

**Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer
aplastischer Anämie**

**- Vorbericht -
(vorläufige Bewertung)**

[Auftrag N05/03-B]

Version 1.2

Stand: 24.07.2006

Thema: Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 15.03.2005

Interne Auftragsnummer: N05/03-B

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

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

Telefon: +49 (0)221 35685-0

Fax: +49 (0)221 35685-1

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

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/ oder Überarbeitung des Berichts führen können.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

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

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	iii
Tabellenverzeichnis.....	v
Abbildungsverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 HINTERGRUND.....	1
2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG.....	7
3 PROJEKTABLAUF.....	8
4 METHODEN.....	9
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	9
4.1.1 Population.....	9
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	9
4.1.3 Zielgrößen.....	9
4.1.4 Studientypen.....	10
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	11
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien.....	11
4.2 Informationsbeschaffung.....	12
4.2.1 Literaturrecherche.....	12
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	13
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	14
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu (potenziell) relevanten Studien....	15
4.3 Informationsbewertung.....	15
4.3.1 Datenextraktion.....	15
4.3.2 Studien- und Publikationsqualität.....	16
4.3.3 Konsistenz der Informationen.....	17
4.4 Informationssynthese und -analyse.....	17
4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	18
5 ERGEBNISSE.....	19
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	19
5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche.....	19

5.1.2	Anfragen an Autoren	21
5.1.3	Potenzieller Studienpool.....	21
5.1.4	Resultierender Studienpool.....	22
5.2	Charakteristika der primär identifizierten Studien	22
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	22
5.4	Zusammenfassung.....	22
6	FAZIT	23
7	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	23
8	LITERATUR.....	25
9	ANHANG.....	29
Anhang A	Suchstrategie	29
Anhang B	Zusätzliche Online-Suche nach Studien	32
Anhang C	Zusätzliche Suche nach Studien mittels Anschreiben	35
Anhang D	Nicht relevante im Volltext gesichtete Publikationen.....	37
Anhang E	Weiterer Zeitplan.....	54

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klinische Symptome der schweren aplastischen Anämie.....	2
Tabelle 2: Diagnostische Kriterien der schweren aplastischen Anämie	3
Tabelle 3: Einschlusskriterien	12
Tabelle 4: Ausschlusskriterien	12

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche.....	20
---	----

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
CMV	Cytomegalovirus
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EMBASE	Excerpta Medica Database
G / L	Giga (= 10 ⁹) pro Liter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease
HLA	Human Leukocyte Antigen
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MHC	Major Histocompatibility Complex
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NMDP	National Marrow Donor Program
RCT	Randomized Controlled Trial
SAA	Severe Aplastic Anemia
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
VSAA	Very Severe Aplastic Anemia

1 HINTERGRUND

Auftrag

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 soll entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des G-BA, gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Subgruppen und bei den im Antrag (siehe unten) genannten Indikationen durchgeführt werden.

Dem Auftrag liegt ein Antrag an den G-BA gemäß §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 schriftlich am 20.09.2005, die Auftragskonkretisierung am 26.09.2005.

Epidemiologie und Symptomatik der erworbenen (sehr) schweren aplastischen Anämie

Die aplastische Anämie ist eine sehr seltene Krankheit, deren Neuerkrankungsrate in den USA und Europa mit zwei pro eine Million Einwohner pro Jahr angegeben wird [1]. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Der Erkrankungsbeginn kann 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 über 60 Jahren auf [2].

Die aplastische Anämie wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt (siehe unten). Dieser Bericht betrachtet die als schwer und als sehr schwer klassifizierten aplastischen Anämien, die beides lebensbedrohende Erkrankungen sind. Bei unbehandeltem Verlauf wird angenommen, dass die Mortalität fünf Jahre nach Diagnosestellung mehr als 70% beträgt, und dass nach Eliminierung eines ätiologischen Agens bei weniger als 5% eine spontane Remission eintritt [3]. In neueren Studien wird berichtet, dass auch bei Behandlung 10-20% der Patienten innerhalb von 6-12 Monaten versterben [4].

Klinische Symptome (Tabelle 1) treten infolge einer herabgesetzten Konzentration der drei korpuskulären Bestandteile des Blutes auf [2]:

Tabelle 1: Klinische Symptome der schweren aplastischen Anämie (Beispiele)

Blutkorpuskel	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

Am häufigsten und daher wichtig für die Symptomatik und Diagnostik ist die Thrombopenie mit vielfältigen Blutungszeichen. Symptome der Anämie treten anfangs bei etwa einem Drittel der Patienten auf, zu Zeichen der Leukopenie kommt es nur selten [1]. Im Verlauf der Erkrankung stehen Blutungskomplikationen und neutropeniebedingte Infektionen als Haupttodesursachen im Vordergrund [5].

Mögliche Ursachen der erworbenen schweren aplastischen Anämie

Eine Vielzahl von Substanzen können die Krankheit auslösen. Beispiele sind Arzneimittel, chemische Substanzen, Bestrahlung und Infektionserreger wie Mycobacterium tuberculosis, Hepatitis A- und B-Viren. Auch eine mit nicht-infektiöser Hepatitis oder Autoimmunerkrankungen assoziierte aplastische Anämie kann auftreten [6]. In mehr als 50% der Fälle kann der Auslöser der Krankheit nicht geklärt werden [7]. Eine autoimmun bedingte Zerstörung der hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks wird als pathogenetischer Prozess angenommen [2].

