



**Berichtsplan
zum Bericht
„Stammzelltransplantation bei der Indikation
schwere aplastische Anämie“**

[Auftrag N05-03-B]

Version 1.0

Stand: 23. Dezember 2005

Thema:

Stammzelltransplantation bei der Indikation schwere aplastische Anämie

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 15. März 2005

Interne Auftragsnummer: N05-03-B

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

E-Mail: N05-03b@iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund.....	4
2	Ziele der Untersuchung	8
3	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	9
3.1	Population.....	9
3.2	Interventionen und Vergleichsbehandlungen	9
3.3	Zielgrößen.....	9
3.4	Studientypen	10
3.5	Sonstige Studiencharakteristika.....	10
3.6	Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien.....	11
4	Informationsbeschaffung	12
5	Informationsbewertung.....	13
6	Informationssynthese und -analyse	14
6.1	Meta-Analyse	14
6.2	Sensitivitätsanalyse.....	14
6.3	Subgruppenanalyse.....	14
7	Literaturverzeichnis	16
8	Anhang	18
8.1	Zeitplan.....	18
8.2	Abkürzungsverzeichnis	18

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gem. §91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung am 15.03.2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Extraktionsbögen für Studien und Informationssynthesen des G-BA im Hinblick auf Nutzen und Risiken, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, der Methode Stammzelltransplantation bei den im Antrag (s.u.) genannten Indikationen zu beauftragen.. Dem Auftrag liegt ein Antrag an den G-BA gem. §91 Abs. 7 SGB V zur Beratung der Stammzelltransplantation gem. § 137c SGB V vom 29.04.2004 zu Grunde. Die Priorisierung der Indikation „Schwere aplastische Anämie“ erfolgte am 20.09.2005. Die Auftragskonkretisierung für diese Indikation wurde am 26.09.2005 abgeschlossen.

Erworbene aplastische Anämie

Die aplastische Anämie, auch als Panmyelopathie bezeichnet, ist eine seltene, potenziell lebensbedrohende Störung der Hämatopoese. Sie ist gekennzeichnet durch eine Bi- oder Trizytopenie, d.h. eine Anämie, Granulozytopenie und/oder Thrombozytopenie in unterschiedlicher Kombination, die auf eine hämatopoetische Insuffizienz des Knochenmarks zurückzuführen ist [1]. Die *erworbene* aplastische Anämie ist von den angeborenen aplastischen Syndromen (z.B. Fanconi Anämie) abzugrenzen und auf eine erworbene Störung der Blutbildung zurückzuführen. Obwohl verschiedene Medikamente, Chemikalien oder z.B. Viren als auslösende Agenzien diskutiert werden, sind mehr als 50 % der Fälle idiopathisch [2]. Die Erkrankung betrifft sowohl Kinder als auch Erwachsene. Die Inzidenz liegt in Europa und Nordamerika bei ca. 2 Fällen pro 1.000.000 Personen im Jahr, Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen [3]. Der erste Patient wurde 1888 von Paul Ehrlich beschrieben [4]. Leitsymptome der aplastischen Anämie sind Infektionen und Blutungen sowie Müdigkeit, ausgeprägte Blässe und Schwäche als typische Anzeichen einer Anämie [1]. Die Diagnose einer aplastischen Anämie beginnt mit einem Differentialblutbild [5]. Zur Sicherung der Diagnose wird eine Knochenmarkpunktion mit anschließender Knochenmarkhistologie durchgeführt. Die Einteilung der aplastischen Anämie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, wobei sich die Klassifizierung an dem Ausmaß der Panzytopenie im peripheren

Blut orientiert [6, 7]. Für die schwere aplastische Anämie müssen zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sein: 1. Thrombozyten $<20 \times 10^9/l$, 2. neutrophile Granulozyten $<0,5 \times 10^9/l$, 3. Retikulozyten $<20 \times 10^9/l$. Die Kriterien für die *sehr* schwere aplastische Anämie entsprechen denen der schweren Form, die Anzahl der neutrophilen Granulozyten muss jedoch unter $0,2 \times 10^9/l$ liegen.

