blood</i> 2006; 108: 2509-2519 [Epub 2006 Jun 15].	Als Teil der Nachrecherche vom 08.02.2007 im Volltext überprüft. Narrative Übersicht	Nicht E5

ANHANG D: Zusätzliche Suche nach Studien mittels Anschreiben

Autor	Institution	Ort	Antwort	Studie
	AA&MDSIF Aplastic Anemia & MDS International Foundation	Annapolis, Maryland, USA	Nein	
	Aplastic Anaemia Trust, St. George's Hospital Medical School	London, UK	Nein	
	CIBMTR Center for International Blood and Marrow Transplant Research	Milwaukee, Wisconsin, USA	Nein	
	EBMT-AAWP European Group for Blood and Marrow Transplantation Aplastic Anaemia Working Party	London, UK	Nein	
	Sidney Children's Hospital	Randwick, NSW, Australia	Nein	
Bacigalupo, Andrea	Ospedale San Martino	Genova, Italy	Ja	Nein
Blanchette, Victor	The Hospital for Sick Children	Toronto, Ontario, Canada	Nein	
Borkhardt, Arndt	Dr. von Haunersches Kinderspital	München, Germany	Nein	
Bunin, Nancy J	Children's Hospital of Philadelphia	Philadelphia, Pennsylvania, USA	Nein	
Burdach, Stefan	Kinderklinik München Schwabing	München, Germany	Ja	Nein
Chapman, Jeremy	WMDA World Marrow Donor Association	Leiden, Netherlands	Ja	Nein
DiFronzo, Nancy	NHLBI National Heart, Lung, and Blood Institute	Bethesda, Maryland, USA	Ja	Nein
Durieux, Pierre	HAS Haute Autorité de Santé	Paris, France	Nein	
Gratwohl, Alois	Universitätsspital Basel	Basel, Switzerland	Ja	Nein
Gross, Thomas G	Columbus Children's Hospital	Columbus, Ohio, USA	Nein	
Gupta, Vikas	Princess Margaret Hospital	Toronto, Ontario, Canada	Ja	Nein
Hale, Gregory A	St. Jude Children's Research Hospital	Memphis, Tennessee, USA	Ja	Nein
Handgretinger, Rupert	Universitäts-Kinderklinik	Tübingen, Germany	Nein	
Kletzel, Morris	Children's Memorial Hospital	Chicago, Illinois, USA	Nein	

Autor	Institution	Ort	Antwort	Studie
Kojima, Seiji	Nagoya University Graduate School of Medicine	Nagoya, Japan	Ja	JA [63]
Lee, Jong Wook	The Catholic University of Korea	Seoul, South Korea	Nein	
Ljungman, Per	Karolinska University Hospital, Huddinge	Stockholm, Sweden	Nein	
Locasciulli, Anna	Ospedale S. Camillo-Forlanini	Rome, Italy	Ja	JA [64]
Marchesin, Silvia	AAMAC Aplastic Anemia and Myelodysplasia Association of Canada	Richmond Hill, Ontario, Canada	Ja	Nein
Margiolis, David A	Medical College of Wisconsin	Milwaukee, Wisconsin, USA	Nein	
Marsh, Judith	St. George's University of London	London, UK	Ja	Nein
Paquette, Ronald	UCLA's Jonsson Comprehensive Cancer Center	Los Angeles, California, USA	Nein	
Passweg, Jakob	Hopitaux Universitaires de Geneve	Geneve, Switzerland	Ja	Nein
Schmidt, Alexander	DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei	Tübingen, Germany	Ja	Nein
Schrezenmeier, Hubert	Medizinische Universitätsklinik	Ulm, Germany	Nein	
Slavin, Shimon	Hadassah Medical Organization	Jerusalem, Israel	Ja	Nein
Socié, Gerard	Hopital Saint Louis Groupement hospitalier universitaire Nord	Paris, France	Ja	Nein
Storb, Rainer F	Fred Hutchinson Cancer Research Center	Seattle, Washington, USA	Ja	Nein
Tichelli, André	Universitätsspital Basel	Basel, Switzerland	Nein	
Veys, Paul	Great Ormond Street Hospital for Sick Children	London, UK	Ja	Nein

ANHANG E: Stellungnahmen

Nr	Name	Institution	Seite
1	Frau Prof. Dr. Renate Arnold	<i>Leiterin Abteilung für Knochenmarktransplantation</i> Charite Campus Virchow-Klinikum Medizinische Klinik Hämatologie und Onkologie 13344 Berlin	93
2	Herr Prof. Dr. Karl G. Blume	<i>Senior Cancer Research Program Advisor</i> Stanford University School of Medicine Stanford, CA 94305 USA	94
3	Herr Prof. Dr. Hans Joachim Deeg	<i>Fred Hutchinson Cancer Research Center</i> Clinical Research Division 1100 Fairview Avenue North, D1-100 Seattle, WA 98109 USA	97
4	Herr Prof. Dr. Gerhard Ehninger (Herr Prof. Dr. Matthias Freund)	<i>Geschäftsführender Vorsitzender Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)</i> Universitätsklinikum Dresden Direktor Medizinische Klinik I Fetscherstr. 74 01307 Dresden	101
5	Herr Prof. Dr. Hermann Einsele	<i>Direktor Medizinische Klinik und Poliklinik II</i> Universitätsklinikum Würzburg Klinikstr. 6-8 97070 Würzburg	107
6	Herr Prof. Dr. Dr. Dr. A. A. Fauser	<i>Direktor Klinik für Knochenmarktransplantation und Hämatologie/ Onkologie GmbH</i> Dr.-Ottmar-Kohler-Str. 2 55743 Idar-Oberstein	109
7	Herr Herr PD Dr. Sebastian Fetscher	<i>Chefarzt Klinik für Hämatologie und Onkologie</i> Sana Kliniken Lübeck Krankenhaus Süd Kronsfordter Allee 71-73 23560 Lübeck	113
8	Frau Dr. Monika Führer (Herr Prof. Dr. Thomas Klingebiel)	<i>Studienleitung Schwere aplastische Anämie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)</i> <i>Oberärztin Abteilung Hämatologie/ Onkologie/ Stammzelltransplantation</i> Klinikum der Universität München Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital Lindwurmstraße 4 80337 München	118
9	Herr Prof. Dr. Arnold Ganser	<i>Direktor Abteilung Hämatologie, Hämostaseologie und Onkologie</i> Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover	123

Nr	Name	Institution	Seite
10	Herr Prof. Dr. Bernd Hertenstein	<i>Direktor Medizinische Klinik I</i> Klinikum Bremen Mitte Sankt-Jürgen-Str. 1 28177 Bremen	127
11	Herr Prof. Dr. Axel Heyll	<i>Leiter Kompetenz-Centrum Onkologie</i> Medizinischer Dienst der Krankenkassen Nordrhein Postfach 10 37 44 40028 Düsseldorf	129
12	Herr Prof. Dr. E. Holler	<i>Oberarzt Hämatologie und internistische Onkologie</i> Klinikum der Universität Regensburg Knochenmarktransplantation Station 21 93042 Regensburg	131
13	Frau Dr. Ulrike Holtkamp	<i>Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e.V.</i> Thomas-Mann-Str. 40 53111 Bonn	133
14	Herr Prof. Dr. Lothar Kanz	<i>Direktor Medizinische Universitätsklinik</i> Direktor Abteilung Onkologie, Hämatologie Otfried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen	134
15	Herr Prof. Dr. Thomas Klingebl	<i>Direktor Klinik III Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie</i> Universitätsklinikum Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt am Main	136
16	Frau Dr. K. Kolbe	<i>Leitende Oberärztin Stammzelltransplantation</i> Klinikum der Universität Mainz Medizinische Klinik III 55101 Mainz	138
17	Herr Prof. Dr. Nicolaus Kröger	<i>Oberarzt Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation</i> Universitätsklinikum Hamburg Martinistraße 52 20246 Hamburg	142
18	Herr Joachim Manz	<i>Vorstandsmitglied Deutsche Krankenhausgesellschaft</i> <i>Kuratoriumsmitglied IQWiG</i> Rhön-Klinikum, Berlin Am Eichenhain 110 13465 Berlin	144
19	Herr Dr. Dr. Carlheinz Müller (Herr Prof. Dr. Dietrich Beelen; Herr Prof. Dr. Schrezenmeier)	<i>Vorstandsmitglied Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST)</i> Helmholtzstr. 10 89081 Ulm	146
20	Herr Dr. Dr. Carlheinz Müller	<i>Geschäftsführer Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland (ZKRD)</i> Helmholtzstr. 10 89081 Ulm	151

Nr	Name	Institution	Seite
21	Herr Prof. Dr. Dietger Niederwieser	<i>President of the EBMT</i> EBMT Secretariat Hospital Clinic Villarroel 170 08036 Barcelona Spain	153
22	Herr Prof. Dr. Jakob R. Passweg M.S.	<i>Chairman Working Party Severe Aplastic Anemia der European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT)</i> <i>Medecin-Chef de Service</i> Service d'Hematologie Departement Medecine Interne Hopitaux Universitaires de Geneve Rue Micheli-du-Crest 24 1211 Geneva 14 Switzerland	158
23	Frau Renate Pfeifer (Herr Dr. F. J. Oldiges)	<i>Patientenvertreterin im G-BA</i> <i>Deutsche Leukämie Forschungshilfe</i> Adenauerallee 134 53113 Bonn	159
24	Frau Claudia Rutt (Herr Dr. Dr. Alexander Schmidt)	<i>Geschäftsführerin Deutsche Knochenmarkspenderdatei (DKMS)</i> Kressbach 1 72072 Tübingen	160
25	Herr Prof. Dr. Michael Schleuning	<i>Zentrum für Knochenmarktransplantation</i> Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH Aukammallee 33 65191 Wiesbaden	165
26	Frau Dr. Nicole Schlottmann (Herr Dr. Michael Brenske; Herr Dr. Kai Schorn)	<i>Geschäftsführerin Dezernat Medizin</i> Deutsche Krankenhausgesellschaft Wegelystr. 3 10623 Berlin	167
27	Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier	<i>Vorsitzender des Arbeitskreises nichtmaligne Hämatologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie</i> Deutsche Studiengruppe aplastische Anämie Universitätsklinikum Ulm Helmholtzstr. 10 89081 Ulm	170
28	Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier	<i>Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)</i> Direktor Institut für Transfusionsmedizin Universitätsklinikum Ulm Helmholtzstr. 10 89081 Ulm	183
29	Herr PD Dr. Rainer Schwerdtfeger	<i>Leiter Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation</i> Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH Aukammallee 33 65191 Wiesbaden	187

Nr	Name	Institution	Seite
30	Herr Dr. Jochen Seidel	<i>Clearingstelle des Knochenmarkspenderregisters</i> Eichelhäherkamp 100 22397 Hamburg	192
31	Herr Dr. Matthias Stelljes (Herr Prof. Dr. Joachim Kienast)	Universitätsklinikum Münster Innere Medizin A Albert-Schweitzer-Str. 33 48129 Münster	196
32	Herr Prof. Dr. Rainer Storb	<i>Fred Hutchinson Cancer Research Center</i> <i>Program Head</i> Transplantation Biology Clinical Research Division 1100 Fairview Avenue North, D1-100 Seattle, WA 98109 USA	197
33	Frau Heidi Treutner	<i>Aplastische Anämie e. V.</i> Pater-Rupert-Mayer-Weg 3 83671 Benediktbeuern	200

Stellungnahme Frau Prof. Dr. Renate Arnold

EINGEGANGEN 31. Aug. 2006



Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13344 Berlin

Medizinische Klinik m. S.
Hämatologie und Onkologie
Direktor Prof. Dr. med. B. Dörken

Einschreiben

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

Abt. Knochenmarktransplantation
Leiterin: Prof. Dr. med. Renate Arnold

Tel. 030 / 450 55 33 02
Fax 030 / 450 55 39 25
renate.arnold@charite.de
www.charite.de/nv/med/index.htm
Datum 25.08.2006

) Fremdspendertransplantation bei SAA
Stellungnahme zum Vorbericht aplastische Anämie (NO5/03-B) vom 24.07.2006

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

die erworbene schwere und sehr schwere aplastische Anämie (SAA/vSAA) ist eine sehr seltene und lebensbedrohliche Erkrankung. Die Richtlinien der EBMT empfehlen für jüngere Patienten die primäre allogene Stammzelltransplantation vom Familienspender. Nur etwa 30% der Patienten haben einen kompatiblen Familienspender. Bei fehlenden Familienspender muss dann die allogene Stammzelltransplantation vom Fremdspender ebenfalls primär erwogen werden, da Langzeitbeobachtungen nach immunsuppressiver Therapie bis zu 25% klonale Zweiterkrankungen (MDS, PNH, AML) beschreiben. Diese klonalen Zweiterkrankungen sind für die Patienten lebensbedrohlich.

Bei älteren Patienten ist die immunsuppressive Therapie die erste Wahl. Bei Versagen der immunsuppressiven Therapie und fehlenden Geschwisterspender muss eine Fremdspendertransplantation als einziger kurativer Ansatz erwogen werden.

) Ein Vergleich der Ergebnisse der immunsuppressiven Therapie bei SAA mit den Ergebnissen der Fremdspendertransplantation ist methodisch nicht möglich, da es sich bei älteren Patienten um Versager der immunsuppressiven Therapie handelt, während bei jüngeren Patienten wegen der Langzeitnebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie der primären Transplantation der Vorrang gegeben werden sollte.

Unsere Berliner Transplantationsergebnisse bestätigen die Seltenheit der Erkrankung und die guten Ergebnisse der Transplantation, da anders als bei akuten Leukämien keine Rezidive der SAA nach Transplantation auftreten. Im Zeitraum 1995 bis 2006 haben wir 6 Patienten mit vSAA/SAA vom Geschwisterspender (n=5) und vom Fremdspender (n=1) transplantiert. Alle 6 Patienten leben in gutem Allgemeinzustand und mit normalen Blutbildwerten.

Ich bitte Sie, das Fazit des Vorberichtes zu revidieren und die Fremdspendertransplantation bei SAA als kurativen Ansatz anzuerkennen.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. Renate Arnold

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
Bankinstitut | BLZ Bankleitzahl | Konto Kontonummer

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Karl G. Blume

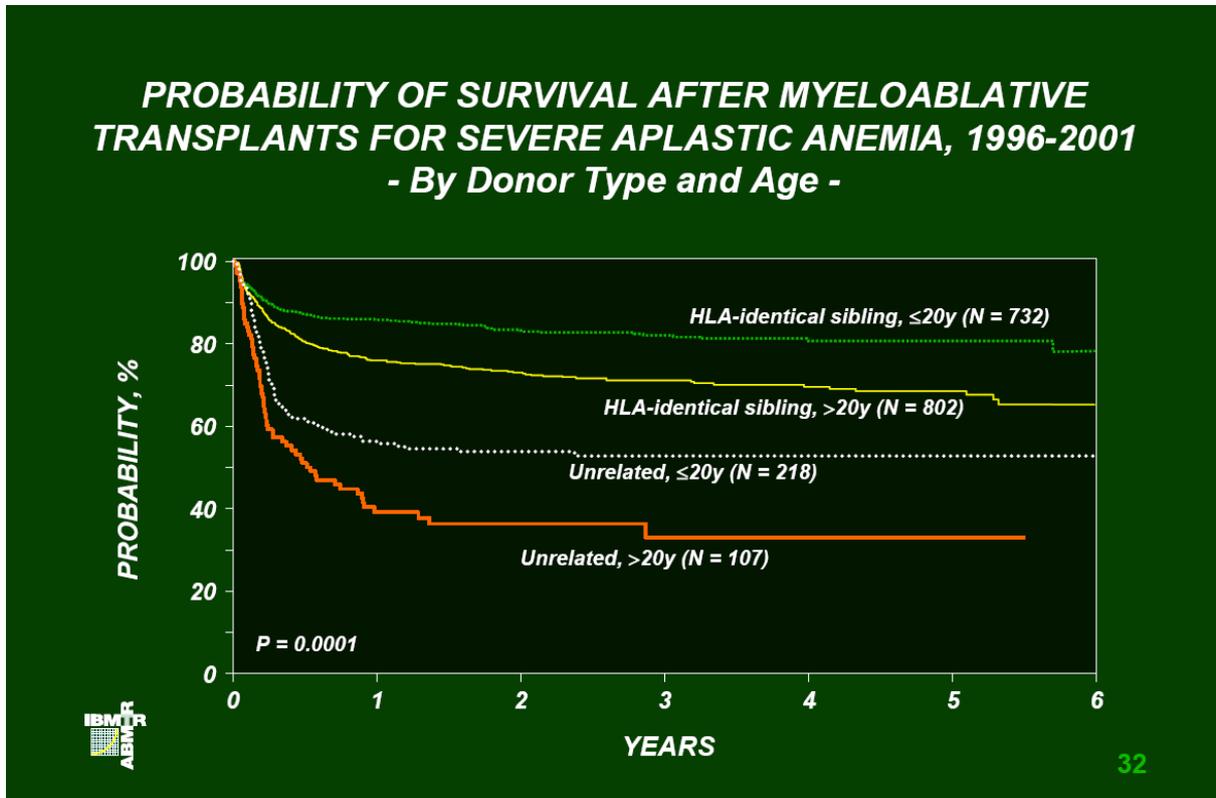
> -----Ursprüngliche Nachricht-----
> Von: Karl G. Blume [mailto:kgblume@stanford.edu]
> Gesendet: Dienstag, 5. September 2006 21:13
> Cc: sekretaeer@dggho.de
> Betreff: KMT fuer aplastische Anaemie
>
> Sehr geehrte Damen und Herren:
>
> Einleitend meine fachliche Qualifikation um in der o.a.
> Angelegenheit Stellung zu nehmen: Als Facharzt fuer Haematologe
> (Ausbildung:
> 1966-68 als Assistent an der Universitaet Marburg, ab 1968 an der
> Universitaet Freiburg, dort 1970 Habilitation fuer Innere
> Medizin/Haematologie und 1975 apl. Professur) und Spezialist auf dem
> Gebiet der experimentellen und klinischen Knochenmarktransplantation =
> KMT/BMT (Director of the Division for Bone Marrow Transplantation at
> the City of Hope National Medical Center in Duarte/California,
> 1975-87; seit
> 1987 Professor of Medicine and Director of the Division of Bone Marrow
> Transplantation at Stanford University School of Medicine,
> Stanford/California; retired from clinical service January 31, 2006)
> verfuege ich ueber die erforderlichen fachlichen Qualifikationen, zum
> IQWiG Vorbericht zur Angelegenheit der KMT von unverwandten Spendern
> fuer Patienten mit schwerer aplastischer Anaemie (SAA) eine
> Stellungnahme abzugeben.
>
> Ein finanzieller Interessenskonflikt gegenueber IQWiG oder anderen
> Einrichtungen im Gesundheitswesen in der Bundesrepublik Deutschland
> besteht im meinem Falle nicht.
> Auch praktiziere ich seit ueber 30 Jahren nicht mehr als Arzt in
> Deutschland. Man mag mir unterstellen, dass ich als Ehrenmitglied der
> DGHO und als Arzt auf dem Gebiet der KMT in der zur Diskussion
> stehenden Angelegenheit voreingenommen bin, denke jedoch, dass ich
> durch meine klinische Erfahrung und meine ausgewiesene Taetigkeit in
> der Forschung ausreichende wissenschaftliche Objektivitaet in Anspruch
> nehmen kann.
>
> Stellungnahme: Meine Kollegen, die Professoren Dr. Rainer Storb und
> Dr. Jochen Deeg von der Universitaet von Washington/Fred Hutchinson
> Cancer Research Center in Seattle, haben Ihnen klinische Daten zur
> Verfuegung gestellt, die auch den zukuenftigen Einsatz der KMT von
> unverwandten Spendern fuer Patienten mit SAA ausdruecklich
> unterstuetzen. Mein Beitrag zu diesem Thema basiert auf folgenden
> Beobachtungen und Ueberlegungen:
> Patienten (sowohl Kinder, Adolescenten als auch Erwachsene) mit neu
> diagnostizierter SAA werden mit wenigen Ausnahmen in den meisten
> Laendern (einschliesslich Deutschland) primaer mit immunsuppressiver
> Therapie (IST) behandelt. Die bei der IST verwendeten Medikamente sind
> die Glukokortikoide, Cyclosporine und Anti-Thymocytenglobuline, die
> meistens in Kombination verabreicht werden. Leider spricht nur ein
> kleiner Teil der Patienten auf diese Behandlung mit einer kompletten
> und dauerhaften Remission an. Die Mehrzahl der so Behandelten erlangt
> nur eine voruebergehende Verbesserung der Knochenmarksfunktion und
> viele der Betroffenen versterben trotz Transfusionen und Antibiotika -
> haeufig in jungem Alter. Dabei ist die IST eine sehr teure Behandlung,

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Karl G. Blume (Fortsetzung)

> insbesondere wegen der hohen Kosten fuer Thrombozyten-Konzentrate, der
> multiplen Antibioika und Antimykotika und der immer wieder
> erforderlichen stationaeren Aufenthalte, oft mit
> Intensivstationsversorgung, besonders gegen Ende des
> Krankheitsverlaufes. Zudem besteht bei den mit IST Behandelten das
> Risiko einer klonalen malignen Erkankung (dieses Risiko besteht bei
> der KMT ebenfalls, scheint jedoch geringer zu sein). Letztendlich
> werden viele SAA Patienten erst spaet zur KMT von unverwandten
> Spendern ueberwiesen, d.h. nachdem sie durch vielfache Transfusionen
> transfusionsrefraktaer geworden sind, sich eine Sensibilisierung gegen
> das kuenftige Transplantat entwickelt hat und durch die wiederholte
> Behandlung mit Antibiotika/Antimykotika eine Resistenz gegenueber
> Bakterien und Pilzen entstanden ist. Dennoch werden ueber die Haelfte
> (54%) der unter 20-Jaehrigen (n=218) und mehr als ein Drittel
> (34%) der ueber 20-Jaehrigen (n=107) mit SAA durch die KMT von
> unverwandten Spendern geheilt (2006 Daten "actuarial 5-year
> survival" der International Bone Marrow Registry= IBMTR sind meinem
> Schreiben beigefuegt). Diese 325 in der IBMTR Datenbank Erfassten
> hatten fast ausnahmslos mindestens einen, oft aber wiederholte
> Versuche mit IST hinter sich, bevor sie zur KMT kamen - waren also
> IST-Versager.
> Eine volle Restitution der Knochenmarksfunktion ist nach KMT die
> Regel. Eine weitere Verbesserung der Resultate ist bei einer KMT im
> frueheren Krankheitsstadium, mit der inzwischen weitgehend verbesserten
> Spenderidentifikation durch molekulare Histokompatibilitaetsverfahren
> und durch neue, klinisch getestete Konditionierungstechniken zur
> Vorbereitung zur KMT (wie von H.J.Deeg et al. beschrieben Blood 108:
> 1485-1491, 2006) zu erwarten.
>
> Empfehlung: Meine Empfehlung stuezt sich auf die international
> gueltigen Massnahmen. Bei neu diagnostizierten Patienten mit SAA ist
> eine HLA-Typisierung umgehend durchzufuehren und eine Suche nach einem
> histokompatiblen Spender unverzueglich einzuleiten. Die KMT ist am
> erfolgreichsten, wenn dieses Behandlungsverfahren erfolgt, bevor die
> sich oben beschriebenen Folgen der IST zeigen. Die besten Ergebnisse
> werden erreicht, wenn die KMT eingesetzt wird bevor die
> Transplantatempaenger durch Transfusionen sensibilisiert worden sind
> (fuer untransfundierte Empfaenger von Transplantaten von
> HLA-identischen verwandten Spendern liegt die Heilungsrate bei ueber
> 82%; siehe C. Anasetti et al. Annals of Internal Medicine 104:
> 461-466, 1986). Bei einer entsprechenden Strategie
> (Fruehtransplantation) ist eine weitere, wesentliche Verbesserung
> der Ergebnisse ebenfalls beim Einsatz unverwandter
> Spendertransplantate zu erwarten.
> Eine prospektive randomisierte SAA-Studie, in der IST mit KMT von
> unverwandten Spendern verglichen wird, existiert meines Wissens nicht.
> Bei der relativen Seltenheit der Grunderkrankung waere zu diesem Thema
> eine uebernationale Studie erforderlich, die meines Erachtens schon
> aus logistischen Gruenden zum Scheitern verurteilt ist. Hingegen
> sollte es moeglich sein, zuverlaessige Daten ueber Kosten fuer IST und
> KMT in ausreichender Menge zu erheben. Es bleibt abzuwarten, welche
> der beiden Behandlungsformen letztlich teurer ist.
>
> Karl G. Blume, M.D.
> Professor of Medicine

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Karl G. Blume (Fortsetzung)

> Senior Cancer Research Program Advisor Stanford University School of
> Medicine Stanford/California 94305
>



Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hans Joachim Deeg

SEP-05-2006 09:44

FHCRC TRANS. BIOLOGY

206 667 6124 P.01/22

H.Joachim Deeg, M.D.
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Clinical Research Division
1100 Fairview Avenue North, D1-100
Seattle, WA 98109
Tel: 206-667-5985
Fax: 206-667-6124

DATE: 5. September 2006
TO: IQWiG - Vorbericht N05/03-B
Stammzelltransplantation
FAX: 011.49.221.35685.1
TEL:
TOTAL NUMBER OF PAGES: 22

Siehe beiliegend

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hans Joachim Deeg (Fortsetzung)

SEP-05-2006 09:44

FHCRC TRANS. BIOLOGY

206 667 6124 P.02/22

**FRED HUTCHINSON
CANCER RESEARCH CENTER**
A LIFE OF SCIENCE

4. September, 2006

IQWiG
Dillener Strasse 27
51105 Koeln

H. Joachim Deeg, MD
Transplantation Biology
Clinical Research Division
Mail Stop D1-100
Tel: 206.667.5985
Fax: 206.667.6124
E-mail: jdeeg@fhcrc.org

<N05-03-B@iqwig.de>

Betrifft: Stellungnahme bezüglich "Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anaemie".
Vorbericht N05/03-B

Sehr geehrte Damen und Herren,

Die aplastische Anaemie ist eine seltene Erkrankung, ist aber in ihrer schweren Form praktisch immer progredient und verlaeuft toedlich sofern sie nicht effektiv behandelt wird.

Der Vorbericht gibt einen umfassenden Ueberblick ueber die Erkrankung und ihre Behandlung. Die immunsuppressive Therapy fuehrt bei vielen Patienten zur Verbesserung und oft zur Normalisierung der haematologischen Parameter (Blutwerte). Allerdings ist das Ansprechen auf diese Behandlung oft zeitlich begrenzt, und selbst bei Patienten, die eine sehr gute Therapieantwort zeigen, kommt es haeufig (bis zu 40% der Patienten) zur Entwicklung klonaler Erkrankungen wie Paroxysmale Nocturnale Haemoglobinurie (PNH) oder Myelodysplastisches Syndrome (MDS) mit der Moeglichkeit der Transformation in eine akute Leukaemie. Aus diesen Gruenden ist die Transplantation von haematopoetischen Stammzellen von HLA identischen Geschwistern die Behandlungsmethode der Wahl. Die Beobachtungsspanne so erfolgreich behandelter Patienten erstreckt sich jetzt ueber fast vier Jahrzehnte.

Bei Patienten ohne HLA identische Familienspender ist man lange mit der Transplantation zurueckhaltend gewesen. Dafuer gab es Gruende:

- 1) Spenderdateien von unverwandten Spendern waren kaum entwickelt und es war schwierig Spender zu finden. Die langen Suchzeiten fuehrten dazu, dass sich der klinische Zustand von Patienten mit aplastischer Anaemie, die an und fuer sich schon Kandidaten fuer die Transplantation gewesen waeren, so verschlechterte, dass vormals gute Kandidaten jetzt mit schweren medizinischen Vorbelastungen zur Transplantation kamen (wenn sie ueberhaupt transplantiert wurden), und die Transplantation dementsprechend oft nicht erfolgreich war.
- 2) Die Techniken, die zur Gewebetypisierung verwendet wurden, waren unzureichend, und Spender, die HLA identisch zu sein schienen, waren ganz klar *nicht identisch*, wie retrospective Untersuchungen ganz klar gezeigt haben (Deeg et al BBMT, 1999; beiliegend).

1100 Fairview Ave. N. PO Box 19024 Seattle, WA 98109-1024 206.667.5000 www.fhcrc.org

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hans Joachim Deeg (Fortsetzung)

SEP-05-2006 09:45

FHCRC TRANS. BIOLOGY

206 667 6124 P.03/22

Es ist daher nicht ueberraschend, dass die fruehen Studien keine grossartige Erfolgsbilanz aufwiesen, was zur Diskreditierung der Transplantation fuer aplastische Anaemie von unverwandten Spendern fuehrte.

Diese Situation hat sich grundlegend geaendert.

Ad 1: Mehr als 7 Millionen Spender stehen weltweit zur Verfuegung, und mit der Ausnahme einiger ethnischen Gruppen kann fuer die Mehrzahl von Patienten innerhalb von 3 Monaten ein Spender identifiziert werden.

Ad 2: Die Methoden der HLA Typisierung bedienen sich der Gensequenzierung und koennen damit Identitaet von Spender und Patient fuer die HLA Gene auf genetischer Ebene belegen. Diese Entwicklungen haben dazu gefuehrt, dass Spender gefunden werden solange sich Patienten noch in gutem Zustand befinden, und dass durch die Identitaet der Spender und Patienten HLA Gene die Erfolgchancen gewaltig gestiegen sind. In einer Studie, die wir eben publiziert haben, wurden, besonders bei juengeren Patienten, Ueberlebensraten erzielt, die sich denen, die wir von der Geschwistertransplantation kennen, weitgehend genaehert haben (Deeg, Blood, 2006; beiliegend). Es ist zu betonen, dass dies eine multi-institutionelle Studie war, und dass im Gegensatz zur Transplantation von Geschwistern, alle Patienten in dieser Studie mit unverwandten Spendern mindestens einen (im Durchschnitt drei) Behandlungszyklus (zyklen) mit immunosuppressiver Therapie hinter sich hatten., was wiederum das Intervall von der Diagnose bis zur Transplantation verlaengerte.

Der Vorbericht regt dennoch randomisierte Studien an. Solche Studien wird es, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit, nicht geben. Warum?

- 1) Wie eingangs betont (und wie im Vorbericht diskutiert), die aplastische Anaemie ist eine seltene Erkrankung und es ist nicht moeglich, die noetigen Patientenzahlen waehrend einer akzeptablen Zeitspanne zu rekrutieren. Waehrend der Vorbereitungsphase fuer die derzeit in den USA laufende multi-istitutionelle Studie fuer Fremdspendertransplantation bei aplastischer Anaemie (Studie 0301, unter der Regie von CTN/NIH; die Nachfolgestudie zu der oben zitierten, eben publizierten Studie (Deeg et al, Blood, 2006) ; beiliegend) wurde die Moeglichkeit einer randomisierten Studie ernsthaft diskutiert. Dieser Plan erwies sich aber als nicht realisierbar, selbst hier in den USA, mit einer Bevoelkerungsbasis, die mehr als dreimal so gross ist wie die deutsche.
- 2) Patienten moechten immer "die beste", d.h. die erfolgreichste Behandlungsmethode erhalten. Da die Patienten, die wir hier diskutieren, bereits eine nicht-erfolgreiche Behandlung (mit Immunsuppression) hinter sich haben, waere es aus ethischen Gruenden nicht vertretbar, sie in eine randomisierte Studie (die vielleicht immunosuppressive Therapie mit Trasnplantation vergleichen koennte) einzubringen.

Zusammenfassend ergibt sich daher folgendes: Die neuesten Ergebnisse mit Fremdspendertransplantation bei aplastischer Anaemie sind gut und koennen vermutlich noch weiter verbessert werden mit Transplantation die frueher im Krankheitsverlauf erfolgt, und mit

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hans Joachim Deeg (Fortsetzung)

SEP-05-2006 09:45

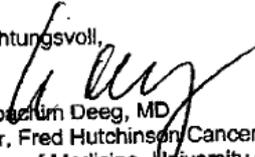
FHCRC TRANS. BIOLOGY

206 667 6124 P.04/22

weiterer Verfeinerung der Transplantationsmethoden. Die im Vorbericht enthaltene Feststellung, dass keine Studien vorliegen, die den Nutzen der Fremdspendertransplantation zeigen, ist nicht haltbar. Die Beobachtungszeit in der oben zitierten Studie erstreckt sich ueber zehn Jahre und ist somit genuegend lang, um die Schlussfolgerung ziehen zu koennen, dass die Fremdspendertransplantation bei apistischer Anaemie angezeigt ist. Es ist meines Erachtens nicht vertretbar, entsprechenden Patienten diese Behandlung vorzuenthalten. Wir koennen nicht auf eine randomisierte Studie warten, einfach deshalb nicht, weil es diese Studie nicht geben wird. Die Moeglichkeit der biologischen Randomisierung muss verworfen werden, da durch die vielen Faktoren, die in eine solche Studie eingehen wuerden, eineVergleichbarkeit zwischen den Gruppen nicht mehr vorliegt.

Ich moechte hinzufuegen, dass ich nicht in Deutschland praktiziere, und dass ich meine fachliche Meinung somit ohne jeden Interessenkonflikt abgeben kann. Meine Stellungnahme basiert auf langer Erfahrung mit Transplantation wie auch Nicht-Transplantationstherapie bei aplastischer Anaemie. Das einzige Ziel meiner Stellungnahme ist die, den neuesten Stand der Arbeit auf diesem Gebiet darzustellen und den betroffenen Patienten die beste Therapie anzubieten.

Hochachtungsvoll,


Hans Joachim Deeg, MD
Member, Fred Hutchinson Cancer Research Center
Professor of Medicine, University of Washington

HJD:

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Gerhard Ehninger



AZ: 78.03 Berlin, den 1. September 2006

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie zum
Vorbericht Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie
[Auftrag N05/03-B] Version 1.2 Stand: 24.07.2006**

In dem vorliegenden Bericht beschäftigt sich das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Indikation und dem Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie (IS) bei Patienten mit einer erworbenen (sehr) schweren aplastischen Anämie (AA).

Der Bericht kommt auf S. 23 zu dem Fazit:

"Es liegen keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer (sehr) schweren aplastischen Anämie vor. Der Einsatz der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar."

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie ist bestürzt und widerspricht vehement diesem Fazit, das - würde es durch den Gemeinsamen Bundesausschuss in eine Beschlusß umgesetzt - zu Folge hätte, daß lebensrettende Transplantationen für Patienten mit aplastischer Anämie nicht mehr finanziert werden könnten.

Der Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses an das IQWiG wird auf S. 1 des Vorberichts wie folgt umschrieben:

"Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur im Hinblick auf Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation"

Bei näherer Beschäftigung mit dem Vorbericht fallen verschiedene gravierende Fehler in der durch das IQWiG angewendeten Methodik und tiefgehende Mißverständnisse des Berichtes zum therapeutischen Vorgehen bei der schweren aplastischen Anämie auf, die in der Folge angeführt sind:

- 1. Die Forderung nach vergleichenden Studien ist für eine extrem seltene Erkrankung wie die Schwere Aplastische Anämie völlig unangemessen und ignoriert das auf diesem Gebiet vorhandene medizinische Wissen.**

Es ist unstrittig, dass die AA eine sehr seltene Erkrankung ist. Von den Autoren des IQWiG-Berichtes wird in der Einleitung völlig korrekt dargestellt, dass die Inzidenz in Europa bei etwa zwei Neuerkrankungen pro 1 Million Menschen und Jahr liegt. Die

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger
Direktor der Medizinischen Klinik I
Universitätsklinikum Technische
Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Tel. 0351-458-4190
Fax 0351-458-5362
vorsitzender@dgho.de

Sekretär und Schatzmeister
Prof. Dr. med. Mathias Freund
Direktor Abt. Hämatologie u. Onkologie
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Universität Rostock
Ernst-Heydemann-Str. 6, 18055 Rostock
Tel. 0381-494-7420, -7421
Fax 0381-494-7422
sekretaer@dgho.de

Hauptstadtbüro der DGHO
ass. jur. Marco Rudolf
Geschäftsstellenleiter
Albrechtstraße 10 Hof, 10117 Berlin
Tel. 030-288-79-684
Fax 030-288-79-895
rudolf@dgho.de

Internet: <http://www.dgho.de>

Postgironamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Kto. 1362 32-754 • IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Gerhard Ehninger (Fortsetzung)

Aplastische Anämie wird als seltene Erkrankung auf der Liste des amerikanischen National Institute of Health geführt (1). In Deutschland sind im Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) im Zeitraum 1998 bis 2005 insgesamt 46 Transplantationen bei erworbener aplastischer Anämie von unverwandten Spendern registriert. Wir verweisen auf die dem IQWiG vorliegende Stellungnahme des DRST.

Aus den Angaben geht hervor, daß es sich bei der Indikation zur Fremdspendertransplantation bei der schweren aplastischen Anämie um eine extrem seltene und spezielle medizinische Situation handelt. Allein schon Fallzahlüberlegungen setzen der vergleichenden Untersuchung von Therapien in dieser Indikation deutliche Grenzen.