Die erworbene schwere aplastische Anämie ist differentialdiagnostisch von den erblichen mit Insuffizienz des Knochenmarks einhergehenden Krankheiten zu unterscheiden (zum Beispiel Fanconi-Anämie, Dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond-Syndrom) [6]. Diese sind häufig mit körperlichen Veränderungen assoziiert.

Diagnose der erworbenen schweren aplastischen Anämie

Die Verdachtsdiagnose einer erworbenen schweren aplastischen Anämie wird im peripheren Blut anhand des Blutbildes und des Differentialblutbildes gestellt [1,8]. Die Sicherung der Diagnose und insbesondere die Abgrenzung zu anderen Krankheiten, die mit Panzytopenie einhergehen, erfolgt durch eine Knochenmarksbiopsie.

Die Klassifizierung der erworbenen aplastischen Anämie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, wobei sich die Einteilung an dem Ausmaß der Panzytopenie im peripheren

Blut orientiert. Für die schwere aplastische Anämie müssen zwei der drei folgenden Kriterien (Tabelle 2) zusätzlich zum Befund eines hypozellulären Knochenmarks (Reduktion um mindestens 50%) zur Diagnosestellung erfüllt sein [9,10]:

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien der schweren aplastischen Anämie

Kriterium	Wert
Polymorphkernige neutrophile Leukozyten	< 0,5 G / L
Thrombozyten	< 20 G / L
Retikulozyten	< 20 G / L oder < 1 %

Für die sehr schwere aplastische Anämie gilt abweichend, dass die Anzahl der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten unter 0,2 G / L liegt [11].

Therapie der aplastischen Anämie

Die Therapie der aplastischen Anämie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, dem Alter des Patienten sowie dem Vorhandensein eines Stammzellspenders. Für alle symptomatischen Patienten wird die konservative unterstützende Therapie angeboten.

Bei den schweren Formen wird für Patienten unter 50 Jahren, die einen passenden verwandten Spender haben, die Stammzelltransplantation empfohlen; für die anderen Patienten ist die Immunsuppression vor allem mit Antithymozytenglobulin, Cyclosporin A und Methylprednisolon die Therapie der ersten Wahl (siehe unten) [4,12].

In diesem Bericht wird zwischen Ersttherapie und Zweittherapie unterschieden. Ersttherapie ist die erstmalig durchgeführte Behandlung. Zweittherapie ist die frühestens 6 Monate nach Beginn der (nicht erfolgreichen) Ersttherapie vorgenommene Behandlung. Ausgangspunkt ist die Prämisse, dass innerhalb von sechs Monaten nicht sicher über den Erfolg oder das Versagen einer Therapie entschieden werden kann.

Konservative unterstützende Therapie

Die Substitution von Blutbestandteilen, die Infektionsprophylaxe und die Behandlung bei vermuteter oder nachgewiesener Infektion stellen lebenserhaltende Maßnahmen bei der Versorgung von Patienten mit SAA dar [4,13]. Die fehlenden Blutzellen werden durch Transfusion von in der Regel Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, gelegentlich auch von Granulozyten ersetzt. Diese Therapie kann vor dem Beginn oder auch unterstützend während der Transplantation oder der immunsuppressiven Therapie erforderlich sein. Die langfristige

Substitution mit Blutbestandteilen kann zu Sensibilisierungen des Immunsystems führen, die sich negativ auf die Erfolgsaussichten einer späteren Transplantation auswirken können [12].

Immunsuppressive Therapie

Patienten, die keinen passenden (Familien-) Spender für eine Transplantation haben, oder für die aus anderen Gründen eine Stammzelltransplantation nicht vorgesehen ist, können mit Medikamenten behandelt werden, die die gegen die Stammzellen gerichteten Immunreaktionen unterdrücken sollen. Dies trifft für etwa 70% der Patienten mit schwerer aplastischer Anämie zu [14]. Zum Einsatz kommt eine Reihe von Medikamenten, deren hemmende Wirkung auf das Immunsystem bekannt ist [4]: Antithymozytenglobulin, Antilymphozytenglobulin, Cyclosporin A, Methylprednisolon oder andere Kortikosteroide, Cyclophosphamid [15]. Diese immunsuppressive Behandlung kann eher die Anzahl der zerstörten Zellen vermindern als gänzlich und dauerhaft den Untergang von Stammzellen verhindern. Die Kombinationstherapie erfolgt in der Regel über mehrere Monate, beispielsweise Antithymozytenglobulin in den ersten vier bis fünf Tagen, Methylprednisolon innerhalb der ersten vier Wochen und Cyclosporin A über einen Zeitraum von mindestens 16 Wochen [10]. Häufig wird Cyclosporin A jedoch länger als sechs Monate gegeben [16].

Es wird berichtet, dass annähernd 60% bis 80% der Patienten in Form von partiellen oder kompletten Remissionen auf die kombinierte Erstbehandlung mit Antithymozytenglobulin – Cyclosporin A – Methylprednisolon ansprechen [4]. Von den bis zu 40% der Patienten, die darauf hin ein Rezidiv erleiden, sollen in einer Wiederholung der Therapie etwa 40% ansprechen [10,12].