Behandlung der (schweren) aplastischen Anämie

Als Ursache für die gestörte Zellproduktion im Knochenmark wird eine immunologisch bedingte Zerstörung des Knochenmarks angenommen, so dass nur eine unzureichende Menge von Stamm- und Vorläuferzellen für die Entwicklung der hämatopoetischen Zellreihen zur Verfügung steht [8]. Die Behandlung ist daher auf eine Normalisierung der Blutwerte ausgerichtet. Sie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten. Zur Behandlung der (sehr) schweren aplastischen Anämie, die Gegenstand dieses Projekts ist, stehen zur Zeit zwei Therapieverfahren zur Verfügung: die immunsuppressive Therapie und die allogene Stammzelltransplantation [1, 9, 10].

Immunsuppressive Therapie

Die *immunsuppressive Therapie* (IST) ist darauf ausgelegt, die wahrscheinlich immunologisch bedingte Stammzellinsuffizienz im Knochenmark rückgängig zu machen. Standardmäßig werden die Antikörperprodukte Antithymozyten- bzw. Antilymphozyten-globulin (ATG bzw. ALG) mit dem Immunsuppressivum Cyclosporin kombiniert – oft in Verbindung mit einem Corticosteroid [11]. Das Ansprechen auf die IST ist langsam. Partielle Remissionen werden frühestens nach ca. vier Wochen beobachtet [11]. Die Therapie erfolgt daher in der Regel über mehrere Monate, eine Wiederholung der IST bei partieller Remission oder bei einem Rezidiv ist möglich [12].

Stammzelltransplantation

Man unterscheidet die *autologe* und *allogene* Stammzelltransplantation. Bei der *autologen* Stammzelltransplantation werden die Stammzellen dem Patienten selbst entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt reinfundiert. Bei der für die (sehr) schwere aplastische Anämie

relevanten *allogenen* Stammzelltransplantation werden dem Patienten die Stammzellen eines anderen, gesunden Stammzellspenders übertragen. Der Transplantation der Stammzellen geht eine myeloablative oder nicht myeloablative Konditionierungsbehandlung voraus, welche bei der aplastischen Anämie primär die Immunsuppression des Empfängers zum Ziel hat. Eine neue Form der allogenen Transplantation ist die sog. *Mini-Transplantation* [13], die durch eine dosisreduzierte Konditionierung charakterisiert ist.

Die wichtigste Quelle für die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen war ursprünglich das Knochenmark. Die Knochenmarktransplantation wird jedoch zunehmend von der peripheren Stammzelltransplantation ersetzt [14]. Eine dritte Quelle für die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen ist das Nabelschnurblut. Der Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert. Die Verwendung für die Stammzelltransplantation bei Erwachsenen scheint wegen der häufig nicht ausreichenden Stammzellzahl limitiert [15].

Sowohl die akute als auch die chronische „Graft-versus-Host Disease“ (GVHD: Erkrankung durch Transplantat-Wirt-Reaktion) stellen nach wie vor eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar, die im fortgeschrittenen Stadium tödlich verlaufen können [16, 17]. Obwohl bei 70 bis 80% der Patienten, bei denen eine akute GVHD in den ersten Wochen nach der Transplantation auftritt, auch eine chronische Form beschrieben wird, ist der kausale Zusammenhang bisher unklar. Bei bis zu 35 % der allogenen transplantierten Patienten tritt die chronische GVHD *de novo*, d.h. ohne vorhergehende akute GVHD auf [17]. Ausgelöst wird die GVHD durch T-Zellen im Spendertransplantat. Zur Prophylaxe der GVHD werden daher neben verschiedenen medikamentösen Verfahren sog. *in-vitro* Aufbereitungsverfahren eingesetzt, mit denen es möglich ist, vor der Transplantation die T-Zell-Last im Stammzelltransplantat zu reduzieren [16-18].