Dennoch beschränkt das IQWiG sich im Vorbericht auf S. 10 auf die Betrachtung von vergleichenden Studien:

"Für den zu erstellenden Bericht konnten daher neben RCTs weitere Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen:

- *Kontrollierte klinische Studien mit einer "genetischen Randomisierung" (Zuteilung in die Behandlungsgruppen zum Beispiel auf Basis der Spenderverfügbarkeit)*
- *Prospektiv geplante kontrollierte klinische Studien mit einer "Quasirandomisierung" (zum Beispiel offene alternierende Zuteilungsverfahren)*
- *Prospektiv geplante kontrollierte klinische Studien mit zeitlich parallelen Kontrollen*
- *Prospektiv geplante Studien mit historischen Kontrollen, soweit sich diese auf Daten des Patientenkollektivs derselben Studiengruppe beziehen*
- *Retrospektive Studien mit einer Kontrollgruppe"*

Auf dieser Grundlage wird eine Literatursuche durchgeführt, welche von initial 2.373 Treffern der Literatursuche aufgrund der Durchsicht der Titel und der Abstracts 278 Publikationen für eine weitergehende Durchsicht auswählt und dann zu dem Ergebnis kommt, daß keine der Studien die Einschlusskriterien erfüllt.

Aufgrund der Einschlusskriterien werden Originalarbeiten und Übersichtsarbeiten negiert, welche von den auf dem Gebiet der AA weltweit führenden Institutionen und Experten in hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert wurden und wesentliche Grundlage für die aktuelle Durchführung dieses Transplantationsverfahrens sind (2), (3).

Darüber hinaus wurden Studiengruppen und Fachgesellschaften nicht kontaktiert.

2. **Der methodische Ansatz des Vorberichts ignoriert, daß in der Behandlung der schweren aplastischen Anämie die immunsuppressive Therapie und die Fremdspendertransplantation keine Alternativen, sondern unter definierten Voraussetzungen auf einander folgende Therapieverfahren ohne Alternative sind.**

Ein Vergleich, wie ihn die Autoren des IQWiG-Berichtsplanes bzw. des IQWiG-Vorberichtes fordern, ist nur dann sinnvoll und auch nur dann ethisch erlaubt, wenn die Patienten bei Primärdiagnose der Erkrankung in der Regel für beide Optionen in Betracht kämen. In der Primärtherapie der SAA sind aber genau diese Voraussetzungen nicht erfüllt.

Verschiedene Studien bestätigten, daß mit der ATG-/Ciclosporin-/Corticosteroid-Therapie eine Ansprechrate von mindestens 70% - 80% erreicht wird (4) (5) (6) (7) (8). Allerdings bedeutet Remission in vielen Fällen keine dauerhafte Heilung, da bis zu 40% der

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Gerhard Ehninger (Fortsetzung)

Patienten im Langzeitverlauf nach Therapie ein Rezidiv erleiden bzw. in sekundäre klonale Erkrankungen (PNH, MDS, AML) übergehen (5), (9) (10). Außerdem persistieren bei vielen ansprechenden Patienten über lange Zeit subnormale Blutbildwerte. Die therapieassoziierte Mortalität der IS ist zwar niedriger als diejenige bei allogener Stammzelltransplantation, jedoch sind die Langzeitergebnisse wie oben aufgeführt instabil. Umgekehrt ist die initiale Mortalität der allogenen Geschwisterspendertransplantation höher, die Langzeitergebnisse jedoch stabiler.

In dieser Situation wird den Patienten mit schwerer aplastischer Anämie in der Regel bei der Primärdiagnose als Therapiealternative die Immunsuppression und bei Vorhandensein eines kompatiblen Geschwisterspenders eine allogene Stammzelltransplantation angeboten. Bei diesem Vorgehen spielt eine entscheidende Rolle, daß die Einleitung der Therapie zeitkritisch ist wegen des durch die Erkrankung bedingten Knochenmarkversagens mit dem Risiko nachfolgender nicht behebbarer Komplikationen. Die Identifikation eines Geschwisterspenders ist in der Regel in wenigen Tagen möglich.

Wie aufgeführt, sprechen nicht alle Patienten auf die Immunsuppression an, bzw. es treten Rezidive auf oder Sekundärerkrankungen. Patienten mit Rezidiven nach Immunsuppression haben eine schlechte Prognose (9) (10).

Folgerichtig zeigen die Daten der Literatur, daß die Transplantation vom unverwandten Spender bei Patienten mit Rezidiven nach Immunsuppression oder primären Nichtansprechen auf diese Therapie durchgeführt wurden.

Folgerichtig nennt das „British Committee on Standards in Hematology“ der „British Society of Hematology“ in seinen „Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia“ folgende Indikationen für die unverwandte Transplantation bei aplastischer Anämie (11):

“MUD (matched unrelated donor) BMT may be considered when patients fulfill all the following criteria. They should:

- 1 have a fully matched (at DNA level for both class I and II antigens) donor*
- 2 be < 40 years old*
- 3 for adults, have failed at least two courses of ATG and ciclosporin and for children at least one*
- 4 have SAA, and*
- 5 have no evidence of active infection and or acute bleeding at time of BMT*

(Grade B recommendation, Level IV evidence)“.

Ähnliche Therapieempfehlungen formuliert die EBMT (12)

Vor diesem Hintergrund ist bereits der Berichtsplan, der auf dem Antrag des Verbandes der Angestelltenkrankenkassen und dem dort als Anlage aufgeführten Gutachten des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen aufbaut, zu der Fragestellung konzeptionell grundsätzlich falsch aufgebaut: Eine klinische Therapieentscheidung, welche eine Entscheidung über die Therapiesequenz in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die vorangegangene Therapie ist, wird im Berichtsplan in eine dichotomische Entscheidungssituation unmittelbar bei Primärtherapie gezwängt, obwohl sich in der Primärtherapie die Frage einer Therapieentscheidung „unverwandte Transplantation versus Immunsuppression“ nicht stellt.

In der Konsequenz führt die Betrachtungsweise des IQWiG dazu, daß Patienten nach Versagen der Immunsuppression bei schwerer aplastischer Anämie die Finanzierung der

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Gerhard Ehninger (Fortsetzung)

einzig möglichen weiteren kurativen Therapieoption - der allogenen Fremdspendertransplantation - vorenthalten würde. Damit träte die einmalige Situation ein, daß ein lebensrettender Eingriff bei einer seltenen tödlichen Erkrankung in Deutschland im Gegensatz zu den anderen entwickelten Ländern der Welt nicht von den Kostenträgern finanziert werden könnte.

Die Betrachtungsweise des Berichts offenbart ein tiefes Unverständnis für das untersuchte Krankheitsbild und die Abfolge der Therapieoptionen.

3. Der Bericht des IQWiG enthält nicht nachvollziehbare Widersprüchlichkeiten in bezug auf den Untersuchungsgegenstand.

Der IQWiG-Bericht stellt im Fazit (S.23) fest:

„Es liegen keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspender- Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer (sehr) schweren aplastischen Anämie vor. Der Einsatz der allogenen Fremdspender- Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar.

In diesem Bericht wurde ausschließlich untersucht, ob die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender als mögliche Behandlungsalternative zur immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer SAA als Primärtherapie und nach Versagen einer primären immunsuppressiven Therapie von Nutzen sein könnte. Die darüber hinaus gehende Frage, ob die allogene Fremdspender- Stammzelltransplantation bei Patienten mit einer SAA und ohne Behandlungsalternative, also für Patienten ohne Familienspender, für die eine immunsuppressive Therapie nicht in Frage kommt, mit einem Nutzen verbunden ist, wurde durch diesen Bericht nicht untersucht.“

Wie bereits oben aufgeführt haben Patienten, welche auf die Immunsuppression nicht angesprochen haben und nicht über einen HLA-identen Familienspender verfügen, haben *keine Behandlungsalternative* außer supportiver Therapie (Transfusionen, Antibiotika, Schmerztherapie etc.). Sie haben eine schlechte Prognose (9) (10). Für diese Patientengruppe wird die allogene Fremdspendertransplantation im ersten Abschnitt des Fazit abgelehnt.

Im zweiten Abschnitt wird ausgeführt, daß diese Fragestellung nicht untersucht wurde.

Dieser gravierende Widerspruch in der zentralen Schlußfolgerung ist symptomatisch für den Umgang des Berichts mit einer lebensrettenden Therapieoption bei einem seltenen tödlichen Krankheitsbild.

Fazit:

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie stellt fest, daß der Vorbericht Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie [Auftrag N05/03-B] Version 1.2 Stand: 24.07.2006 auf die schwerste Art wissenschaftliche Fehler enthält. Er führt zu Schlußfolgerungen und Konsequenzen

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Gerhard Ehninger (Fortsetzung)

Stellungnahme DGHO zum Vorbericht SAA - Auftrag N05/03-B

Seite 5 von 6

nahe, die die Finanzierung alternativer lebensrettender Therapiemaßnahmen durch die Kostenträger in Frage stellen.

Der Vorbericht muß zurückgezogen werden.



Prof. Dr. Gerhard Ehninger
Vorsitzender der DGHO



Prof. Dr. Mathias Freund
Sekretär und Schatzmeister

Literatur und Quellen:

1. NIH. List of rare diseases. 2006.
Ref Type: Internet Communication
2. Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, Agarwal R, Harris RE, Feig SA et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood*. 2006;108:1485-91.
3. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;..
4. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F et al. A prospective trial of antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporin A for treatment of aplastic anemia. *New England Journal of Medicine* 1991;324:1297-304.
5. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*. 2003;101:1236-42.
6. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*. 1999;93:2191-5.
7. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 1995;85:3058-65.
8. Fuhrer M, Rampf U, Baumann I, Faldum A, Niemeyer C, Janka-Schaub G et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood*. 2005;106:2102-4.
9. Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, McCann S, Hows J, Gluckman E et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *Br.J Haematol*. 1993;85:371-7.
10. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N.Engl.J Med*. 1993;329:1152-7.

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Gerhard Ehninger (Fortsetzung)

11. Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, Gordon-Smith EC, Keidan AJ, Martin A et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2003;123:782-801.
12. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirel T, Dini G, Einsele H et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37:439-49.

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hermann Einsele

12-SEP-2006 09:36

BUNDESÄRZTEKAMMER BERLIN

+49 30 400456 486 S.04/05

Universitätsklinikum Würzburg
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Direktor: Prof. Dr. H. Einsele

Medizinische Klinik und Poliklinik II - Klinikstr. 6-8 - 97070 Würzburg

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburgerstr. 27

51105 Köln

Würzburg, 04.09.2006

Stellungnahme zum IQWiG- Vorbericht N05-03B "Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie" vom 06.07.2006

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

anbei darf ich Ihnen meine Stellungnahme zum Vorbericht "Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie" zukommen lassen.

Hier handelt es sich um den Auftrag N05-03B des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vom 06.07.2006.

Bei Zahlen des im oben genannten Berichts hat das IQWiG versucht, Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation für die schwere aplastische Anämie zu bewerten. In der Konkretisierung des G-BA vom 26.09.2005 war festgelegt, die allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandten Spendern zum „Behandlungsfall“ Primärtherapie oder nach Versagen der Immunsuppressiven Therapie unter Berücksichtigung verschiedener Endpunkte und Risikofaktoren „geschlossen“ zu untersuchen.

Das Fazit des Vorberichts auf Seite 23 lautet: „Es liegen keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspenderstammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer (sehr) schweren aplastischen Anämie vor. Der Einsatz der allogenen Fremdspenderstammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar.“

Im Unterschied zur Auftragstellung/Konkretisierung des G-BA vom 26.09.2005 wurde die Frage nicht untersucht, inwieweit bei Patienten ohne Familienspender für die eine immunsuppressive Therapie nicht in Frage kommt oder versagte die allogene Fremdspenderstammzelltransplantation mit einem Nutzen verbunden ist. Für die 20-40% der Patienten die primär nicht auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen oder 25% der Patienten die sekundäre Nonresponder sind, stellt die allogene Stammzelltransplantation vom unverwandten Spender die einzige kurative Therapieoption dar. Diese Krankheitsgruppe wurde in dem

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hermann Einsele (Fortsetzung)

12-SEP-2006 09:36

BUNDESÄRZTEKAMMER BERLIN

+49 30 400456 486 S.05/05

Medizinische Poliklinik

Vorbericht gar nicht untersucht, was im offensichtlichen Widerspruch zum Konkretisierungsauftrag des G-BA vom 26.09.2005 steht.

Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes und auch der oben dargestellten Situation, bei der die Fremdspendertransplantation regelhaft in der Versorgung dieser Patienten durchgeführt wird, können keine vergleichenden Studien für diese Erkrankung und Therapiemodalität gefördert werden. Es müssen also zwingend Fallserien und Registerdaten und gegebenenfalls andere Datenquellen zur Beurteilung hinzugezogen werden.

Da offensichtlich ein ganz wesentlicher Teil des Konkretisierungsauftrages des G-BA vom 26.09.2005 nicht erfüllt wurde, möchte ich zu diesem Zeitpunkt darauf verzichten, fehlende Originalstudien darzulegen oder Anmerkungen zur Bewertung von Originalstudien vorzunehmen. Die projektspezifische Methode muss hier deutliche abgeändert werden und vorzugsweise Fallserien und Registerdaten im Vorbericht herangezogen werden.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Hermann Einsele
Direktor
Mitglied der Themengruppe
Stammzelltransplantation des G-BA

GESAMT SEITEN 05

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Dr. Dr. A. A. Fauser

Klinik für Knochenmarktransplantation und Hämatologie / Onkologie GmbH

Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Dr. rer. nat. A. A. Fauser
Internet: www.bmt-center-io.com · e-Mail: office@bmt-center-io.com

Klinik f. KMT u. Hämatologie/Onkologie · Dr.-Ottmar-Kohler-Str.2 · 55743 Idar-Oberstein

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27

51105 Köln



gegründet von der Stefan-Morsch-Stiftung

Dr.-Ottmar-Kohler-Str. 2
D-55743 Idar-Oberstein
Sekretariat 0 67 81-66 15 90
Ambulanz 0 67 81-66 15 82
KMT-Station 0 67 81-66 14 30
Telefax 0 67 81-66 15 84

Datum:

18.08.2006 Kr

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht N05/03-B vom 24.07.2006 "Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie"

Im Vorbericht N05/03-B des IQWiG wird eine vorläufige Nutzenbewertung zum Thema "Stammzelltransplantation bei schwerer aplastischer Anämie" abgegeben. Es sollten Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Patienten mit erworbener schwerer und sehr schwerer aplastischer Anämie im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bewertet werden. Dabei wurden die Methoden zur Erstellung des Berichts vorab festgelegt.

Aus ca. 2000 Literaturstellen wurden 278 Arbeiten bzw. Studien als potenziell relevant erachtet, von denen auf Grund der internen Vorgaben keine einzige Studie in die Nutzenbewertung einfließt. Daher schlussfolgert das IQWiG, dass keinerlei Daten aus Studien zum Nutzen der fremd-allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie vorliegen, so dass erstgenannte Therapieoption außerhalb von kontrollierten klinischen Studien nicht vertretbar erscheint.

Zu diesem Vorbericht sind mehrere schwerwiegende Kritikpunkte anzuführen.

Das IQWiG legte vor Erstellung des Berichts strenge Vorgaben zum Einschluss von Studien in die geplante Untersuchung fest (Abschnitt 4 des Vorberichts).

Wie das IQWiG richtig bemerkt, liegt die Inzidenz der schweren aplastischen Anämie (SAA) in den USA und Europa bei zwei pro eine Million Einwohner, also um mehr als das 10fache unter der Inzidenz für Leukämien oder Lymphome. Unter diesen Prämissen einem hohen wissenschaftlichen Standard der Studienplanung entsprechende randomisierte, kontrollierte Studien mit einer adäquaten Power zu erwarten, ist deswegen wenig realistisch. Die Durchführung solcher Studien benötigt viele Jahre und ist letztlich nur in nationaler bzw. internationaler Kooperation möglich. Daher ist es nicht verwunderlich, dass keine der vom IQWiG gesichteten Literaturstellen für eine Nutzenbewertung herangezogen wurde (siehe auch unten). Es ist ferner festzustellen, dass sich das IQWiG offensichtlich und bewusst nicht mit dem medizinischen Fachwissen aus den gesichteten Studien in dem Vorbericht kritisch auseinandergesetzt hat.

Gesellschafter:
Klinikum Idar-Oberstein GmbH

Sitz der Gesellschaft: Idar-Oberstein
Handelsregister Idar-Oberstein
Geschäftsführer:
Joachim Wild

Bankverbindung:
Kreissparkasse Birkenfeld
Konto: 61 778
(BLZ 562 500 30)

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Dr. Dr. A. A. Fauser (Fortsetzung)

Es mag wissenschaftlich am korrektesten sein, evidenzbasierte Therapieempfehlungen auf prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien mit adäquater Power zurückzuführen. Hierbei wird jedoch außer Acht gelassen, dass bei seltenen Krankheitsentitäten, wie sie die SAA nun mal darstellt, die Betrachtungsweise des IQWiG kaum praxistauglich ist. Nicht randomisierte Studien mit wenigen Patienten können für die Entscheidung einer bestimmten Therapie bei einem Patienten wichtig sein. Im Einzelfall muss mit dem Patienten immer über Risiken und Nutzen einer Therapieoption anhand bekannter wissenschaftlicher und klinischer Daten diskutiert werden.

Bezugnehmend auf den vorletzten Abschnitt wird in dem IQWiG-Vorbericht erwähnt, dass die Studie von Kosaka et al. (Literatur Nr. 33), die in einem Abstract beim ASH 2004 vorgestellt wurde, möglicherweise die Einschlusskriterien erfüllt. Da bis dato keine Vollpublikation vorliegt, wurden die Daten nicht berücksichtigt. Zumindest handelt es sich um eine prospektive Studie, in der eine immunsuppressive (IST) Zweitlinientherapie bei 29 Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation als Zweitlinientherapie (ebenfalls 29 Patienten: 22 MUD: matched unrelated donor, 4 MMRD: mismatched related donor, 3 CB: cord blood) verglichen wurde (initial 231 Patienten eingeschlossen). Das 5-Jahres-Überleben in der Transplantationsgruppe betrug 82 +/- 10% und in der IST-Gruppe 97 +/- 5% ($p = 0.08$). Die Autoren fügen hinzu, dass ein trilineäres Ansprechen in der IST-Gruppe nur bei 12% der behandelten Patienten vorlag und dass bei 10 Non-Responder aus dieser Gruppe später eine unverwandte Stammzelltransplantation als Drittlinientherapie durchgeführt wurde. Das sog. "failure free survival" (FFS, definiert als Überleben mit Ansprechen auf die (Zweitlinien-)Behandlung) war daher in der Transplantationsgruppe mit 81 +/- 15% deutlich besser als in der IST-Gruppe mit 13 +/- 12%. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten, die auf eine erste IST nicht ansprechen, eine Stammzelltransplantation mit einem alternativen Spender (d.h. kein HLA-identer Geschwisterspender) als Zweitlinientherapie ein besseres FFS bietet als eine zweite IST. Die Gesamtüberlebensrate zwischen beiden Gruppen ist nicht verschieden.

Den Focus nur auf die Gesamtüberlebensrate zu legen, wird das Gesamtbild eines Therapieverfahrens verfälschen. Die unverwandte Stammzelltransplantation bietet nach bisheriger Datenlage keine bessere Gesamtüberlebensrate als die immunsuppressive Therapie. Wie der IQWiG-Vorbericht aufgrund der Daten jedoch korrekt angibt, begünstigt die immunsuppressive Therapie die Entstehung von schwerwiegenden lebensbedrohlichen Folgeerkrankungen. Nach 11 Jahren wurde bei etwa 25% der Patienten eine klonale oder maligne Zweiterkrankung (z.B. MDS, AML) beobachtet. Diese Patienten leben zwar, benötigen aber weitere teure Therapieverfahren, d.h. in vielen Fällen schließlich doch eine unverwandte Stammzelltransplantation.

Die beim EBMT-Kongress 2006 von der SAA-Working Party vorgestellten Daten von mehr als 2700 Patienten (behandelt zwischen 1991-2002) (Literatur Nr. 34) werden vom IQWiG bedauerlicherweise oder auch absichtlich nicht berücksichtigt (Begründung: bisher keine Vollpublikation vorliegend bzw. keine weiterführenden Angaben von den Autoren erhalten). In dem Vorbericht heißt es u.a., "Informationen...zum Status Ersttherapie versus Zweittherapie wurden nicht angegeben". In dem betreffenden Abstract ist jedoch unter Studienziel erwähnt, dass bei der retrospektiven Analyse die Erstlinientherapien verglichen werden (Stammzelltransplantation vs. IST), d.h. Angaben zum Therapiestatus werden gemacht. Die 5-Jahres-Überlebensraten zur Stammzelltransplantation mit einem alternativen Spender betragen mind. 50% (Erwachsene; Kinder: 62%), und haben sich bei ausschließlicher Betrachtung der Daten ab 1996 kontinuierlich verbessert (Erwachsene: 63%, Kinder: 75%). Die entsprechenden Überlebensraten der Patienten mit immunsuppressiver Behandlung betragen 70% (Erwachsene)

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Dr. Dr. A. A. Fauser (Fortsetzung)

bzw. 81% (Kinder). Eine Verbesserung der Überlebensrate im Laufe der Zeit hat sich bei IST nicht ergeben (Ausnahme: Patienten mit VSAA). Die Überlebensraten bei IST-Patienten sind zwar numerisch größer, unter Berücksichtigung von später auftretenden klonalen oder malignen Folgeerkrankungen bei einem nicht unerheblichen Teil dieser Patienten ist dieser Sachverhalt zu relativieren.

In dem Abschnitt "Derzeitige Therapieempfehlungen" führt das IQWiG die aktuellen Empfehlungen der EBMT zur Behandlung von SAA-Patienten auf:

- Patienten < 30 Jahre: allogene Stammzelltransplantation mit einem HLA-kompatiblen ("matched") Geschwisterspender
- Patienten 30-45 Jahre: keine Präferenz zwischen zuvor genannten Art der Stammzelltransplantation und einer IST
- Patienten \geq 45 Jahre und Patienten ohne HLA-kompatiblen Geschwisterspender: initiale IST mit ATG und CsA.

Damit enden die Ausführungen im IQWiG-Vorbericht, was wiederum zu kurz gedacht oder politisch gewollt ist. Die Empfehlungen der EBMT in der Originalpublikation (Literatur Nr. 24) gehen nämlich weiter:

Die mediane Ansprechrate nach dieser Therapie (Anmerkung: initiale IST mit ATG und CsA) beträgt 2-3 Monate. Deshalb sollte man mind. 4 Monate bis zur Evaluation des Therapieergebnisses warten, bevor eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird. Die Konditionierung sollte keine Bestrahlung beinhalten (Risiko Sekundärtumor). Die Stammzelltransplantation mit unverwandtem Spender und einem nicht-kompatiblen Familienspender sind immer noch mit einer signifikanten Morbidität verknüpft, können aber bei Versagen anderer Therapien als klinische Option durchgeführt werden.

Darüber hinaus wird die HLA-kompatible bzw. identische ("well matched") unverwandte sowie die HLA nicht identische (1 Antigen-Mismatch) verwandte Stammzelltransplantation bei Kindern als "Standardtherapie" angegeben (Literatur Nr. 24, Tabelle 2), d.h. auch als Erstlinientherapie. Bei Erwachsenen werden die gerade genannten Stammzelltransplantationsverfahren als "Standardtherapie" bei rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung angegeben (Literatur Nr. 24, Tabelle 1).

Zusammenfassung:

Im Gegensatz zur Stammzelltransplantation mit einem HLA-identen Geschwister, durch die ca. 80-90% der SAA-Patienten geheilt werden können, fallen die Ergebnisse zur Stammzelltransplantation mit einem alternativen Spender (i.d.R. unverwandter Spender) ungünstiger aus (je nach Studie zwischen 30 und 50%). Die Gründe hierfür werden in der relevanten Literatur genannt: z.B. höhere Rate an Transplantatversagen, höhere Toxizität wegen Intensivierung der Konditionierung (zur Unterdrückung der Transplantatabstoßung) sowie höhere Inzidenz der akuten GvHD.

Aus den genannten Gründen und der bisherigen Datenlage aus publizierten Studien besteht aktueller Konsens in den Fachgesellschaften, bei Patienten ohne HLA-identischen Geschwisterspender eine immunsuppressive Therapie als Erstlinientherapie durchzuführen. Erst nach Versagen dieser Therapie soll eine Stammzelltransplantation mit einem alternativen Spender durchgeführt werden (siehe Empfehlungen der EBMT, Literatur Nr. 24).

Neuere Arbeiten zeigen, dass im Gegensatz zur IST die Ergebnisse (d.h. insbesondere die Überlebensdaten) der unverwandten Stammzelltransplantation in den letzten Jahren besser

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Dr. Dr. A. A. Fauser (Fortsetzung)

KMT-Klinik Idar-Oberstein Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht N05/03-B

Seite 4 von 4

Eine im Mai 2006 in Blood publizierte prospektive Studie von Deeg et al. (vom IQWiG nicht berücksichtigt) belegt dies ebenfalls: Bei HLA-identischer unverwandter Stammzelltransplantation nach Versagen einer initialen IST beträgt bei einem mittleren Follow-up von 7 Jahren das Überleben 61%. Dabei zeigte sich wie in anderen Arbeiten auch ein Alterseffekt: Patienten unter 20 Jahre hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80%.

Unsere Ausführungen sollen verdeutlichen, dass die Daten zur unverwandten Stammzelltransplantation bei SAA bzgl. Überleben definiert als "failure free survival" mit Sicherheit nicht schlechter bzw. unter bestimmten Aspekten sogar besser ausfallen als im Vergleich zur IST.

Das IQWiG berücksichtigt dabei in keinster Weise die aktuellen Empfehlungen der EBMT zur unverwandten Stammzelltransplantation. Bei Erwachsenen (> 16 Jahre) wird diese Therapieoption erst als Zweitlinientherapie empfohlen. Jüngere Patienten (< 16 Jahre) können dagegen bereits von einer unverwandten Stammzelltransplantation als Primärtherapie profitieren, was durch neuere Daten auch belegt wird.

Zusätzliche Publikation:

Deeg HJ, O'donnell M, Tolar J et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. Blood. 2006 May 9; [Epub ahead of print].



Prof. Dr. Dr. A. A. Fauser

Stellungnahme Herr PD Dr. Sebastian Fetscher

Ø SL

EINGEGANGEN: 11. Sep. 2006

Sana Kliniken Lübeck GmbH • Kronsfordter Allee 71 - 73 • 23560 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Sawicki
Direktor des Instituts für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Straße 27
51105 Köln



**Sana Kliniken
Lübeck GmbH**

**Krankenhaus Süd
Kronsfordter Allee 71 - 73
23560 Lübeck**

Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität zu Lübeck

Klinik für Hämatologie und Onkologie

Chefarzt PD Dr. med. Sebastian Fetscher

Sekretariat: (0451) 585 - 1490
Anmeldung Tagesklinik: (0451) 585 - 1428
Fax: (0451) 585 - 1429
Telefonzentrale (0451) 585 - 01
Telefon Station: (0451) 585 -
e-mail: s.fetscher@sana-luebeck.de
Datum: 05.09.2006

PD FE/mo

Sehr geehrter Herr Kollege Sawicki,

in der Anlage übersende ich Ihnen den aktuellen Arztbrief eines Patienten mit mäßig schwerer aplastischer Anämie. Die Diagnose wurde im Jahr 2000 gestellt. Nach intensiver immunsuppressiver Therapie kam es zu keinem deutlichen Ansprechen. Das gleiche gilt für den Versuch einer Rezidivtherapie mit einer anderen Form von ATG. Insgesamt wurden die therapeutischen Bemühungen über fast zwei Jahre fortgeführt. In dieser Zeit war der Patient praktisch permanent panzytopen.

Ursächlich ist bei dem Patienten die Exposition von toxischen Substanzen, in seiner Tätigkeit als Sicherheitsingenieur der Firma Dowcematical anzuschulden.

Nach dem der Patient Ende 2001 an den Komplikationen seiner chronischen Panzytopenie zu versterben drohte, haben wir eine allogene nicht-familiäre Knochenmarkstransplantation in der Charité durchführen lassen. Nach dieser Therapie ist der Patient jetzt 5 Jahre ohne Rezidiv und ohne wesentliche Probleme. Ohne die Knochenmarkstransplantation wäre Herr Hamann tot, d.h. an den Folgen seiner Panzytopenie verstorben.

Auch, wenn dies keine wissenschaftliche Studie, sondern eine Einzelfallbeobachtung ist, möchte ich doch in dem aktuellen Kontext der Diskussion die Notwendigkeit oder die Möglichkeit einer allogenen KMT als Therapiemaßnahme bei der aplastischen Anämie erwähnen.

Ich verbleibe mit freundlichen kollegialen Grüßen aus Lübeck


PD Dr. med. Sebastian Fetscher
Chefarzt der Klinik für
Hämatologie und Onkologie

\\afks04\data\innere\m11\m11\allgemeiner_schriftverkehr\fb-prof_sawicki-hamann-heiko.doc

Stellungnahme Herr PD Dr. Sebastian Fetscher (Fortsetzung)



**Sana Kliniken
Lübeck GmbH**

**Krankenhaus Süd
Kronsfordter Allee 71 - 73
23560 Lübeck**

Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität zu Lübeck

Klinik für Hämatologie und Onkologie

Chefarzt PD Dr. med. Sebastian Fetscher

Sekretariat: (0451) 585 - 1490
Anmeldung Tagesklinik: (0451) 585 - 1428
Fax: (0451) 585 - 1429
Telefonzentrale: (0451) 585 - 01
Telefon Station: (0451) 585 - 1420
e-mail: s.fetscher@sana-luebeck.de
Datum: 05.09.06

PD Fe/mo

Sana Kliniken Lübeck GmbH • Kronsfordter Allee 71 - 73 • 23560 Lübeck

Sehr geehrter Herr Kollege

wir berichten Ihnen über Ihren Patienten

der sich zwischen dem 18.10.1999 und dem 01.09.2006 wiederholt in unserer stationären und ambulanten Betreuung befand.

Diagnose: Mäßig schwere aplastische Anämie
Erstdiagnose: 11/00
Histologie bei ED: Aplastische Anämie
(Pathologie Lübeck, 12/00, Journal-Nr. L 5464/00).
Zytogenetik bei ED: Karyotyp 46 XY
(Prof. Grote, Universität Kiel, 18.12.2000)
Blutbild bei ED: Leukozyten 2000, Hb 6,5, Thrombozyten 10000.
Remissionsstand: CR (komplette Remission)

<u>Nebendiagnosen</u>		<u>ICD-10:</u>
02/02	Steroid-Diabetes	E12.9
02/02	Legionellen-Pneumonie	A48.1
01/03	Hyperurikämie	E 79.0
06/04	Herpes Zoster IV, 3	B02.9
09/06	Polyglobulie	D45

\\afs04\data\innere\m11\m11\hamann-heiko10.doc

-2-

Stellungnahme Herr PD Dr. Sebastian Fetscher (Fortsetzung)

-2-

Verlauf und bisherige Therapie:

10/99	LZ 4.000, HB 7,5, TZ 14.000
	Segmentkernige 17%, Lymphozyten 80%
10/99	KM-Zytologisch und KM-histologisch: Verdacht auf toxische Knochenmarkschädigung
02/00	Suche nach allogenen KM-Fremdspender erfolgreich
02/00	Immunsuppressive Therapie (analog zu der randomisierten kontrollierten Studie zur Therapie der aplastischen Anämie der EBMT) (Studienleitung Prof. Schrezenmeier): ATG 0,75 mg/kg Tag 1 bis 5, Ciclosporin A, 5 mg/kg kontinuierlich, Prednison 1 mg/kg iv Tag 1 bis 5, Prednison 1 mg/kg po Tag 6 bis 15 Prednison-Dosisreduktion Tag 15 bis 30, danach ab.
04/00	LZ 5.000, Hb 8, TZ 23.000, Segmentkernige 37 %, Lymphozyten 56 %.
04/00	KM-Zytologie und Histologie: toxische KM-Hypoplasie.
01/01	LZ 3.000, HB 6, TZ 14.000, Segmentkernige 39 %, Lymphozyten 53 %
05/01	Erstmals eindeutiger Nachweis einer aplastischen Anämie LZ 2.400, Hb 7, TZ 16.000, Segmentkernige 54 %, Lymphozyten 34 %
05/01	Bei guter Verträglichkeit der Ciclosporin-Therapie kein wesentliches Ansprechen auf die ATG/CyA-Therapie
07/01	Erneuter Versuch einer Therapie mit ATG/CyA/PD (Wechsel vom Pferde- zum Kaninchenantigen)
09/01	Erneut kein eindeutiges Ansprechen auf die Therapie.
12/01	Allogene, nichtfamiliäre Knochenmark-Transplantation am 20.12.2001 Konditionierung: Cyclophosphamid 50 mg/kg d-5 bis d-3 (4x4100 mg) ATG 3.75 mg/kg d-1 bis d-1 (5x3000mg) Prednisolon 80 mg p.o. d1-14 Spendercode: C12101761D Blutgruppe des Empfängers: A Rh+ (ccDEe) Blutgruppe des Spenders: 0 Rh- (ccdde)
03/02	Entlassung aus der stationären Therapie an Tag +98
04/02	GvHD Grad II der Haut und Leber Immunsuppressive Therapie: Remission
07/02	Gutes Engraftment der weißen und roten Reihe Instabiles Teilengraftment der Thrombozyten
01/03	Langsame Reduktion der Immunsuppression ohne Hinweis auf GvHD.
02/03	Komplette Normalisierung des Blutbildes. Keine GvHD bei weiter reduzierter Immunsuppression
04/03	Regelmäßige Infusion von Immunglobulinen
07/03	Absetzen der Immunsuppression
09/03	CR (komplette Remission)
11/03	Regelmäßige Infusion von Immunglobulinen
09/06	CR (komplette Remission)

-3-

Stellungnahme Herr PD Dr. Sebastian Fetscher (Fortsetzung)

-3-

Aktuelle Anamnese (09/06):

Es geht unverändert gut. Gehäufte Infekte werden nicht beschrieben.

Aktuelle Medikation (09/06):

Immunglobuline (Flebogamma) iv 5 g alle 12 Wochen

Aktueller Untersuchungsstatus (09/06):

44-jähriger Patient in exzellentem AZ und EZ. Größe 175 cm, Gewicht stabil um 78 kg. Karnofsky-Index 100 %. Keine B-Symptome, keine Lymphadenopathie. Internistischer-neurologischer Untersuchungsstatus unauffällig.

Diagnostik:

Übersicht über die Laborbefunde vom 25.04.06:

Leukozyten	7.6	µl	Natrium	141	mmol/l	Gesamt-Eiweiß	61.8	g/l
Hämoglobin	17.4	g/dl	Kalium	4.18	mmol/l	Albumin		%
Thrombozyten	149	µl	Calcium	2.23	mmol/l	γ-Globuline		%
Basophile	0	%	Creatinin	0.81	mg/dl	β2-Microglobulin		mg/l
Eosinophile	0	%	Bilirubin (g)	0.54	mg/dl	Ferritin		ng/ml
Segmentkernige	68	%	LDH	160	U/l			
Lymphozyten	19	%				IgG	548	mg/dl
Monozyten	12	%	Harnsäure	5.89	mg/dl	IgA	204	mg/dl
			CRP	10.71	mg/dl	IgM	27	mg/dl

Epikrise:

1. Aplastische Anämie (ED 11/00):

Fast 5 Jahre nach allogener, nicht familiärer Knochenmarktransplantation bei ATG-refraktärer aplastischer Anämie ist die hämatologische Konstellation bei weiterhin sehr erfreulich. Ohne Immunsuppression besteht eine stabile Spender-Hämatopoese ohne Auffälligkeiten.

Die prophylaktischen Antikörperinfusionen werden unverändert fortgeführt. Auch ohne Immunsuppression besteht eine stabile Spender-Hämatopoese ohne Auffälligkeiten. Es besteht eine etwas vermehrte, aber keine wirklich auffällige Infektneigung mehr. Eine signifikante GvHD besteht unverändert nicht.

-4-

Stellungnahme Herr PD Dr. Sebastian Fetscher (Fortsetzung)

-4-

2. Weitere Diagnosen:

Den Nikotinkonsum konnte bisher nicht vollständig einstellen. Ich vermute daher auch, dass der Nikotinkonsum und die damit einhergehende Lungenfunktionsveränderungen, die Ursache der jetzt beobachteten Polyglobulie sind. Einen V.a. eines sekundären MPS möchte ich hier nicht erheben. Vielmehr sollten eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt werden. Dies hatte ich bereits im Brief vom 06.10.2005 empfohlen.

Vor dem Hintergrund der Polyglobulie erscheint es umso dringlicher. Noch dringlicher ist eigentlich die Einstellung des Nikotinkonsums durch den Patienten!

Procedere:

1. Wiedervorstellung in unserer Tagesklinik in 3 Monaten.
2. Fortführung der prophylaktischen Immunglobulintherapie.
3. Unbedingt Durchführung einer Lungenfunktion.
4. Ebenso dringlich erscheint mir die Durchführung einer Echokardiographie.
5. Bitte zwischenzeitliche Wiedervorstellung bei neu auftretenden Problemen

Ich freue mich, über den insgesamt weiter sehr erfreulichen Krankheitsverlauf berichten zu können und verbleibe

besten kollegialen Grüßen


PD Dr. med. S. Fetscher
Chefarzt der Klinik für
Hämatologie und Onkologie

Stellungnahme Frau Dr. Monika Führer

Klinikum der Universität München
Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen
Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Frau Dr. Monika Führer
OÄ Onkologie/Hämatologie/KMT

Klinikum der Universität München • Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Lindwurmstraße 4 • D-80337 München

LMU
Ludwig-
Maximilians-
Universität
München

An das

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Dillenburger Straße 27

51105 Köln

München, den 4. September 2006

HR Zeichen	Ansprechpartner Dr. Monika Führer	Telefon 089/5160 3704	Telefax 089/5160 4197	E-Mail monika.fuehrer@med.uni-muenchen.de
------------	--------------------------------------	--------------------------	--------------------------	--

Stellungnahme zum Vorbericht

„Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie im Kindesalter“

des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) N05/03-B.