Für die Fünf-Jahres-Überlebensraten finden sich inzwischen je nach Studie Angaben von 70% bis 90% [4,7,14,17]. Die Zehn-Jahres-Überlebensrate wird derzeit mit 50% bis 60% angegeben, die 15-Jahres-Überlebensrate auf etwa 50% geschätzt [18]. Dieser Abfall gegenüber den Fünf-Jahres-Raten ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die immunsuppressive Therapie die Entstehung von schwerwiegenden lebensbedrohenden Folgekrankheiten begünstigen kann: Nach elf Jahren wurden bei 25% der Patienten klonale oder maligne Zweiterkrankungen beobachtet [17]. Im Langzeitverlauf können insbesondere das Auftreten des myelodysplastischen Syndroms in 10%, der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie in 15% bis 25% und der akuten myeloischen Leukämie in 7% den langfristigen Erfolg der immunsuppressiven Therapie bedrohen [15].

Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation, also die Infusion von gesunden Stammzellen eines anderen Individuums in den Patienten, kann durch Produktion von peripheren Blutzellen durch die fremden Vorläuferzellen zu einer Heilung der Krankheit führen. Der ideale Spender

für eine allogene Stammzelltransplantation ist ein verwandter Spender mit HLA-Übereinstimmung, der jedoch lediglich 30% der Patienten mit schwerer aplastischer Anämie zur Verfügung steht [2].

Der Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) umfasst die Gene der humanen Leukozytenantigene (Human Leukocyte Antigens, 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 [19]. Ideal ist eine vollständige Übereinstimmung der analysierten DNA-Sequenzen. Die fehlende Übereinstimmung der HLA-Allele ist mit erhöhtem Risiko für Transplantatabstoßung, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GVHD) und Mortalität assoziiert. Ob eine Abweichung (mismatch) in der Sequenz gegebenenfalls tolerabel ist, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Früher wurden mittels serologischer Methoden die HLA-Antigene mit deutlich geringerer Auflösungskraft untersucht, wobei Abweichungen unerkannt bleiben können, die erst mittels hochauflösender molekulargenetischer Methoden manifest werden. Zur Zeit werden nicht immer alle sechs oben genannte Genorte untersucht, dies betrifft HLA-DQ und noch mehr HLA-DP. Das National Marrow Donor Program (NMDP) beispielsweise empfiehlt für die Suche nach nicht verwandten Spendern eine hochauflösende (molekulargenetisch bestimmte) Übereinstimmung der Regionen HLA-A, HLA-B, HLA-C, und HLA-DRB1 [20].

Die akute und die chronische Erkrankung durch Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion sind Komplikationen, bei denen sich die Spenderzellen gegen den Empfängerorganismus richten. Dabei beginnt die akute GVHD kurz nach der Transplantation, die chronische Variante frühestens nach 100 Tagen [21]. Sie stellen nach wie vor eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar, die im fortgeschrittenen Stadium tödlich verlaufen können [21,22].

Die Erfolgsaussichten der allogenen Stammzelltransplantation hängen von einer Reihe von Faktoren ab [23]:

- Grad der HLA-Übereinstimmung,
- Alter des Patienten,
- Allgemeinzustand des Patienten,
- Dauer bis zum Behandlungsbeginn,
- Dauer der Behandlung,
- Eingesetzte Vorbehandlung wie Transfusionen, Immunsuppression, Bestrahlung,
- Geschlechtsunterschied zwischen Spender und Empfänger,
- Kontakt mit Zytomegalievirus (CMV-Status).

Als positive prognostische Faktoren gelten dabei ein HLA-identischer verwandter Spender, Alter unter 40 Jahren, eine kurze Dauer bis zum Behandlungsbeginn, eine geringe Zahl an

vorausgehenden Transfusionen, Transfusion von leukodepletierten und CMV-negativen Produkten, immunsuppressive Vorbehandlung und fehlende Bestrahlung [23].

Derzeitige Therapieempfehlungen

Die Europäische Gesellschaft für die Transplantation von Stammzellen aus Blut und Knochenmark (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) hat im Jahr 2006 folgende Empfehlungen herausgegeben [24]: Für Patienten, die jünger als 30 Jahre sind, wird das allogene Knochenmarktransplantat von einem verwandten Spender mit HLA-Übereinstimmung empfohlen. Ab einem Alter von 30 bis jünger als 45 Jahre gibt es keine Präferenz zwischen dieser Art der Knochenmarktransplantation und der immunsuppressiven Therapie. Für Patienten ab einem Alter von 45 Jahren und für Patienten ohne Spender mit HLA-Übereinstimmung wird die immunsuppressive Therapie mit Antithymozytenglobulin und Cyclosporin A empfohlen.

Quellen für hämatopoetische Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen können prinzipiell aus drei Quellen gewonnen werden: Aus Knochenmark durch Punktion und Aspiration, aus peripherem Blut nach Durchführung einer medikamentösen Stimulation und aus Nabelschnurblut. Während früher ausschließlich Stammzellen aus Knochenmark transplantiert wurden, kommen zunehmend auch aus peripherem Blut gewonnene Stammzellen zum Einsatz. Nach einer großen Studie, die allerdings nicht speziell die SAA untersuchte, sind Stammzellen aus peripherem Blut einerseits mit einem schnelleren Anwachsen assoziiert, andererseits jedoch mit einer erhöhten Rate von chronischer GVHD [25]. Letzteres unterstützt nicht den Einsatz bei Kindern; zudem ist ein Vorteil gegenüber Stammzellen aus Knochenmark hinsichtlich der schweren aplastischen Anämie derzeit nicht nachweisbar [24]. Die Behandlung mit aus Nabelschnurblutrest gewonnenen Stammzellen stellt für eingeschränkte Indikationsgebiete sowohl für Kinder als auch für Erwachsene eine Behandlungsoption dar [14].

2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die 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 (siehe auch Abschnitt 3.2).