Die allogene Transplantation setzt das Vorhandensein eines gesunden, geeigneten Stammzellspenders voraus, dessen Stammzellen im Idealfall keine bzw. nur eine zu vernachlässigende immunologische Reaktion beim Empfänger auslösen. Humane Leukozyten-Antigene (HLA) steuern im Wesentlichen die Abstoßungsreaktion bei Transplantationen und bestimmen darüber hinaus das Ausmaß der GVHD [19]. Das HLA-System setzt sich aus zwei strukturell ähnlichen Klassen zusammen, die sich durch einen ausgeprägten Polymorphismus auszeichnen. Der ideale Spender für eine allogene Stammzelltransplantation ist daher ein

HLA-identischer Familienspender. Steht ein solcher nicht zur Verfügung, kann ein HLA-kompatibler Familienspender oder Fremdspender gesucht werden. Als HLA-kompatibel werden Spender-Empfänger-Paare bezeichnet, die bezüglich der transplantationsrelevanten HLA-Merkmale (A, B, DRB1, DQB1) übereinstimmen [20].

Allogene Stammzelltransplantation bei der (sehr) schweren aplastischen Anämie

Die *allogene* Stammzelltransplantation ist die derzeit einzig verfügbare potenziell kurative Therapieoption für Patienten mit schwerer und sehr schwerer aplastischer Anämie. Sie wird für jüngere Patienten, die über einen HLA-identischen Geschwister- oder Familienspender verfügen, empfohlen [5, 21, 22], wobei die Altergrenze nicht eindeutig festgelegt ist. So macht die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie beispielsweise die Therapieempfehlung für eine Primär- oder Sekundärtherapie vom Alter des Patienten abhängig: allogene Stammzelltransplantation als Primärtherapie für Patienten mit schwerer aplastischer Therapie bis zu einem Alter von 30 Jahren und als Sekundärtherapie nach Versagen der immunsuppressiven Therapie für Patienten, die jünger als 50 Jahre sind [21]. Für Patienten ohne einen HLA-identischen Familienspender wird in den aktuellen Leitlinien die immunsuppressive Therapie (IST) empfohlen [5, 21, 22]. Jüngeren Patienten, die nicht auf eine IST ansprechen, steht grundsätzlich die Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern offen, wobei nach bisherigen Beobachtungen die Komplikationsraten deutlich über denen der Familienspendertransplantation liegen [1, 5, 23].

Die Letalität der schweren und sehr schweren aplastischen Anämie beträgt unbehandelt ca. 80% [6]. Ein retrospektiver Vergleich der Stammzelltransplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern mit der IST ergab ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten um 80% bei beiden Therapien [7].

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die

- Bewertung von Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer aplastischen Anämie im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (s.a. Abschnitt 3.2).

3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

3.1 Population

Patienten mit schwerer und sehr schwerer aplastischer Anämie (SAA/VSAA). Eingeschlossen werden sowohl Studien mit Kindern und Jugendlichen als auch erwachsenen Patienten, bei denen der Anteil der Patienten mit SAA bzw. VSAA mindestens 80% beträgt. Weitere Einschränkungen hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten werden nicht gemacht.

3.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen

Die zu prüfende Intervention stellt die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender dar. Als Vergleichsintervention wird primär die immunsuppressive Therapie betrachtet.

3.3 Zielgrößen

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

- Überlebenszeit (Gesamtüberleben);
- krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt;
- Inzidenz von Sekundärneoplasien;
- therapiebedingten Komplikationen
 - transplantationsassoziierte Mortalität
 - extensive (zum Beispiel zu einer bleibenden Behinderung führende), lebensbedrohliche oder tödliche akute oder chronische GVHD
 - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
 - ggf. weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen
- krankheitsbezogene Lebensqualität und/oder andere Parameter der Lebensqualität, wie z.B. physische Belastungen (z.B. Fatigue/chronische Erschöpfung) sowie

psychosoziale Aspekte, sofern diese durch Instrumente zur Messung der Lebensqualität erfasst wurden.

3.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCT) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Aufgrund der Schwere und der Seltenheit der Erkrankung ist mit nur wenigen tatsächlich randomisierten Studien zur Stammzelltransplantation zu rechnen. In vergleichenden Studien zur allogenen Stammzelltransplantation werden Patienten aus logistisch-ethischen Gründen in der Regel auf Basis der Spenderverfügbarkeit „quasi“ randomisiert. Für den zu erstellenden Bericht können daher neben RCT folgende Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen:

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

Liegen Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und/oder Qualität für den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Vergleich nicht vor, werden jeweils Studien niedriger Evidenzstufe innerhalb der o. g. Studientypen in die Bewertung einbezogen.