Der Bericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) N05/03-B beschäftigt sich im Auftrag des gemeinsamen Bundesausschusses mit der Indikation zur Blutstammzell- bzw. Knochenmarktransplantation (im folgenden immer summarisch Stammzelltransplantation –SZT- genannt) vom unverwandten Spender (MUD) bei Patienten mit schwerer erworbener aplastischer Anämie (SAA). In der Nutzenanalyse vergleicht der Bericht dabei die SZT vom MUD mit der immunsuppressiven Therapie (IST) als Behandlungsalternative. Der Bericht kommt bei diesem Vergleich zu dem Ergebnis, dass „der Einsatz der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten Studien nicht vertretbar erscheint“.

Stellungnahme:

1. Die für die Fragestellung relevanten Studien wurden in die Recherche für den Vorbericht einbezogen, jedoch wurden für die Bewertung des Nutzens einer MUD-SZT wesentliche Studien ausgeschlossen.

2. Anmerkungen zur Bewertung von Originalstudien im Vorbericht

Der Bericht bezieht sich auf eine Literaturrecherche anhand von 278 potentiell relevanten Publikationen, von denen nach Anwendung der Ausschlusskriterien keine als geeignet bewertet wurde. Es wurden insbesondere 115 zum Teil von international anerkannten Experten in hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften

Anschrift: D-80337 München • Lindwurmstraße 4 • Telefon (0 89) 51 60-0 (Vermittlung)
Verkehrsverbindung: U3, U6 oder S8 bis Haltestelle Goetheplatz



Stellungnahme Frau Dr. Monika Führer (Fortsetzung)

Seite 2

publizierte Arbeiten ausgeschlossen, da sie nicht die immunsuppressive Therapie als „Vergleichsintervention“ herangezogen hatten (Ausschlussgrund: Nicht-E3). Dieses Ausschlusskriterium ergibt sich aus der Fragestellung des Berichtes:

Bewertung von Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer aplastischer Anämie im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Der Vorbericht unterscheidet in der Bewertung des Nutzens der beiden Therapiemaßnahmen MUD-SZT und IST nicht zwischen verschiedenen Altersgruppen.

Die folgende Stellungnahme diskutiert die klinische Relevanz und Sinnhaftigkeit eines Vergleiches zwischen IST und MUD-SZT. Die Stellungnahme bezieht sich ausschließlich auf Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr, da sich betroffene Kinder in mehreren wesentlichen Aspekten von erwachsenen Patienten mit SAA unterscheiden.

Die Inzidenz der SAA bei Kindern unter 15 Jahren (Quelle: Bericht des Kinderkrebsregisters Mainz aus dem Jahr 2004) [5] liegt bei 0,2/100 000, das bedeutet, dass in Deutschland pro Jahr etwa 25 Kinder unter 15 Jahren neu an SAA erkranken. Bei Kindern liegt mit 64% der Erkrankten häufiger als bei Erwachsenen eine sehr schwere AA (very severe AA – vSAA) mit ausgeprägter Granulozytopenie und hohem Risiko für lebensbedrohliche Infektionen vor. In der Regel handelt es sich dabei um systemische Pilzinfektionen, die bei Patienten, deren Knochenmarksfunktion durch die Behandlung (SZT oder IST) nicht wieder hergestellt werden kann, trotz Einsatz moderner Antimykotika die häufigste Todesursache sind.

Folglich ist für alle pädiatrischen Patienten mit SAA, entsprechend den Therapieempfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) [10], der **Organersatz durch SZT grundsätzlich Therapieoption der ersten Wahl**, da diese Behandlung die Knochenmarksfunktion am schnellsten und zuverlässigsten wiederherstellt (Überleben 74% - 97%) [9, 11, 17].

Kontraindikationen für eine SZT bei einem Kind mit SAA sind

- Fehlen eines HLA-identischen Geschwisterspenders und
- Vorliegen einer schweren anderen (Vor-) Erkrankung, welche das Risiko therapiebedingter Komplikationen signifikant erhöht (z. B. Herzinsuffizienz).

Liegt eine der genannten Kontraindikationen vor, wird entsprechend den Leitlinien der GPOH [10] als primäre Behandlung eine kombinierte IST (Antithymozytenglobulin = ATG/ALG plus Cyclosporin A) durchgeführt. Wegen des Fehlens eines HLA-identischen Geschwisterspenders wurde in den Jahren 1994 – 2002 bei 68% der neu an SAA erkrankten Kinder (Daten der Studie SAA 94; Erfassung der Neuerkrankungen in Deutschland durch die Studie laut Bericht des Kinderkrebsregisters > 95% [5]) primär eine kombinierte IST durchgeführt, 32% erhielten eine SZT vom HLA-identischen Geschwister, kein Kind wurde primär vom MUD transplantiert [9]. In dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass die große Gruppe der Kinder mit vSAA besonders gut auf eine kombinierte IST mit zusätzlicher Gabe von Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) anspricht (Therapieansprechen: CR 69 %; Überleben 93 %) [9]. Das Ansprechen auf die IST korreliert

Stellungnahme Frau Dr. Monika Führer (Fortsetzung)

Seite 3

Vorstellung vom
signifikant mit dem Überleben (5-Jahres Überleben bei komplettem oder partiellem Ansprechen 100% bzw. 97%, bei fehlendem Ansprechen 67%) [9, 14]. Viele Kinder erreichen nur ein partielles Ansprechen mit Transfusionsfreiheit, es persistiert eine mäßig bis deutlich ausgeprägte Störung der Knochenmarksfunktion mit resultierender Zytopenie. Bis zu 30% der Kinder, die auf die IST ansprechen brauchen über mehr als zwei Jahre immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A, bei einigen Patienten bleibt die Erkrankung über viele Jahre aktiv und muss langfristig mit CSA behandelt werden [7, 8]. Vergleicht man das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach KMT vom MSD mit dem nach IST so zeigt sich ein signifikanter Unterschied [7, 11], der auf die hohe Rate an Rezidiven [7] und das Risiko für eine Progression in ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine akute myeloische Leukämie (AML) [11, 16] nach IST zurückzuführen ist. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Rezidive erfolgreich (%) [7, 15] mit erneuter IST behandelt werden können, allerdings steigt nach wiederholter Immunsuppression das Risiko für eine Progression in eine myeloische Neoplasie [16]. Die Kurven für das DFS nach IST erreichen anders als nach SZT auch nach mehr als 10 Jahren kein Plateau [7, 11], zudem zeigen in-vitro Untersuchungen, dass der Stammzellpool langfristig dezimiert bleibt und die verbliebenen Stammzellen unter einem erhöhten proliferativen Stress stehen. Bisher gibt es noch keine Studien mit ausreichend langer Beobachtungszeit, die es erlauben, die Auswirkungen dieser schweren Einschränkung der Knochenmarksreserve auf die Lebensqualität und das Überleben insbesondere von Kindern einzuschätzen.

Betrachtet man die oben genannten Daten, ist eine MUD-SZT nur für eine relativ kleine Gruppe von Kindern indiziert. Dies sind Kinder, die

- keinen HLA-identischen Geschwisterspender haben und auf die IST nicht ansprechen, d.h. weiter transfusionsbedürftig bleiben
- nach IST eine Progression in eine myeloische Neoplasie/ein MDS entwickeln
- nach erfolgreicher IST ein Rezidiv erleiden, welches nicht mehr auf eine erneute IST anspricht.

Die Zahl der Patienten, auf die diese Indikationen zutreffen, liegt in Deutschland bei ca. 5 bis 10 Kindern pro Jahr.

Die Ergebnisse der MUD-SZT bei Kindern mit SAA konnten in den letzten Jahren entscheidend verbessert werden. In der aktuellen Studie der EBMT mit 38 Patienten liegt das 2-Jahres Überleben bei 72%, wobei jüngere Patienten (< 14 Jahre) ein besonders geringes Abstoßungsrisiko (5%) und ein besseres Überleben von 84% zeigten [1]. Wesentliche Faktoren für diesen Fortschritt sind die verbesserte Spenderauswahl durch die molekulargenetische hochauflösende HLA-Typisierung, die Entwicklung neuer Konditionierungsregimes [1, 4, 12, 13, 19] und der Einsatz von in-vitro Verfahren zur Manipulation des Transplantates [3]. Wichtigstes Merkmal der modernen Konditionierungen vor MUD-SZT bei SAA ist die ausgeprägte Immunablation durch den Einsatz von Fludarabin und Anti-Thymozytenglobulin und der Verzicht auf bzw. die starke Reduktion der Bestrahlung zur Vermeidung von Spätfolgen (Zweitmalignome, Störungen von Wachstum und Entwicklung, Infertilität etc.) [1, 4, 6].

Für die oben definierte Patientengruppe bestehen nur wenig Alternativen zur MUD-SZT. Eine erneute kombinierte IST z.B. mit Anti-Lymphozytenglobulin vom Kaninchen ist bei Patienten mit primärem Nicht-

Stellungnahme Frau Dr. Monika Führer (Fortsetzung)

Seite 4

Vorstellung vom
Ansprechen wesentlich weniger erfolgreich als bei Rezidivpatienten (30 vs. 68%) [15]. Da wegen der langen Zeit bis zum möglichen Ansprechen (3 – 6 Monate) auch nach einer 2. IST mindestens 4 Monate bis zur Bewertung des Therapieansprechens gewartet werden sollte, verzögert sich eine mögliche MUD-SZT erheblich und damit verringern sich die Chancen für eine erfolgreiche Transplantation [4]. Eine Salvage-Therapie mit hochdosiertem Cyclophosphamid [2] ist mit erheblichen Infektionsrisiken und einer sehr langen Aplasiezeit verbunden, eine randomisierte Studie zum Vergleich mit der kombinierten IST in der Erstbehandlung musste deshalb vorzeitig abgebrochen werden [18]. Wichtigste **Alternative zur MUD-SZT** ist die **supportive Therapie mit langfristiger Transfusionsbehandlung** und Prophylaxe und Therapie von Infektionen. Die ausschließlich supportive Behandlung ist allerdings mit hohen Kosten durch die fortdauernde Transfusionsbedürftigkeit und wiederholte Hospitalisierungen verbunden, und bedeutet für die betroffenen Patienten den Verzicht auf eine möglicherweise kurative Therapie. Der Verlauf der refraktären Erkrankung unter ausschließlich supportiver Therapie ist durch eine hohe Morbidität und Mortalität bestimmt [15]. Eine randomisierte Prüfung einer zweiten IST gegen eine MUD-SZT ist bei Kindern mit einer primär auf die IST nicht ansprechenden SAA aufgrund der niedrigen Patientenzahlen auch in einem internationalen Rahmen nicht realistisch (Fallzahlschätzung: Signifikanzniveau: 0,05; Studiendauer: 5 Jahre; Beobachtungsdauer: 8 Jahre; erwarteter Unterschied: 15%; Power: 80%; Patienten pro Therapiearm: n=101; tatsächlich in Frage kommende Patienten in Deutschland: 5-10/Jahr). Eine randomisierte Prüfung gegen eine ausschließlich supportive Therapie muss bei vorhandenem passendem unverwandten Spender als unethisch angesehen werden.

Fazit:

Die SZT vom unverwandten Spender ist für die Behandlung von Kindern mit SAA geeignet, die keinen verfügbaren HLA-identischen Geschwisterspender haben und auf die folgende Kriterien zutreffen:

- Vorhandensein eines in der hochauflösenden Typisierung passenden MUD und eines der folgenden Kriterien
- Nichtansprechen auf eine **kombinierte IST** (refraktäre SAA)
- IST-refraktäres Rezidiv einer SAA
- Progression in ein MDS oder eine AML

Eine relative Indikation besteht bei chronisch aktiver SAA mit CSA-Abhängigkeit und Niereninsuffizienz und beim SAA/PNH (Paroxysmale nokturnale Hämoglobinurie)-Syndrom mit Zytopenie und hämolytischen Krisen abhängig vom Transfusionsbedarf.

Zur Vermeidung von Missverständnissen bezüglich des von der Nutzenbewertung betroffenen Personenkreises, sollte unbedingt in der abschließenden Bewertung im Bericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass sich die vorliegende Analyse ausschließlich mit dem Nutzen der MUD-SZT für Patienten mit **erworbener SAA** beschäftigt. Patienten mit nachgewiesenen oder klinisch bzw. anamnestisch wahrscheinlichen kongenitalen Formen des Knochenmarksversagens (z.B. Fanconi-Anämie, Dyskeratosis congenita) sind von dieser Analyse nicht betroffen.

Stellungnahme Frau Dr. Monika Führer (Fortsetzung)

Seite 5

München, 4. September 2006

Vorstellung vom



Dr. Monika Führer



Prof. Dr. Th. Klingebiel

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Arnold Ganser

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie

Prof. Dr. Arnold Ganser, Direktor der Abteilung Hämatologie, Hämostaseologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover

Die Schlussfolgerung, die im Vorbericht des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei erworbener SAA bzgl. der fehlenden Daten zum Nutzen der allogenen und Fremdspenderstammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie gezogen wird, ist rundweg abzulehnen.

Die schwere aplastische Anämie ist eine potentiell tödliche Erkrankung, die rasche Diagnostik und umgehende Therapie erforderlich macht. Die Ätiologie ist vielfältig, in den meisten Fällen liegt jedoch eine T-zell-vermittelte Zerstörung der hämatopoetischen Stammzellen vor. Die Erkrankung ist relativ selten in westlichen Ländern mit einer Inzidenz von etwa 2 pro Mio Einwohner pro Jahr (Young, 2006).

Die Erstbehandlung besteht in der Substitution fehlender Blutzellen (Erythrozyten, Thrombozyten) sowie der sofortigen Behandlung infektiöser Ereignisse.

Potentiell kurative Behandlungen richten sich nach der Prognose, die nahezu ausschließlich von den initialen Blutwerten (Granulozyten, Thrombozyten, Retikulozyten/Erythrozyten) abhängt. Patienten mit schwerer aplastischer Anämie werden entweder mit einer allogenen Stammzelltransplantation oder immunsuppressiv behandelt. Die allogene Stammzelltransplantation von einem voll HLA-kompatiblen Spender führt bei der großen Mehrheit der Patienten mit aplastischer Anämie zur Heilung. Die Ergebnisse der Stammzelltransplantation haben sich über die Zeit kontinuierlich verbessert und sind in der International Bone Marrow Transplantation Registry von 48% in den Jahren auf 66% von 1988 bis 1992 (Passweg et al, 1997) und auf 77% in der letzten Kohorte angestiegen (Horowitz, 2000). In günstigen Subgruppen (Kinder und jüngere Erwachsene ohne oder mit minimaler Vortransfusion und ohne Infektion) kann ein Überleben von 80 bis 90% routinemäßig erwartet werden. Durch Verbesserung der Konditionierung mit Einsatz von Antithymozytenglobulin zu der üblichen Cyclophosphamid-Konditionierung konnte in einzelnen Kliniken eine Überlebensrate nach 5 bis 15 Jahren von 86 bis 95% erreicht werden (Übersicht bei N.Yong 2006). Diese Ergebnisse wurden jedoch nicht in randomisierten Studien erhoben. Wegen der exzellenten Überlebensdaten und der niedrigen Morbidität wird die allogene Stammzelltransplantation bei Kindern und jüngeren Erwachsenen als Therapie der Wahl angesehen.

Bezüglich der HLA-kompatiblen Fremdspendertransplantation ist die kontinuierliche Verbesserung der Behandlungsergebnisse in die Entscheidung über die Stratifizierung der Patienten unbedingt einzubeziehen. Historisch gesehen war das Überleben für SAA-Patienten nach Fremdspendertransplantation ungünstig: 29% nach 2 Jahren für die nordamerikanischen NMDP-Spenderprogramme (Kernan et al, 1993) und 34% in dem 1994 publizierten Bericht des europäischen Transplantationsregisters (Bacigalupo et al, 1994). Der Einsatz verschiedener Protokolle mit hoher angereicherter peripherer CD34-positiver T-Zellen, T-Zell-Depletion und intensiverer Konditionierung mit Bestrahlung und intensiver Immunsuppression hat bei Kindern mit schwerer aplastischer Anämie zu einer deutlichen Verbesserung der Ergebnisse geführt, zusätzlich verbesserte die Verkürzung des Intervalls von Diagnose bis Transplantation, die Genotypisierung, der HLA-Status und die verbesserte

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Arnold Ganser (Fortsetzung)

immunsuppressive Therapie die Behandlungsergebnisse (Benesch et al, 2004; Urban et al, 2005; Bunin et al, 2005).

Der Vergleich der Therapieergebnisse von Immunsuppression versus Knochenmarktransplantation konnte weder bisher und wird auch in Zukunft nicht durch einen prospektiv randomisierten Vergleich entschieden werden können. Mangel eines HLA-identen Familienspenders oder auch Fremdsponders, Risikofaktoren wie aktive Infektion, fortgeschrittenes Lebensalter oder schwere Vortransfusionen führen üblicherweise zu einer immunsuppressiven Therapie. Die allogene Stammzelltransplantation ermöglicht eine permanente Heilung des Knochenmarkversagens, Nachteile sind die transplantationsassoziierte Morbidität und Mortalität, insbesondere die GvHD bei älteren Patienten und Spät komplikationen. Die Immunsuppression ist zunächst weniger toxisch, allerdings normalisiert sich bei vielen Patienten das Blutbild nicht, sie haben weiterhin ein hohes Risiko eines Rezidivs unter weiterer Behandlung. Ein relativ großer Anteil der Patienten (bis 16%), entwickeln späte klonale hämatopoetische Erkrankungen, insbesondere eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, myelodysplastische Syndrome oder auch akute Leukämien (Young, 2006).

Retrospektive Analysen einer großen Zahl europäischer Patienten zeigen eine Verbesserung der Therapieergebnisse mit beiden Ansätzen (Immunsuppression und Knochenmarktransplantation) mit weitgehend identischen Ergebnissen. Die 5-Jahre-Überlebenszahlen ergeben 75% für die Immunsuppression und 77% für die Transplantation (Speck et al, 1996). Gleiche Ergebnisse finden sich bei einzelnen Zentren (Ahn et al 2003; Doney et al, 1997; Viollier et al, 2005). Trotz ähnlicher Wahrscheinlichkeiten für Überleben und ereignisfreiem Überleben sind die Verläufe nach Immunsuppression und Transplantation verschieden: Todesfälle treten früher nach einer Transplantation und später nach immunsuppressiver Therapie auf; transplantierte Patienten haben ein deutlich längeres Intervall von Symptombefreiheit, während immunsupprimierte Patienten häufig eine kontinuierliche ärztliche Betreuung, Transfusionen und Medikamente benötigen. In einer großen europäischen Analyse haben vor allen Dingen Kinder mit weniger als 400 Granulozyten/ μ l profitiert, während die Immunsuppression für Ältere (>40 Jahre) vorteilhaft war. Für Patienten zwischen 10 und 40 Jahren zeigte sich ein besseres Ergebnis der Transplantation bei Granulozytenwerten unter 300/ μ l (Bacigalupo et al, 1988).

Bei der Abwägung von Immunsuppression und Transplantation zeigt sich aber ein Vorteil der allogenen Knochenmarktransplantation bei Patienten, die auf eine initiale Therapie mit einem Zyklus Antithymozytenglobulin plus Cyclosporin versagt haben. Bei diesen Patienten sollte sofort eine allogene Stammzelltransplantation auch vom Fremdsponder erfolgen, insbesondere bei schwerer Neutropenie. Dies entspricht auch den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie vom Mai 2005 (Raghavachar & Schrezenmeier, 2005)

Allogene Transplantationen bei Aplastischer Anämie in der Medizinischen Hochschule Hannover seit 01.01.1995:

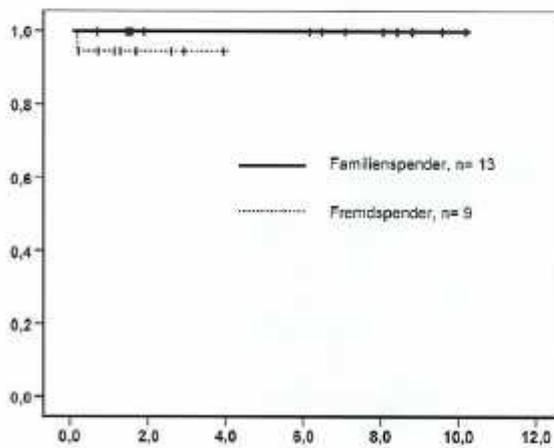
Seit dem 1.1.1995 haben wir an der MHH insgesamt 22 erwachsene Patienten mit aplastischer Anämie transplantiert, wobei bei 9 Patienten keine vorherige immunsuppressive Therapie erfolgte: 11 von HLA-identen Geschwisterspendern, 2 syngen, 8 von HLA-phänotypisch identen Fremdspondern und einen Patienten von einem Fremdsponder mit einem Mismatch (Tab.). Das mediane Alter der Patienten betrug bei Transplantation etwa 28 Jahre (17-45 Jahre). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren (3 Monate – 10 Jahre) leben 21 von 22 Patienten. Ein Patient ist kurz nach der Transplantation an einer Toxoplasmensepsis verstorben. Es besteht kein Unterschied zwischen den allogenen vom Familiensponder oder vom Fremdsponder transplantierten Patienten (Abb.).

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Arnold Ganser (Fortsetzung)

Die Daten belegen, dass sowohl die Familien- als auch die Fremdspendertransplantation ein effektives und sicheres Verfahren zur Behandlung der sehr schweren und schweren aplastischen Anämie ist, dass zur langjährigen Normalisierung der Hämatopoese führt.

UPN	Alter	Sex	Diagnose	Immunsup- -pressiva vor Tx	Tx-Datum	TX-Art	Graft	Konditionierung	GvHD- Prophylaxe	Survival
321	30	w	SAA	ja	10.05.1995	hla-ident. sibling	KM+PBPC	Cy/ATG	CSA/MTX	lebt
339	42	w	SAA	ja	24.08.1995	hla-ident. sibling	KM	Cy/ATG	CSA/MTX	lebt
413	26	m	SAA	nein	05.11.1996	hla-ident. sibling	KM	Cy/ATG	CSA/MTX/SDH	lebt
519	33	w	PNH	nein	04.12.1997	hla-ident. sibling	KM	Bu/Cy	CSA/MTX	lebt
523	20	m	SAA	nein	23.12.1997	hla-ident. sibling	KM	Cy/ATG	CSA/MTX	lebt
548	22	m	SAA	ja	30.04.1998	hla-ident. sibling	KM	Cy/ATG	CSA/MTX	lebt
663	32	m	SAA	ja	10.07.1998	hla-ident. sibling	KM	Cy/ATG	CSA/MTX	lebt
684	34	m	SAA	nein	21.12.1999	hla-ident. sibling	KM	Cy/ATG	CSA/MTX	lebt
910	27	m	SAA	ja	29.01.2002	MUD	KM	Flu/Cy/ATG	CSA/MTX	lebt
1028	22	w	SAA/PNH	ja	24.02.2003	MUD	KM	TBI/Cy/Campath	CSA/Pred	tot
1061	17	m	VSAA	ja	28.05.2003	MUD	KM	Flu/Cy/Thymoglobulin	CSA/MTX	lebt
1083	21	m	NSAA	ja	04.06.2003	MUD	KM	Flu/Cy/ATG	CSA/MTX	lebt
1187	45	w	SAA	nein	02.08.2004	Syngen	PBPC	Cy	keine	lebt
1174	36	m	PNH	ja	16.06.2004	MUD	PBPC	Busilvex/Cy/ATG	CSA/MTX	lebt
1206	42	m	SAA	nein	17.09.2004	Syngen	PBPC	Cy	keine	lebt
1209	29	w	VSAA	nein	22.09.2004	hla-ident. sibling	KM	Cy/ATG	CSA/MTX	lebt
1216	18	m	VSAA	ja	06.10.2004	hla-ident. sibling	KM	Cy/ATG	CSA/MTX	lebt
1252	19	w	SAA	nein	27.01.2006	hla-ident. sibling	KM	Cy/ATG	CSA/MTX	lebt
1290	21	m	PNH nach SAA	ja	12.04.2005	MMUD	KM	Flu/Cy/TBI/Thymoglobulin	CSA/MTX	lebt
1300	30	m	SAA	ja	13.05.2005	MUD	KM	Flu/Cy/TBI/Thymoglobulin	CSA/MTX	lebt
1361	26	w	VSAA	nein	24.10.2005	MUD	KM	Flu/Cy/TBI/Thymoglobulin	CSA/MTX	lebt
1443	28	w	SAA	ja	20.06.2006	MUD	KM	Flu/Cy/TBI/Thymoglobulin	CSA/MTX	lebt

Overall-Survival bei Aplastischer Anämie



Literatur

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Arnold Ganser (Fortsetzung)

Ahn MJ, Choi JH, Lee YY, et al: Outcome of adult severe or very severe aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy compared with bone marrow transplantation: multicenter trial. *Int J Hematol* 78:133-138, 2003.

Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al: Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol* 70:177-182, 1988

Bacigalupo A, for the Severe Aplastic Anaemia Working Party: EBMT Working Parties Reports. Harrogate, UK: European Group for Bone Marrow Transplantation, 1994, pp 49-62.

Benesch M, Urban C, Sykora KW, et al: Transplantation of highly purified CD34+ progenitor cells from alternative donors in children with refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 125:58-63, 2004.

Bunin N, Aplenc R, Iannone R, et al: Unrelated donor bone marrow transplantation for children with severe aplastic anemia: minimal GVHD and durable engraftment with partial T-cell depletion. *Bone Marrow Transplant* 35:369-373, 2005

Doney K, Leisenring W, Storb R, Appelbaum FR: Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med* 126:107-115, 1997.

Horowitz MM: Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 37:30-42, 2000.

Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, et al: Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 328:593-602, 1993.

Passweg J, Socie G, Hinterberger W, et al: Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood* 90:858-864, 1997

Raghavachar A, Schrezenmeier H: Aplastische Anämie und verwandte Zytopenien. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2005

Speck B, Gratwohl A, Nissen C, et al: Treatment of severe aplastic anemia. *Exp Hematol* 14:126-132, 1986.

Urban C, Benesch M, Sykora KW, et al: Non-radiotherapy conditioning with stem cell transplantation from alternative donors in children with refractory severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 35:591-594, 2005.

Viollier R, Passweg J, Gregor M, et al: Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia. *Ann Hematol* 84:47-55, 2005

Young NS: Acquired aplastic anemia. In: Young NS, Gerson SL, High KA (Eds.) *Clinical Hematology*. Elsevier, Philadelphia, 2006

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Bernd Hertenstein

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie

Prof. Dr. B. Hertenstein, Direktor, Klinik für Innere Medizin I, Klinikum-Bremen-Mitte, Bremen

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Ihrem Bericht zur Stammzelltransplantation bei aplastischer Anämie kommen Sie zu dem Ergebnis, dass eine Transplantation von einem Fremdspender außerhalb klinischer Studien nicht gerechtfertigt ist. Dieses Ergebnis ist nicht nachvollziehbar und falsch.

Schon bei der Diskussion der Indikationen zur Stammzelltransplantation bei AML und ALL in Ihrem Hause vor wenigen Tagen wurde festgestellt, dass die von Ihnen gewählte Methode der Informationsgewinnung und insbesondere des Ausschlusses bestimmter Informationen dem an ihre Einrichtung gestellten Auftrag, den momentanen Stand des medizinischen Wissens zur Stammzelltransplantation bei diesen Erkrankungen zu beschreiben, nicht gerecht wird.

In Ihrem Bericht zur aplastischen Anämie stellen Sie selbst fest, dass die aplastische Anämie zu den seltenen Erkrankungen gehört. Damit ist es zwingend notwendig, zur Beurteilung des momentanen Wissens um die adäquate Behandlung auch die Quellen zu Rate zu ziehen, die von Ihnen ausgeschlossen wurden.

Zusätzlich ist es notwendig, dass Sie auch Informationen aus einzelnen Behandlungszentren heranziehen. Da während der Anhörung zur Stammzelltransplantation bei AML und ALL bei mir erheblicher Zweifel daran aufgetreten ist, dass dies auch in adäquater Weise erfolgt, möchte ich Ihnen nochmals die eigenen Erfahrungen zur Stammzelltransplantation bei aplastischer Anämie mitteilen.

Ich war von 1995 bis 2005 verantwortlicher Oberarzt für die Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation in der Abteilung Hämatologie, Hämostaseologie und Onkologie (Direktor: Prof. Dr. A. Ganser) an der Medizinischen Hochschule Hannover. In dieser Zeit wurden 22 Patienten mit einer aplastischen Anämie allogent transplantiert. Neun Patienten erhielten ein Transplantat von einem Fremdspender. Acht dieser Patienten hatten auf einen vorausgegangenen Therapieversuch mit immunsuppressiver Therapie nicht ausreichend angesprochen. Die Überlebenskurve dieser Patienten ist diesem Schreiben beigelegt. Wie Sie erkennen können, sind 8 von 9 Patienten, die ein Transplantat eines Fremdspenders erhielten am Leben. Dies unterscheidet sich nicht von den 13 Patienten, die ein Transplantat von einem Familienspender erhielten.

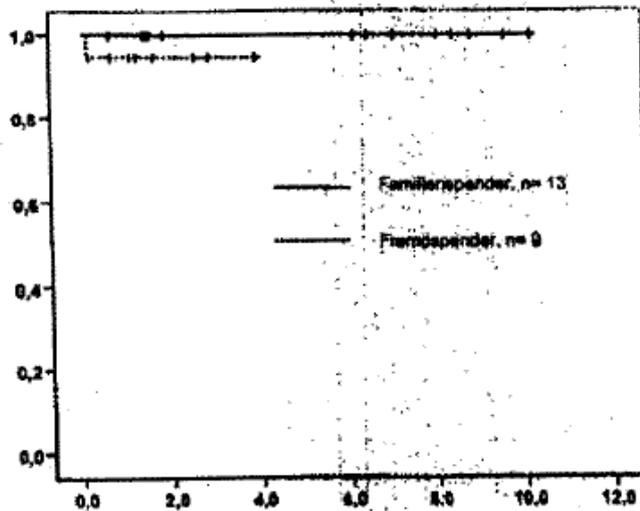
Diese Daten belegen sehr deutlich und eindrucksvoll die Wirksamkeit der Fremdspendertransplantation bei Patienten mit aplastischer Anämie. Detailliertere Informationen zu diesen Patienten werden Ihnen noch zusätzlich von der Medizinischen Hochschule Hannover zugehen.

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Bernd Hertenstein (Fortsetzung)

Ich möchte hiermit aber klar meinen Widerspruch gegen die von ihnen gezogenen Schlüsse einlegen und darum bitten, mich bei einem erneuten hearing in Ihrem Hause zu hören.

Prof. Dr. Bernd Hertenstein

Overall-Survival bei Aplastischer Anämie



Stellungnahme Herr Prof. Dr. Axel Heyll



Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein
Geschäftsführung: W. Machnik, PD Dr. med. H.P. Buszello

MDK Nordrhein · KC Onkologie · Postfach 10 37 44 · 40028 Düsseldorf

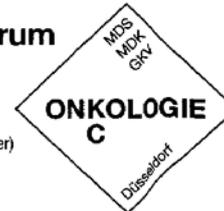
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Herrn Prof. Dr. Peter T. Sawicki
Dillenburg Str. 27
51105 Köln

Kompetenz Centrum Onkologie

Prof. Dr. med. A. Heyll (Leiter)
Dr. med. K.-P. Thiele (stellv. Leiter)
Dr. med. B. Zimmer MPH
Dr. med. H. Schäfer

Postanschrift: Hausanschrift:
Postfach 10 37 44 Bismarckstr. 43
40028 Düsseldorf 40210 Düsseldorf

Telefon: 02 11 / 13 82 - 451, - 452
Telefax: 02 11 / 13 82 - 461
E-Mail: info@kconkologie.de
Internet: www.kconkologie.de



EMGEGANGEN 28. Aug. 2006

Ihr(e) Zeichen / Nachricht vom	Unsere E-Nummer	Unser Zeichen	Auskunft erteilt	Datum
	7576/2006	260.01 He/Is	Prof. Dr. Heyll	24.08.2006

Stellungnahme des KC Onkologie

**zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
„Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie“**

Version 1.2, Stand 24.07.2006

Das Gutachten des IQWiG untersucht den Vergleich „allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender versus immunsuppressive Therapie“.

Für die klinische Praxis könnte diese Frage für die Primärtherapie von Patienten mit schwerer aplastischer Anämie, die über keinen HLA-identischen Familienspender verfügen, relevant werden. Bislang ist es anerkannter medizinischer Standard, bei diesem Patienten zunächst die Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie auszuschöpfen, bevor eine allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender in Betracht gezogen wird. Das IQWiG konnte in seinem Bericht keine Auswertungen vergleichender klinischer Studien auffinden, die eine Nutzenbewertung einer allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender im Vergleich zu primärer immunsuppressiver Therapie zulassen. Dies bestätigt somit die gängige klinische Praxis, da es keine wissenschaftlichen Erkenntnisse gibt, die begründen könnten, von dem Primat der immunsuppressiven Therapie in der Erstlini-
enbehandlung der SAA abzurücken, wenn kein HLA-identischer Familienspender verfügbar ist.

Interessante Daten für die Nutzenbewertung von allogener Transplantation mit nicht-verwandtem Spender in der Zweitlinientherapie lässt eine Studie erwarten, die in Abschnitt 5.1.3 „potentieller Studienpool“, Literaturliste Nr. 33, kurz beschrieben wurde. Von dieser japanischen, multizentrischen Studie wurde bislang nur ein Abstract auf dem ASH-Kongress im Dezember 2004 veröffentlicht. Untersucht wurden 60 Patienten mit SAA, die auf primäre immunsuppressive Therapie nicht angesprochen hatten und über keinen HLA-identischen Familienspender verfügten. Je nach Verfügbarkeit eines alternativen Spenders wurden sie prospektiv entweder mit allogener Stammzelltransplantation, ganz überwiegend von nicht-verwandten Spendern, oder mit erneuter immunsuppressiver Therapie behandelt. Der Unter-

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Axel Heyll (Fortsetzung)

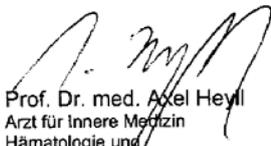
KC Onkologie 7576 / 2005

schied für die Wahrscheinlichkeit 5 Jahre nach Beginn der Zweitlinientherapie zu überleben (82 +/- 10 % nach Stammzelltransplantation und 97 +/- 5 % nach immunsuppressiver Therapie) war gerade eben nicht signifikant ($p=0,08$). Allerdings ergab sich ein signifikanter Vorteil zu Gunsten der Transplantationspatienten für die Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren immer noch ein „normales“ Blutbild aufzuweisen („failure-free survival“ nach 5 Jahren 81 +/- 15 % in der Transplantationsgruppe und 13 +/- 12 % in der Gruppe mit immunsuppressiver Therapie, $p<0,01$). Diese Beobachtung ist ein Indiz dafür, dass langfristig allogene Stammzelltransplantation einen deutlichen Vorteil bieten könnte. Wir empfehlen, bei dieser Studiengruppe nachzufragen, ob inzwischen eine endgültige Auswertung der Studiendaten verfügbar ist. Diese Auswertung könnte möglicherweise begründen, bei dem untersuchten Patientenkollektiv (Kinder) auf den Versuch einer zweiten immunsuppressiven Therapie zu verzichten, sofern ein alternativer Spender für allogene Stammzelltransplantation verfügbar ist.

Wir empfehlen außerdem zu untersuchen, welche Daten in der wissenschaftlichen Fachliteratur verfügbar sind zur Behandlung von Patienten mit SAA mit allogener Stammzelltransplantation bei nicht-verwandtem Spender, bei denen die Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie ausgeschöpft sind. „Ausschöpfen“ von immunsuppressiver Therapie könnte z. B. so definiert werden, dass entweder Kontraindikationen für erneute immunsuppressive Therapie (z. B. anaphylaktische Reaktion auf ATG) vorliegen oder der Patient bereits 2 Kurse ATG in Kombination mit Cyclosporin A und Steroiden erhalten hat. Es sollte untersucht werden, ob es Anhaltspunkte dafür gibt, dass durch allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender die Prognose dieser Patienten im Vergleich zum langfristig regelhaft infausten, natürlichen Krankheitsverlauf verbessert werden kann.

Wir würden uns freuen, wenn diese Anregungen bei der Überarbeitung des Gutachtens durch das IQWiG berücksichtigt werden könnten und verbleiben.

mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Axel Heyll
Arzt für innere Medizin
Hämatologie und
Internistische Onkologie
Sozialmedizin
Leiter des KC Onkologie

Stellungnahme Herr Prof. Dr. E. Holler



EINGEGANGEN 04. Sep. 2006

UNIVERSITÄT
REGENSBURG

KLINIKUM



Klinikum der Universität Regensburg
Station 21, 93042 Regensburg

Herrn Prof Dr Sawicki
- vertraulich -
IQWiG
Dillenburgerstr 27
D51105 Köln

ABT. HÄMATOLOGIE U. INTERNISTISCHE ONKOLOGIE
Leiter: Univ. Prof. Dr. R. Andreesen

Station 21
Knochenmarktransplantation
Oberarzt: Prof. Dr. E. Holler
Tel.: 0941/944-5570 oder -5542
Fax: 0941/944-5543
e-mail: ernst.holler@klinik.uni-regensburg.de

Regensburg, 31.8.2006

Betr: Stellungnahme zum Vorbericht „Allogene unverwandte SZT bei aplastischer Anämie“,
Auftrag n05/03-B

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki, sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

Die schwere aplastische Anämie ist eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung, deren Behandlung in allen hämatologischen Zentren nach internationalen Richtlinien erfolgt. Diese sehen bei Vorliegen eines Familienspenders die primäre Transplantation bis zu einem Alter von 30 bis 50 Jahren vor, für alle anderen Patienten die primäre immunsuppressive Therapie vor. Deshalb ist es auch unmöglich, die im Bericht erwünschte vergleichende Studie zur Primärtherapie der SAA zu finden.