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Ereignissen der Stammzelltransplantation bei schwerer und sehr schwerer aplastischer Anämie.

3 PROJEKTABLAUF

Nach der Auftragserteilung durch den G-BA mit Datum vom 15.03.2005 und der schriftlichen Konkretisierung des Auftrags am 26.09.2005 wurde der Berichtsplan erstellt und mit Datum vom 23.12.2005 auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht.

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des Institutes, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Die Stellungnahmefrist endet drei Wochen nach der Veröffentlichung dieses Vorberichts. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die auf den Internetseiten des Instituts (www.iqwig.de) dargelegt sind. Substanzielle Stellungnahmen werden gegebenenfalls im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Peer-Review unterzogen.

Im Anschluss an das externe Peer-Review und die Diskussion der Stellungnahmen wird das Institut einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

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 im 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 nicht verwandtem Spender dar. Als Vergleichsintervention wurde die immunsuppressive Therapie betrachtet.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Variablen verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Überlebenszeit (Gesamtüberleben)
- Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt
- Auftreten von Sekundärneoplasien
- Therapiebedingte Komplikationen
 - Transplantationsassoziierte Mortalität

- o Schwere (zum Beispiel zu einer bleibenden Behinderung führende), lebensbedrohliche oder tödliche akute GVHD (Grad III-IV) oder extensive chronische GVHD
 - o Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
 - o Gegebenenfalls weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen
- Krankheitsbezogene Lebensqualität und/oder andere Parameter der Lebensqualität wie physische Belastungen (zum Beispiel Fatigue, chronische Erschöpfung) sowie psychosoziale Aspekte, sofern diese durch Instrumente zur Messung der Lebensqualität erfasst wurden.

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. 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") [27]. Aufgrund der Seltenheit der schweren aplastischen Anämie ist mit wenigen RCTs zu rechnen. 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 nicht erwogen, da aufgrund der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Daten zum Verlauf der Erkrankung unter einer immun-

suppressiven Therapie nicht mit einem so genannten "dramatischen" Effekt auf die in Abschnitt 4.1.3 aufgeführten Zielgrößen durch die Stammzelltransplantation zu rechnen war.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

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. Als Zweittherapie sollte ein Therapiewechsel erst dann angesehen werden, wenn er innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Ersttherapie stattgefunden hat. Der Grund ist, dass erst nach einem solchen Zeitraum beurteilbar ist, ob die Behandlung erfolgreich war oder nicht. Der Vergleich der Behandlungen sollte akzeptiert werden, wenn beide jeweils entweder Ersttherapie oder Zweittherapie sind.

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

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 nicht verwandtem Spender
E3	Vergleichsintervention: Immunsuppressive Therapie
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	Grundlagenforschung (tierexperimentelle, pathophysiologische Studien)
A3	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A4	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 [28] und im Falle nicht randomisierter Studien vergleichbaren Standards 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 nicht verwandtem Spender bei der (sehr) schweren aplastischen Anämie wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Suche nach relevanter Literatur wurde im April 2006 in den folgenden bibliographischen Datenbanken durchgeführt (Erstrecherche):

- Ovid: "MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1966 to Present",
- Ovid: "EMBASE 1980 to 2006",
- Wiley InterScience: "The Cochrane Library 2006".

Die exakten Recherchestrategien und die Zeitpunkte der Recherchen sind im 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.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten und HTA-Berichte) wurde in den folgenden bibliographischen Datenbanken der "Cochrane Library" durchgeführt:

- The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials),
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments),
- NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluations).

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
 - o ClinicalTrials.gov; National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. <http://clinicaltrials.gov/ct>,
 - o National Research Register; Department of Health, London, UK. <http://www.nrr.nhs.uk/>,
 - o 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 [29] basiert.
- Suche bei Institutionen, die spezifisch mit der Stammzelltherapie oder ihrer Erforschung beschäftigt sind, und bei Studiengruppen zur Stammzelltransplantation. Die Auswahl der Adressen wurde in Absprache mit den externen Sachverständigen zusammengestellt.
- Suche in den Referenzen von relevanten Übersichtsarbeiten und Studien
- Suche in Abstractbänden relevanter Kongresse
 - o Jahrestreffen 2003, 2004 und 2005: ASH American Society of Hematology; Washington, DC, USA. <http://www.hematology.org/>,
 - o 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 beigelegt, die als Muster für die Übermittlung der vom IQWiG gewünschten Informationen dienen sollte.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Die bibliographischen Angaben der Publikationen beziehungsweise Dokumente (gemäß vorangehender Abschnitte) wurden für die weitere Steuerung, Bearbeitung und Archivierung in eine Datenbank importiert ("Reference Manager 11", Adept Scientific GmbH, Frankfurt am Main).

Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von zwei Gutachtern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die mindestens ein Gutachter als potenziell relevant erachtete, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum durch zwei Gutachter unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Gutachtern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Gutachter, aber nach anschließender Diskussion von beiden Gutachtern als relevant erachtet wurden

Die Ausschlussgründe im Rahmen des zweiten Screenings sind ausführlich in Anhang D dokumentiert.