3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

3.6 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Bewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit (sehr) schwerer aplastischer Anämie
E2	Prüfintervention: allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender
E3	Vergleichsintervention: immunsuppressive Therapie
E4	Zielgrößen, die sich aus den in Abschnitt 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E5	Studientyp, wie in Abschnitt 3.4 definiert

Ausschlusskriterien	
A1	Studien mit einem Anteil Patienten mit (sehr) schwerer aplastischer Anämie < 80%, wenn keine Subgruppenanalyse für diese Patientengruppe durchgeführt wurde
A2	Grundlagenforschung (tierexperimentelle/pathophysiologische Studien)
A3	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A4	Keine Volltext-Publikation verfügbar ^a
a: Als Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über eine Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [24] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

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

5 Informationsbewertung

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

6 Informationssynthese und -analyse

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

6.1 Meta-Analyse

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

6.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

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

6.3 Subgruppenanalyse

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

- Alter,
- Geschlecht,
- Primär- oder Sekundärtherapie,
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie,
- Stammzellquelle,
- Konditionierungstherapie (myeloablativ/dosisreduziert),
- Aufbereitung des Transplantats.

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005; 365: 1647-1656.
- [2] 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.
- [3] Heimpel H. Epidemiology and etiology of aplastic anemia. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, editors. *Aplastic anemia. Pathophysiology and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 97-116.
- [4] Ehrlich P. Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. *Charite-Annalen* 1888; 13: 300-309.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1365-1372.
- [9] Guinan EC. Aplastic anemia: management of pediatric patients. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005; 104-109.
- [10] Marsh JC. Management of acquired aplastic anaemia. *Blood Rev* 2005; 19: 143-151.
- [11] Frickhofen N, Rosenfeld SJ. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol* 2000; 37: 56-68.
- [12] Gupta V, Gordon-Smith EC, Cook G, Parker A, Duguid JK, Wilson KM, et al. A third course of anti-thymocyte globulin in aplastic anaemia is only beneficial in previous responders. *Br J Haematol* 2005; 129: 110-117.
- [13] Slavin S. Reduced-intensity conditioning or nonmyeloablative stem cell transplantation: introduction, rationale, and historic background. *Semin Oncol* 2004; 31: 1-3.

- [14] Deutsches Register für Stammzell-Transplantationen. Jahresbericht 2004. <http://www.drst.de/download/jb2004.pdf>. Zugriff am 13.12.2005.
- [15] Ballen KK. New trends in umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2005; 105: 3786-3792.
- [16] Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004; 101: 1936-1946.
- [17] Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005; 105: 4200-4206.
- [18] Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98: 3192-3204.
- [19] Petersdorf EW. HLA matching in allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 386-391.
- [20] Ottinger H, Mueller C, Goldmann S, Albert E, Arnold R, Beelen D, et al. Second German consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells. *Ann Hematol* 2001; 80: 706-714.
- [21] Raghavachar A, Schrezenmeier H. Aplastische Anämie und verwandte Zytopenien. Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_114.pdf. Zugriff am 13.12.2005.
- [22] Working Party on Severe Aplastic Anemia (WPSAA) of the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). Aplastic anaemia. Treatment guidelines. <http://www.ebmt.org/5WorkingParties/AAWP/wparties-aa3.html>. Zugriff am 13.12.2005.
- [23] Margolis DA, Casper JT. Alternative-donor hematopoietic stem-cell transplantation for severe aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 43-55.
- [24] Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-694.

8 Anhang

8.1 Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	Juni 2006
Einholung von Stellungnahmen	Bis drei Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Diskussion der Stellungnahmen	Juli 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss	September 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

8.2 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GVHD	Graft-versus-Host Disease (Erkrankung durch Transplantat-Wirt-Reaktion)
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IST	Immunsuppressive Therapie
ITT	Intention-to-Treat
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
RCT	Randomized Controlled Trial
SAA	Severe Aplastic Anaemia (Schwere aplastische Anämie)
VSAA	Very Severe Aplastic Anaemia (Sehr schwere aplastische Anämie)