Kommt es nach intensiver immunsuppressiver Therapie zum Rückfall der aplastischen Anämie, so stellt sich für jüngere Patienten bis 50 Jahre, die keinen Familienspender haben, die Alternative einer zweiten immunsuppressiven Therapie versus einer Transplantation von unverwandten Spendern. Nur auf diese Situation der Zweittherapie kann der Prüfauftrag angewandt werden.

Eine randomisierte Studie, wie vom IQWiG gefordert, muss vor allem für jüngere Patienten, die einen vollständig gematchten Spender (und damit entsprechend der unten zitierten Arbeiten die beste Prognose nach Stammzelltransplantation) haben, als ethisch problematisch angesehen werden; sie kann deshalb nicht als alleinige Grundlage der Entscheidung gefordert werden. Zudem muß berücksichtigt werden, dass bei dieser extrem seltenen Erkrankung eine prospektive randomisierte Studie, nicht in einem vernünftigen Zeitrahmen realisierbar ist. Für die aplastische Anämie sollten deshalb auch Informationen mit geringerem Evidenzlevel miteinbezogen werden.:

Wie im Bericht zitiert, sind die mittelfristigen Überlebensaussichten bei erneuter immunsuppressiver Therapie ca 40%, wobei diese Patienten a) häufig keine vollständige Erholung der Hämatopoiese zeigen und b) zusätzlich ein deutliches Risiko haben, spätere klonale

Stellungnahme Herr Prof. Dr. E. Holler (Fortsetzung)

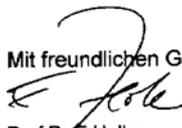
UNIVERSITÄT REGENSBURG, ABT. HÄMATOLOGIE UND INTERNISTISCHE ONKOLOGIE
Stellungnahme Prof Dr E Holler zum Vorbericht des IQWiG, Prüfauftrag N05/03-B

Erkrankungen wie eine PNH, eine Myelodysplasie oder eine sekundäre Leukämie zu entwickeln. Die allogene Stammzelltransplantation von einem unverwandten Spender stellt für diese Patienten die einzige Option mit dauerhaftem Ersatz einer gesunden und vollständigen Hämatopoese, allerdings mit den im Bericht aufgeführten Komplikationen der Stammzelltransplantation dar.

In den letzten Jahren bzw. 2006 wurden mehrere retrospektive und prospektive Studien zur unverwandten Transplantation bei rezidivierter SAA publiziert (Deeg et al, Blood 108, 1485-1491, 2006, n=62; Bacigalupo et al, BMT 36, 947-950, 2005 – n= 38), die Überlebensraten von 73% und 61% zeigen. Diese Erfahrungen sind in den meisten Transplantationszentren reproduzierbar, an der eigenen Klinik überleben 3/3 Patienten nach unverwandter Transplantation als Zweittherapie. Vor dem Hintergrund dieser Berichte und der Erfahrungen muss von einer wahrscheinlichen Überlegenheit der unverwandten Transplantation ausgegangen werden. Angesichts der besonderen Situation, dass diese seltene Erkrankung nach Guidelines behandelt werden, kann darüber hinaus davon ausgegangen werden, dass die im Bericht methodisch abgelehnten Registry-Analysen zur unverwandten Transplantation dennoch Daten einer relativ homogenen Patientenpopulation reflektieren, die valide sind und bei einer so seltenen, aber lebens-bedrohlichen Erkrankung herangezogen werden müssen. Mit dem gleichen Argument ist zu anzumerken, dass zwar internationale Register zur Stammzelltransplantation angefragt wurden, das mit großem Aufwand und Sorgfalt eingerichtete Deutsche Register für Stammzelltransplantation (DRST) aber nicht einmal im Bericht erwähnt ist und damit dort nicht angefragt wurde. Alle deutschen Zentren haben sich im Sinne der Qualitätskontrolle verpflichtet, alle ihre Patienten dort zu melden, die Nichtberücksichtigung dieses Registers muss als Nichterkennen einer wichtigen Datenquelle im eigenen Land gewertet werden. Eine Anfrage an das DRST ist deshalb zu ergänzen. Die Daten zur unverwandten Transplantation in Deutschland sind vom DRST ausgewertet und bestätigen mit einem Überleben über 60% exakt die oben angegebenen Ergebnisse und untermauert damit die .

Ich möchte Sie dringend um Einbindung dieser Argumente in den Bericht bitten und Sie bitten, nicht auf Grund einer Nichtberücksichtigung zu einer Empfehlung zu kommen, die in Zukunft für mehr als 60% der eine Zweittherapie benötigenden Patienten mit schwerer aplastischer Anämie bedeutet, keine Option außer Supportivtherapie mit entsprechendem letalen Ausgang zu haben.

Mit freundlichen Grüßen



Prof Dr E Holler

Stellungnahme Frau Dr. Ulrike Holtkamp

**Stellungnahme der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe e.V. zum
Vorbericht Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer
Anämie (SAA)**

Auftrag N05/03-B

5. September 2006

Folgende Aspekte wurden im Vorbericht unzureichend berücksichtigt und führen zu falschen Schlussfolgerungen:

1. Die SAA ist eine extrem seltene Erkrankung. Die Bewertung der wissenschaftlichen Literatur hat vor diesem Hintergrund zu erfolgen. Eine Bewertungsmethodik für häufige Erkrankungen kann nicht 1:1 auf seltene Erkrankungen übertragen werden.
2. Die Fremdspendertransplantation (FS) wird bei der SAA in der Regel nicht als Primärtherapie durchgeführt. Sie kommt nur in Betracht, wenn die immunsuppressive Therapie (IS) nicht (mehr) anschlägt, kein Familienspender verfügbar ist sowie der Allgemeinzustand, das Alter und weitere individuelle Faktoren nicht dagegen sprechen. Insofern ist die Forderung nach Studien zu einem Vergleich dieser beiden Therapieoptionen bei SAA (IS versus FS) irrelevant.
3. Die Ergebnisse der Fremdspendertransplantation bei SAA sind im Vergleich zu früher besser geworden (u.a. aufgrund einer verbesserten Spenderauswahl und aufgrund modifizierter Konditionierungsschemata).
4. Die Fremdspendertransplantation besitzt insbesondere auch bei SAA kuratives Potential. Ein Ausschluss dieser Option aus dem Regelleistungskatalog der GKV würde der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts (1 BvR 347/98) widersprechen.

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Lothar Kanz

04/09/2006 17:04

07071294514

DRS. BETHGE/MAYER

S. 01/12



EINGEGANGEN 04. Sep. 2006

Universitätsklinikum Tübingen

Medizinische Klinik

Abteilung Innere Medizin II

Onkologie

Hämatologie

Immunologie

Rheumatologie

Pulmologie

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. med. Lothar Kanz

Ottfried-Müller-Str. 10

72076 Tübingen

Telefon: (07071) 29-83176

Fax: (07071) 29-4514

Ansprechpartner: Dr. med. Bethge

1.09.2006

Medizinische Klinik · Ottfried-Müller-Str. 10 · 72076 Tübingen



Stellungnahme der Medizinischen Klinik II, Abteilung für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie des Universitätsklinikums Tübingen zum Vorbereicht des IQWiG [Auftrag N05/03-B]

Wie bereits in unserer Stellungnahme zum Vorbericht N05/03-A möchten wir als eines der grossen Deutschen Transplantationszentren zum Vorbericht N05/03-B Stellung beziehen. Leider weist der Bericht N05/03-B zum Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation bei der schweren Aplastischen Anämie (SAA) zahlreiche Mängel auf und kommt deshalb zu einer falschen Bewertung des Sachverhalts. Der Hauptgrund hierfür liegt in der unpräzisen Fragestellung und der Methodik der Bearbeitung.

Die Fragestellung zum Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation bei SAA muss sehr differenziert, und nach bestimmten Patientensubgruppen geordnet, beantwortet werden. Zum einen besteht vor allem bei jungen Patienten und vorhandenem passenden Familienspender allgemeiner Konsens, dass eine allogene Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl darstellt, mit Langzeitüberlebensraten von über 80%. Bei fehlendem passenden Familienspender muss diese Frage nach Alter und Vortherapie des Patienten sehr differenziert betrachtet werden. In der Regel wird in einem solchen Fall bei älteren Patienten ein sequentielles Vorgehen gewählt: zunächst erfolgt ein Versuch einer Behandlung mit Immunsuppression einschliesslich ATG, und erst danach bei Versagen die fremdallogene Stammzelltransplantation. Hier muss jedoch auch der Schweregrad der SAA berücksichtigt werden sowie das damit verbundene Risiko für den Patienten, die Wirkung einer immunsuppressiven Therapie, die oft erst nach Monaten greift, abwarten zu müssen. Diese differenzierte Betrachtung spiegelt sich in der sehr pauschalen Fragestellung nicht wieder. Ein direkter Vergleich fremdallogene Stammzelltransplantation versus Immunsuppression wurde deshalb bisher kaum durchgeführt. Eine sequentielle Therapie wird jedoch vom IQWiG gar nicht beurteilt.

Ein Hauptproblem des Vorberichts ist die angewandte Methodik analog eines Cochrane-Reviews, in der leider keinerlei Phase I/II Studien oder Fallsammlungen berücksichtigt werden. Die SAA ist eine sehr seltene Erkrankung mit unbehandelt oft letalem Verlauf. Schon allein aus diesem Grund sind randomisierte Studien von der Fallzahl her undurchführbar und wären meist auch unethisch. Es handelt sich um eine sogenannte „Orphan Disease“ für die eine Betrachtungsweise allein nach „Evidence Based Medicine“ ungeeignet ist. Andererseits gibt es genügend Daten aus Phase I/II Studien und Fallsammlungen, die die Wertigkeit auch der fremdallogenen Stammzelltransplantation, insbesondere nach Versagen einer primär immunsuppressiven Therapie, auch beim erwachsenen Patienten belegen. Durch Fortschritte in der Supportivtherapie und den Konditionierungsregime haben sich in den letzten Jahren die Ergebnisse zur Fremdspendertransplantation bei vielen Erkrankungen denen mit einer Familienspendertransplantation angeglichen. Auch bei der SAA

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Stz Tübingen
Geissweg 3 · 72076 Tübingen
Telefonzentrale (07071) 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuernr. 8913819402
Ust-ID: DE 146 889 874

Aufsichtsrat
Hans-Jürgen Möller-Arens (Vorsitzender)
Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Rüdiger Strehl (Stellv. Vorsitzender)
Prof. Dr. Karl Ulrich Banz-Schmidt
Prof. Dr. Claus D. Claussen
Günther Brenzel

Banken
Baden-Württembergische Bank AG
BLZ 641 200 30
Konto-Nr. 1208 075 000
Kreissparkasse Tübingen
BLZ 041 500 20
Konto-Nr. 14 144

Seite 1 von 2

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Lothar Kanz (Fortsetzung)

04/09/2006 17:04 07071294514

DRS. BETHGE/MAYER

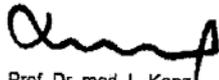
S. 02/12

zeigen kürzlich erschiene Studien von Bacigalupo et al. (BMT 2005, 36(11):947-50) und Deeg et al. (Blood 2006, 108 (5):1485-1491) mit einem Gesamtüberleben von 61-73% ein mit Familienspendertransplantationen annähernd identisches Ergebnis. Bisher wurde die Fremdspendertransplantation aber jeweils sehr spät im Krankheitsverlauf und nach multiplen Vortherapien und Transfusionen eingesetzt, was sicher zum Teil die gegenüber einer Familienspendertransplantation schlechteren Ergebnisse in den älteren Studien erklärt.

Entsprechend empfehlen auch alle internationalen Consensus-Empfehlungen und systematischen Reviews zu diesem Thema eine Durchführung einer fremdallogenen Stammzelltransplantation nach Versagen anderer Therapieoptionen. Dies fließt in die Bewertung des IQWiG bisher überhaupt nicht ein. Die pauschale Aussage, es lägen keine ausreichenden Studien vor, wird der Ernsthaftigkeit des Themas in keiner Weise gerecht, geht es doch bei dem Patienten um die Durchführung einer lebensrettenden Therapiemaßnahme (fremdallogene Stammzelltransplantation), während eine Verweigerung der Finanzierung dieser Therapie den sicheren Tod des Patienten bedeuten könnte. Auch der Hinweis auf die Durchführung einer solchen fremdallogenen Stammzelltransplantation im Rahmen von klinischen Studien hilft nicht weiter. In unserem Land ist die Teilnahme an klinischen Studien freiwillig und kann nicht über die Finanzierung eines Therapieverfahrens entscheiden, da sonst Druck auf die Entscheidung im Sinne eines 'Informed Consent' durch den Patienten aufgebaut würde. Außerdem qualifizieren sich nicht alle Patienten für klinische Studien. Sollen wir in Zukunft Patienten mit schweren Komplikationen einer SAA, die an einer klinischen Studie nicht teilnehmen können, eine lebensrettende Therapie verweigern, da Sie aufgrund des vorliegenden Gutachtens aus der Regelleistung der Kostenträger entfernt wurde?

Aus den dargelegten Gründen ist der vorgelegte Vorbericht zur Bedeutung der allogenen Stammzelltransplantation bei der Behandlung der SAA unzureichend und mangelhaft. Vor einer gesundheitspolitischen Entscheidung auf Basis eines solchen Berichtes sollte dieser alle verfügbare Literatur würdigen, die Ergebnisse aller deutschen und internationalen Studiengruppen berücksichtigen und gegebenenfalls auch internationale Expertenmeinungen einholen. Außerdem sollte die ethische Problematik einer wissenschaftlichen Empfehlung bei einer sehr seltenen, aber meist letalen Erkrankung ausreichend berücksichtigt werden.

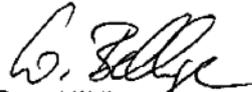
Mit freundlichen Grüßen,



Prof. Dr. med. L. Kanz
Ärztlicher Direktor der Abteilung für
Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie,
Rheumatologie und Pulmologie

Geschäftsführender Direktor der
Medizinischen Universitätsklinik

Direktor des Südwestdeutschen Tumorzentrums
Comprehensive Cancer Center Tübingen



Dr. med. Wolfgang Bethge
Leiter klinische Studien allogene
Stammzelltransplantation

Information zu unserer Klinik sowie zu speziellen Fragestellungen finden Sie
im Internet unter www.onkologie-tuebingen.de oder erhalten Sie über E-Mail unter
onkologie@med.uni-tuebingen.de

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Thomas Klingebiel

Universitätsklinikum - ZKI - Theodor-Stern-Kai 7 - 60590 Frankfurt

Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin

Klinik III
Pädiatrische Hämatologie,
Onkologie und Hämostaseologie

DQS-Zertifikat Nr. 303240 QM
DIN EN ISO 9001:2000

Direktor der Klinik
Prof. Dr. med. T. Klingebiel
thomas.klingebiel@kgu.de
Tel.: 069/6301-5094
Fax: 069/6301-6700

Datum:

Stellungnahme zum Vorbericht Stammzelltransplantation bei erworbener
schwerer aplastischer Anämie

Auftrag N05/03-B des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesund-
heitswesen vom 6.7.2006

In o.g. Bericht hat das IQWiG versucht, Nutzen und Risiko der Methode
Stammzelltransplantation für die schwere aplastische Anämie zu bewerten. In
der Konkretisierung des GBA vom 26.9.2005 war festgelegt, die allogene
Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern zum Behandlungsfall
„Primärtherapie oder nach Versagen der immunsuppressiven Therapie unter
Berücksichtigung verschiedener Endpunkte und Risikofaktoren“ zu untersu-
chen. Das IQWiG hat den Auftrag sehr eng ausgelegt und die Ziele der Unter-
suchung (Seite 7) eingengt auf die Bewertung von „Studien zur allogenen
Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spender bei Patienten mit er-
worbener schwerer und sehr schwerer aplastischer Anämie im Vergleich zu
immunsuppressiven Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele“.
In der Einführung zur Erkrankung stellen die Autoren dar, dass Patienten „die
keinen passenden Familienspender für eine Transplantation haben“ mit Medi-
kamenten behandelt werden können (Seite 4). Auf Seite 6 sind die EBMT
Empfehlungen zur Therapie der Erwachsenen zitiert. Es ist sicher unstrittig,
dass die allogene Transplantation von passenden Geschwisterspendern für ei-
nen wesentlichen Teil der Patienten der Goldstandard der Behandlung ist. Wei-
terhin wird festgestellt, dass das 10-Jahres-Überleben „50-60%“ betrage und
dass „60-80%“ der Patienten auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen.
40% der Patient erleiden ein Rezidiv und nur 40% sprechen erneut auf eine
immunsuppressive Therapie an. Das bedeutet, dass es 20-40% primäre Nicht-
ansprecher und ca. 25% sekundärer Non-Responder gibt. Es hätte untersucht
werden müssen, was aus diesen Patienten wird. Implizit wird deutlich, dass es
diese Patienten sind, die dazu beitragen, dass die Überlebenschancen nach
10 Jahren auf ca. 50% fällt (neben dem Auftreten von sekundären
MDS). D.h. diese Patienten, die nicht auf die immunsuppressive Therapie
(primär oder sekundär) ansprechen und überdies einen erheblichen Supportiv-

Prof. Dr. med. T. Klingebiel
Sekretariat:
Frau S. Schmid
sabine.schmid@kgu.de
Tel.: 069/6301-5094
Fax: 069/6301-6700
Frau G. Kanstaedter
gabrielle.kanstaedter@kgu.de
Tel.: 069/6301-6489
Fax: 069/6301-6700

Stammzelltransplantation
Prof. Dr. med. P. Bader
EBMT CIC 138
CIBMTR 655
DAG-KBT Zertifikat (12.11.2003)
peter.bader@kgu.de
Sekretariat:
Frau M. Hurek
martina.hurek@kgu.de
Tel.: 069/6301-7542
Fax: 069/6301-4202

Hämatologie und Onkologie
PD Dr. med. D. Schwabe
dirk.schwabe@kgu.de
Tel.: 069/6301-5724
Fax: 069/6301-6700

Hämostaseologie
PD Dr. med. W. Kreuz
wolfgang.kreuz@kgu.de
Sekretariat:
Frau S. Preißer
sigrun.preisser@kgu.de
Frau K. Brassat
katherina.brassat@kgu.de
Tel.: 069/6301-6334
Fax: 069/6301-6491



Postanschrift:
Universitätsklinikum
60590 Frankfurt

www.zki.uni-frankfurt.de
Straßenbahn: 12,15,21

www.klinik.uni-frankfurt.de

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Thomas Klingebiel (Fortsetzung)

Seite 2

bedarf (extrem teurer Blutzellsupport, antibiotische und antimykotische Therapie) haben, sterben schließlich doch an ihrer Krankheit (oder an einem Sekundärmalignom). Der Report hätte genauer diese Patientengruppe untersuchen und sich damit auseinandersetzen müssen, was die Stammzelltransplantation für diese Patienten leisten kann. Damit wäre er dem Auftrag des gemeinsamen Bundesausschusses gerecht geworden. Dies ist nicht geschehen und daher hat der Vorbericht das gestellte Thema verfehlt.

Ich halte es für notwendig, den Vertretern des IQWiG in der Themengruppe noch einmal die aufgetretenen methodischen Schwierigkeiten, die ja nicht unerwartet sind, zu diskutieren, um für die weitere Arbeit zu einem sinnvolleren Vorgehen zu kommen. Daher sollte der Vorbericht in seiner jetzigen Form nicht publiziert werden.

) Frankfurt, den 20.7.2006

Prof.Dr.Thomas Klingebiel

)



Postanschrift:
Universitätsklinikum
60590 Frankfurt

www.zki.uni-frankfurt.de
Straßenbahn: 15,19,21

www.klinik.uni-frankfurt.de

Stellungnahme Frau Dr. K. Kolbe

**JOHANNES GUTENBERG – UNIVERSITÄT MAINZ
KLINIKUM** GEMEINNÜTZIGE ANSTALT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS

III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Ch. Huber



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

INGEGANGEN 0 6. Sep. 2006

Aktenzeichen

Tel.-Durchwahl 17- 2712

Datum 04.09.06

**Betr.: Vorbericht (Version 1.2, Stand 24.07.2006) zur
„Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie“.**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in dem oben genannten Bericht kommen sie zu dem Ergebnis, dass

***keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen
Fremdspondertransplantation im Vergleich zu einer immunsup-
pressiven Therapie bei Patienten mit einer (sehr) schweren
aplastischen Anämie vorliegen .***

Diese Schlussfolgerung halten wir für nicht korrekt und möchten dies im Folgenden darlegen.

Bei der schweren und sehr schweren aplastischen Anämie (SAA) handelt es sich um eine
seltene, lebensbedrohliche Erkrankung.

Primärtherapie:

Immunsuppressive Immuntherapien (IS) führen im Rahmen der Primärbehandlung von
Patienten mit SAA zu einem Ansprechen von 70-80% (1,2,3). Dies ist nicht gleichzusetzen
mit Heilung, da es in 30-40% zu Rückfällen sowie zur Entwicklung von sekundären
Neoplasien (PNH, MDS, Leukämien) unter fortgesetzter Immunsuppression kommt.
Demgegenüber stehen **Heilungsraten** nach **Familienspender-Transplantation** von 80-90%
(4,5).

Bankverbindung: Sparkasse Mainz BLZ 55050120 Konto-Nr. 75

Das Klinikum befindet sich in der Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz. – Sie erreichen das Klinikum vom Hauptbahnhof Mainz mit den Buslinien 62, 63, 66, 71 und 73.

Stellungnahme Frau Dr. K. Kolbe (Fortsetzung)

Therapie von rezidivierten / refraktären Patienten:

Wiederholte immunsuppressive Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung führt zu immer geringeren Ansprechraten (6,7,8), zudem wird das Risiko einer klonalen Entartung um ein Vielfaches erhöht (7). Genau diese Gruppe der Therapieversager ist die Zielgruppe für die allogene Fremdspender-Transplantation. Diese Patienten haben keine andere Behandlungsoption - für sie stellt die Transplantation die einzige Chance auf Heilung dar. Dies um so mehr, da international die Langzeitergebnisse der allogenen, unverwandten Transplantation in den vergangenen zwei Jahrzehnten in diesem Patientenkollektiv auf Heilungsraten zwischen 60-80% verbessert werden konnten (9,10). Abbildung 1 stellt die Langzeitergebnisse zur Transplantation bei Patienten mit SAA der III. Medizinischen Klinik Mainz dar. 15 Patienten wurden in dem Zeitraum 1993-2005 transplantiert, 9 Patienten erhielten eine Transplantation von einem verwandten Spender, 6 Patienten von einem unverwandten Spender (MUD). Alle Patienten aus der MUD-Gruppe sind am Leben, alle erhielten mindestens eine immunsuppressive Vortherapie.

Dieses sequentielle Vorgehen in der Therapieentscheidung bei Patienten mit SAA steht im Einklang mit den Empfehlungen der EBMT in ihrem aktuellen Report 2006 (11).

Zusammenfassend halten wir es für dringend erforderlich, dass sie ihre Position zu der oben genannten Indikation revidieren.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Dipl. Biol. K. Kolbe
Ltd. OÄ Stammzelltransplantation

Stellungnahme Frau Dr. K. Kolbe (Fortsetzung)

Literatur:

- 1) Frickhofen N et al.: Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101: 1236-1242
- 2) Rosenfeld S et al.: Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia. *JAMA* ; 289: 1130-1135
- 3) Bacigalupo et al.: Antithymocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study of 100 patients. *Blood*; 95: 1931-1934
- 4) Horowitz MM: Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 30-42
- 5) Kahl Ch et al.: Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up. *British Journal of Haematology* 2005; 130: 747-751
- 6) Schrezenmeier H et al.: Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *British Journal of Haematology* 1993; 85: 371-377
- 7) Tichelli A et al.: Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology* 1998; 100: 393-400
- 8) Scheinberg P et al.: Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology* 2006; 133: 622-627
- 9) Bacigalupo A et al.: Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 36: 947-950
- 10) Deeg HJ et al.: Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood* 2006; 108: 1485-1491
- 11) Ljungman P 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: 439-449

Stellungnahme Frau Dr. K. Kolbe (Fortsetzung)

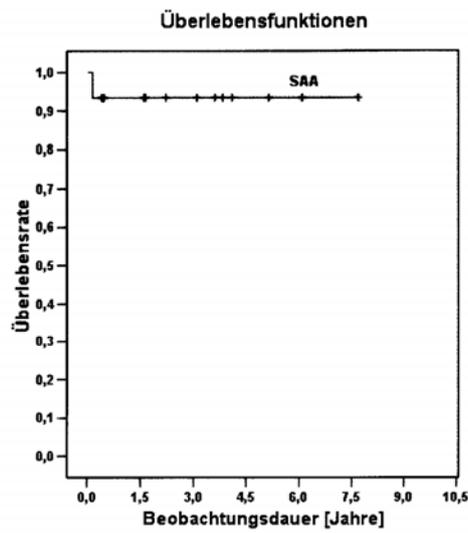


Abbildung 1:

15 Patienten mit SAA nach
allogener SZT
(n=9 verwandt, n=6 unverwandt)
aus der III. Medizinischen
Klinik der Universitätsklinik Mainz

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Nicolaus Kröger



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Interdisziplinäre Klinik und
Poliklinik für
Stammzelltransplantation

Prof. Dr. Dr. h.c. A. R. Zander
Direktor

Universitätsklinik
Transplantationszentrum
Geschäftsführer Dipl.-Bw. D. F. Horch

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-4850/51
Telefax: (040) 42803-3795
zander@uke.uni-hamburg.de
bmi@uke.uni-hamburg.de
www.kmf-hamburg.de

Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation
Martinstraße 52 20246 Hamburg

Herrn
Prof. Dr. Peter T. Sawicki
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen [IQWiG]
Dillener Straße 24

51105 Köln

OA Prof. Dr. N. Kröger

☎ (040) 42803-5864

☎ (040) 42803-3795

nkroeger@uke.uni-hamburg.de

Sekretariat
B. Ramme

Hamburg, 06.09.2006

Stellungnahme zum Vorbericht *Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie* [Auftrag N05/03-B, Version 1.2]

In dem veröffentlichten Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG] bezüglich der Indikation und dem Nutzen der allogenen Fremdspendertransplantation im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer erworbenen schweren aplastischen Anämie kommt man zu folgendem Fazit: „Es liegen keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspenderstammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit schwerer aplastischen Anämie vor. Der Einsatz der allogenen Fremdspenderstammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb kontrollierter klinischer Studien scheint deshalb derzeit nicht vertretbar.“

1. Die allogene Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation ist eine sehr eingreifende, oft mit letalen Risiken verbundene Therapieform, die für eine Vielzahl von hämatologischen Erkrankungen oft den einzigen kurativen Therapieansatz darstellt. Aus diesem Grunde sind Vergleiche im Sinne von randomisierten, wissenschaftlichen Studien oft aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Die allogene Stammzelltransplantation kann insofern mit anderen therapeutischen Verfahren nur bedingt verglichen werden, da in der Regel medikamentöse Therapie und Stammzelltransplantation nicht konkurrierende, sondern sich ergänzende Therapieformen darstellen.

Im vorliegenden Fall, bei der aplastischen Anämie, sind die Ergebnisse [im Gegensatz zu anderen hämatologischen Erkrankungen] nach Fremdspendertransplantation schlechter als nach Familienspendertransplantation. Aus diesem Grunde wird die Fremdspendertransplantation nur für die Patienten eingesetzt, bei denen die primär eingesetzte, immunsuppressive Therapie versagte. Für diese Patientengruppe gibt es bis auf den wenig erfolgreichen Versuch einer erneuten Immunsuppression keine

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Körperschaft des öffentlichen Rechts
Gerichtssitz: Hamburg

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Jörg F. Debatin (Vorsitzender)
Dr. Alexander Kirstein
Ricarda Klein
Prof. Dr. Rolf A.K. Stahl

Bankverbindung:
HSB Nordbank
Kto.-Nr.: 104 384 000
BLZ: 210 500 00

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Nicolaus Kröger (Fortsetzung)

Seite 2

weitere Therapiealternative. Durch die unverwandte Stammzelltransplantation bei Patienten, die auf die medikamentöse, immunsuppressive Therapie nicht angesprochen haben, wird bei ca. 50 % der Patienten eine langfristige Remission im Sinne einer Heilung erreicht, sodass bei entsprechender Konstitution des Patienten die allogene Stammzelltransplantation vom unverwandten Spender eine kurative Therapieoption darstellt.

2. Methodische Anmerkung

Die aplastische Anämie ist eine seltene Erkrankung. Eine allogene Knochenmark-/Blutstammzelltransplantation vom unverwandten Spender wird in Deutschland jährlich an nicht mehr als 10 Patienten durchgeführt. Von über 2600 unverwandten Knochenmark-/Blutstammzelltransplantation im Jahre 2003 in Europa entfallen deutlich weniger als 100 auf Patienten mit schwerer aplastischer Anämie. Diese sehr seltene Indikation für allogene Blutstammzelltransplantation macht systematische, prospektiv randomisierte Vergleiche für diese Therapieform nahezu unmöglich.

Literatur

Gratwohl A. et al., EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. Bone Marrow Transplantation 2006; Jun; 37 [12]:1069-85

Gustaffson Å. Et al., Unrelated bone marrow transplantation in children: outcome and a comparison with sibling donor grafting. Bone Marrow Transplantation 2000; 25:1059-65

Margolis D.A. et al., Alternative-donor hematopoietic stem-cell transplantation for severe aplastic anemia. Seminars in Hematology 2000; 37:43-65

gez. Prof. Dr. Nicolaus Kröger

Stellungnahme Herr Joachim Manz

Joachim Manz
Am Eichenhain 108-110
13465 Berlin

Telefon: 030 – 40 63 98 40
Fax: 030 – 40 63 98 41

01.08.2006

Stellungnahme N05-03-B

„Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie“

1.) Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Die allogene Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender bei Patienten mit SAA ist Thema einer jüngst im Journal Blood (Mai 2006) veröffentlichten Arbeit von Herrn Prof. Deeg et al. Aus dem Fred Hutchinson Cancer Center in Seattle, USA. Unter Zusammenführung der Transplantationsdaten von 87 Patienten aus 11 US-amerikanischen Transplantationszentren konnte er den „Nutzen“ einer Transplantation mit Knochenmark von einem nicht verwandten Spender nach Versagen der immunsuppressiven Therapie zeigen. Die Publikation wird in dem Vorbericht überhaupt nicht erwähnt, entspricht allerdings auch nicht den Kriterien, die die Autoren des Vorberichtes ihrer Methode der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt haben.

2.) Anmerkungen zu Bewertung von Originalstudien im Vorbericht

Unkontrollierte Studien wurden in die Analyse nicht einbezogen, wobei die Untersucher ihr Auswahlverfahren unwissenschaftlich und nicht fachgerecht begründen. Somit wurden entsprechend dem methodischen Ansatz Null! Studien für eine Nutzenbewertung herangezogen.

3.) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Der Bericht ist von einer sorgfältigen Strukturierung, Darstellung und Anwendung der Analyse- und Bewertungsmethodik gekennzeichnet und erzeugt beim Leser das Gefühl einer unumstößlichen Solidität und Genauigkeit.

Dass sich diese Solidität und Genauigkeit in erster Linie auf die Darstellung der Methodik und deren Anwendung bezieht und weniger auf die zu beurteilenden Inhalte belegt unter anderem der Text in Kapitel 1 unter der Überschrift „Allogene Stammzelltransplantation“ (Seite 4), der sich mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex beschäftigt. Hier finden sich gleich mehrere Fehler, wobei besonders zu erwähnen ist, dass die gemachten Aussagen auf die Praxis der HLA-Typisierung und Spenderauswahl in der Bundesrepublik Deutschland überhaupt nicht zutreffen.

Auch die Aussage im Folgeabsatz zur Graft versus Host Disease, „sie (die akute und chronische GvHD) stellen nach wie vor eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar, die im fortgeschrittenen Stadium tödlich verlaufen können“, ist irreführend. Weder die akute noch die chronische GvHD sind per se schwerwiegendste Komplikationen und werden auch nicht in Stadien des Fortschritts eingeteilt, sondern in Schweregrade. Die GvHD ist wie alle anderen Erkrankungen behandelbar, kann aber dennoch zu einer schwerwiegenden und letztlich tödlichen Komplikation werden.

Allgemein kann gesagt werden, dass die gewählte Methode zur Bewertung der Realität und Praxis nicht gerecht wird. Die hier zur Bewertung herangezogene Methodik lässt an einen Stabhochsprung denken, bei dem die Latte in 20 Metern Höhe angebracht wird, um zu prüfen, ob der Stab beim Hochsprung nützt.

1

Stellungnahme Herr Joachim Manz (Fortsetzung)

Joachim Manz
Am Eichenhain 108-110
13465 Berlin

Telefon: 030 – 40 63 98 40
Fax: 030 – 40 63 98 41

Der Bericht hat die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit erworbener (sehr) schwerer aplastischer Anämie ausschließlich von einem nicht verwandten Spender zum Thema. Abgesehen davon, dass die allogene Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender aus zahlreichen, klar definierten und aufzählbaren Gründen sehr viel später Einzug in die hämatologische Transplantationsmedizin gefunden hat und damit weniger Daten und Untersuchungsergebnisse vorliegen als bei der allogenen, verwandten Stammzelltransplantation, gehen die Autoren des Berichtes in ihren Erläuterungen zur Methodik davon aus, dass der Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation mit einem verwandten Spender gegeben ist. Wenn man aber von einem Nutzen der allogenen, verwandten Stammzelltransplantation bei der Behandlung von Patienten mit (v)SAA ausgeht (eine Nutzenbewertung ist auch hier nicht erfolgt und würde nach den Kriterien der Autoren ebenso wie bei der nicht verwandten Spende auf Grund fehlender Studien negativ ausfallen), ist es logisch, die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender auf der Basis eines Vergleiches mit der Transplantation von einem verwandten Spender (Kontrollgruppe) vorzunehmen.

Der Beobachtung, dass bei einem Teil der Patienten mit SAA eine immunsuppressive, d.h. das Abwehrsystem angreifende Therapie zu einer – meist jedoch nur vorübergehenden – Besserung der Blutbildung führt, hat zu der allgemein üblichen, jedoch nicht evidenzbasierten Vorgehensweise geführt, Patienten mit (sehr) schwerer aplastischer Anämie probatorisch immunsuppressiv zu behandeln.

Der Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation in der Behandlung der SAA ist auch ohne kontrollierte prospektive randomisierte Studien erwiesen. Unter Abwägung der potenziellen, therapieassoziierten Risiken, die bei der immunsuppressiven Behandlung als first line Therapie geringer als bei der allogenen Stammzelltransplantation sind, ist die weltweit akzeptierte Empfehlung zu Stande gekommen, v.a. ältere Patienten zunächst immunsuppressiv zu behandeln und erst bei Versagen dieser Therapie einer allogenen Stammzelltransplantation zuzuführen.

Eine Studie zur allogenen Stammzelltransplantation (Intervention) mit einem nicht verwandten Spender mit einer Vergleichsgruppe mit immunsuppressiver Therapie (Kontrolle) ist schon deshalb nicht erfolgt und sinnvoll, da die allogene Stammzelltransplantation eine second line Therapie darstellt und dann zur Anwendung kommt, wenn die immunsuppressive Therapie versagt hat.

Stellungnahme Herr Dr. Dr. Carlheinz Müller (DRST)

Deutsches Register für Stammzelltransplantationen e. V.

DRST-Sekretariat

c/o Institut für Immunologie
Universitätsklinikum Essen
Virchowstr. 171, 45147 Essen

Ärztl. Administrator: PD Dr.H. Ottinger
Telefon: (0201) 723-4356
Fax: (0201) 723-4354
E-Mail: h.ottinger@uni-essen.de



Gefördert durch die
Deutsche José Carreras
Leukämie-Stiftung e. V.

DRST-Datenzentrale

c/o ZKRD gGmbH
Postfach 4244
89032 Ulm

Ärztl. Administrator: Dr.C. Müller
Telefon: (0731) 1507-00
Fax: (0731) 1507-50
E-Mail: drst@zkrd.de

Einschreiben mit Rückschein

EINGEGANGEN 05. Sep. 2006

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

4. September 2006

Sehr geehrte Damen und Herren,

als Anlage erhalten Sie die vorab bereits per eMail verschickte Stellungnahme des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) zum IQWiG-Vorbericht N05/03-B "Stammzelltransplantation bei schwerer aplastischer Anämie".

Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. H. Schrezenmeier
1. Vorsitzender des DRST
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm
Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm
Helmholtzstraße 10, 89081 Ulm
T: (0731) 150-550
F: (0731) 150-500
h.schrezenmeier@blutspende.de

(nach Diktat verreist)

Anlage

Vorstand: Professor Dr. H. Schrezenmeier (1. Vorsitzender), PD Dr. D.W. Beelen (2. Vorsitzender), Professor Dr. G. Ehninger, Dr. C. R. Müller, PD Dr. H. Ottinger, Professor Dr. A. Zander
Mitglieder: Frau Professor Dr. R. Arnold, Professor Dr. Wolfram Ebell, Dipl. Med.-Inf. H.-P. Eberhard, Professor Dr. S.F. Goldmann, Professor Dr. H. Grosse-Wilde, Professor Dr. K.H. Jöckel, PD Dr. T. Klingebiel, Professor Dr. H.-J. Kolb, Professor Dr. B. Kremens, PD Dr. J. Mytilineos, Professor Dr. N. Schnitz, Professor Dr. S. Seeber, Diplomvolkswirt M. Stähle

Stellungnahme Herr Dr. Dr. Carlheinz Müller (DRST) (Fortsetzung)

IQWiG-Vorbericht N05/03-B vom 24.07.2006

"Stammzelltransplantation bei schwerer aplastischer Anämie"

**Stellungnahme des
Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST)**

Das IQWiG hat am 24.07.2006 den Vorbericht "Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie" veröffentlicht.