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von zwei Gutachtern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

Unterlagen des G-BA

Die Suche nach relevanten Primärstudien und Sekundärpublikationen wurde um die Literaturverzeichnisse der vom G-BA an das Institut weitergeleiteten Stellungnahmen zum zu Grunde liegenden Antrag interessierter Fachkreise ergänzt.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu (potenziell) relevanten Studien

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

4.3 Informationsbewertung

Die identifizierten Studien sollten anhand aller öffentlich zur Verfügung stehenden Informationen bewertet werden. Die Bewertung sollte dabei in drei Schritten erfolgen:

- Extraktion der Studiendaten
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität
- Bewertung der Konsistenz der Informationen

4.3.1 Datenextraktion

Die inhaltlichen und biometrischen Details der eingeschlossenen Studien sollten von je einem Bewerter separat in standardisierte, dem Projektauftrag angepasste Dokumentationsbögen eingetragen werden. Es wurde ein Dokumentationsbogen entwickelt und verwendet, der die Dokumentation der Daten randomisierter und nicht randomisierter Studien erlaubt.

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 bzw. einer wesentlichen Verletzung des *Intention-to-treat*-Prinzips
- Vergleichbarkeit der Gruppen, insbesondere bei nicht randomisierten 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 unbekannten Risikofaktoren erfolgt. Idealerweise erfolgt dies durch eine randomisierte, verblindete Zuteilung im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie [26]. Bei der so genannten "genetischen Randomisierung" sind zur Beurteilung der Methode der Gruppenzuteilung dann Informationen darüber wichtig, ob für alle Patienten eine Gewebetypisierung oder eine Spendersuche durchgeführt wurde [30].

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 Alter, Geschlecht und prognostische Faktoren als auch für die bis dahin erhaltene Therapie. Wird die Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spen-

der 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); siehe Abschnitt 4.5.1.

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 ergaben sich im Vergleich zu der im Berichtsplan vorab dargestellten Methodik folgende Änderungen:

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 sechs Monate betragen, damit der Therapiewechsel als Zweittherapie angenommen werden konnte.
- 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.
- 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

- Der Vergleich einer Prüfgruppe mit einer Kontrollgruppe sowohl in einem prospektiven als auch in einem retrospektiven Design wurde dann angenommen und die Studie als relevant eingeordnet, wenn dieser Vergleich erkennbar von den Autoren beabsichtigt war und auch in der Publikation benannt wurde. Dies bedeutet auch, dass lediglich die Erwähnung von nicht verwandten Spendern nicht ausreichend war, vielmehr sollten die Ergebnisse nicht verwandter Spender getrennt dargestellt sein.

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 1 dargestellt. Die Recherche in drei elektronischen Literaturdatenbanken am 21.04.2006 ergab 1967 Treffer. In den Stellungnahmen an den Gemeinsamen Bundesausschuss wurden 392 Referenzen angegeben.

Die zusätzliche Suche wie in Abschnitt 4.2.2 beschrieben ergab zwölf weitere potenziell relevante Studien bei fünf Institutionen (siehe Anhang B), zwei Studien aus einem Literaturverzeichnis eines im Volltext gesichteten Artikels und eine Studie nach manueller Suche in Kongressberichten.

Nach Aussortierung der 442 Duplikate identischer bibliographischer Angaben resultierten 1931 Zitationen für die Auswahl von Studien. Davon wurden im ersten Screening 1653 als eindeutig nicht relevant ausgeschlossen. Übrig blieben 278 potenziell relevante Publikationen. Im zweiten Screening erfüllte keine Studie die Einschlusskriterien dieses Berichts. Für 278 eindeutig nicht relevante Artikel wurden die Ausschlussgründe in Anhang D dokumentiert. Systematische Übersichten und HTA-Berichte wurden zum Thema nicht gefunden.

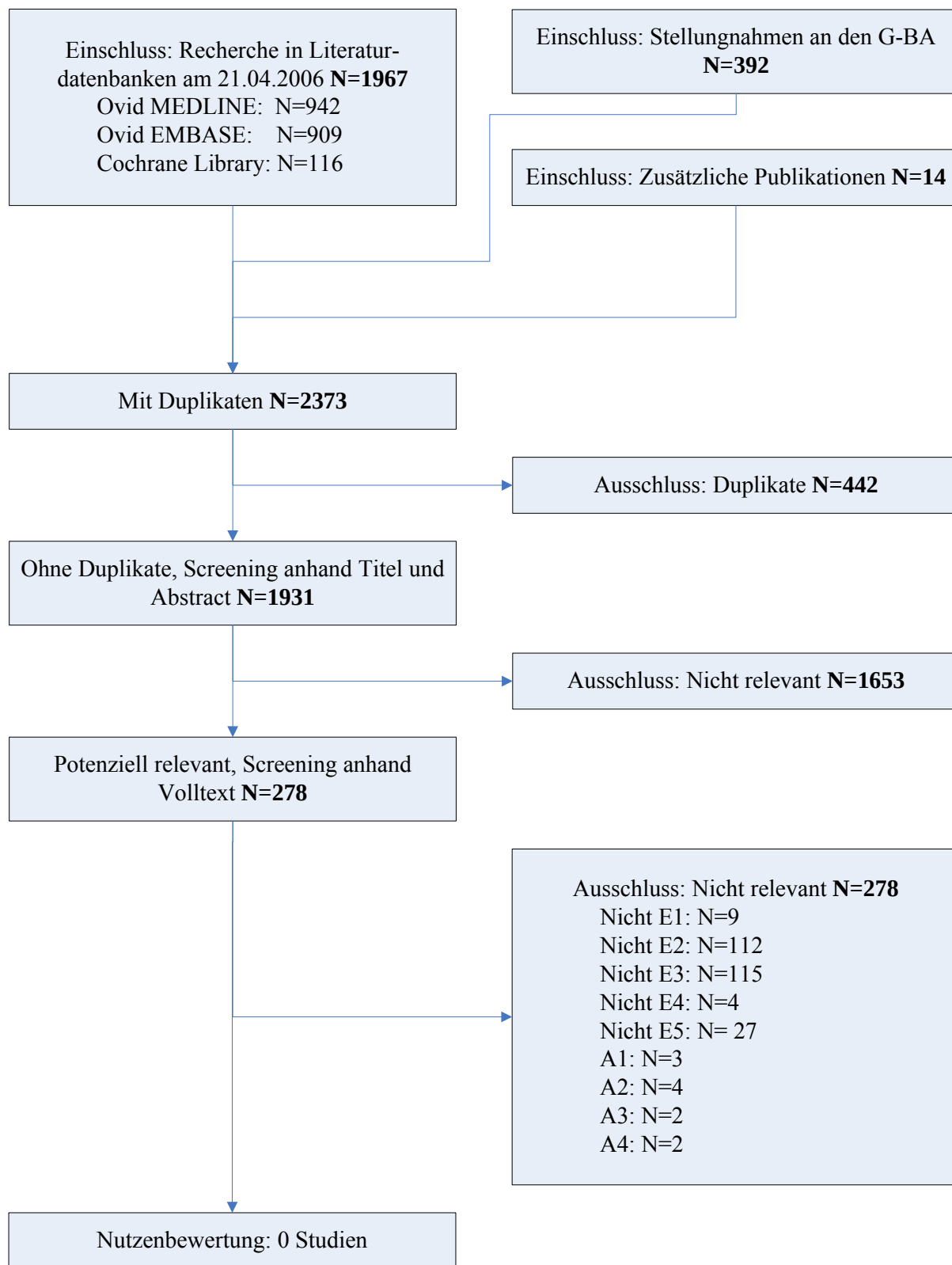


Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche

5.1.2 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 C) dargestellt.

In zwei Publikationen [31,32] aus der Primärrecherche fehlte die Angabe, ob Transplantationen von verwandten oder nicht verwandten Spendern erfolgt waren. Die Autoren der Studie von Arranz [31] 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 [32] antworteten per E-Mail, dass zum Spenderstatus (verwandt oder nicht verwandt) keine Daten verfügbar seien, da diese Frage nicht Gegenstand der von ihnen publizierten Arbeit sei. Die Studie konnte somit ebenfalls nicht eingeschlossen werden.

5.1.3 Potenzieller Studienpool

Auf der 46. Jahrestagung der American Society of Hematology 2004 in San Diego, CA, USA wurde eine Studie [33] vorgestellt, die zurzeit abgeschlossen, jedoch noch nicht publiziert ist. Die Bitte um Überlassung für die Bewertung relevanter Informationen blieb bislang unbeantwortet. Über einen Zeitraum von sechs Jahren und sieben 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 nicht verwandten Spendern als Zweittherapie mit einem Zeitabstand von 4-20 Monaten, 29 erhielten eine erneute immunsuppressive Behandlung als Zweittherapie mit einem Zeitabstand von 5-14 Monaten. Diese Studie erfüllt vermutlich die Kriterien für die Studienauswahl des vorliegenden Berichts.

Auf der 32. Jahrestagung der EBMT 2006 in Hamburg wurde eine Studie [34] vorgestellt, die zurzeit noch in Durchführung ist. Der Bitte um Überlassung für die Bewertung relevanter Informationen wurde nicht entsprochen. Über einen Zeitraum von elf Jahren wurden retrospektiv Daten von über 2700 Patienten mit schwerer oder sehr schwerer aplastischer Anämie ausgewertet, die entweder eine Stammzelltransplantation oder eine immunsuppressive Therapie erhielten. Informationen zum Zeitabstand und zum Status Ersttherapie versus Zweittherapie wurden nicht angegeben. Die Beantwortung der Frage, ob diese Studie letztendlich die Einschlusskriterien für den vorliegenden Bericht erfüllt, ist noch von näheren Angaben zum Studiendesign abhängig.

5.1.4 Resultierender Studienpool

Entfällt, da keine Studien die Einschlusskriterien erfüllten.

5.2 Charakteristika der primär identifizierten Studien

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

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

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

5.4 Zusammenfassung

Mittels systematischer Recherche in bibliographischen Datenbanken, Studienergebnisregistern, öffentlich zugänglichen Informationsquellen internationaler Institutionen und Literaturverzeichnissen sowie mittels Anfragen an Studiengruppen konnten keine Studien für die Nutzenbewertung identifiziert werden. Die geplante Evaluation sollte auf einer möglichst vollständigen Datenbasis durchgeführt werden. Daher wurde zusätzlich nach Studien gesucht, die noch keinen Eingang in Literaturdatenbanken gefunden hatten. Das Ziel war, sowohl Studien zu erfassen, die bereits abgeschlossen, jedoch noch nicht publiziert sind, als auch Studien, die noch in Durchführung sind. Zu diesem Zweck wurden insbesondere Studiengruppen angeschrieben, die in Publikationen oder Kongresspräsentationen über Studien mit nennenswerter Beteiligung von nicht verwandten Spendern berichtet haben. Es wurden zwei nicht publizierte Studien identifiziert, eine prospektiv und eine retrospektiv vergleichende Studie, die möglicherweise bei einer Nutzenbewertung berücksichtigt werden können, sobald die Studiendaten veröffentlicht sind beziehungsweise öffentlich zugänglich gemacht werden.

6 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.

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.

7 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

Es wurde keine Studie für die Nutzenbewertung eingeschlossen.