Das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST) erfasst im Auftrag der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blut und Knochenmarktransplantation (DAG-KBT) die Daten der seit 01.01.1998 in Deutschland durchgeführten allogenen und autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen. In der DRST-Datenbank sind 19.973 autologe Stammzelltransplantationen und 10.575 allogene Stammzelltransplantationen registriert, davon 247 bei aplastischer Anämie und verwandter Erkrankungen (Stand: April 2006).

Der Vorstand des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen nimmt zum IQWiG-Bericht wie folgt Stellung. Im IQWiG-Vorbericht sind publizierte Daten zur unverwandten Transplantation bei erworbener Aplastischer Anämie und auch Daten aus Registern nicht adäquat einbezogen. Der Ausschluss von publizierten Studien erfolgte aufgrund falscher Fragestellung in der projektspezifischen Methodik.

Die Auswertung des IQWiG negiert die erheblichen Verbesserungen, welche in den letzten 20 Jahren in den Ergebnissen der unverwandten Transplantation bei aplastischer Anämie eingetreten sind. Dies ist belegt durch zahlreiche publizierte Kohorten und retrospektive Studien internationaler Register. Zu diesem Punkt wird auf die Stellungnahme des Arbeitskreises Nicht-maligne Hämatologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) / Deutschen Studiengruppe Aplastische Anämie verwiesen, in welcher diese Entwicklung ausführlich dargestellt ist.

Im Folgenden beschränken wir uns auf Daten aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST). Im DRST sind 46 Transplantationen im Zeitraum 1998 bis 2005 bei erworbener aplastischer Anämie von unverwandten Spendern registriert. Das mediane Alter dieser Patienten betrug 22 Jahre. 42 Patienten erhielten ein Transplantat von einem HLA-identen unverwandten Spender, in vier Fällen lag ein „HLA-Mismatch“ vor. In 24 Fällen wurden Blutstammzellen, in 20 Knochenmark als Stammzellquelle verwendet, in 2 Fällen ist die Stammzellquelle unbekannt. Die Charakteristika dieser Patienten sind im Vergleich zu 123 Patienten mit Transplantation von einem verwandten Spender in Tabelle 1 dargestellt. Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Gruppen liegt in der medianen Zeit zwischen Diagnose und Transplantation. Diese ist mit 668 Tagen bei den unverwandt transplantierten Patienten im Vergleich zu 81 Tagen bei den verwandt transplantierten Patienten deutlich länger. Dies ist im Wesentlichen dadurch bedingt, dass die unverwandte Transplantation im Gesamtherapiekonzept einer aplastischen Anämie an anderer Stelle positioniert ist als die Transplantation von einem HLA-identen Familienspender.

Stellungnahme DRST zum IQWiG-Vorbericht aplastische Anämie N05/03-B
Stand: 01.09.2006

Stellungnahme Herr Dr. Dr. Carlheinz Müller (DRST) (Fortsetzung)

Seite 2 von 4

Während bei jungen Patienten mit schwerer oder sehr schwerer aplastischer Anämie die HLA-idente Geschwisterspendertransplantation die Therapie der ersten Wahl in der Primärbehandlung darstellt, erfolgt eine Transplantation von einem unverwandten Spender in der Regel erst nach Versagen der etablierten Standardimmunsuppression oder bei Ineligibilität des Patienten für diese Therapiemodalität.

Das Gesamtüberleben der im DRST registrierten, unverwandt transplantierten Patienten beträgt drei Jahre nach Transplantation 71%. Dies ist zwar schlechter als das Überleben der Patienten, welche von einem HLA-identen Geschwisterspender transplantiert wurden (86%). Es ist jedoch zu betonen, dass es sich um unterschiedliche Subgruppen der Patienten mit aplastischer Anämie handelt. Die Überlebenskurve der im DRST registrierten, unverwandt transplantierten Patienten ist in guter Übereinstimmung mit neueren publizierten Daten von Registern und internationalen Studiengruppen (siehe hierzu auch die Stellungnahme des Arbeitskreises Nicht-Maligne Hämatologie der DGHO / Deutsche Studiengruppe Aplastische Anämie, in welcher diese Publikationen zusammengefasst sind).

Die Überlebenskurven der unverwandt transplantierten Patienten mit aplastischer Anämie müssen in Bezug gesetzt werden zur schlechten Prognose der Patienten, welche nicht auf die Standardimmunsuppression ansprechen und mangels anderer therapeutischer Alternativen mit konservativer supportiver Therapie geführt werden (Transfusionstherapie mit Erythrozyten und Thrombozyten, antibiotische/antimykotische Prophylaxe/Therapie, Eisendepletion).

In dieser Stellungnahme sind ausgewählte Auswertungen dargestellt, um darzulegen, dass zum Gegenstand des IQWiG-Vorberichtes auch relevante nationale Daten verfügbar sind.

Es muss in diesem Zusammenhang auch betont werden, dass das DRST als Initiative der DAG-KBT und somit aller deutschen Transplantationszentren ohne jegliche Unterstützung durch öffentliche Stellen oder die gesetzlichen Krankenversicherungen betrieben wird und primär zur Durchführung nationaler wissenschaftlicher Studien in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation etabliert wurde. Die Nutzung der DRST-Ressourcen für gesundheitsökonomische Fragestellungen bedürfte entsprechender Regelungen.

Bewertungen des Therapieverfahrens "hämatopoetische Stammzelltransplantation" sollten die in Eigeninitiative der Transplantationszentren geschaffene Informationsquelle des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen nicht außer acht lassen, da dieses die Therapierealität in Deutschland und aktuelle Ergebnisse darstellen kann.

Ulm / Essen 01. September 2006

Dr. Dr. C. Müller
Prof. Dr. D. Beelen
Prof. Dr. med. H. Schrezenmeier

Stellungnahme DRST zum IQWiG-Vorbericht aplastische Anämie N05/03-B
Stand: 01.09.2006

Stellungnahme Herr Dr. Dr. Carlheinz Müller (DRST) (Fortsetzung)

Seite 3 von 4

Literatur:

DRST-Jahresbericht 1998/1999
DRST-Jahresbericht 1999/2000
DRST-Jahresbericht 2000/2001
DRST-Jahresbericht 2002/2003
DRST-Jahresbericht 2004

Sämtlich abrufbar unter www.drst.de/jb.html

Der Jahresbericht 2005 wird ab Mitte September 2006 unter dieser Homepage zugänglich sein.

DATENAUSWERTUNG Deutsches Register für Stammzelltransplantation:

Patienten mit erworbener aplastischer Anämie, welche im Zeitraum von 1998-2005 in Deutschland allogene transplantiert und im DRST erfasst wurden:

Tabelle 1:

Demographische Daten – Aplastische Anämie (nicht-konstitutionell)
(nicht berücksichtigt: Datensätze mit "unbekannt" bei den Variablen „Verwandtschaft“ und „Matchgrad“ und 3 Datensätze mit fehlender Follow-Up-Information)

Anzahl pro Gruppe	46	123	169
F	20	53	73
M	26	70	96
identisch	42	113	155
mismatch	4	10	14
KM	20	65	85
PBSC	24	53	77
unbekannt	2	5	7

(Match: HLA-Übereinstimmung Spender-Empfänger;
Source: Stammzellquelle; KM=Knochenmark; PBSC=Blutstammzellen)

Stellungnahme DRST zum IQWiG-Vorbericht aplastische Anämie N05/03-B
Stand: 01.09.2006

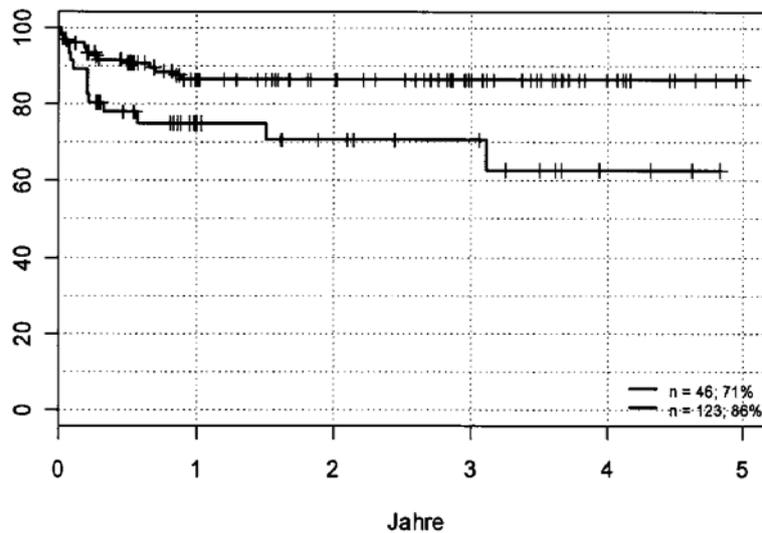
Stellungnahme Herr Dr. Dr. Carlheinz Müller (DRST) (Fortsetzung)

Abb. 1:

Allogene Ersttransplantationen zwischen 1998 bis 2005 bei erworbener Aplastischer Anämie, welche im DRST registriert sind.
(nicht berücksichtigt: Datensätze mit "unbekannt" bei Verwandtschaftsverhältnis zum Spender oder zum HLA-Match; ebenfalls ausgeschlossen wurden drei Datensätze mit fehlender Follow-up Information)

Überlebenswahrscheinlichkeit bei verwandter bzw. unverwandter Transplantation wegen aplastischer Anämie ab Transplantation

blaue Linie – verwandter Spender ; rote Linie – unverwandter Spender



(Die in der Graphik genannten Prozentsätze geben die Überlebenswahrscheinlichkeit 3 Jahre nach Transplantation an).

Stellungnahme Herr Dr. Dr. Carlheinz Müller (ZKRD)



Stellungnahme
des Zentralen Knochenmarkspender-Registers für die Bundesrepublik Deutschland
zu Vorbericht des IQWiG über die
Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie

Das ZKRD (Zentrales Knochenmarkspender-Register für Deutschland) ist das deutsche Kompetenzzentrum für die Suche und Auswahl nicht verwandter Spender für die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Es war in den vergangenen 15 Jahren am Zustandekommen von über 10.000 Transplantationen überwiegend mit deutschen Spendern beteiligt, unter denen in jüngeren Jahren mehr als die Hälfte aller weltweit durchgeführten internationalen Transplantationen waren. Darüber hinaus hat es ständig zu einschlägigen nationalen und internationalen Initiativen (wie etwa WMDA, EBMT oder DRST) maßgeblich beigetragen. Damit hat es auch ohne eigene klinische Erfahrung einen umfassenden Einblick in den Stand der Wissenschaft und der therapeutischen Praxis weltweit in diesem Bereich.

Das ZKRD begrüßt grundsätzlich eine rationale Auseinandersetzung der Gesellschaft, insbesondere der Kostenträger, mit den Optionen der modernen Medizin. Die Tatsache, dass innerhalb eines Monats bereits ein zweiter Vorbericht vorgelegt wurde, der hinsichtlich Fragestellung, Methodik und Auswahl der Informationsquellen mit erheblichen Problemen belastet ist, bereitet uns allerdings ernste Sorge, heute insbesondere im Hinblick auf die künftige Versorgung der diskutierten kleinen, akut lebensbedrohten Patientengruppe.

Dazu ist vor allem folgendes zu bemerken:

- In den vergangenen 10 Jahren wurden jedes Jahr lediglich für etwa 20-40 deutsche Patienten mit schweren aplastischen Anämien nach nicht verwandten Spendern gesucht. Das entsprach 0,2-0,5 Fälle pro 1 Million Einwohner oder, beispielsweise im Jahr 2005, gerade 2% aller durchgeführten Suchen nach nicht verwandten Spendern. Die Zahl der tatsächlich durchgeführten Transplantationen liegt dann noch deutlich niedriger. Diese extreme Seltenheit war dem IQWiG offenbar bewusst, da im Berichtsplan (Abschnitt 1, Seite 4) von einer Inzidenz von 2 pro Million und Jahr die Rede ist. Diese Zahl ist (gerundet) korrekt, schließt sie auch Patienten ein, die erfolgreich mit Immunsuppression behandelt werden oder einen verwandten Spender haben. Es ist doch einigermaßen verwunderlich, dass nach der größten Erkrankungsgruppe der Transplantationspatienten (akute Leukämien mit rund 50%) gleich eine der aller kleinsten ins Visier genommen wurde.
- Im Berichtsplan (Abschnitt 3.2, Seite 9) wurde vorgegeben, die „allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender“ mit der „immunsuppressiven Therapie“ zu vergleichen. Diese Fragestellung geht an der aktuellen klinischen Realität vorbei, da eine allogene Transplantation mit einem nicht-verwandten Spender nur für Patienten in Betracht gezogen wird, die auf Immunsuppression nicht oder nicht mehr ansprechen oder eventuell dafür gar nicht in Frage kommen.
- Angesichts der beiden vorgenannten Punkte ist es nicht weiter erstaunlich, dass zur Beantwortung der Frage keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten. Jedoch wird man auch bei Revision der Fragestellung nicht darum herumkommen, sich auf die Besonderheiten der Erkenntnisgewinnung bei den so genannten „Orphan Diseases“ einzulassen und indirektere Formen der Evidenz von vorne herein in die Analyse einzubeziehen. Deren Resultate sind kritisch zu würdigen und dort als Stand der Erkenntnis zu akzeptieren, wo schärfere Daten nicht vorhanden, insbesondere aber wo sie prinzipiell nicht zu erbringen sind.
- In diesem Zusammenhang muss nochmals auf die weitgehende Äquivalenz der Transplantation mit HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spendern und mit HLA-

Stellungnahme Herr Dr. Dr. Carlheinz Müller (ZKRD) (Fortsetzung)



identischen Geschwistern hingewiesen werden. Gerade bei der Therapie nicht-maligner Erkrankungen, wo es keinen das GvH-Risiko ausgleichenden GvL-Effekt gibt, hat sich die Einführung der molekularbiologischen HLA-Typisierung in die Auswahl nicht-verwandter Blutstammzellspender in diesem Sinne besonders positiv bemerkbar gemacht. Allerdings werden sich aufgrund der geringen Fallzahlen in retrospektiven Registeranalysen erst langsam überzeugende statistische Belege dafür zeigen.

- Die Formulierung des Fazits ist mit ähnlichen semantischen Problemen behaftet wie im Bericht zu den Leukämien, was Fehlinterpretationen in der Öffentlichkeit und eventuell auch im Adressatenkreis befürchten lässt (u. a. Verwechslung von fehlendem Wirkungsnachweis mit Belegen oder Indizien fehlender Wirkung). Insbesondere erscheint aber laut Satz 2 „Der Einsatz der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien ... derzeit nicht vertretbar“, und laut Satz 3 bezieht sich der Bericht auch auf Patienten „nach Versagen einer primären immunsuppressiven Therapie“. Es ist – auch nach aktueller höchstrichterlicher Rechtsprechung – absolut inakzeptabel, einer Patientengruppe ohne weitere langfristige Alternative die einzige verbliebene Therapieform mit belegbarem kurativem Potential vorzuenthalten, wenn auch nur „außerhalb kontrollierter klinischer Studien“.

Vermutlich könnte der Bericht am einfachsten in eine annähernd konsensfähige Form gebracht werden, indem an allen Stellen, insbesondere im Fazit, klargestellt wird, dass die Transplantation mit einem nicht-verwandten Spender für alle Patienten ohne aussichtsreiche therapeutische Alternative nicht in Frage gestellt wird. Dies müsste sich ausdrücklich auf alle Patienten beziehen, die keinen Familienspender haben und bei denen eine Immunsuppression primär oder sekundär versagt hat oder eventuell gar nicht in Frage kommt. Auf eine Diskussion der dann verbleibenden Aussage des Berichtes könnte vermutlich verzichtet werden.

Die vielen Ähnlichkeiten in den Defiziten der beiden kurz hintereinander zur Stammzelltransplantation vorgelegten Berichte zeigen unter anderem die Notwendigkeit, schon die Berichtspläne hinsichtlich Fragestellung und Methodik aktiv mit den Fachgruppen abzustimmen. Ganz unabhängig von Ergebnis und jedweder Interessenlage stellt sich in diesem Fall sogar die Frage, ob angesichts der Seltenheit der Erkrankung und der speziellen für die nicht-verwandte Transplantation in Frage kommenden Subgruppe der Patienten die Geldmittel nicht für andere Fragestellungen im Bereich der Stammzelltransplantation sinnvoller eingesetzt gewesen wären.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Carlheinz Müller', is positioned above the printed name.

Dr. Dr. Carlheinz Müller
Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer
für das
ZKRD – Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Dietger Niederwieser



European Group for Blood and Marrow Transplantation

Board Members

President
Dietger Niederwieser
(Leipzig)

Secretary
Per Ljungman
(Stockholm)

Treasurer
Harry Schouten
(Maastricht)

Nurses Group President
Monica Fliedner
(Bern)

**EBMT 2007 Congress
President**
Mauricette Michallet,
(Lyon)

Working Party Chairpersons

Acute Leukaemia
Vanderson Rocha
(Paris)

Aplastic Anaemia
Jakob Passweg
(Geneva)

Autoimmune Diseases
Riccardo Saccardi
(Florence)

Chronic Leukaemias
Theo de Witte
(Nijmegen)

Immunobiology
Alejandro Madrigal
(London)

Inborn Errors
Marina Cavazzana-Calvo
(Paris)

Infectious Diseases
Hermann Einsele
(Würzburg)

Late Effects
André Tichelli
(Basel)

Lymphoma
Anna Sureda
(Barcelona)

Paediatric Diseases
Giorgio Dini
(Genova)

Solid Tumours
Taner Demirer
(Ankara)

From:

Dietger Niederwieser, MD
President of the EBMT
EBMT Secretariat
Hospital Clinic
Villarroel 170
08036 Barcelona, Spain
Tel: +34-93-454-9543
Fax: +34-93-453-1263
Email: dietger@medizin.uni-leipzig.de

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Leipzig, 05. September 2006

Stellungnahme der EBMT (European Blood and Marrow Transplantation Group) zur Internet-Veröffentlichung des IQWiG- Vorberichtes „Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie (vorläufige Bewertung)“

Sehr geehrte Damen und Herren,

die EBMT (<http://www.ebmt.org/>) vertritt mehr als 3300 Ärzte, Pflegepersonal, Dokumentaristen und Wissenschaftler, die verteilt auf 59 Staaten innerhalb und außerhalb Europas sich in 550 Transplantationszentren mit Knochenmark- und Blutstammzelltransplantationen (SCT) befassen. Wichtige Aufgaben der EBMT sind u. a. die flächendeckende Registrierung von Transplantationen (22.000/jährlich), die Sammlung von Transplantationscharakteristika (250.000 SCT), Akkreditierung von Transplantationszentren (JACIE), Durchführung retrospektiver Analysen (derzeit mehr als 100) und klinischer prospektiver Studien (zur Zeit 17), Erstellung von Europa und weltweit gültigen Richtlinien und Konsensusdokumenten, Ausbildung von Ärzten, Schwestern und Dokumentaristen sowie die regelmäßige Erstellung von Indikationen für die SCT (zuletzt Ljungman, BMT 2006). Alleine im Jahr 2005 wurden 48 wissenschaftliche Publikationen in „peer reviewed journals“ publiziert.

Vielen Dank für die Erstellung dieses Vorberichtes mit dem Titel „Stammzelltransplantation bei erworbener (schwerer) aplastischer Anämie“. Nach Durchsicht der Literatur wird im Bericht festgestellt: „Es liegen keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer (sehr) schweren aplastischen Anämie vor“.

EBMT Registered Office: University Hospital Maastricht, P.O. Box 5800, 6202 AZ Maastricht, The Netherlands
Registration Number: 41166105 · VAT Number: 804217257

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Dietger Niederwieser (Fortsetzung)

Der Vorstand der EBMT hegt grobe Bedenken über diesen Bericht und lehnt diesen wegen schwerwiegender Fehler ab. Bereits der Titel des Vorberichtes entspricht nicht den Zielen der Untersuchung auf Seite 7. In diesem Bericht wird nicht die Stammzelltransplantation (SCT) bei erworbener schwerer aplastischer Anämie (SAA) untersucht, sondern höchstens der Stellenwert der unverwandten SCT im Vergleich zur Immunsuppression (IS). Somit wurde entweder das Thema verfehlt oder der Titel nicht adäquat gewählt. Auch die oben erwähnte Schlussfolgerung entspricht nicht den tatsächlichen Gegebenheiten, sondern sollte heißen „Es liegen keine Daten nach den vom IQWiG erstellten (Selektions-) Kriterien zum Nutzen der allogenen Fremdspender-SCT....vor“.

Da aber unter Fazit auf Seite 23 erklärt wird, dass nicht untersucht wurde, ob die allogene Fremdspender-SCT bei Patienten mit einer SAA und ohne Behandlungsalternative, also für Patienten ohne Familienspender, für die eine IS Therapie nicht in Frage kommt, mit einem Nutzen verbunden ist, wird überhaupt nur ein kleiner Teilaspekt untersucht. In Anbetracht der international klar definierten Indikationen zur unverwandten SCT bei SAA und der zahlreichen Publikationen zum Nutzen der unverwandten SCT bei SAA, fragt man sich, ob die Bearbeitung der Fragestellung von Seite 7 adäquat ist. Statements von europäischen Fachgesellschaften werden nur in Abschnitten zitiert und wesentliche Teile weggelassen. Auch Begriffe wie z. B. konservativ unterstützende Therapie sind im Fachbereich unbekannt (sollte supportive Therapie heißen) lassen Fragen über die Qualität dieses Gutachten aufkommen.

Zur Methodik:

Die im Bericht angewandte Selektion der zu diesem Thema publizierten Studien ist extrem problematisch. Wenn von 1931 identifizierten Publikationen und wenn Überlebenskurven von hunderten von Patienten vorliegen, keine einzige für die Nutzenbewertung relevante Publikation oder Daten vom IQWiG gefunden wurde, dann ist die Fragestellung (allogene SCT bei SAA!) falsch, nicht klinisch relevant oder es sind im Selektionsprozess wesentliche Fehler enthalten.

Randomisierte Vergleichsstudien sind wichtig, um Unterschiede zwischen zwei Behandlungsarmen zu entdecken, haben aber auch klare und allgemein bekannte Limitationen. Sie sind bei sehr seltenen Erkrankungen (klassisches Beispiel die SAA) und bei Erkrankungen mit nur einer wirklichen Therapieoption (z. B. unverwandte SCT bei fehlendem Ansprechen auf IS) aus logistischen und ethischen Gründen nicht durchführbar. Wie bereits im Bericht erwähnt, handelt es sich bei der SAA um eine sehr seltene Erkrankung mit extrem hoher Mortalität. Eine randomisierte Studie unverwandte SCT vs. IS nach erfolgter IS würde hier schon aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden können (Verweigerung der Ethikkommission), bzw. kein Patient würde sich in einem Arm randomisieren lassen, von dem man weiß, dass er ohnehin nicht anspricht und minimale Überlebenschancen aufweist.

Die Indikation zur unverwandten SCT wurde von verschiedenen nationalen und internationalen Fachgesellschaften (siehe zum Beispiel die „British Society of Hematology“[1] und von der EBMT[2]) klar und weitgehend ähnlich definiert. Die Therapieempfehlungen der EBMT beschränken sich nicht nur auf die im Bericht des IQWiG zitierten Indikationen, sondern gehen weiter und unterscheiden zwischen Erwachsenen und Kindern. Nicht nur in der Tabelle 1, sondern auch im Text der Publikation[2] wird die unverwandte Transplantation bei Erwachsenen angesprochen und als „Standard of care“ in rezidivierender und refraktärer SAA angeführt. Bei Kindern wird die unverwandte SCT als standard of care bei der SAA angegeben. Diese Passagen wurden nicht wiedergegeben (kein guter Stil).

Die Resultate der unverwandten SCT haben sich in den letzten Jahren nicht nur bei der SAA wesentlich verbessert. Die Differenz zwischen verwandter und unverwandter SCT ist deutlich geringer geworden. Bei gewissen Erkrankungen und mit speziellen Konditionierungen weist die unverwandte SCT sogar bessere Resultate als bei verwandter Hochrisiko-SCT auf. Dafür sind u. a. die besseren Typisierungsmöglichkeiten, Konditionierungen und die bessere Definition von Risikofaktoren verantwortlich. Während der letzten EBMT Jahrestagung in Hamburg wurden die letzten Resultate der SAA Patienten vorgestellt. Es handelt sich um insgesamt 289 Patienten, die eine unverwandte SCT wegen SAA erhielten und retrospektiv ausgewertet wurden. 140 Patienten wurden zwischen 1990 - 1998 und 249 Patienten zwischen 1998 - 2003 transplantiert. Obwohl die Patienten im

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Dietger Niederwieser (Fortsetzung)

letzteren Zeitraum fast 2 Monate später als die im früherem Zeitraum transplantiert wurden, waren das Gesamtüberleben in der Patientenkohorte nach 1998 ($57\pm 9\%$) deutlich besser als vor 1998 ($35\pm 8\%$; $p < 0.0001$). Ähnlich schauen die Ergebnisse von prospektiven Studien aus. Deegs Artikel in Blood 2006, der übrigens nicht im IQWiG-Bericht vorkommt, zeigt dass Überlebenschancen von 61% erreicht werden und somit die retrospektiven Studien bestätigen [3]. Ähnlich waren die Ergebnisse in einer Auswertung der EBMT von A. Bacigalupo an 19 Patienten mit einer 2-Jahre Überlebenschance von 79%.

Die Verbesserung der Ergebnisse hat auch zu einer höheren Frequenz der SCT von unverwandten Spendern in Europa geführt (siehe Abb.1). In den letzten 3 Jahren wurden in Europa mehr als 100 SCT/jährlich für SAA durchgeführt. Diese Aktivitäten zeigen einerseits die zunehmende Notwendigkeit der unverwandten SCT, aber auch die Limitation genügend Patienten für randomisierte Studien zu haben. Außerdem gibt es keine Alternative zur unverwandten SCT, insbesondere wenn die IS versagt hat.

Hingegen haben sich die Resultate nach IS nur unwesentlich verbessert. Die seit Jahren bekannten Ansprechraten von 70 - 80% haben sich nicht wesentlich verändert. Viele dieser Patienten (bis zu 40%) rezidivieren oder entwickeln eine sekundäre Erkrankung wie PNH, MDS oder AML[4-6]. Die Patienten weisen auch, obwohl sie in Remission oder Teilremission ihrer Erkrankung sind, weiterhin die typischen funktionellen Alterationen von SAA-Patienten auf. Viele der ansprechenden Patienten haben auch nur subnormale Blutwerte über Jahre und manchmal das ganze Leben lang.

Die unverwandte SCT ist in der klinischen Praxis keine alternative Therapie zur IS, sondern wird eingesetzt, wenn die IS nicht gewirkt hat. Patienten, die auf IS nicht angesprochen haben, haben eine noch schlechtere Prognose als im Bericht erwähnt und eigentlich keine kurative Option. Diese Patienten bedürfen einer ständigen supportiven Therapie, die durch die Alloimmunisierung auch nur einen sehr begrenzten Effekt aufweisen kann (meistens nur wenige Monate).

Weitere Kritikpunkte:

Den Autoren ist entgangen, dass zur Erstellung der Diagnose auch eine negative Zytogenetik erforderlich ist. Weiterhin gibt es auch schwangerschaftsassozierte, erworbene schwere aplastische Anämien (fehlen auf Seite 2).

Wir unterstützen und arbeiten an Phase III-Studien und wünschen uns, dass Phase III-Studien, wo immer diese möglich sind, in noch größer Zahl in Europa durchgeführt werden, obwohl intrinsische Probleme zur Durchführung akademischer klinischer Studien (z. B. Regularia, Europäische Direktiven), die insbesondere in Deutschland strenger gehandhabt werden als in anderen Ländern und erhebliche finanzielle Belastungen hervorrufen (Versicherungskosten 10x höher als in den restlichen europäischen Staaten), hemmen derzeit diese Pläne in einer nicht unwesentlichen Form. Bei der SAA sind diese gar nicht möglich. Es ist kein guter Stil, Empfehlungen der EBMT und auch Zitate von Publikationen oder Personen unvollständig zu verwenden.

Aus den oben genannten Gründen sind die Schlussfolgerungen in diesem Vorbericht nicht richtig und werden so abgelehnt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dietger Niederwieser
Präsident
für den Vorstand

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Dietger Niederwieser (Fortsetzung)

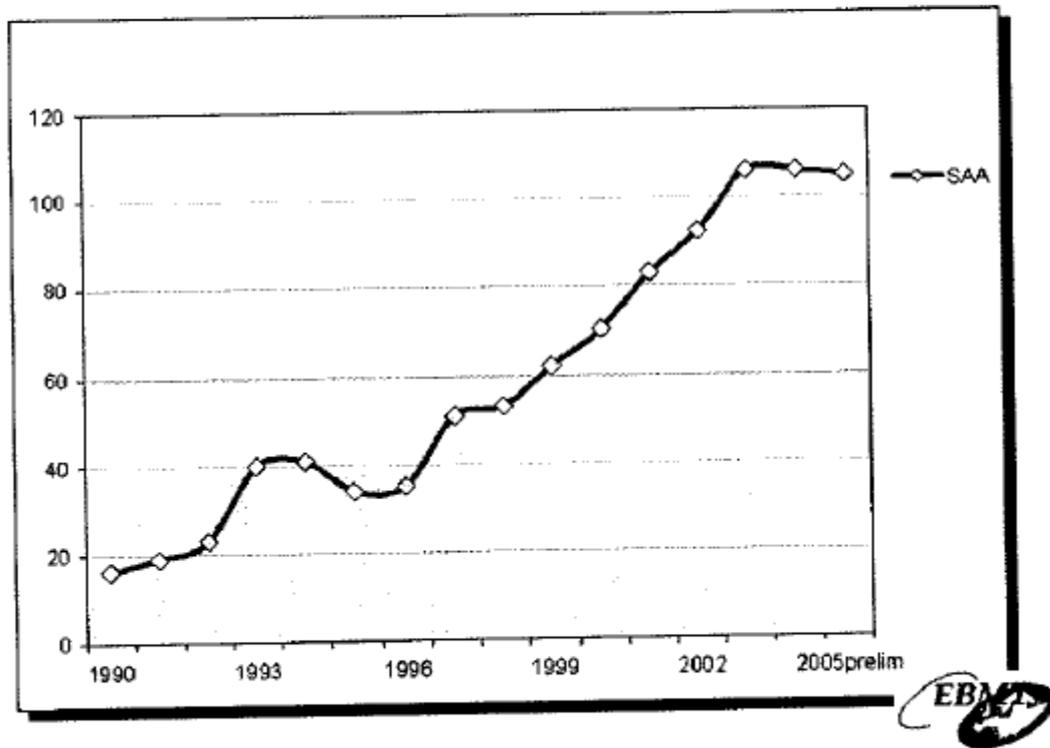
Reference List

1. Marsh JCW, Ball SE, Darbyshire P, Gordon-Smith EC, Keidan AJ, Martin A et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia. *Brit J Haematology* 2003; 123:782-801.
2. Ljungman P, Urbano Ispizua A, Cavazzani-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:439-449.
3. Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, Agarwal R, Harris RE, Feig SA et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood* 2006; 108(5):1485-1491.
4. Tichelli A, Gratwohl A, Würsch A, Nissen C, Speck B. Late hematological complications in sever aplastic anaemia. *Brit J Haematology* 1988; 69:413-418.
5. Schrezenmeier H, Martin P, Ragavashar A, Mc Cann S, Hows J, Gluckman E et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *Brit J Haematology* 1993; 85(2):371-377.
6. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *New Engl J Med* 1993; 329:1152-1157.

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Dietger Niederwieser (Fortsetzung)

Anhang 1

EBMT Activity survey 1990 – 2005: Unrelated HSCT for SAA



Stellungnahme Herr Prof. Dr. Jakob R. Passweg M.S.

Kommentar zu:

IQWiG. Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie. Vorbericht N05/03-B. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Juli 2006.

Sehr geehrter Herr Kollege Peinemann,

Das Fazit der Bewertung durch die IQWiG lautet:

"Es liegen keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer (sehr) schweren aplastischen Anämie vor. Der Einsatz der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten ausserhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar."

Wir können uns mit dieser Beurteilung nicht einverstanden erklären.

Die Fragestellung ist ja nicht ob die Fremdspendertransplantation anstelle der immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden soll oder nicht. Die allermeisten Patienten, die eine Fremdspendertransplantation für die schwere aplastische Anämie erhalten werden transplantiert, nachdem sie auf eine immunsuppressive Therapie nicht angesprochen haben. Deshalb gibt es auch keine vergleichenden Daten. Demzufolge handelt es sich auch um eine „ungünstige“ Patientenselektion, da es sich fast ausschliesslich um Zweitlinientherapien handelt.

Die Resultate der Fremdspendertransplantationen waren in der Vergangenheit eher ungünstig mit etwa 40% Langzeitüberleben (ref 1). Dies hat sich aber in letzter Zeit verbessert (ref 2). Die besseren Resultate seit ca. 1998 mit Langzeitüberleben in der Grössenordnung von 60% hat wahrscheinlich mit der verbesserten Typisierungsgüte zu tun.

Bei Kindern sind die Resultate noch besser, so dass sich pädiatrische Gruppen überlegen ob die Fremdspendertransplantation nicht früher im Verlauf der Krankheit durchgeführt werden soll, diese Überlegung insbesondere deshalb weil Kinder ja viel wahrscheinlicher die Langzeitkomplikationen nach Immunsuppression erleben werden.

Wir möchten Sie deshalb bitten im Fazit die Empfehlung der Fremdspendertransplantation nur im Rahmen von klinischen Studien durch eine Empfehlung als Zweitlinientherapie nach Versagen der immunsuppressiven Strategie zu ersetzen.

Mit bestem Dank

Prof. Jakob Passweg, Genf
SAAWP Chairman

Für die Working Party Severe Aplastic Anemia der European Group of Blood and Marrow Transplantation

1. Jakob R. Passweg, MD MS, Waleska S. Pérez, MPH, Mary Eapen, MD, MS, Bruce M. Camitta, MD, Eliane Gluckman, MD, FRCP, Wolfgang Hinterberger, MD, Jill M. Hows, MD, Judith C.W. Marsh, MD, Ricardo Pasquini, MD, Hubert Schrezenmeier, MD, Gerard Socié, MD, PhD, Mei-Jie Zhang, PhD, and Christopher Bredeson, MD, MSc. Bone Marrow Transplants from Mismatched Related and Unrelated Donors for Severe Aplastic Anemia Bone Marrow Transplant. 2006 Apr;37(7):641-9.

2. A Bacigalupo, F Locatelli, G Dini, J Marsh, G Socié, S Maury, A Locasciulli, S Cesaro, J Passweg. FLUDARABINE, CYCLOPHOSPHAMIDE AND ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN (ATG) FOR ALTERNATIVE DONOR TRANSPLANTS IN ACQUIRED APLASTIC ANEMIA (SAA): A REPORT FROM THE EBMT-SAA WORKING PARTY. Bone Marrow Transplant. 2005 Dec;36(11):947-50.

Stellungnahme Frau Renate Pfeifer

Stellungnahme der Patientenvertretung zum Vorbericht Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie

Auftrag N05/03-B

31.07.06

- 1. Die prognostisch unterschiedlichen Subgruppen der schweren aplastischen Anämie werden in der vorliegenden Bewertung nicht genügend berücksichtigt. Auch die besondere Situation erkrankter Kinder wird unzureichend betrachtet.**
- 2. Die methodische Vorgehensweise scheint bei dieser Fragestellung (wie auch schon bei der Stammzelltransplantation bei ALL und AML bei Erwachsenen) nicht angemessen.**
- 3. Dass von 278 potentiell relevanten Studien keine einzige zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann, wird angezweifelt.**
- 4. Wenn nach Auffassung des IQWiG die Studienlage zurzeit nicht hinreichend angemessen ist, sind nach der Verfahrensordnung auch Studien niedrigerer Evidenz bis hin zur Anhörung von Anwendungsexperten in die Bewertung einzubeziehen. Das sollte vom IQWiG geschehen und entsprechend dokumentiert werden.**
- 5. Von Anfang an war zu befürchten, dass der Prüfauftrag mit den vom IQWiG selbst gewählten Methoden nicht erfüllt werden kann, um einen Gesamtabwägungsprozess im Sinne der VerFO zu gewährleisten.**
- 6. Es handelt sich – wie auch bei den anderen Indikationen – um Einzelfallentscheidungen (individuell und risikoadaptiert), die in einer lebensbedrohlichen Situation getroffen werden müssen.**
- 7. Die Patienten müssen je nach ihrer Prognose und ihrem Krankheitsbild die Option einer solchen Stammzelltransplantation behalten.**
- 8. Die Durchführung einer Stammzelltransplantation ist enorm verbessert worden. Es gibt viele Patienten, die von dieser Therapieform profitiert haben und bei guter Lebensqualität geheilt sind.**
- 9. Eine Nutzenbewertung allein aufgrund - fehlender hochwertiger, vergleichender Studien wird den Versorgungsmöglichkeiten und –notwendigkeiten nicht gerecht.**
- 10. Die Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts zur Behandlung bei lebensbedrohenden Erkrankungen findet hier Anwendung.**

Renate Pfeifer

Patientenvertreterin in der Themengruppe „Stammzelltransplantation“ des Unterausschusses Methodenbewertung des gemeinsamen Bundesausschusses

Dr. F.J. Oldiges Mitglied des Kuratoriums

Stellungnahme Frau Claudia Rutt



JEDER EINZELNE ZÄHLT

DKMS Kressbach 1 · 72072 Tübingen

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

☑ Zentralis Tübingen

Kressbach 1
72072 Tübingen
Tel. 07071/943-0
Fax 07071/943-117

☐ Büro Köln

Schildwilerstr. 63-65
50933 Köln
Tel. 02 21/94 05/02-0
Fax 02 21/94 05/02-18

www.dkms.de

Ihr Zeichen	Ihre Nachricht vom	Datum	Name
		05.09.2006	Dr. Dr. Alexander Schmidt
			☎ 07071/943-180
			☎ 07071/943-117
			✉ schmidt@dkms.de

Stellungnahme zu:

IQWiG. Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie. Vorbericht N05/03-B. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Juli 2006

Die Stellungnahme beschränkt sich auf Anmerkungen zur Durchführung des Projekts insgesamt und zur projektspezifischen Methodik.