8 LITERATUR

- [1] Hohloch K, Trumper L, Schroers R. Aplastische Anämien - Diagnostik. [Aplastic anemia--diagnosis]. Dtsch Med Wochenschr. 2003; 128: 1838-1840.
- [2] Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. Lancet. 2005; 365: 1647-1656.
- [3] Marin-Fernandez P. Clinical presentation, natural course, and prognostic factors. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, editors. Aplastic Anemia. Pathophysiology and Treatment. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 117-133.
- [4] Schroers R, Hohloch K, Trumper L. Aplastische Anämien - Therapie. [Aplastic anemia-treatment]. Dtsch Med Wochenschr. 2003; 128: 1841-1844.
- [5] Ljungman P. Supportive treatment of patients with severe aplastic anemia. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, editors. Aplastic Anemia. Pathophysiology and Treatment. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 137-153.
- [6] Killick SB, Marsh JCW. Aplastic anaemia: Management. Blood Reviews. 2000; 14: 157-171.
- [7] 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.
- [8] Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, Gordon-Smith EC, Keidan AJ, Martin A, McCann SR, Mercieca J, Oscier D, Roques AWW, Yin JAL, On Behalf of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) General Haematology Task Force. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. Br J Haematol. 2003; 123: 782-801.
- [9] Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, Nathan DG. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood. 1975; 45: 355-363.
- [10] Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Aglietta M, Frickhofen N, Führer M, Gluckman E, Gratwohl A, Heimpel H, Hows J, Kojima S, Locasciulli A, Marmont A, Marin P, Marsh J, McCann S, Passweg J, Pasquini R, Podesta M, Socie G, Storb R, Tichelli A, Torok-Storb B, Wodnar-Filipowicz A, Young N. Guidelines for Treatment of Aplastic Anemia. Consensus Document of a group of international experts. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, editors. Aplastic Anemia. Pathophysiology and Treatment. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 308-315.
- [11] 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.

- [12] Ball SE. The modern management of severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*. 2000; 110: 41-53.
- [13] Führer M. Aplastische Anämie. In: Creutzig U, Henze G, editors. Leitlinien: Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH); 2001. http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_114.pdf (Zugriff am 12.04.2006).
- [14] Jaime-Perez JC, Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D. Haematopoietic stem cell transplantation to treat aplastic anaemia. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2005; 5: 617-626.
- [15] Waterhouse C, Führer M, Kolb H. Schwere aplastische Anämie (SAA). In: Hiddemann W, Haferlach T, editors. Manual Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome. München: Tumorzentrum; 2003. p. 144-152.
http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/leu/802_9_SAA.pdf (Zugriff am 12.04.2006).
- [16] Marsh JC. Management of acquired aplastic anaemia. *Blood Rev*. 2005; 19: 143-151.
- [17] 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.
- [18] Viollier R, Passweg J, Gregor M, Favre G, Kuhne T, Nissen C, Gratwohl A, Tichelli A. Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia. *Ann Hematol*. 2005; 84: 47-55.
- [19] Petersdorf EW. HLA matching in allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2004; 11: 386-391.
- [20] NMDP. HLA Matching for Hematopoietic Cell Transplantation. Minneapolis, Minnesota, USA: National Marrow Donor Program (NMDP); 2005.
http://www.marrow.org/PHYSICIAN/hla_matching.html (Zugriff am 12.04.2006).
- [21] Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2005; 105: 4200-4206.
- [22] Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer*. 2004; 101: 1936-1946.
- [23] Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socie G, Passweg J, Locasciulli A, Van Lint MT, Tichelli A, McCann S, Marsh J, Ljungman P, Hovs J, Marin P, Schrezenmeier H. 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.

- [24] Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A, Madrigal A, Niederwieser D, Passweg J, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Schmitz N, Socie G, Sureda A, Apperley J. 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.
- [25] 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.
- [26] Kunz R, Vist G, Oxman AD. The Cochrane Database of Methodology Reviews Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clmethrev/articles/MR000012/pdf/fs.html> (Zugriff am 12.04.2006).
- [27] 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.
- [28] Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001; 285: 1987-1991. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/285/15/1987> (Zugriff am 12.04.2006).
- [29] Chan L, Collins S, Topfer LA. Health Technology Assessment on the Net: A Guide to Internet Sources of Information. Edmonton, Alberta, Canada: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) Health Technology Assessment (HTA) Unit; 2005.
<http://www.ahfmr.ab.ca/download.php/5c1545296c8a70e3854f5dcf934773a6> (Zugriff am 12.04.2006).
- [30] Gray R, Wheatley K. How to avoid bias when comparing bone marrow transplantation with chemotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 1991; 7 Suppl 3: 9-12.
- [31] Arranz R, Steegmann JL, Fernandez-Garesse D, Figuera A, Vazquez L, Fernandez-Ranada JM. Tratamiento de la anemia aplasica severa con trasplante de medula osea o con globulina antitimocitica. Evaluacion de 27 pacientes. [Treatment of severe aplastic anemia with bone marrow transplants or with antithymocyte globulin. Evaluation of 27 patients]. *Rev Clin Esp*. 1989; 184: 121-124.
- [32] Milosevic R, Antonijevic N, Jankovic G, Babic D, Colovic M. Aplasticna anemija--klinikne odlike i analiza prezivnjanja. [Aplastic anemia--clinical characteristics and survival analysis]. *Srp Arh Celok Lek*. 1998; 126: 234-238.
- [33] Kosaka Y, Kobayashi R, Ayukawa H, Kato K, Kaneko T, Kigasawa H, Yabe H, Tsuchida M, Mugishima H, Ohara A, Morimoto A, Yamamoto M, Ohga S, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S. 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. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2004; 104: Abstract 2815.