1. Es ist unverständlich, wieso dieser Vorbericht überhaupt angefertigt wurde. Angesichts der Tatsache, dass im Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) im Zeitraum von 1998 bis 2005 gerade einmal 46 Fremdspondertransplantationen bei erworbener SAA registriert sind (also im Schnitt weniger als 6 pro Jahr), stellen sich Fragen nach Sinn des Projekts, effizienter Ressourcenverwendung seitens G-BA und IQWiG und rechtlicher Zulässigkeit des gesamten Verfahrens. Es wurde von Prof. Sawicki bei der Anhörung zum Vorbericht N05/03-A am 29.08.06 in Köln eingeräumt, dass weder Dr. Hess, dem Vorsitzenden des G-BA, noch ihm selbst bei Auftragserteilung bzw. -annahme die extreme Seltenheit der Erkrankung und noch größere Seltenheit der Fremdspondertransplantation bei SAA bewusst gewesen sei und dass Dr. Hess verärgert gewesen sei, als er über die Seltenheit informiert wurde.

2. Der Hinweis auf Seite 21 des Vorberichts „Studiengruppen und Institutionen wurden per Anschreiben sowohl postalisch als auch per E-Mail um Antwort gebeten, ob sie Kenntnis von nicht publizierten Studien zum Thema des vorliegenden Berichts haben.“ entspricht nicht der Wahrheit. Einer der Unterzeichnenden (A.S.) wurde am 07.04.06

per E-Mail kontaktiert, wie auch in der Tabelle im Anhang C auf Seite 36 festgehalten wurde. Allerdings war der Inhalt der Mail deutlich anders als

DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige Gesellschaft mBH

Bankverbindungen: Deutsche Bank AG, Filiale Tübingen, Konto-Nr. 179 000 5 - BIC 2501 0310
Kreissparkasse Tübingen, Konto-Nr. 358 084 - BIC 2512 0310
Geschäftsadresse: Dipl. Kauffrau Claudia Rutt, Am Speich 1, 72072 Tübingen, Tel. 07141 943-117, Fax 07141 943-118, E-Mail: post@dkms.de

Stellungnahme Frau Claudia Rutt (Fortsetzung)



im Vorbericht in dem obigen Zitat beschrieben. Es wurden in der oben genannten Mail nämlich konkret vier Fragen gestellt: „Unternehmen Sie Studien zu diesem Thema? Falls ja: Sind diese Studien in Durchführung oder abgeschlossen? Falls in Durchführung: Sind vorläufige Ergebnisse verfügbar? Falls abgeschlossen: Wurde ein Manuskript eingereicht und/oder angenommen?“ Da die DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei keine entsprechenden Studien durchführt, antwortete der Adressat der E-Mail wahrheitsgemäß am selben Tag wie folgt: „Frage 1: nein Fragen 2-4: entfallen“. Der Empfang der E-Mail wurde am selben Tag bestätigt. Die E-Mail-Korrespondenz ist als Anlage beigefügt. Entscheidend ist, dass in der E-Mail des IQWiG etwas ganz anderes steht als im Vorbericht auf Seite 21 behauptet wird. Da der Tabelle im Anhang C nicht zu entnehmen ist, dass die zitierte Mail sich von den Mails, die an die übrigen Adressaten verschickt wurden, inhaltlich unterscheidet, und es nicht der Lebenswirklichkeit entspricht, dass individualisierte Mails versandt wurden, ist davon auszugehen, dass alle Adressaten nur gefragt wurden, ob sie selbst Studien durchführen. Es wurde also, anders als im Vorbericht behauptet, überhaupt nicht nach der „Kenntnis von nicht publizierten Studien zum Thema des vorliegenden Berichts“ gefragt, offenbar ein grober methodischer Fehler und ein Beweis für extrem schlampige Arbeitsweise bei der Erstellung des Vorberichts.

3. Beim Fazit wird völlig missachtet, dass Fremdspondertransplantation und Immunsuppression keine alternativen therapeutischen Ansätze darstellen, sondern in aller Regel sequenziell angewendet werden. Nur Spender ohne Familienspender, die aufgrund von Alter und Komorbidität grundsätzlich Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation sind und bei denen eine Immunsuppression nicht die gewünschte Wirkung gezeigt hat, sind Kandidaten für eine Fremdspondertransplantation. Nach dem ersten Satz des zweiten Abschnitts im Fazit auf Seite 23 werden im Vorbericht ausschließlich zwei Dinge untersucht: nämlich, „ob die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender als mögliche Behandlungsalternative zur immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer SAA als Primärtherapie und nach Versagen einer primären immunsuppressiven Therapie von Nutzen sein könnte“.

a) „als Primärtherapie“: Nach dem oben Gesagten spielt die Fremdspondertransplantation als zur Immunsuppression alternative Primärtherapie keine nennenswerte Rolle. Der Vorbericht hat sich also mit einer irrelevanten Frage befasst.

b) „nach Versagen einer primären immunsuppressiven Therapie“: Hier wird nicht berücksichtigt, dass die Prognose ohne allogene Transplantation zu diesem Zeitpunkt sehr schlecht ist [1]. Die im zweiten Satz des ersten Abschnitts des Fazits angemahnten „kontrollierten klinischen Studien“ sind also aus ethischen Gründen nicht durchführbar. Besonders auffällig ist auch der letzte Satz des Berichts: Es wird betont, dass die „Frage, ob die allogene Fremdsponder-“

Stellungnahme Frau Claudia Rutt (Fortsetzung)



Stammzelltransplantation bei Patienten mit einer SAA und *ohne* Behandlungsalternative, also für Patienten ohne Familienspender, für die eine immunsuppressive Therapie nicht in Frage kommt, mit einem Nutzen verbunden ist, ... durch diesen Bericht nicht untersucht" wurde. Wie sind aber Patienten zu werten, bei denen die Immunsuppressive Therapie keinen Erfolg gezeitigt hat? Für diese Patienten kommt eine weitere immunsuppressive Therapie offenbar nicht in Frage. Da es überhaupt nur ein Teil dieser Patienten Kandidaten für eine Fremdspendertransplantation sind, wird mit dem letzten Satz des Fazits eingestanden, dass die einzige relevante Situation, die hätte untersucht werden müssen, nicht Bestandteil des Berichts ist.

Insgesamt lässt sich festhalten: Der vom G-BA an das IQWiG gerichtete Auftrag ist wegen der extremen Seltenheit der SAA und der Tatsache, dass nur eine Subgruppe der entsprechend kleinen Patientenpopulation überhaupt für eine Fremdspendertransplantation in Frage kommt, unsinnig. Bei der Datensammlung wurde grob fehlerhaft vorgegangen, indem man andere Fragen gestellt hat als im Bericht vorgegeben. Der ganze Bericht und insbesondere das Fazit werden außerdem dadurch entstellt, dass der sequenzielle Charakter der SAA-Therapie nicht erfasst wurde.

Eine Überarbeitung des Vorberichts ist nicht möglich. Da das Projekt ohnehin unsinnig war, sollte es mit dem Zurückziehen des Vorberichts beendet werden.

Literatur:

[1] Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: Association between hematologic response and long-term outcome. JAMA 2003; 289: 1130-1135

Claudia Rutt
Geschäftsführerin der DKMS

Dr. Dr. Alexander Schmidt
Medizinischer Direktor der DKMS

Anlage: E-Mail-Korrespondenz

Stellungnahme Frau Claudia Rutt (Fortsetzung)

Schmidt, Alexander

Von:
Gesendet: Freitag, 7. April 2006 20:23
An: Schmidt, Alexander
Betreff: AW: Klinische Studien

Sehr geehrter Herr Dr. Schmidt,
herzlichen Dank für Ihre kurzfristige Antwort.

Mit freundlichen Grüßen

-----Ursprüngliche Nachricht-----
Von: Schmidt, Alexander [mailto:schmidt@dkms.de]
Gesendet: Freitag, 7. April 2006 14:05
Betreff: AW: Klinische Studien

anbei die Antworten auf Ihre Fragen:

Frage 1: nein
Fragen 2-4: entfallen

Mit freundlichen Grüßen,
Alexander Schmidt

Dr. Dr. Alexander Schmidt
Medizinischer Direktor
DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei
gemeinnützige Gesellschaft mbH
Kressbach 1
72072 Tübingen
Tel.: 07071/943-180
Fax: 07071/943-117
E-Mail: schmidt@dkms.de

!!! Besuchen Sie uns auf unserer Homepage www.dkms.de !!!

Nicht vergessen: Geben Sie uns Ihre Stimme im Rahmen der Krombacher Spenden Offensive.
Mehr dazu unter: www.dkms-spendenoffensive.de

Gesendet: Freitag, 7. April 2006 12:09
An: Schmidt, Alexander
Betreff: Klinische Studien

Klinische Studien zur "Transplantation von hämatologischen Stammzellen von unverwandten Spendern im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie für die Behandlung von Patienten mit erworbener (sehr) schwerer aplastischer Anämie"

Sehr geehrter Herr Dr. Schmidt,

das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) den Auftrag erhalten, den Nutzen und die medizinische Notwendigkeit der Transplantation von hämatologischen Stammzellen von unverwandten Spendern im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie für die Behandlung

1

Stellungnahme Frau Claudia Rutt (Fortsetzung)

von Patienten mit erworbener (sehr) schwerer aplastischer Anämie zu bewerten. Das IQWiG möchte die Untersuchung der von dieser Fragestellung betroffenen Verfahren auf einer möglichst vollständigen Datenbasis durchführen, um zu einer validen Bewertung zu kommen.

Wir sind sehr an dem Status Ihrer Studien oder Ihnen bekannten Arbeitsgruppen zum Thema interessiert und bitten Sie, uns Informationen zu folgenden Fragestellungen zur Verfügung zu stellen:

- Unternehmen Sie Studien zu diesem Thema?
- Falls ja: Sind diese Studien in Durchführung oder abgeschlossen?
- Falls in Durchführung: Sind vorläufige Ergebnisse verfügbar?
- Falls abgeschlossen: Wurde ein Manuskript eingereicht und/ oder angenommen?

Wir freuen uns auf Ihre Antwort und stehen für Rückfragen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Dillenburger Str. 27
51105 Köln
Telefon: 0221-35685-0
E-Mail:

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Michael Schleuning

IQWiG-Vorbericht N05/03-B vom 24.07.2006

"Stammzelltransplantation bei schwerer aplastischer Anämie"

Stellungnahme von Prof. Dr. med. M. Schleuning, Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

Die erworbene schwere aplastische Anämie ist eine sehr seltene Erkrankung (Inzidenz: 1-2/Mio Einwohner). Bei Vorhandensein eines passenden Geschwisterspenders wird bei Pat. bis zu 45 Jahren die allogene Transplantation als Therapie der Wahl angesehen. Bei Pat. die keinen passenden Familienspender haben (ca. 2/3 der Patienten) wird in der Regel primär eine immunsuppressive Therapie durchgeführt. Diese gilt jedoch wegen der Rezidivhäufigkeit und wegen einer hohen Inzidenz an sekundären klonalen Erkrankungen als nicht kurativ (vgl. Frickhofen et al., Blood 101: 1236-42, 2003). Eine allogene Transplantation vom Fremdspender wird derzeit regelhaft erst nach Versagen der immunsuppressiven Therapie durchgeführt. Dies erklärt warum in Deutschland auch nur ca 7 Patienten pro Jahr von unverwandten Spendern transplantiert werden (Quelle: www.drst.de).

Damit ergeben sich nicht nur erhebliche Zweifel an der ökonomischen Relevanz dieses an das IQWiG vergebenen Auftrags sondern es wird auch klar, dass die von IQWiG gewählte Methodik (ausschließliche Bewertung sog. prospektiv vergleichender Studien) nicht zum Erfolg führen kann. Jeder mit der Materie vertraute Fachmann hätte das Ergebnis der IQWiG Untersuchung, dass keine derartigen Studien zur vorgelegten Fragestellung existieren, spontan beantworten können.

Nimmt man auch Studien zur Kenntnis, die den IQWiG Kriterien nicht genügen, dann ergeben sich nach allogener nicht-verwandter Transplantation Überlebensraten von 39 – 100% nach 4 – 5 Jahren (Übersicht hierzu in Young et al, Blood, prepublished online June 15, 2006), wobei auch hier zu betonen ist, dass in praktisch allen Studien die Transplantation vom Fremdspender erst nach Versagen der immunsuppressiven Therapie durchgeführt wurde. In der abschliessenden Stellungnahme betont IQWiG, dass der Bericht nicht gilt für Patienten bei denen eine immunsuppressive Therapie nicht in Frage kommt - ohne jedoch näher zu definieren, wann eine derartige Therapie nicht in Frage kommt. Nach primären Versagen einer immunsuppressiven Therapie? Nach 1. 2. oder 3. Rezidiv nach einem oder mehreren Zyklen einer immunsuppressiven Therapie oder erst nach Auftreten einer klonalen Erkrankung? Somit stellt sich die Frage, ob die derzeit gängige Praxis eine allogene Transplantation vom Fremdspender

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Michael Schleuning (Fortsetzung)

erst nach Versagen der immunsuppressiven Therapie durchzuführen, überhaupt in Frage gestellt wird.

Trotzdem wäre natürlich eine prospektive vergleichende Studie, die eine primäre Transplantation vom nicht-verwandten Spender mit einer immunsuppressiven Therapie vergleicht höchst interessant und ethisch sicher auch vertretbar, da sich im Laufe der Zeit mit verbesserter Spenderauswahl auch die Ergebnisse der Transplantation vom nicht-verwandten Spender auch bei der schweren aplastischen Anämie kontinuierlich verbessert haben und zusätzlich einige Risikofaktoren, wie Intervall Diagnose-Transplantation oder Anzahl der stattgehabten Bluttransfusionen positiv beeinflusst würden. Das Problem einer derartigen Studie wäre aber wiederum die Seltenheit des Krankheitsbildes, was je nach zu erwartendem Unterschied im Therapieerfolg eine Rekrutierungszeit von mindestens 5 bis 10 Jahren erfordern würde, sowie eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Jahren. Mir Ergebnissen wäre somit nicht vor 2025 zu rechnen. Nachdem Therapiestudien nach AMG durchgeführt werden müssen ist eine derartige Studie schon allein aus finanziellen Gründen (z.B. 20 Jahre Monitoring) unmöglich als eine „investigator initiated study“ durchzuführen. Da es aber offenbar Kreise gibt, die ein so hohes Interesse an dieser Fragestellung haben, dass sie den gemeinsamen Bundesausschuss überzeugen konnten, IQWiG mit dieser Fragestellung zu beauftragen, schlage ich daher vor, dass eben diese Kreise eine derartige Studie initiieren und hierfür das Sponsoring übernehmen und die Kosten tragen.

Prof. Dr. Michael Schleuning

Stellungnahme Frau Dr. Nicole Schlottmann

	DEUTSCHE KRANKENHAUS GESELLSCHAFT
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki Dillenburgerstr. 27 51105 Köln	Bundesverband der Krankenhausträger in der Bundesrepublik Deutschland

Unser Zeichen	Telefon Durchwahl +49 (0) 30 3 98 01 -	Telefax +49 (0) 30 3 98 01 -	Datum
Dez. V	1510	3510	30.08.2006

Stellungnahme der Deutschen Krankenhaus Gesellschaft zum Vorbericht N05/03-B "Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie"

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, die relevante Literatur zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der erworbenen schweren aplastischen Anämie ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen im Hinblick auf Nutzen und Risiken methodisch zu bewerten. Hintergrund dieses Auftrages ist es, das der G-BA die Methode „Allogene Stammzelltransplantation mit unverwandtem Spender“ gemäß § 137c SGB V daraufhin überprüft, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse im Rahmen der Krankenhausbehandlung erforderlich ist. Der Bericht des IQWiG wird eine wichtige Grundlage für den Entscheidungsprozess im G-BA sein.

Obwohl der jetzt vorgelegte Vorbericht auf einer umfassenden Literaturrecherche beruht, wird er aus Sicht der DKG, wie nachfolgend erläutert, den Auftragserfordernissen leider nicht gerecht.

Bei der erworbenen schweren aplastischen Anämie (SAA) handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, die unbehandelt mit einer mittleren Lebenserwartung von weniger als 10 Monaten einhergeht¹. Nach Zahlen des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen wurde zwischen 1998 und 2003 insgesamt nur bei 66

¹ Sleijfer S, Lugtenburg PJ. Aplastic anaemia: a review. Neth J Med 2003; 61: 157-163.

Stellungnahme Frau Dr. Nicole Schlottmann (Fortsetzung)

Patienten eine allogene Stammzelltransplantation mit unverwandtem Spender in deutschen Krankenhäusern durchgeführt. Diese geringe Anzahl ist einerseits Ausdruck der Seltenheit der Erkrankung, andererseits auch bedingt durch die zurückhaltende Indikationsstellung für diese Therapieform. So wird die Erkrankung in der Regel primär medikamentös, immunsuppressiv (IST) oder mittels Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender behandelt und die Therapie mit einer Transplantation von unverwandtem Spender erst als Sekundär oder Tertiär-Therapie empfohlen². Auf diesen Sachverhalt wird auch in den vorab vom G-BA eingeholten Stellungnahmen der Universitätskliniken München und Leipzig hingewiesen, deren Berücksichtigung im Bewertungsverfahren Bestandteil des Institutsauftrages ist.

Umso mehr erstaunt das vom Institut gezogene Bewertungsfazit, wonach „keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie vorliegen“ würden. Dieses Fazit fußt im Wesentlichen auf einem methodisch bedingten Ausschluss von 115 Publikationen, die das geforderte Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention: Immunsuppressive Therapie) nicht erfüllt haben. Die Forderung nach Vergleichsstudien wird jedoch weder der Schwere und Seltenheit der Erkrankung gerecht, noch berücksichtigt sie die medizinische Behandlungsrealität in Bezug auf den Einsatz der Stammzelltransplantation. Die dem Berichtsfazit nachfolgenden Erläuterungen, dass die Bewertung sich nicht auf Patienten nach Versagen der IST, bzw. ohne Behandlungsalternative bezieht, wird in der medizinischen Fachöffentlichkeit auf Verwunderung stoßen, da gerade durch das Versagen der IST die Indikation für die Fremdspendertransplantation im Wesentlichen beschrieben wird. Im Vorbericht des IQWiG werden somit Anwendungsformen der SZT untersucht, die im Rahmen der Behandlung einer SAA eher nicht vorkommen. Nicht nur von Seiten der DKG wurde bereits vor Veröffentlichung des Vorberichts auf diese Problematik hingewiesen.

Der beeindruckende Therapiefortschritt bei der SAA beruht auf einer kontinuierlichen klinischen Forschung, häufig mittels aufeinander aufbauenden Therapieoptimierungsstudien. Auch der in den letzten Jahren mit erheblichen Aufwand betriebene Aufbau von Registern hat einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf den zunehmenden Erkenntnisgewinn gehabt. Kontrollierte Vergleichsstudien existieren zum Vergleich verschiedener immunsuppressiver Therapien und zur Transplantation mit verwandten Spendern. Vergleichsstudien zu fordern, die eine „first line“ Therapie (IST) mit einer „second line“ Therapie (Fremdspender-SZT) vergleichen ist aus unserer Sicht fragwürdig.

Angesichts dieses Vorberichtes, stellt sich auf Seiten der DKG erneut die Frage, inwiefern die Methoden des Institutes geeignet sind, medizinische Verfahren sachgerecht zu bewerten. Dies gilt beispielsweise umso mehr für Methoden, die nur schwer in kontrollierten Vergleichsstudien untersucht werden können. Auch verwundert es, dass angesichts der Seltenheit der Erkrankung und des schwerwiegenden Verlaufes, nicht die vom Institut festgelegten Grundsätze zur Ergebnissicherheit von Fallbeobachtungen bei Erkrankungen, die ohne Intervention nach kurzer Zeit sicher zum Tod führen (Kapitel 2.2. IQWiG-Methoden Vers. 1), berücksichtigt wurden.

² Sleijfer S, Lugtenburg PJ. Aplastic anaemia: a review. *Neth J Med* 2003; 61: 157-163.

Stellungnahme Frau Dr. Nicole Schlottmann (Fortsetzung)

Zusammenfassend müssen wir bedauerlicherweise feststellen, dass der vorliegende Vorbericht für die weiteren Beratungen und die Entscheidungsfindung im G-BA, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist, wenig geeignet ist.

Im Übrigen möchten wir auf weitere Hinweise aus den Stellungnahmen der die DKG im G-BA begleitenden Experten verweisen.

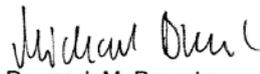
Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer
In Vertretung



Dr. med. N. Schlottmann
Geschäftsführerin
Dezernat Medizin

Im Auftrag



Dr. med. M. Brenske
Stellvertretender Geschäftsführer
Dezernat Medizin



Dr. med. K. Schorn
Referent
Dezernat Medizin

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO)

Stellungnahme des Arbeitskreises Nicht-maligne Hämatologie der DGHO / Deutsche Aplastische Anämie –Studiengruppe zum Vorbericht "Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie" des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (N05/03-B)

In dem Bericht beschäftigt sich das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Indikation und dem Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzell-transplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie (IS) bei Patienten mit einer erworbenen (sehr) schweren aplastischen Anämie (AA). Der Bericht kommt zu dem Fazit: "Der Einsatz der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar". Dieses Fazit basiert auf einer Literaturrecherche, welche von initial 2.373 Treffern insgesamt 278 Publikationen für ein Screening auswählte. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass keine der Studien die Einschlusskriterien erfüllt. Dies ist ein sehr formalistisches Vorgehen. Aufgrund der Einschlusskriterien werden Arbeiten negiert, welche von den auf dem Gebiet der AA weltweit führenden Institutionen und Experten in hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert wurden und wesentliche Grundlage für die aktuelle Durchführung dieses Transplantationsverfahrens sind.

Wenn die Autoren nach einem formalistischen Selektionsprozess für ein Therapieverfahren, welches regelmäßig klinisch praktiziert wird und zu dem es in einer initialen Literatursuche mehr als 2000 Treffer gab, am Ende keine einzige Studie für die Nutzenbewertung heranziehen, stellt sich die Frage, ob – wie dies von den Autoren interpretiert wird – keine relevanten Informationen vorliegen oder ob nicht vielmehr die Fragestellung grundsätzlich falsch gestellt ist und der Selektionsprozess relevante Literatur ausgeschlossen hat!

Im Folgenden nehmen wir zunächst Stellung zur projektspezifischen Methodik, welche in ihrer Fragestellung die Therapieentscheidungen bei der „Orphan disease“ Aplastische Anämie in keiner Weise adäquat berücksichtigt. Wir verweisen auf die frühere Stellungnahme des Erstunterzeichnenden zum Berichtsplan (28.04.2006) und dürfen diese mit Zusatzinformationen und Angabe weiterer spezifischer Literaturquellen ergänzen, welche im Vorbericht nicht angemessen berücksichtigt wurden:

Unverwandte Transplantation bei Aplastischer Anämie: Eine extrem seltene Therapiemodalität

Es ist unstrittig, dass die AA eine sehr seltene Erkrankung ist. Von den Autoren des IQWiG-Berichtes wird in der Einleitung völlig korrekt dargestellt, dass die Inzidenz in Europa bei etwa zwei Neuerkrankungen pro 1 Million Menschen und Jahr liegt. Die Mehrzahl der Patienten wird mit immunsuppressiver Kombinationstherapie oder HLA-identer Geschwisterspendertransplantation behandelt. Lediglich ein Teil der Patienten kommt für eine unverwandte Transplantation in Frage. Diese Einschränkung der eligiblen Patienten ergibt sich aufgrund verschiedener Faktoren: Die Ergebnisse der unverwandten Transplantation sind stark vom Alter, vom „Performance Score“ und der Genauigkeit der Übereinstimmung der HLA-Merkmale mit dem potentiellen unverwandten Spender abhängig. Daher werden in der Regel nur jüngere Patienten in gutem klinischen Zustand ohne schwerwiegende Komorbidität, die über keinen geeigneten Familienspender verfügen, von einem HLA-A-, -B und -DRB1-identen unverwandten Spender transplantiert. Da somit nur Patienten mit sehr spezifischen Voraussetzungen für eine unverwandte Transplantation bei schwerer aplastischer Anämie in Betracht kommen, betrachten wir im Sinne der Fragestellung nur eine sehr kleine Subgruppe einer ohnehin sehr seltenen Erkrankung.

Dies spiegelt sich in den Transplantationszahlen in Deutschland bzw. in Europa wider: Die von der „European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)“ und dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) jährlich durchgeführte Erhebung der Transplantationsaktivität gibt einen verlässlichen Überblick: In Deutschland sind im Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) im Zeitraum 1998 bis 2005 insgesamt 46 Transplantationen bei erworbener aplastischer Anämie von unverwandten Spendern registriert. Die EBMT berichtet für das Jahr 2003 insgesamt 367 allogene Stammzelltransplantationen bei AA und Fanconi-Anämie und für das Jahr 2004 insgesamt 334 Transplantationen bei AA.^{1,2} Im Jahre 2003 wurden davon 261 Transplantationen von Familienspendern und 106 (28,9 %) von unverwandten Spendern durchgeführt.¹ Im Jahre 2004 wurden 106 (31,7%) der Transplantationen von unverwandten Spendern durchgeführt.² (Bei der Publikation zum Jahr 2003 ist zu berücksichtigen, dass in den

Stellungnahme Deutsche AA-Studiengruppe zum IQWiG-Vorbericht erworbene aplastische Anämie N05/03-B
Stand: 17.08.2006

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO) (Fortsetzung)

Seite 2 von 5

zitierten Zahlenangaben erworbene aplastische Anämie und kongenitale aplastische Anämie [vor allem Fanconi-Anämie] zusammengefasst sind. Die absoluten Zahlen für die erworbene schwere aplastische Anämie, um welche es in dem IQWiG-Vorbericht geht, sind daher noch niedriger.) Aus diesen Zahlen kann eine jährliche Frequenz unverwandter Transplantationen bei aplastischer Anämie in der Größenordnung von weniger als einer Transplantation pro 5 Millionen Menschen und Jahr ermittelt werden. Dies bedeutet, dass eine extrem seltene Situation vorliegt. Allein schon Fallzahlüberlegungen setzen der vergleichenden Untersuchung von Therapien in dieser Indikation deutliche Grenzen.

Unverwandte Transplantationen bei aplastischer Anämie: Deutlich verbesserte Therapieergebnisse

Wie in unserem Kommentar zum Berichtsplan vom 28.04.06 – basiert auf einer Analyse der Daten der EBMT-Arbeitsgruppe Aplastische Anämie - schon festgestellt wurde, haben sich die Ergebnisse der unverwandten Transplantation bei aplastischer Anämie deutlich verbessert. Beim Vergleich verschiedener Zeitabschnitte zeigt sich, dass die Verbesserung beim Gesamtüberleben nach unverwandter Transplantation die im Laufe der Zeit ebenfalls eingetretenen Verbesserungen des Überlebens nach immunsuppressiver Therapie bzw. HLA-identer Geschwistertransplantation übertrifft. Die Differenz in der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit zwischen HLA-identischer Geschwistertransplantation und unverwandter Transplantation hat sich entsprechend im Laufe der Zeit immer weiter verringert. Die Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit hat verschiedene Ursachen: Gezieltere Auswahl der Patienten für das Verfahren der unverwandten Transplantation, Verbesserung der Spenderauswahl durch hochauflösende HLA-Typisierung, modifizierte Konditionierungsschemata für die unverwandte Transplantation sind dabei wesentliche Aspekte. In einer retrospektiven Analyse der Daten der EBMT Working Party "Aplastic Anaemia", welche im Rahmen des "Chairman Report" auf der Jahrestagung der EBMT im März 2006 in Hamburg vorgestellt wurde, erfolgte eine Analyse des Überlebens von Patienten mit erworbener aplastischer Anämie nach unverwandter Transplantation in den Zeitabschnitten 1990 bis 1998 (n = 140) und 1998 bis 2003 (n = 249). Das mediane Alter in der seit 1998 transplantierten Kohorte betrug 17,2 Jahre. Das mittlere Intervall zwischen Diagnose der aplastischen Anämie und der unverwandten Transplantation betrug 14,9 Monate. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der seit 1998 transplantierten Patienten betrug 57 % nach 3 Jahren. In einer multivariaten Analyse war die Transplantationsperiode (Transplantation seit 1998), das Alter des Patienten, die immunenetische Übereinstimmung mit dem Spender und das Intervall zwischen Diagnose und Transplantation ein signifikanter prognostischer Faktor. Weitere Details zu dieser Studie sind als Anlage 1 beigefügt. (Quelle: Professor Dr. Jakob Passweg, Genf, als Chairman für die EBMT WP AA). (Diese Auswertung stellt eine Aktualisierung der Daten dar, welche wir in Anlage zur Stellungnahme vom 28.04.06 vorgelegt hatten).

Aufgrund der Verbesserung der Ergebnisse unverwandter Transplantation beziehen wir uns im folgenden nur auf neuere Literatur, da frühere Arbeiten aufgrund der oben dargestellten Entwicklung in keiner Weise mehr den heutigen Stand des Therapieverfahrens "unverwandte Stammzelltransplantation bei aplastischer Anämie" darstellen können. In den letzten 12 Jahren gibt es jedoch relevante Literaturstellen, welche uns – im Gegensatz zur Entscheidung der Autoren des Vorberichtes – sehr wohl geeignet erscheinen, eine Aussage zu den Therapieergebnissen bei unverwandter Transplantation zu machen.

In Tabelle 1 (siehe Anlage) sind einige Studien zur unverwandten Transplantation bei AA zusammengefasst.³⁻¹⁵ Nachfolgend wollen wir einige der publizierten Studien ausführlicher aufgreifen:

Die Studie von Deeg et al.³ und die Studie von Bacigalupo et al.⁴ berichten über Patienten, welche nicht bzw. nicht dauerhaft auf IS angesprochen hatten. In der Studie von Deeg et al. überlebten 61 % (38/62) der Patienten, welche von einem HLA-identen Spender transplantiert wurden.³ Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit war besser bei jüngeren Patienten (≤ 20 Jahre), Patienten mit einer Ganzkörperbestrahlungsdosis von 2 Gy und Patienten mit einem kürzeren Intervall zwischen Diagnose und Transplantation (< 1 Jahr).

In der Studie der EBMT WP AA betrug bei 38 SAA Patienten die Überlebenswahrscheinlichkeit 2 Jahre nach Transplantation 73%. Es gab einen Trend zu einer höher Überlebenswahrscheinlichkeit bei jüngeren Patienten (≤ 14 Jahre)(84% vs. 61%) und früheren Transplantation (< 590 Tage nach Diagnose) (85% vs. 61%).⁴

Auf Anfrage stellte uns A.Bacigalupo ein bisher nicht publiziertes Update aus der EBMT WP AA-Studie zur Verfügung: 19 Patienten mit einem medianen Alter von 31 Jahren und einem Intervall von 18

Stellungnahme Arbeitskreis nicht-maligne Hämatologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie / Deutsche AA-Studiengruppe zum IQWiG-Vorbericht erworbene aplastische Anämie N05/03-B

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO) (Fortsetzung)

Seite 3 von 5

Monaten zwischen Diagnose und Transplantation wurden mit einem Regime aus Fludarabin, niedrig-dosiert Cyclophosphamid, ATG und 2 Gy Ganzkörperbestrahlung konditioniert. Diese Gruppe hatte eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 79% (siehe Anlage). Die Studie von Kojima et al. zeigt bei 154 unverwandten Patienten eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 56%. Multivariate Analyse ergab, dass folgende Merkmale ungünstige prognostische Parameter darstellen: Transplantation mehr als 3 Jahre nach Diagnose, Alter über 20 Jahre, HLA-Klasse I-Mismatch und Konditionierungsregime ohne ATG.

In der retrospektiven Auswertung von Daten des "Center for International Blood and Marrow Transplant Research" (CIBMTR) von Passweg et al. betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 181 Patienten fünf Jahre nach Transplantation 39%¹⁷. Dabei hatten 94 % der Patienten eine ATG-basierte IS erhalten. Bei dieser Studie ist zu berücksichtigen, dass der Erhebungszeitraum bis in das Jahr 1988 zurückgeht und "HLA-match" lediglich auf niedrigauflösender HLA-A, -B und -DR-Typisierung beruhte und nur für 25 % der als "Match" eingestufteten Spender/Empfänger-Paare hochauflösende HLA-Typisierungen zur Verfügung standen. Auch diese Studie bestätigte, dass Alter und "Performance Score" signifikante Covariaten für das Gesamtüberleben nach Transplantation von einem alternativen Spender sind (d. h. Spender, der kein HLA-identer Familienspender ist).¹⁷

Die in Tabelle 1 aufgelisteten Studien zeigen insgesamt eine gute Übereinstimmung in den Therapieergebnissen und den prognostischen Faktoren. Übereinstimmend kann festgestellt werden, dass die unverwandte Transplantation bei SAA eine kurative Option darstellt. In der Mehrzahl dieser Studien zeigen die Überlebenskurven ein Plateau oder nahezu ein Plateau. Ebenfalls ergibt sich aus diesen Studien, dass in der großen Mehrzahl der Fälle die unverwandte Transplantation nicht primär durchgeführt wurde, sondern erst nach Versagen einer Immunsuppression. Entsprechend lag das mediane Intervall zwischen Diagnose und unverwandter Transplantation bei fast allen in Tabelle 1 dargestellten Studien über einem Jahr.

Stagnation der Ergebnisse immunsuppressiver Therapieverfahren. Problematische Langzeitergebnisse.

Für Patienten, bei denen keine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation besteht, ist die IS mit Antithymozytenglobulin, Ciclosporin A und Corticosteroiden die Therapie der Wahl.^{18,20} In verschiedenen Studien wurde versucht, diese Therapie durch Kombination mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren weiter zu verbessern oder mit anderen Immunsuppressiva oder Wachstumsfaktoren zumindest äquivalente Ergebnisse zu erreichen.²¹⁻²⁸ Diese Ansätze haben jedoch nicht zur Verbesserung von Ansprechrate oder Überleben geführt. Die immunsuppressiven Alternativen mit Ciclosporin-A-Monotherapie²⁶, Ciclosporin-G-CSF-Kombination²³ oder Hochdosis-Cyclophosphamid-Therapie^{24,25} waren der IS mit ATG, Ciclosporin und Corticosteroiden unterlegen bzw. mit hoher Toxizität assoziiert (Cyclophosphamid^{24,25}). Verschiedene Studien bestätigten, dass mit der ATG-/Ciclosporin-/Corticosteroid-Therapie eine Ansprechrate von mindestens 70 % - 80 % erreicht wird.^{19-20,26,29,30} Allerdings bedeutet Remission in vielen Fällen keine dauerhafte Heilung, da bis zu 40% der Patienten im Langzeitverlauf nach Therapie ein Rezidiv erleiden bzw. in sekundäre klonale Erkrankungen (PNH, MDS, AML) übergehen.^{18,31,32} Außerdem persistieren bei vielen ansprechenden Patienten über lange Zeit subnormale Blutbildwerte. Die therapieassoziierte Mortalität der IS ist deutlich niedriger als diejenige bei allogener Stammzelltransplantation. Die Instabilität der Langzeitergebnisse aufgrund der geschilderten inkompletten Remissionen, Rezidive und Sekundärerkrankungen führt jedoch im Langzeitverlauf zu vergleichbaren Überlebensdaten wie nach Transplantation.

Immunsuppression und unverwandte Transplantation: In der Regel keine alternativen sondern sequentielle Therapieverfahren.

Immunsuppressive Therapie und unverwandte Transplantation sind unterschiedliche Therapiestrategien. Therapieassoziierte Risiken, therapieassoziierte Mortalität und Erfolgchancen sowie insbesondere auch die patientenseitigen Risikofaktoren sind unterschiedlich. Letzteres führt dazu, dass man ältere Patienten und Patienten mit eingeschränktem "Performance Score" (z. B. wegen

Stellungnahme Arbeitskreis nicht-maligne Hämatologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie / Deutsche AA-Studiengruppe zum IQWiG-Vorbericht erworbene aplastische Anämie N05/03-B

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO) (Fortsetzung)

Seite 4 von 5

signifikanter Komorbidität; bereits eingetretenen Komplikationen der aplastischen Anämie wie schwere bakterielle Infektionen oder Pilzinfektionen) oder – in neuerer Zeit – auch Patienten ohne einen passenden unverwandten Spender (basierend auf hochauflösender HLA-A-, B-, und DRB1-Typisierung) für eine unverwandte Transplantation gar nicht in Betracht zieht.

Darüber hinaus zeigt Tabelle 1, dass bei Patienten, welche aufgrund von Alter und klinischem Status für eine allogene Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen, jedoch nicht über einen HLA-identen Familienspender verfügen, in der Mehrzahl der Fälle zunächst eine IS durchgeführt wurde. Aufgrund der oben dargestellten hohen Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf IS bei gleichzeitig geringer therapieassoziierter Mortalität der IS ist dieses Vorgehen gerechtfertigt. An dieser Stelle ist der Berichtsplan zu der Fragestellung konzeptionell grundsätzlich falsch aufgebaut: Eine klinische Therapieentscheidung, welche eine Entscheidung über die *Therapiesequenz* in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die vorangegangene Therapie ist, wird im Berichtsplan in eine dichotomische Entscheidungssituation unmittelbar bei Primärtherapie gezwängt, obwohl sich in der Primärtherapie die Frage einer Therapieentscheidung „unverwandte Transplantation versus IS“ meist nicht stellt.

Die Betrachtungsweise der Therapiesequenz ist von Bedeutung! Patienten mit fehlendem Ansprechen auf die immunsuppressive Standardtherapie haben eine sehr schlechte Prognose.^{31,33} Die Wahrscheinlichkeit, dass sich bei Patienten ohne Ansprechen auf IS im weiteren Krankheitsverlauf noch eine Besserung im Sinne einer Spontanremission einstellt, ist äußerst gering.^{31,33} Dies wird auch von den Autoren des Vorberichtes eingeräumt (siehe Seite 1 im Unterkapitel "Epidemiologie und Symptomatik der erworbenen [sehr] schweren aplastischen Anämie". Der von den Autoren des Berichtsplanes bzw. des Vorberichtes geforderte Vergleich der Wirksamkeit von IS und unverwandter Transplantation ist daher nicht sinnvoll, da sich die IS für viele Patienten, welche einer unverwandten Transplantation zugeführt werden, bereits als unwirksam herausgestellt hat und somit als Vergleichsoption gar nicht mehr zur Verfügung steht. Die verfügbare Literatur (siehe Tabelle 1, siehe Literatur im Anhang) zeigt eindeutig, dass die unverwandte Transplantation bei SAA ein kuratives Potential besitzt. Die einzige sonstige Therapie-Alternative für Patienten ohne Ansprechen auf Standard-IS ist eine langfristige supportive Therapie. Dies bedeutet für die Patienten in der Regel eine engmaschige Transfusionsbedürftigkeit, das Fortbestehen Zytopenie-bedingter Symptome und Zytopenie-bedingter Komplikationen und ist mit entsprechend eingeschränkter Lebensqualität und Gefährdung verbunden. Bei der langfristigen supportiven Therapie dürfen auch die kumulativen Therapiekosten nicht außer acht gelassen werden. Im Langzeitverlauf droht der Übergang in eine symptomatische PNH, sekundäres MDS oder sekundäre AML, welche eine sehr schlechte Prognose aufweisen. Entsprechend zeigt die Überlebenskurve von Non-Respondern auf IS, welche nicht einer kurativen Transplantation zugeführt werden, einen kontinuierlichen Abfall.^{31,33} Im Vergleich hierzu stellt die unverwandte Transplantation bei einer substantiellen Gruppe von Patienten mit SAA, welche ansonsten eine schlechte Prognose aufweisen, eine kurative Option dar.

Formale Aspekte der Datenerhebung des IQWiG: Bewertung unverwandter Transplantation bei aplastischer Anämie erfordert Berücksichtigung nicht-randomisierter Studien

Im Berichtsplan N05-03-B vom 23.12.2005 sind in Abschnitt 3.4 relevante Studientypen aufgeführt. Es handelt sich dabei in drei der vier Unterpunkte ausschließlich um prospektiv geplante Studien. Zusätzlich sollten retrospektive Studien berücksichtigt werden, allerdings nur soweit eine Kontrollgruppe vorliegt und die Patienten konsekutiv aufgenommen wurden. Im Vorbericht sind nun in Abschnitt 4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan aufgeführt. Vor allem die im zweiten Aufzählungspunkt genannte Änderung ist relevant: „Studien sollten akzeptiert werden, auch wenn die Patienten nicht konsekutiv aufgenommen, nicht zeitlich parallel verglichen sowie im Matched-pair Verfahren (...) zugeordnet wurden.“ (Vorbericht S.18).

Allerdings erfolgte nach unserer Kenntnis die Anfrage an internationale Experten/Studiengruppen auf der Basis des Berichtsplanes in der Fassung 1.0 vom 23.12.05, welcher diese relevanten Änderungen nicht enthielt. Internationale Studiengruppen, u.a. die EBMT AA WP, könnten aufgrund der Änderungen gemäß Abschnitt 4.5 des Berichtsplanes Daten liefern. – Allerdings müssen dann die Anfragen an die Studiengruppen / Experten entsprechend formuliert sein. Negativ-Antworten der angefragten Personen/Studiengruppen dürfen nicht übertragen werden auf Studientypen, welche nach dem ursprünglichen Stand des Berichtsplanes gar nicht akzeptiert waren.

Unseres Erachtens hätten die in Abschnitt 4.5 des Vorberichtes dargelegten Änderungen zunächst in einer modifizierten Fassung des Berichtsplanes vorgelegt werden müssen und auf dieser Basis wäre eine neue Datenerhebung bzw. –Bewertung erforderlich gewesen.

Stellungnahme Arbeitskreis nicht-maligne Hämatologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie / Deutsche AA-Studiengruppe zum IQWiG-Vorbericht erworbene aplastische Anämie N05/03-B

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO) (Fortsetzung)

Seite 5 von 5

Diskussion des „Fazit“ im IQWiG-Vorbericht und Internationale Therapieempfehlungen zur Aplastischen Anämie: Unverwandte Transplantationen sind mehrheitlich mangels Alternativen Therapie der Wahl und können nicht Gegenstand prospektiv randomisierter Prüfung sein.

Ein direkter Vergleich im Sinne einer prospektiven randomisierten Studie, wie ihn die Autoren des IQWiG-Berichtsplanes bzw. des IQWiG-Vorberichtes fordern, ist nur dann sinnvoll – und nach unserer Überzeugung auch nur dann ethisch erlaubt –, wenn die Patienten bei Primärdiagnose der Erkrankung in der Regel für beide Optionen in Betracht kommen und die transplantationsassoziierten Risiken und die Erfolgsaussichten aufgrund der prognostischen Parameter des individuellen Falls nicht bereits *a priori* so verschieden sind, dass eine freie Auswahl zwischen den Therapieoptionen gar nicht mehr möglich ist. In der Primärtherapie der SAA sind aber genau diese Voraussetzungen nicht erfüllt.

Der IQWiG-Bericht stellt im Schlusssatz (S.23) fest: „Die darüber hinaus gehende Frage, ob die allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit einer SAA und *ohne* Behandlungsalternative, also für Patienten ohne Familienspender, für die eine immunsuppressive Therapie nicht in Frage kommt, mit einem Nutzen verbunden ist, wurde in diesem Bericht nicht untersucht.“ Patienten, welche auf IS nicht angesprochen haben und nicht über einen HLA-identen Familienspender verfügen, haben *keine Behandlungsalternative* außer supportiver Therapie. Somit sollte in konsequenter Umsetzung des Schlusssatzes auch diese Patientengruppe vom Geltungsbereich des Berichtes ausgenommen werden. Im Widerspruch hierzu wird allerdings im letzten Satz des ersten Absatzes im „Fazit“ festgestellt, dass auch für Patienten „mit einem Versagen einer primären Immunsuppressiven Therapie“ die unverwandte Transplantation keinen Nutzen hat. Wer so argumentiert, steht in der Beweispflicht, welche *Behandlungsalternative* denn für junge Patienten ohne Familienspender bei Versagen der Immunsuppression die bessere Option im Vergleich zu einer unverwandten Transplantation darstellt.

Das „British Committee on Standards in Hematology“ der „British Society of Hematology“ nennt in seinen „Guidelines for the diagnosis and management of aquired aplastic anemia“ folgende Indikationen für die unverwandte Transplantation bei AA:

MUD (matched unrelated donor) BMT may be considered when patients fulfill all the following criteria. They should:

- 1 have a fully matched (at DNA level for both class I and II antigens) donor
 - 2 be < 40 years old
 - 3 for adults, have failed at least two courses of ATG and ciclosporin and for children at least one
 - 4 have SAA, and
 - 5 have no evidence of active infection and or acute bleeding at time of BMT
- (Grade B recommendation, Level IV evidence).“

Ähnliche Therapieempfehlungen formuliert –in Übereinstimmung mit den oben dar-gestellten Studienergebnissen- die EBMT:³⁴

Selbst ein starker Verfechter der immunsuppressiven Therapie wie Neal Young (NIH, Bethesda, USA) empfiehlt in einem ganz aktuell erschienenen Review nach erfolgloser Immunsuppression eine unverwandte Transplantation durchzuführen.³⁶

Ulm / Wiesbaden 01. September 2006

Prof. Dr.med. H. Schrezenmeier
Prof. Dr.med. N. Frickhofen

Literaturzitate, Tabellen und die zitierten Auswertungen der EBMT-Studien (J.Passweg et al.; A.Bacigalupo et al.,) befinden sich in der Anlage.

Stellungnahme Arbeitskreis nicht-maligne Hämatologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie / Deutsche AA-Studiengruppe zum IQWiG-Vorbericht erworbene aplastische Anämie N05/03-B

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO) (Fortsetzung)

Anlagen

1. **Referenzen**
2. **Tabellen**
3. *retrospektive Auswertung der Daten der EBMT Working Party on Aplastic Anemia (zur Verfügung gestellt von Prof.Dr.J.Passweg, Genf; Chairman der Working Party).*
4. *Update der EBMT SAA WP-Studie (publiziert 2005 in Bone Marrow Transplantation (siehe Ref.4 im Literaturanhang der Stellungnahme). (Update 08 / 2006; freundlicherweise zur Verfügung gestellt vom Studienleiter Dr.A.Bacigalupo, Ospedela San Martino, Genua, Italien)*

References

1. Gratwohl A, Baldomero H, Schmid O et al. 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;36:575-90.
2. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K et al. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:1069-85.
3. Deeg HJ, O'donnell M, Tolar J et al. Optimization of Conditioning for Marrow Transplantation from Unrelated Donors for Patients with Aplastic Anemia After Failure of Immunosuppressive Therapy. *Blood* 2006.
4. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:947-50.
5. Deeg HJ, Seidel K, Casper J et al. Marrow transplantation from unrelated donors for patients with severe aplastic anemia who have failed immunosuppressive therapy [In Process Citation]. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5:243-52.
6. Kojima S, Inaba J, Kondo M et al. Unrelated donor marrow transplantation for severe acquired aplastic anemia using cyclophosphamide, antithymocyte globulin, and total body irradiation [letter]. *Blood* 1995;85:291-2.
7. Lee JH, Lee JH, Lee JS et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin conditioning may be sufficient for Korean patients with early stage severe aplastic anemia transplanted with marrow from donors other than HLA-identical siblings. *Haematologica* 2001;86:434-5.
8. Deeg HJ, Anasetti C, Petersdorf E et al. Cyclophosphamide plus ATG conditioning is insufficient for sustained hematopoietic reconstitution in patients with severe aplastic anemia transplanted with marrow from HLA-A, B, DRB matched unrelated donors [letter]. *Blood* 1994;83:3417-8.
9. Margolis D, Camitta B, Pietryga D et al. Unrelated donor bone marrow transplantation to treat severe aplastic anaemia in children and young adults. *Br J Haematol* 1996;94:65-72.
10. Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE et al. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:208-15.
11. Kang HJ, Shin HY, Choi HS et al. Fludarabine, cyclophosphamide plus thymoglobulin conditioning regimen for unrelated bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:939-43.
12. Lee JH, Choi SJ, Lee JH et al. Non-total body irradiation containing preparative regimen in alternative donor bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:755-61.
13. Urban C, Benesch M, Sykora KW et al. Non-radiotherapy conditioning with stem cell transplantation from alternative donors in children with refractory severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:591-4.

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO) (Fortsetzung)

14. Bunin N, Aplenc R, Iannone R et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with severe aplastic anemia: minimal GVHD and durable engraftment with partial T cell depletion. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:369-73.
15. Mao P, Liao C, Zhu Z et al. Umbilical cord blood transplantation from unrelated HLA-matched donor in an adult with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2000 Nov ;26 (10):1121-326:1121-3.
16. Benesch M, Urban C, Sykora KW et al. Transplantation of highly purified CD34+ progenitor cells from alternative donors in children with refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2004;125:58-63.
17. Passweg JR, Perez WS, Eapen M et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:641-9.
18. Frickhofen N. Antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine A for treatment of aplastic anemia - Updated results of a german randomized trial. In: Raghavachar A, Schrezenmeier H, Frickhofen N, eds. *Aplastic Anemia - Current Perspectives on the Pathogenesis and Treatment*. Vienna: Blackwell-MZV, 1993;118-25.
19. Frickhofen N, Heimpel H, Kaitwasser JP et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003;101:1236-42.
20. Frickhofen N, Kaitwasser JP, Schrezenmeier H et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 1991;324:1297-304.
21. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002;119:1075-82.
22. Raghavachar A, Ganser A, Freund M et al. Long-term interleukin-3 and intensive immunosuppression in the treatment of aplastic anemia. *Cytokines Mol Ther* 1996;2:215-23.
23. Raghavachar, A., Kolbe, K., Höffken, K., Seipelt, G., Burk, M., Geissler, R. G., Pasold, R., Zwingers, T., and Schrezenmeier, H. Standard immunosuppression is superior to cyclosporine/filgrastim in severe aplastic anemia. *Br J Haematol* 102, 154. 1998.
24. Tisdale JF, Dunn DE, Geller N et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1554-9.
25. Tisdale JF, Maciejewski JP, Nunez O et al. Late complications following treatment for severe aplastic anemia (SAA) with high-dose cyclophosphamide (Cy): follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002;100:4668-70.
26. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 1999;93:2191-5.
27. Schrezenmeier, H., Marie, J. P., Camitta, B. M., Paquette, R., Socie, G., Germing, U., Harousseau, J. L., Hildebrand, A., Kolbe, K., Raghavachar, A., Ramenghi, U., Tichelli, A., Bacigalupo, A., and Lovelace, W. A randomized controlled study of aneastim (r-met human stem cell factor, SCF) in newly diagnosed severe or very severe aplastic anemia patients receiving antithymocyte globulin, cyclosporine A and filgrastim. *Bone Marrow Transplant*. 27, S64. 2001.

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO) (Fortsetzung)

28. Schrezenmeier H, Marsh JCW, Stromeyer P et al. A phase I/II trial of recombinant human interleukin-6 in patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1995;90:283-92.
29. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D et al. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995;85:3058-65.
30. Führer M, Rampf U, Baumann I et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood* 2005;106:2102-4.
31. Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *Br J Haematol* 1993;85:371-7.
32. Socie G, Henry Amar M, Bacigalupo A et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N Engl J Med* 1993;329:1152-7.
33. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003;289:1130-5.
34. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:439-49.
35. Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2003;123:782-801.
36. Young, N. S., Calado, R. T., and Scheinberg, P. Current Concepts on in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* . 2006. preprint online (www.bloodjournal.org)

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO) (Fortsetzung)

Tabelle 1: Unverwandte Transplantation bei aplastischer Anämie

n	Alter (Jahre)	Vorbehandlung	Zeit Dx – SZT (Monate)	Konditionierung	Engraftment	aGvHD (≥ II)	cGvHD	Überleben	Autor
5	19	5 / 5	41	Cy 4 x 50 mg/kg ATG	3 / 4	-	-	2 / 5*	Deeg et al., 1994
4	12		66	Cy 2 x 60 mg/kg ATG 2.5 Gy TBI	4 / 4	1 / 4	1 / 3	4 / 4	Kojima et al., 1995
28	8,5	27 / 28	14	Ara-C 6 x 3 g/m ² Cy 2 x 45 TBI 2 x 14 Gy	25 / 28	12 %	42 %	15 / 28	Margolis et al., 1996
141	17,7	141 (≥ 1 ATG-Therapie)	13	**	89 %	52 % (II-IV)	31 % (extensiv)	34 %***	Deeg et al., 1999
3	11,2	3 / 3		Thiotepa 2 x 250 mg/m ² Cy 2 x 60 TLI 5 Gy ATG oder OKT33	3 / 3	1 / 3	-	2 / 3	Schwinger et al., 2000
50	14,4	50 / 50 (Median: 4 Zyklen IS)	14,5	Cy 4 x 50 mg/kg ATG 1-3 x 2 Gy	46 / 47 (98 %)	61 %	37 %	29 / 50 (58 %)	Deeg et al., 2001
5	17	2 / 5	4,2	Cy 4 x 50 mg/kg ATG	5 / 5	2 / 5	4 / 5	5 / 5	Lee et al., 2001
154	17	"NR to conventional IS in most of the patients."		Cy ± ATG ± TBI / LFI	95 %	20 %	30 %	56 % (34-78 %)	Kojima et al., 2002
4*	12,6	4 / 4	37,5	Cy + ATG (various doses) + TLI	4 / 4			4 / 4	Benesch et al., 2004
5	13	5 / 5 davon 2 ATG	6	Cy 4 x 50 mg/kg Flu 30 mg/m ² x 4 ATG	5 / 5	1 / 5	0 / 5	4 / 5	Kang et al., 2004

Stellungnahme Arbeitskreis nicht-maligne Hämatologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie / Deutsche AA-Studiengruppe zum IQWiG-Vorbericht erworbene aplastische Anämie N05/03-B

Tabelle 1 (Fortsetzung): Unverwandte Transplantation bei aplastischer Anämie

n	Alter (Jahre)	Vorbehandlung	Zeit Dx – SZT (Monate)	Konditionierung	Engraftment	aGvHD	cGvHD	Überleben	Autor
13**	22	9 / 12 (ATG + CsA)	10,1	Cy ATG (n = 9)	12 / 12	3 / 13	4 / 12	10 / 13 (74,6 %)	Lee et al., 2005
9 [#]	24	9 / 9	4,1	Cy 20 mg/kg x 3 ATG	7 / 9		2 / 7	7 / 9	Mao et al., 2005
3	11	2 / 3 (ATG + CsA)		**	3 / 3	0 / 3	0 / 3	3 / 3	Urban et al., 2005
12	6	6 / 6 (ATG+CsA+G-CSF)	15,5	Ara-C 3 g/m ² / 2 h x 4 Cy 45 mg/kg x 2 TBI 1,32 Gy x 6	12 / 12	1 / 12	3 / 12	9 / 12	Bunin et al., 2005
87	8,6	87 / 87 (median no. of courses n = 3)	14,6	Cy 4 x 50 mg/kg ATG 3 x 2 Gy TBI	78 / 82	58 / 81	37 / 69	48 / 87 38 / 62 (61 %) HLA-ident 10 / 25 (40 %) HLA-different	Deeg et al., 2006
38 [§]	14	38 / 38 (≥ 1 Zyklus IS)	19,7	Cy 200 mg/m ² x 4 ATG Flu (30 mg/m ² x 3)	18 %	11 %	27 %	73 % (2 Jahre)	Bacigalupo et al., 2006
181	16	171 / 181	13	Cy-basiertes Regime in 175 Fällen	163 / 178	48 %	29 % (5 Jahre)	39 % (5 Jahre)	Passweg et al., 2006

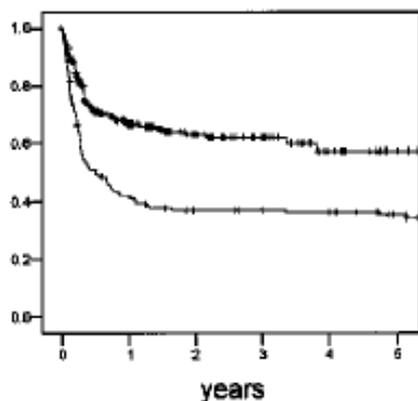
* non-engraftment / poor graft function
 ** heterogeneous conditioning regimens
 *** at 5 years
 + aus dieser Publikation wurden nur die unverwandten SZT mit komplettem HLA-Match ausgewählt
 ++ 12 unverwandte Spender und ein HLA-1-Lokus-Mismatch-Familienspender
 # Stammzellquelle: Nabelschnurblut-Stammzellen
 § 33 unverwandte und fünf verwandte Spender

Stellungnahme Arbeitskreis nicht-maligne Hämatologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie / Deutsche AA-Studiengruppe zum IQWiG-Vorbericht erworbene aplastische Anämie N05/03-B

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO) (Fortsetzung)

Outcome

Method: run Cox regression models on year of transplant searching for changes in outcome and if any are found for the most significant break.



Survival

before 1998 35±8%

after 1998 57±9%

p<0.0001



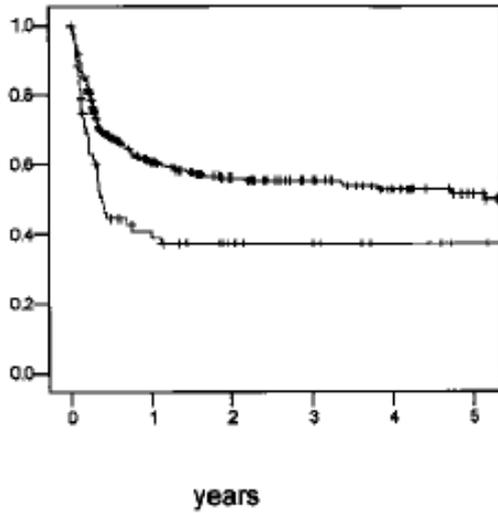
Cohorts

	1990-1998	1998-2003
n	140	249
Gender: f/m	54/85	98/150
Age (med, range)	15.9 (0.6-48.8)	17.2 (0-64.1)
Source BM/PB/CB	135/ 4/ 3	178/ 66/ 8
Interval Diag. - SCT(d)	394	447
Donor match/mism	109/34	211/44



Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO) (Fortsetzung)

Outcome

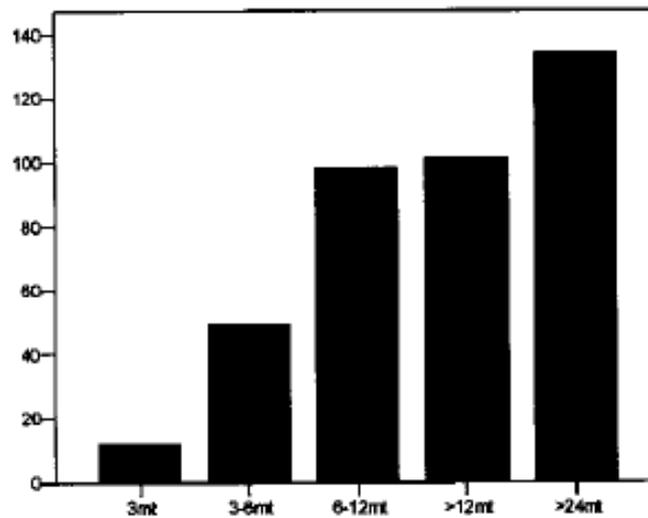


Survival
matched $51 \pm 7\%$
mismatched $37 \pm 12\%$

$p < 0.002$



Interval from diagnosis to transplant



Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO) (Fortsetzung)

Modelling year of transplant effect multivariately

	P	RR	95% CI
Year after 1998	0.0001	0.44	0.32-0.60
Age	0.0001		
0-10		1.00	
10-20		1.37	0.88-2.12
20-30		1.79	1.09-2.94
30-40		2.22	1.30-3.78
>40		4.78	2.57-8.91
mismatched donor	0.001	1.37	1.15-1.64
Interval diagnosis-HSCT	0.222		
< 3 Mths		1.00	
3-6 Mths		2.11	0.79-5.65
6-12 Mths		1.47	0.57-3.78
12-24 Mths		1.477	0.57-3.80
> 24 Mths		2.02	0.81-5.04

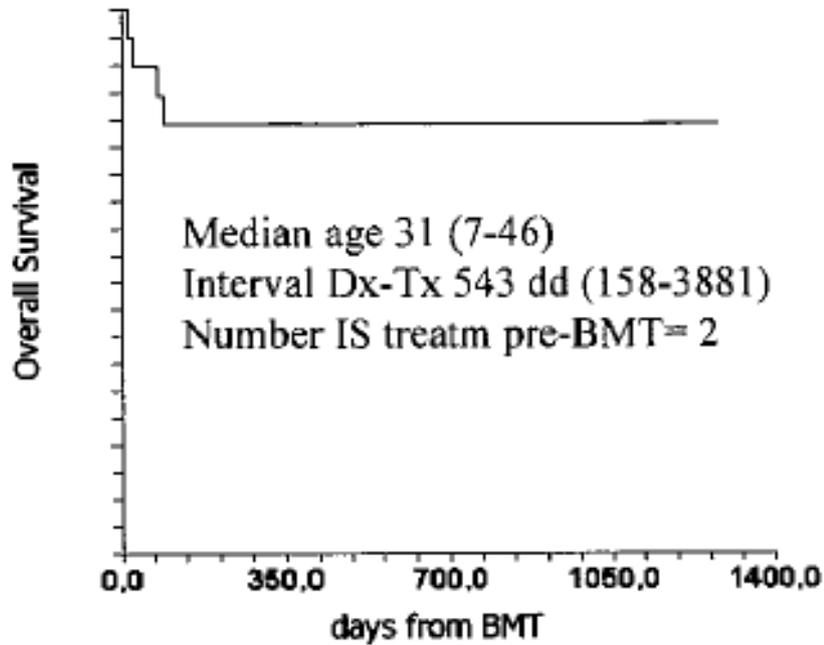
Discussion

- There is improved outcome of unrelated donor transplants done after 1998.
- Transplant period, patient age, donor match and interval from diagnosis to transplant are significant prognostic parameters for overall survival.

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGHO) (Fortsetzung)

Update EBMT SAA WP Studie (A.Bacigalupo):
Aktualisierung (August 2006) der Überlebenswahrscheinlichkeit der in von unverwandten Spendern transplantierten Patienten aus der Publikation A.Bacigalupo et al., 2005 (Nr.4 im Literatur-Verzeichnis).

MUD transplants for SAA: FLU+CY+TBI 2Gy+ATG 7.5



Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGTI)

Stellungnahme der

Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

zum Vorbericht des IQWiG über die

**Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie
N05/03-B**

Mit großer Sorge nimmt die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) den o.g. Vorbericht des IQWiG zur unverwandten Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie zur Kenntnis. Fragestellung des Berichtes, Methodik und fehlende Berücksichtigung publizierter Information ist zu kritisieren.

Insbesondere wollen wir folgende Aspekte des Berichtes betrachten:

- 1. Fragestellung des Berichtes reflektiert nicht die klinischen Therapieentscheidungen und die Schlussfolgerungen des Berichtes stehen in Widerspruch zu publizierter Literatur und internationalen Expertenempfehlungen.**

Die immunsuppressive Therapie und die unverwandte Transplantation sind beim Patienten mit erworbener schwerer aplastischer Anämie in der Regel keine Therapiealternativen, zwischen denen bei der Primärtherapie entschieden wird. Vielmehr handelt es sich um sequentielle Verfahren: In der Primärtherapie erfolgt eine Immunsuppression oder eine HLA-identische Geschwisterspendertransplantation. Bei fehlendem dauerhaftem Ansprechen auf die Immunsuppression ist die unverwandte Transplantation ein sich anschließendes Therapieverfahren.

Für die Entscheidung zwischen Immunsuppression und HLA-identischer Geschwisterspender-Transplantation wurden Entscheidungsalgorithmen in Abhängigkeit von Spenderverfügbarkeit, Patientenalter und Schweregrad der Erkrankung (v.a. bezogen auf das Ausmaß der Neutropenie) entwickelt (siehe z.B. Empfehlungen der Working Party on Severe Aplastic Anaemia der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)).

Bei fehlendem HLA-identischen Geschwisterspender und fehlendem Ansprechen auf Immunsuppression ist die Prognose der schweren aplastischen Anämie sehr schlecht. Die Patienten müssen meist in engen Intervallen mit Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten transfundiert werden und vor allem besteht aufgrund der schweren Neutropenie eine große Gefahr für opportunistische Pilz- und Bakterieninfektionen. Eine langfristige Transfusionstherapie ist mit den Problemen einer Transfusionshämolyse und Induktion von erythrozytären Allo-Antikörpern verbunden. Die langfristige Versorgung mit Thrombozytenkonzentraten ist erschwert durch eine HLA-Allosensibilisierung, zu welcher Patienten mit aplastischer Anämie besonders neigen. Eine Neutropenie lässt sich zwar kurzfristig durch Granulozytentransfusionen überbrücken. Bei Patienten mit aplastischer Anämie ohne Ansprechen auf immunsuppressive Therapie und persistierender Neutropenie wäre zur Kompensation der Neutropenie (theoretisch) eine langfristige Versorgung mit Granulozytentransfusionen über Wochen und Monate erforderlich. Dies ist allein schon aufgrund der kurzen Halbwertszeit der transfundierten Granulozyten, aber auch wegen unerwünschter Wirkungen von Granulozytentransfusionen nicht möglich. Entsprechend

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGTI) (Fortsetzung)

findet sich auch in den „Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ (herausgegeben vom Vorstand und Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer) keine Nennung der aplastischen Anämie als Indikation für langfristige Granulozytentransfusion.

Somit ist aus transfusionsmedizinischer Sicht festzustellen, dass die langfristige supportive Therapie der aplastischen Anämie mit Blutprodukten alleine bei dieser Erkrankung sehr schwierig ist und durch Substitution von Blutprodukten vor allem die neutropenie-bedingten Infektionskomplikationen nicht vermieden werden können. Diese stellen entsprechend die häufigste Todesursache in dieser Patientengruppe dar.

Als *kurative* Alternative steht dagegen für die nicht dauerhaft auf Immunsuppression ansprechenden Patienten bei fehlendem HLA-kompatiblen Familienspender aber häufig ein unverwandter Spender zur Verfügung. Es ist internationaler Expertenkonsens, dass die unverwandte Transplantation als kurative Therapiemaßnahme indiziert ist bei jungen Patienten mit fehlendem Ansprechen auf die kombinierte Standard-Immunsuppression, fehlendem HLA-identen Geschwisterspender und Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen unverwandten Spenders.

2. Im Bericht fehlende Berücksichtigung von Entwicklungen bei unverwandter Transplantation: deutlich verbesserte Ergebnisse durch bessere Spenderauswahl.

Aus Sicht unseres Fachgebietes ist dabei zu betonen, dass die Chance einen unverwandten Spender zu identifizieren im letzten Jahrzehnt deutlich gewachsen ist. In den Spenderdateien sind weltweit inzwischen mehr als 10.7 Millionen spendewillige Personen registriert, in Deutschland sind es mehr als 2.7 Millionen. Allein in den Spenderdateien der Blutspendedienste sind etwa 300.000 Spender registriert.

Parallel ergab sich eine deutliche Verbesserung der immungenetischen Diagnostik durch Einbeziehung weiterer Loci und vor allem durch hochauflösende HLA-Typisierung. Mit der hohen Zahl verfügbarer Spender und der jetzt zur Verfügung stehenden Qualität der HLA-Typisierung, kann in vielen Fällen ein HLA-identer unverwandter Spender identifiziert werden. Publierte Daten belegen, dass sich die Typisierungsqualität und darauf aufbauende Spenderauswahl auf die Ergebnisse auswirkt. Entsprechend haben sich die Ergebnisse unverwandter Transplantation bei aplastischer Anämie in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert (siehe Auswertungen der EBMT WP AA und des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST); u.a. Deeg et al., ref.51 im Vorbericht und aktuelle Arbeit von Deeg et al., 2006; verfügbar als „preprint online“ unter www.bloodjournal.org).

Die Suche nach Vergleichsstudien von Immunsuppression mit unverwandter Transplantation in der Primärtherapie der Erkrankung zeugt von mangelnder Sachkenntnis zur Therapie der erworbenen aplastischen Anämie. Die unverwandte Transplantation hat nach internationalem Expertenkonsens (siehe u.a. EBMT und British Committee on Standards in Haematology) einen klar definierten Platz im Gesamtkontext der therapeutischen Maßnahmen für aplastische Anämie ! Bei entsprechendem Vorgehen ergaben sich in aktuellen Berichten Überlebenschancen für diese ansonsten prognostisch sehr ungünstige Patientengruppe von > 60% (zumindest bei Auswahl HLA-identer unverwandter Spender). Auf die Stellungnahme des Arbeitskreises nicht-maligne Hämatologie der DGHO / Deutsche Studiengruppe Aplastische Anämie wird verwiesen. Entsprechende publizierte Daten wurden im Vorbericht allerdings nicht berücksichtigt.

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGTI) (Fortsetzung)

3. **Methodisches Instrumentarium im Bericht ungeeignet für „Orphan disease“.**

Es steht außer Frage, dass die erworbene Aplastische Anämie ein paradigmatisches Beispiel einer „Orphan disease“ ist. Wie unter Punkt 1 festgestellt, ist schon die Fragestellung des gesamten Vorberichtes grundsätzlich falsch angelegt. Die Informationen, nach welcher die Autoren die Literatur durchsuchten, sind allein schon deshalb nicht in der gesuchten Weise verfügbar. Darüber hinaus ist aber zu betonen, dass prospektiven Vergleichen bei dieser Erkrankung durch Fallzahlüberlegungen klare Grenzen gesetzt sind. Von 1998 – 2005 sind in Deutschland (alle Transplantationszentren zusammen) gerade einmal 46 unverwandte Transplantationen bei erworbener aplastischer Anämie registriert (Quelle: DRST).

4. **Fazit des Berichtes enthält widersprüchliche Aussagen.**

Der Vorbericht kommt zur Schlussfolgerung:

„Es liegen keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer (sehr) schweren aplastischen Anämie vor. Der Einsatz der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar.“

In diesem Bericht wird ausschließlich untersucht, ob die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender als mögliche Behandlungsalternative zur immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer SAA als Primärtherapie und nach Versagen einer primären immunsuppressiven Therapie von Nutzen sein könnte. Die darüber hinaus gehende Frage, ob die allogene Fremdspender-Stammzelltransplantation bei Patienten mit einer SAA und *ohne* Behandlungsalternative, also für Patienten ohne Familienspender, für die eine immunsuppressive Therapie nicht in Frage kommt, mit einem Nutzen verbunden ist, wurde durch diesen Bericht nicht untersucht.“ (IQWiG-Vorbericht S.23; Unterstreichung hinzugefügt)

Diese Aussagen sind schon in sich unlogisch. Im allerletzten Satz wird zwar formuliert, dass die Fremdspender-Stammzelltransplantation bei Patienten *ohne* Behandlungsalternative nicht untersucht wurde. – Aber der Patient nach Versagen der immunsuppressiven Therapie ist doch ebenfalls ohne therapeutische Alternative (außerhalb der Transplantation) ! Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum die Autoren nur einen Satz weiter vorne im Text (siehe Unterstreichung im oben stehenden Zitat) genau diese Gruppe in ihre Aussage einbeziehen. Eine solche, nicht einmal inhaltlich kongruente Betrachtungsweise wird einem seltenen, lebensbedrohlichen Krankheitsbild mit einer häufig komplexen Therapiesequenz in keiner Weise gerecht.

Durch Formulierungen an anderer Stelle im Vorbericht wird zwar deutlich gemacht, dass sich der Bericht auf die „erworbene aplastische Anämie“ bezieht. Es ist jedoch zu empfehlen, dass an exponierter Stelle wie dem Fazit die „erworbene aplastische Anämie“ als Gegenstand der Aussagen auch konsequent terminologisch exakt benannt wird, um Missverständnisse bezüglich der Schweregrade der Erkrankung und insbesondere bezüglich der Einbeziehung kongenitaler Formen (Fanconi Anämie; Dyskeratosis congenita und verwandte Erkrankungen) zu vermeiden. Da bei den kongenitalen Formen die Immunsuppression unwirksam ist, kann sich der Vorbericht keinesfalls darauf beziehen.

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (DGTI) (Fortsetzung)

Die aplastische Anämie ist eine Erkrankung, welche im Schnittpunkt verschiedener medizinischer Disziplinen steht. Neben hämatologischen Aspekten in Diagnostik und konventioneller immunsuppressiver Therapie, geht es um Berücksichtigung supportiver transfusionsmedizinischer Therapie und Diagnostik, um die Indikation und Durchführung allogener Transplantation und immungenetische Diagnostik für Spendersuche – und Auswahl. Die oben kritisierten erheblichen Schwächen des Vorberichtes hätten sich durch Einbeziehung von Experten aus den entsprechenden Fachgesellschaften sicher vermeiden lassen. Eine Einbeziehung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Bluttransplantation (DAG-KBT), der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) und der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI) wird als dringend erforderlich erachtet.

Ulm, 06. September 2006

Prof. Dr. H. Schrezenmeier

im Auftrag des Vorstandes der
Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Stellungnahme Herr PD Dr. Rainer Schwerdtfeger

Stellungnahme zu dem Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zum Thema:

Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie (Auftrag N05/03-B)

PD Dr. med.R. Schwerdtfeger, Arzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie

A. Ziele und Methodik der Untersuchung (Kapitel 2, Seite 7 und Kapitel 4, Seite 9), Fazit aus den Analyseergebnissen (Kapitel 6, Seite 23):

1. Bewertung von Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Patienten mit erworbener schwerer und sehr schwerer aplastischer Anämie im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.
Nutzenbewertung auf Basis einer Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Ereignissen der Stammzelltransplantation bei schwerer und sehr schwerer aplastischer Anämie.

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Erkrankung
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	Immunsuppressive Therapie	SAA / vSAA

Zielgrößen Überlebenszeit (Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben oder vergleichbarer Endpunkt, Auftreten von sekundären Neoplasien, therapiebedingte Komplikationen)
krankheitsbezogene Lebensqualität

Methode:

Zur Bewertung des Nutzens der medizinischen Intervention (Prüfintervention, s.o.) wurden Publikationen von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) herangezogen. Bei der Literatursuche wurden Publikationen bis zum Jahr 1967 berücksichtigt.

Da auf Grund der Seltenheit der schweren aplastischen Anämie mit wenigen RCT's zu rechnen war, wurden Publikationen weiterer Studien nach folgenden Kriterien mit einbezogen:

- Kontrollierte klinische Studien mit einer „genetischen Randomisierung“
- Prospektiv geplante kontrollierte klinische Studien mit einer „quasi Randomisierung“
- Prospektiv geplante kontrollierte klinische Studien mit zeitgleich parallelen Kontrollen
- Prospektiv geplante klinische Studien mit historischen Kontrollen soweit sich diese auf Daten des Patientenkollektivs derselben Studiengruppe beziehen
- Retrospektiv Studien mit einer Kontrollgruppe

Stellungnahme Herr PD Dr. Rainer Schwerdtfeger (Fortsetzung)

Unkontrollierte Studien wurden in die Analyse nicht einbezogen, wobei die Untersucher ihr Auswahlverfahren unwissenschaftlich und nicht fachgerecht begründen (siehe Abschnitt 4.1.4, Seite 10 und 11)

Unter sonstigen Studiencharakteristika (Kapitel 4.1.5) werden ergänzende Angaben zum Einschluss bzw. Ausschluss von Studien gemacht die sich auf die methodische Qualität der publizierten Studien beziehen (Seite 11).

Aus den 1931 Literaturzitate (ohne Duplikate) zum Thema allogene Stammzelltransplantation wurden entsprechend dem methodischen Ansatz (Beurteilung auf Grund von RCT und weiterer unter 4.1.4 Studientypen (s.o.) definierten Publikationen 0 (Null !!) Studien für eine Nutzenbewertung herangezogen (Absatz 5.1.1, Seite 20)

Das Institut zieht auf der Basis seiner Literaturanalyse folgenden Schluss: Es liegen keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspendertransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer (sehr) schweren aplastischen Anämie vor. Der Einsatz der allogenen Transplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar.

B. Stellungnahme:

Der Vorbericht erzeugt beim Leser aufgrund seiner Strukturierung, ausführlichen Darstellung und Anwendung der Analyse- und Bewertungsmethodik das Gefühl einer unumstößlichen Solidität und wissenschaftlichen Genauigkeit.

Dass sich diese „Solidität“ und Genauigkeit lediglich auf die Darstellung der Methodik und deren Anwendung bezieht und nicht auf die zu beurteilenden Inhalte, belegt unter anderem der Text im Kapitel 1 unter der Überschrift „Allogene Stammzelltransplantation“ (Seite 4), der sich mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex beschäftigt. Hier finden sich gleich mehrere Fehler, wobei besonders zu erwähnen ist, dass die gemachten Aussagen auf die Praxis der HLA-Typisierung und Spenderauswahl überhaupt nicht zutreffen.

Auch die Aussage im Folgeabsatz zur Graft versus Host Disease, „sie (die akute und chronische GvHD) stellen nach wie vor eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar, die im fortgeschrittenen Stadium tödlich verlaufen können, ist irreführend. Weder die akute noch die chronische GvHD sind per se schwerwiegendste Komplikationen und werden auch nicht in Stadien des Fortschritts eingeteilt, sondern in Schweregrade. Die Graft versus Host Erkrankung ist wie viele anderen „Erkrankungen“ behandelbar, kann aber dennoch zu einer schwerwiegenden und letztlich tödlichen Komplikation werden. Die schwere aplastische Anämie ist ihrerseits eine nahezu sicher tödliche Erkrankung.

Zu Kapitel 3, „Projekttablauf“, Seite 8 ist zu fragen, welche „externen Sachverständigen“ in die Bearbeitung des Projektes eingebunden wurden und worauf sich der Sachverstand bezieht. Sollte hier der Fachärztliche Sachverständige gemeint sein, darf nicht unerwähnt bleiben, dass die Qualifikation zum Hämatologen nach 2jähriger Weiterbildungszeit weder die praktische noch die theoretische Kenntnis der allogenen Stammzelltransplantation enthält.

Der Vorbericht und sein Ergebnis werfen zwei grundsätzliche Fragen auf:

1. Warum enden die Verfasser des Vorberichtes bei ihrem Versuch, mit der von ihnen definierten Methode bewertungsrelevante Literatur zu finden, bei Null?

Stellungnahme Herr PD Dr. Rainer Schwerdtfeger (Fortsetzung)

2. Welche Therapie stellt die für die Bewertung des Nutzens“ der Fremdspendertransplantation geeignete Kontrolle dar, wenn man von der Prämisse ausgeht (wie im vorliegenden Bericht), dass die allogene Stammzelltransplantation mit einem verwandten Spender „von Nutzen“ ist?
3. Warum existieren keine randomisierten, kontrollierten und prospektiven Studien zur allogenen Stammzelltransplantation von einem verwandten und von einem nicht verwandten Spender bei der Behandlung der (sehr) schweren aplastischen Anämie?

Ad 1

Die von den Verfassern des Berichtes gewählte Methode zur Bewertung der allogenen, nicht verwandten Stammzelltransplantation bei der Behandlung der (sehr) schweren aplastischen Anämie wird der Realität und Praxis nicht gerecht. Die hier zur Bewertung herangezogene Methodik lässt an einen Stabhochsprung denken, bei dem die Latte in 20 Metern Höhe angebracht wird, um zu prüfen ob der Stab beim Hochsprung nützt.

Ad 2. Der Bericht hat die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit erworbener (sehr) schwerer aplastischer Anämie ausschließlich von einem nicht verwandten Spender zum Thema. Abgesehen davon, dass die allogene Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender aus mehreren plausiblen Gründen sehr viel später Einzug in die hämatologische Transplantationsmedizin gefunden hat und damit weniger Daten und Untersuchungsergebnisse vorliegen als bei der allogenen, verwandten Stammzell-Transplantation, gehen die Autoren des Berichtes in ihren Erläuterungen zur Methodik davon aus, dass der Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation mit einem verwandten Spender gegeben ist. Wenn man aber von einem Nutzen der allogenen, verwandten Stammzelltransplantation bei der Behandlung von Patienten mit (v)SAA ausgeht (eine Nutzenbewertung ist auch hier nicht erfolgt und würde nach den Kriterien der Autoren ebenso wie bei der nicht verwandten Spende auf Grund fehlender Studien negativ ausfallen), ist es logisch, die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender auf der Basis eines Vergleiches mit der Transplantation von einem verwandten Spender (Kontrollgruppe) vorzunehmen (indirekter Vergleich). In beiden Fällen handelt es sich um ein, bis auf den Typ des Spenders identisches Verfahren, so dass ein Unterschied in den Behandlungsergebnissen eindeutig dem Unterschied „Spenderart“ zugeordnet werden kann. Dies würde eine Antwort auf die Frage nach dem Nutzen einer allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender geben.

Ad 3

Die (sehr) schwere aplastische Anämie ist - wie die Verfasser des Berichtes erwähnen – eine sehr seltene und unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankung. Der Begriff schwere, erworbene aplastische Anämie verdeckt die Tatsache, dass es sich dabei um eine Erkrankung mit unterschiedlichen Ursachen, also um eine heterogene Erkrankung handelt. Dies ist die Erklärung dafür, dass es bis heute keine wirklich kausale Therapie gibt.

Der Beobachtung, dass bei einem Teil der Patienten mit (v)SAA eine immunsuppressive, d. h. das Abwehrsystem angreifende Therapie zu einer – meist jedoch nur vorübergehenden – Besserung der Blutbildung führt, hat zu der allgemein üblichen, jedoch nicht Evidenz (level 1) basierten Vorgehensweise geführt, Patienten mit (sehr) schwerer aplastischer Anämie probatorisch immunsuppressiv zu behandeln.

Die Rationale für eine allogene Stammzelltransplantation von einem verwandten oder nicht verwandten Spender beruht auf der Annahme, dass der „(Funktions-)Verlust“ des Organes Knochenmark (Folge aplastische Anämie) durch die Transplantation von Knochenmark von einem gesunden ver-

Stellungnahme Herr PD Dr. Rainer Schwerdtfeger (Fortsetzung)

wandten oder nicht verwandten Spender ersetzt werden kann, analog zur soliden Organtransplantation bei Verlust der Funktion z. B. der Nieren, der Leber, des Herzens oder der Lungen usw.

Der Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation in der Behandlung der SAA ist auch ohne kontrollierte prospektive randomisierte Studien erwiesen. Unter Abwägung der potentiellen, therapieassoziierten Risiken, die bei der immunsuppressiven Behandlung als first line Therapie geringer als bei der allogenen Stammzelltransplantation sind, ist die weltweit akzeptierte Empfehlung zu Stande gekommen, v. a. ältere Patienten (höheres transplantations-assoziiertes Risiko) zunächst immunsuppressiv zu behandeln und erst bei Versagen dieser Therapie einer allogenen Stammzelltransplantation zuzuführen. Die (evidence based) Empfehlung der nationalen und internationalen Fachgesellschaften für die ein weitestgehender Konsens besteht, beruht auf Fachkenntnis, Kenntnis der Literatur und praktischer Erfahrung.

Eine Studie zur allogenen Stammzelltransplantation (alloHZT) (Intervention) mit einem nicht verwandten Spender mit einer Vergleichsgruppe mit immunsuppressiver Therapie (Kontrolle) ist bisher schon deshalb nicht erfolgt und völlig unsinnig, da die alloHZT eine second line Therapie darstellt und dann zur Anwendung kommt, wenn die immunsuppressive Therapie versagt hat. Wie sollte die Therapie im Vergleichsarm aussehen??

Eine Unterscheidung des Spenders in verwandt und nicht verwandt ist in erster Linie historisch zu sehen. Erst in den letzten 5 bis 10 Jahren hat die Zahl der freiwilligen, registrierten Knochenmark-/Nabelschnurblutspender eine Größe erreicht (z.Zt. etwa 10,5 Mio), die es ermöglicht, mit modernsten, hochauflösenden Typisierungsmethoden Spender ausfindig zu machen, die mit dem Patienten in allen transplantationsrelevanten HLA-Antigenen (inzwischen 10) komplett übereinstimmen. Damit besitzen nicht verwandte Spender eine „Qualität“, die der der verwandten Spender vergleichbar ist. Da die aplastische Anämie eine seltene Erkrankung ist, die Entwicklung im Bereich der Fremdspenderverfügbarkeit und im Bereich der Technik der hochauflösenden HLA Typisierung noch sehr jung ist, gibt es weltweit nur sehr wenige Studien mit wenigen Patienten, die auf Grund der SAA-spezifischen Bedingungen und ethischer Erwägungen weder randomisiert noch prospektiv kontrolliert sind.

Zur Verdeutlichung: Vom 15.03.1995 bis 31.08.2006 haben wir an unserem Transplantationszentrum in der DKD in Wiesbaden 249 allogene Stammzell-/Knochenmark-transplantationen mit einem verwandten Spender und 414 Transplantationen mit einem nicht verwandten Spender durchgeführt. Sowohl in der Gruppe der Transplantationen mit einem verwandten Spender als auch in der Gruppe der Transplantationen mit einem nicht verwandten Spender war die SAA in nur 5 Fällen die Indikation für die Stammzelltransplantation. D. h. insgesamt 10 Patienten wurden in 11 Jahren wegen dieser Erkrankung allogene transplantiert. Das sind 1,5% aller allogene transplantierten Patienten.

Von diesen 10 Patienten, die entsprechend den Empfehlungen der EBMT und überwiegend im Rahmen des aktuellen Studienprotokolles behandelt wurden, leben noch 9. Alle 5 Patienten mit einem verwandten Spender erfreuen sich bester Gesundheit und gehen ihren Berufen nach. Eine Patientin wurde inzwischen Mutter.

Von den 5 Patienten mit einem nicht verwandten Spender starb ein junger Patient. Dieser hatte zum Zeitpunkt der Transplantation eine 8jährige Vorgeschichte (Diagnose 1990) mit zahlreichen Therapieversuchen unter Einschluss wiederholter Gaben von Immunsuppressiva und mehr als 200 Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten. Der 16jährige Patient starb an den Komplikationen einer Lebererkrankung wie sie zu erwarten sind, wenn vor der Transplantation jahrelange, intensive Vorbehandlungen und zahlreiche Bluttransfusionen stattgefunden haben. Mit dem damaligen Argument des fraglichen Nutzens einer Knochenmarktransplantation von einem nicht verwandten

Stellungnahme Herr PD Dr. Rainer Schwerdtfeger (Fortsetzung)

Spender war der 16-jährige Patient erst 8 Jahre nach der Diagnosestellung der Knochenmarktransplantation zugeführt worden.

In der Bundesrepublik Deutschland erhielten im Jahre 2004 lediglich 18 Patienten mit SAA (Kinder und Erwachsene) eine Stammzelltransplantation von einem nicht verwandten Spender (bei 934 Fremdspendertransplantationen insgesamt = 1,9%). Zahl und Ergebnisse der Transplantationen mit nicht verwandten Spendern bei Patienten mit SAA sind für die vergangenen Jahre problemlos beim Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST, www.drst.de) abzufragen, für Europa in den einschlägigen Publikationen der EBMT (Autor Prof. Dr. A. Gratwohl) zu finden.

Die allogene Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender bei Patienten mit SAA ist Thema einer jüngst im Journal Blood (prepublished Mai 2006, BLOOD 2006, Vol 108: 1485-1491) veröffentlichten Arbeit von Herrn Prof. Deeg et al. aus dem Fred Hutchinson Cancer Center in Seattle, USA. Unter Zusammenführung der Transplantationsdaten von 87 Patienten aus 11 US-amerikanischen Transplantationszentren konnte er den „Nutzen“ einer Transplantation mit Knochenmark von einem nicht verwandten Spender nach Versagen einer immunsuppressiven Therapie zeigen. Die Publikation wird in dem Vorbericht überhaupt nicht erwähnt, entspricht allerdings auch nicht den unrealistischen, praxisuntauglichen Kriterien, die die Autoren des Vorberichtes ihrer Methode der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt haben.

Der Vorbericht bewegt sich ausserhalb des weltweit gültigen Sachverstandes zur (sehr) schweren aplastischen Anämie und ausserhalb der ärztlich-medizinischen Praxis/Realität.

Der Primat einer sich nicht an der Realität und dem medizinischen Wissensstand orientierenden Bewertungsmethode macht diesen Bericht wertlos.

Wiesbaden, den 05.09.06



PD Dr. med. R. Schwerdtfeger

Stellungnahme Herr Dr. Jochen Seidel

Clearingstelle Knochenmarkspenderregister der Spitzenverbände der Krankenkassen

Lessingstr. 31; 19059 Schwerin; tel: 0385 / 74 40 - 112; fax: 0385 / 74 40 - 199

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Herrn Prof. Dr. Peter T. Sawicki
Dillenburger Straße 27

51105 Köln

Dr. med. Jochen Seidel
Telefon: 040 / 639 156 - 05
Telefax: 040 / 639 156 - 17
Büro: Eichelhäherkamp 100
22397 Hamburg
Mail: clearingkmtfremd@t-online.de

EMGEGANGEN 01. Sep. 2006

Schwerin, 28.08.2006

Stellungnahme der Clearingstelle Knochenmarkspenderregister der SpiK
zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
„Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie“

Version 1.2, Stand 24.07.2006

Eine Aufstellung der über die Clearingstelle der Spitzenverbände für die Suche nach nicht-verwandten Blutstammzellspendern während der vergangenen 13 ½ Jahre abgerechneten Suchen für Patienten der Gesetzlichen Krankenversicherung zeigt, daß es sich tatsächlich um eine eher seltene Erkrankung handelt, für die eine Transplantation mit nicht-verwandten Blutstammzellspendern in Erwägung gezogen wird. Da sämtliche Fremdspendersuchen für deutsche gesetzlich krankenversicherten Patienten über die Clearingstelle zur Abrechnung gebracht werden, dürfte dieses Bild die Realität sehr gut widerspiegeln. Es fehlen somit nur die PKV- und Sozialamtsversicherte.

Ganz überwiegend handelt es sich hierbei um Patienten des jüngeren und mittleren Lebensalters, die an dieser primär nicht bösartigen Erkrankung leiden und für die nach Versagen der herkömmlichen vorausgegangenen in der Regel

Stellungnahme Herr Dr. Jochen Seidel (Fortsetzung)

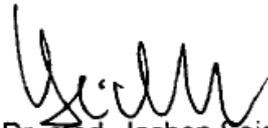
immunsuppressiven Therapie keine weiteren realistischen Therapieoptionen mit Heilungsaussicht bestehen.

Den mitgeteilten ärztlichen Stellungnahmen ist – ggf nach Rückfragen – regelmäßig zu entnehmen, daß die Diagnose-Kriterien der **Schweren** Aplastischen Anämie erfüllt sind, wenn eine Fremdspendersuche eingeleitet wird.

Die Forderung nach vergleichenden Studien zum Beleg eines Vorteils gegenüber einer anderen Therapieform ist angesichts der Seltenheit dieser Krankheitsentität sowie des sequentiellen und eskalierenden Ablaufs der eingesetzten Therapiemodalitäten kaum zu erfüllen, sodaß hier zwingend auf Fallserien und Registerdaten und ggf. andere Datenquellen zurückgegriffen werden müßte.

Bitte erlauben Sie mir auch an dieser Stelle nochmals auf den Aspekt der Spendersicherheit hinzuweisen. Ein ansonsten unbeteiligter und gesunder Spender setzt sich einem gewissen gesundheitlichen Risiko aus, wenn er für einen Kranken Stammzellen/Knochenmarkblut spendet. Das unterstreicht nochmals die Bedeutung einer sachgerechten Bewertung der Verfahren, da hier auch eine Verantwortung gegenüber dem Spender besteht.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Jochen Seidel
Arzt für Innere Medizin

Anlagen

Stellungnahme Herr Dr. Jochen Seidel (Fortsetzung)

Schwere Aplastische Anämie

Anzahl abgerechneter Suchen
von 1993 bis August 2006

Diagnose	Jahr	Anzahl
SAA	1993	21
SAA	1994	20
SAA	1995	25
SAA	1996	21
SAA	1997	27
SAA	1998	13
SAA	1999	15
SAA	2000	16
SAA	2001	40
SAA	2002	16
SAA	2003	31
SAA	2004	40
SAA	2005	38
SAA	2006	19
insgesamt		342
im Durchschnitt (ohne 2006)		24,85

Stand: 22.08.2006

Stellungnahme Herr Dr. Jochen Seidel (Fortsetzung)

Schwere Aplastische Anämie
Altersverteilung Patienten von 1993 bis August 2006
mit Suche nach nicht-verwandten Spendern

Diagnose	SAA
Fremdspender-Suchen seit 1993	342
Altersverteilung	
0 bis 14 J	128
15 bis 55 J	203
56 bis 60 J	6
61 bis 65 J	4
66 bis 70 J	1
71 J und älter	0

Stand: 22.08.2006

Stellungnahme Herr Dr. Matthias Stelljes

IQWiG-Vorbericht N05/03-B vom 24.07.2006

"Stammzelltransplantation bei schwerer aplastischer Anämie"

Stellungnahme von Dr. med. M. Stelljes und Prof. Dr. med. J. Kienast, Universitätsklinikum Münster

Bei der SAA handelt es sich mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 1-2/1 Mio. um eine sehr seltene Erkrankung (*orphan disease status*). In Deutschland wurden in einem Zeitraum von 7 Jahren (1998 – 2005) 46 Patienten von unverwandten Spendern transplantiert (Quelle: DRST).

In Münster wurden seit dem Jahr 2000 zwei Patienten mit SAA (23 und 25 Jahre alt) nach Versagen der konventionellen immunsuppressiven Therapie von nicht-verwandten Spendern transplantiert (Zeitraum Erstdiagnose bis Transplantation > 1 Jahr). Das entspricht einem Anteil von 0,6% der allogenen Transplantationen bei Erwachsenen in diesem Zeitraum. Bei einem aktuellen *follow-up* von 326 und 1531 Tagen befinden sich beide Patienten in einem ausgezeichneten Zustand ohne Hinweis auf GvHD-Aktivität und bedürfen keinerlei Supportivtherapie mehr. Eine volle berufliche Wiedereingliederung erfolgte bei einem Patienten bereits vor > 2 Jahren und ist bei dem zweiten Patienten für Anfang 2007 geplant. Das Beispiel unterstreicht die extreme Seltenheit einer Indikation zur Fremdspondertransplantation bei schwerer aplastischer Anämie, gleichzeitig aber auch deren alternativlose Notwendigkeit als kurative Option nach Versagen der immunsuppressiven Therapie.

Die primäre vom IQWiG bearbeitete Fragestellung trifft nicht die klinische Realität. Gleichzeitig zeigt das Ergebnis der Literaturrecherche und deren Bewertung, dass die Methodik der Seltenheit der Erkrankung und dem in aller Regel sequentiellen Einsatz von immunsuppressiver Therapie und Fremdspondertransplantation nicht gerecht wird. Keinesfalls darf der Bericht so mißverstanden werden können, dass die Fremdspondertransplantation bei Patienten ohne Familienspender und nach Versagen der immunsuppressiven Therapie in Zweifel gezogen wird.

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Rainer Storb

**FRED HUTCHINSON
CANCER RESEARCH CENTER**
A LIFE OF SCIENCE

September 8, 2006

Rainer Storb, MD
Program Head
Transplantation Biology
Clinical Research Division
Mail Stop D1-100
Tel: 206.667.4407
Fax: 206.667.6124
E-mail: rstorb@fhcrc.org

RE: BMT for Aplastic Anemia

To Whom It May Concern:

Professional Qualifications. I have been a fellow in the Division of Hematology at the University of Washington between 1965 and 1968. In 1968, I joined the newly founded Division of Oncology at the University of Washington as a faculty member. Since 1977, I have been a full professor in the Department of Medicine at the University of Washington. I am one of the founding members of the Fred Hutchinson Cancer Center, which was established in 1975. Since 1980, I have been the head of the Program in Transplantation Biology at the Center. My research has been focused since 1965 on animal models of hematopoietic cell transplantation. Since 1969, I have played a major role in the development of clinical hematopoietic cell transplantation for patients with malignant and nonmalignant diseases at both the University of Washington and the Fred Hutchinson Cancer Research Center. Thus, I have the required professional knowledge to comment on the IQWiG report on BMT from unrelated donors for patients with severe aplastic anemia.

Financial Conflicts of Interest. There are no conflicts of interest vis-à-vis the IQWiG or other health organizations in the Federal Republic of Germany. For the past 41 years I have practiced as a physician in the United States entirely within the framework of academic medicine. My research grant support has been almost exclusively from the National Institutes of Health in Bethesda, MD.

Assessment. Our clinical research group has carried out HLA-identical sibling transplantations for aplastic anemia since 1970, immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin, glucocorticoids and/or cyclosporine since 1978, and transplantations from unrelated donors since 1990. A report in the *Annals of Internal Medicine* 126: 107-115, 1997, summarized results in 227 patients given immunosuppressive therapy, compared to those among 168 patients who had bone marrow transplantation during the same time frame. Observation time periods ranged from 2 to 18 years. Figure 2 of that report is attached to my letter and shows a survival of approximately 70% for patients given bone marrow transplantations compared to a survival declining to approximately 30% for patients given immunosuppressive therapy ($p=0.001$; log-rank test). Current results with HLA-identical sibling transplantation have further improved with survival approximating 90%, even though approximately 40% of the transplanted patients have been transplanted only after immunosuppressive therapy had failed (*British Journal of Haematology* 130: 747-751, 2005).

A recently published study (*Blood* 108: 1485-1491, 2006) on unrelated transplantations for 87 patients with aplastic anemia who all had failed to respond to immunosuppressive treatment showed an overall 6-year survival of approximately 50%. Presumably, these results would be better if unrelated transplantation had been used earlier before patients experienced failure of immunosuppressive therapy.

1100 Fairview Ave. N. PO Box 19024 Seattle, WA 98109-1024 206.667.5000 www.fhcr.org

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Rainer Storb (Fortsetzung)

These findings indicate that treatment by bone marrow transplantation from either related or unrelated HLA-matched donors is superior to outcomes after immunosuppressive therapy. Survival curves after bone marrow transplantation generally tend to become horizontal and no longer differ from those of the population at large, while survival curves after immunosuppressive therapy continue to decline. The latter is due to the fact that some patients may relapse with severe aplastic anemia, while others develop clonal diseases such as paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and myelodysplastic syndromes/acute myelocytic leukemias. Immunosuppressive therapy is expensive, especially because of the intensive support through transfusions of platelets and red blood cells, multiple antibiotics and antifungal agents, and repeated hospitalizations.

Recommendations. We recommend immediate HLA-typing of patients with severe aplastic anemia to search for a histocompatible family member who could donate bone marrow. Bone marrow transplantation is most successful if carried out before complications arise and before patients become sensitized through transfusions. Under those circumstances, outcomes with HLA-identical sibling donors would be expected to result in 95% survival. As for unrelated transplantations, the custom has been to treat only those patients who have become nonresponsive to immunosuppressive therapy. Given that results of unrelated transplantations for other disease categories have approached those with HLA-identical siblings, the question could be raised whether unrelated transplants should become the therapy of choice for those patients with aplastic anemia who do not have HLA-identical sibling donors.

There are no prospective randomized studies comparing immunosuppressive therapy with bone marrow transplantation from unrelated donors. I had proposed a prospective randomized study comparing bone marrow transplantation with immunosuppressive therapy in a 1978 grant application to the National Heart, Lung, and Blood Institute; however, this study was never conducted given that my colleagues at the University of Washington/Fred Hutchinson Cancer Research Center had serious ethical concerns about randomizing patients either to a therapy that promised cure (bone marrow transplantation) or to one that merely seemed to postpone the inevitable (immunosuppressive therapy). I do not believe that the situation has changed over the last 28 years, given the impressive improvements in outcomes after bone marrow transplantation, while the results with immunosuppressive therapy, except for isolated single-center studies, seem to have remained the same.

Sincerely yours,

Rainer Storb, M.D.
Member and Head, Program in Transplantation Biology,
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Professor of Medicine,
University of Washington

RS:hsc

Enclosure

Stellungnahme Herr Prof. Dr. Rainer Storb (Fortsetzung)

Figure 2 from Doney et al., *Annals of Internal Medicine* 126:107-115:

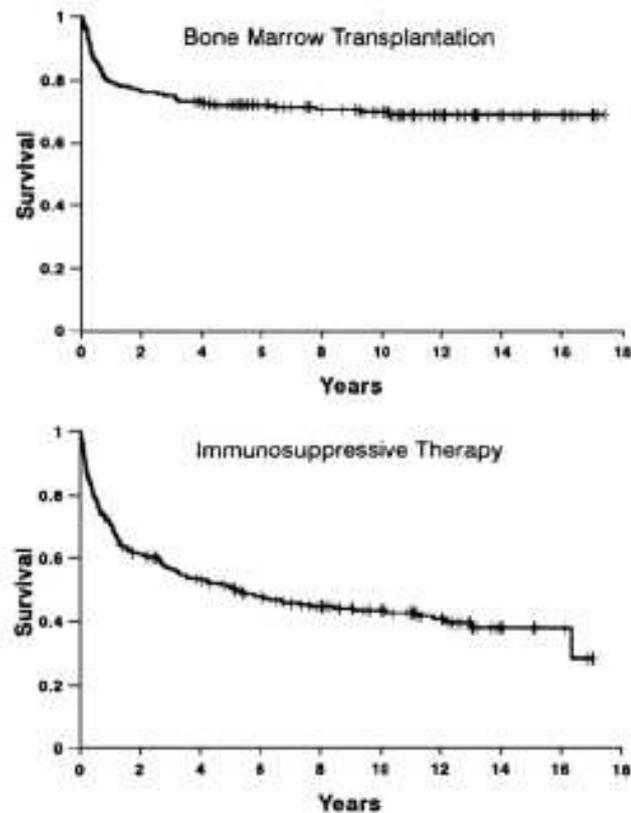


Figure 2. Actuarial survival after therapy for acquired aplastic anemia. Top, Survival of 168 patients who had bone marrow transplantation. Bottom, Survival of 227 patients who received immunosuppressive therapy. Tick marks denote censoring times of surviving patients. The difference in actuarial survival between patients who had transplantation and those who received immunosuppressive therapy was statistically significant ($P < 0.001$; log-rank test).

Correspondence to be emailed to

N05-03-B@iqwig.de
vorsitzender@dqho.de
sekretaer@dqho.de
rudolf@dqho.de

Stellungnahme Frau Heidi Treutner

Aplastische Anämie e. V. – Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht - Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie – 31.08.2006



Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht –
Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie–
02.09.2006

Stellungnahme Frau Heidi Treutner (Fortsetzung)

Aplastische Anämie e. V. – Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht - Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie – 31.08.2006

Aplastische Anämie e. V. ist eine Mitgliedsinitiative der Deutschen Leukämie & Lymphom Hilfe e. V. (DLH). Unsere Aufgabe ist Patienten und Angehörige sowie Interessierte zu informieren und zu beraten (nicht in ärztlicher Tätigkeit). Wir fördern die Kommunikation zwischen Patienten und auch deren Angehörigen, sowie die Öffentlichkeitsarbeit. Zudem arbeiten wir mit Patienten, Kliniken, Ärzten und anderen Institutionen der Hämatologie/Onkologie zusammen. Unser Ziel ist die Förderung der Gesundheitspflege sowie die Forschung bei der aplastischen Anämie zu unterstützen. Aplastische Anämie e. V. ist ehrenamtlich tätig, finanziert sich durch Spenden, Mitgliedsbeiträge sowie Zuwendungen Dritter und ist als gemeinnützig anerkannt. Die Mitgliederzahl beträgt derzeit 75 deutschlandweit. Der Informationsbedarf der Betroffenen zeigt sich an über 102.000 weltweiten Seitenzugriffen auf die Internetseite im vergangenen Jahr, sowie 2006 bereits rund 200 Kontakte mit Betroffenen per Telefon, E-mail und Post.

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht – Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie

Das Fazit des Vorberichts zur Stammzelltransplantation bei erworbener, schwerer aplastischer Anämie des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist für Aplastische Anämie e. V. völlig unverständlich. Aplastische Anämie e. V. ist nach dem Vorbericht entsetzt und fassungslos, insbesondere über dieses **Fazit** und den voraussichtlich daraus resultierenden Folgen für die Patienten.

Es kann nicht angehen, dass Patienten mit (sehr) schwerer aplastischer Anämie eine bestmögliche Therapie, die inzwischen weltweit anerkannt ist und praktiziert wird, aufgrund einer Fehleinschätzung und vermutlich nicht verstandenem Behandlungsprinzip, künftig verweigert werden soll.

Das Ziel der Untersuchung des IQWiG ist völlig absurd, da eine, wie von IQWiG gesuchte Studie, niemals zustande kommen würde. Kein Patient würde sich einer solchen Studie unterziehen, in der per zufälliger Auswahl über eine immunsuppressive Therapie oder allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spender entschieden würde. Zudem ist dies sicherlich auch aus ärztlicher Sicht gar nicht möglich.

Die immunsuppressive Therapie (IST) mit der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender zu vergleichen und gegenüberzustellen sehen wir als unmöglich, geschweige denn ethisch vertretbar, da die Therapieformen völlig unterschiedliche Voraussetzungen, Nebenwirkungen, Risiken haben und Ziele verfolgen.

Die immunsuppressive Therapie ist keine mögliche Behandlungsalternative zur allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender bei aplastische Anämie.

Bei einem Gespräch am 09.11.2005 mit Mitarbeiter des IQWiG, zu dem die Vorsitzende des Aplastische Anämie e. V. als Patientenvertreterin eingeladen wurde,

Stellungnahme Frau Heidi Treutner (Fortsetzung)

Aplastische Anämie e. V. – Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht - Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie – 31.08.2006

war nie die Rede eines derartigen Vergleichs oder ob dies eine Alternative wäre. Von Seiten des Aplastische Anämie e. V. wurde die Notwendigkeit einer vollständigen Erstattung der Stammzelltransplantation inkl. der Vor- und Nachsorgekosten durch die Krankenkassen betont. Dabei wurde die Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender **nicht ausgeschlossen**.

Die allogene Stammzelltransplantation wird bei der aplastischen Anämie in allen Altersgruppen als Ersttherapie nach unserer Erkenntnis und Erfahrung in der Regel nur mit einem passenden Geschwister/Familienspender durchgeführt und ist, falls ein Familienspender vorhanden ist, die Therapie der Wahl.

Leider haben nicht alle Patienten dieses Glück. Ist diese Möglichkeit nicht gegeben wird als Ersttherapie die immunsuppressive Therapie angewandt. Eine Stammzellspende eines nicht verwandten Spenders kommt in der Regel nur dann in Betracht, wenn der Patient auf die Immunsuppressive Therapie nicht anspricht, ein Rezidiv oder eine Zweitdiagnose wie z. B. MDS, AML oder PNH erleidet, was leider nach der immunsuppressiven Therapie auch nach mehreren Jahren einer Vollremission, möglich sein kann.

Die Stammzellspende eines nicht verwandten Spenders kommt somit nur dann in Betracht, wenn die Ärzte dadurch Chancen des Überlebens und für eine Heilung des Patienten sehen und alle bisherigen Therapien fehlgeschlagen haben.

So werden inzwischen mehr Patienten, was allerdings immer noch eine Subgruppe betrifft, mit (sehr) schwerer aplastischer Anämie mit gutem Erfolg und nicht verwandtem Spender transplantiert, deren Prognose ansonsten aussichtslos wäre. Aus diesem Aspekt heraus haben wir erst kürzlich eine Typisierungsaktion sowohl personell als auch finanziell unterstützt. Die Tendenz der Ergebnisse der unverwandten Transplantation ist steigend, was wir glücklicher Weise sehr kompetenten Ärzten und Forschern zu verdanken haben. Wir versuchen einen Fortschritt zu erzielen und keinen Rückschritt.

Da keine aplastische Anämie, ob sehr schwer oder schwer, gleich ist, Patienten nicht gleich, sondern jeder ein Individuum ist, die Krankheitsverläufe nicht gleich sind und in gleichen zeitlichen Rahmen verlaufen, jeder Patient anders reagiert und anspricht, kann man diese Patienten nicht in eine Schublade stecken, bei der die Behandlung strikt nach einem Schema ablaufen muss, wie das bei einer Studie, wie IQWiG sie gerne hätte, der Fall wäre.

Unser Fazit: Die Entscheidung ob eine Stammzelltransplantation bei erworbener (sehr) schwerer aplastischer Anämie mit einem nicht verwandten Spender durchgeführt werden soll oder muss, liegt definitiv bei den Ärzten und Patienten selbst, die immer noch ein Selbstbestimmungsrecht haben.

Wenn der Vorbericht des IQWiG in seiner aktuellen Form umgesetzt würde, wäre den betroffenen Patienten, die einzige Möglichkeit genommen, ein für alle Mal mit dieser schwerwiegenden Krankheit abzuschließen und gesund zu werden, und damit dem ansonsten sehr wahrscheinlichen Tod entgegen zu treten. Dies, sehen wir als sehr problematisch, unakzeptabel und ethisch nicht vertretbar!

Stellungnahme Frau Heidi Treutner (Fortsetzung)

Aplastische Anämie e. V. – Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht - Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie – 31.08.2006

Wir möchten keinem Patienten oder Eltern in dieser Situation sagen müssen, falls er/sie nicht entsprechend versichert ist, dass er/sie oder deren Kind keine definitive Chance auf Heilung und Überleben hat, weil die gesetzlichen Krankenkassen diese Behandlung nicht mehr bezahlen.

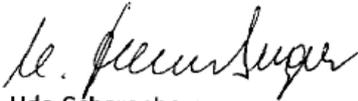
Somit ist dem Grundsatz nicht mehr so, wie es in unserem Grundgesetz Art. 3, Abs. 1 steht: „Alle Menschen sind vor dem Gesetz gleich“ ... manche, diejenigen, die einfach vermögend oder privat versichert sind, sind dann gleicher. Zu Art. 2, Abs. 2, Satz 1 GG müssen wir wohl nicht mehr viel sagen. Patienten in dieser Situation noch eine gerichtliche Auseinandersetzung, die sich über Monate zieht, aufzubürden ist zudem unethisch, da sie andere Probleme und keine Zeit dafür haben – sie kämpfen um ihr Leben.

In der neueren medizinischen Literatur gibt es genügend Berichte über erfolgreiche unverwandte Transplantationen bei schwerer aplastischer Anämie. Wir können abschließend anmerken: Wir kennen mittlerweile viele aplastische Anämie-Patienten, die mit einem nicht verwandten Spender transplantiert wurden. Es geht ihnen heute gut, im Vergleich zur damaligen Prognose, ist ihr Leben heute lebenswert und ein Teil davon wäre heute sicherlich ohne diese Transplantation nicht mehr am Leben.



Heidi Treutner
(Vorsitzende)

02.09.2006



Udo Scherenberger
(Beisitzer, ehem. SSAA Patient, der mit nicht verwandtem Stammzellspender transplantiert wurde)