<http://meeting.bloodjournal.org/cgi/content/abstract/104/11/2815> (Zugriff am 12.04.2006).

- [34] Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socie G, Korthof E, Bekassy A, Passweg J, Schrezenmeier H, Führer M. 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.

9 ANHANG

Anhang A Suchstrategie

Datenbank "Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 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	(ANIMALS not HUMANS).sh.	2960358
19	exp CLINICAL TRIALS/	178844
20	CLINICAL TRIAL.pt.	428230
21	(clin\$ adj25 trial\$).tw,kf,ot.	120628
22	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).tw,kf,ot.	87008
23	PLACEBOS.sh.	24859
24	placebo\$.tw,kf,ot.	97546
25	RESEARCH DESIGN.sh.	43683
26	COMPARATIVE STUDY.sh.	1264984
27	exp EVALUATION STUDIES/	556323
28	FOLLOW-UP STUDIES.sh.	318720
29	PROSPECTIVE STUDIES.sh.	204163
30	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw,kf,ot.	1698907

Suche	Suchbegriffe	Ergebnisse
31	(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
32	META-ANALYSIS.sh.	6757
33	META-ANALYSIS.pt.	12795
34	exp REGISTRIES/	27175
35	(registr\$ or register\$ or ibmtr\$ or ebmt\$).tw,kf,ot.	89693
36	((group or regist\$) and (blood or stem cell or marrow) and transplant\$ and (europ\$ or international)).tw,kf,ot.	856
37	or/11-36	5830371
38	(ANIMALS not HUMANS).sh.	2960358
39	37 not 38	2870013
40	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

Suche	Suchbegriffe	Ergebnisse
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
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"

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 konnte daher verzichtet werden. Von 118 Ergebnissen der gesamten "The Cochrane Library" 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 Zusätzliche Online-Suche nach Studien

Die Suche bei folgenden Institutionen ergab zusätzliche potenziell relevante Publikationen.

- 1) ASBMT American Society for Blood and Marrow Transplantation; Arlington Heights, Illinois, USA.. Periodical: Biology of Blood and Marrow Transplantation (BBMT). <http://www.asbmt.org/>
- 2) ASH American Society of Hematology; Washington, District of Columbia, USA. <http://www.hematology.org/>; <http://www.bloodjournal.org/>
- 3) ClinicalTrials.gov; National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland, USA. <http://clinicaltrials.gov/ct>
- 4) NRR National Research Register; Department of Health, London, UK. <http://www.nrr.nhs.uk/>
- 5) PubMed Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, National Library of Medicine (NLM); Bethesda, Maryland, USA. <http://www.pubmed.gov/>

Die Suche bei folgenden Institutionen ergab KEINE zusätzlichen potenziell relevanten Publikationen.

- 1) AETMIS Agence d'evaluation des technologies et des modes d'intervention en sante; Montreal, Quebec, Canada. AETMIS, the Quebec government agency responsible for health services and technology assessment is an independent organization that reports to Quebec's Minister of Health and Social services. <http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/index.php?home>
- 2) Aetna Inc.; Hartford, Connecticut, USA. Aetna is one of the nation's leading providers of health, dental, group, life, disability and long-term care benefits. http://www.aetna.com/about/cov_det_policies.html
- 3) AHFMR Alberta Heritage Foundation for Medical Research; Edmonton, Alberta, Canada. <http://www.ahfmr.ab.ca/publications/>
- 4) AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality; Rockville, Maryland, USA. <http://www.ahrq.gov/clinic/techix.htm>
- 5) ANAES L'Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante; Saint-Denis La Plaine, Paris, France. <http://www.anaes.fr/ANAES/framedef.nsf/0/71e60e94c17622aec125667f0023974b?OpenDocument>
- 6) ARCHE Alberta Research Centre for Child Health Evidence; Edmonton, Alberta, Canada. <http://www.ualberta.ca/ARCHE/reviews.html>
- 7) ATTRACT (National Public Health Service for Wales). <http://www.attract.wales.nhs.uk/>
- 8) BCBS (TEC) Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Centre <http://www.bcbs.com/tec/tecassessmentvols.html>
- 9) BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; Bonn, Germany. <http://www.bfarm.de/>
- 10) BMDW Bone Marrow Donors Worldwide; Leiden, The Netherlands. <http://www.bmdw.org/>. Weltweite Adressen von: Stem Cell Donor Registries and Cord Blood Banks.
- 11) BMT CTN Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network; Rockville, Maryland, USA. <http://www.bmtctn.net>; <http://spitfire.emmes.com/study/bmt/index.html>
- 12) CaHTIU Calgary Health Technology Implementation Unit; Calgary, Alberta, Canada. <http://www.calgaryhealthregion.ca/htiu/index.htm>
- 13) CCE Centre for Clinical Effectiveness of Monash Institute of Health Services Research; Clayton, Victoria, Australia. <http://www.med.monash.edu.au/healthservices/cce/>
- 14) CCOHTA Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; Ottawa, Ontario, Canada. https://www.ccohta.ca/entry_e.html
- 15) CEDIT Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques; Paris, France. http://cedit.aphp.fr/english/index_present.html

- 16) CIBMTR Center for International Blood and Marrow Transplant Research; Milwaukee, Wisconsin, USA. <http://www.cibmtr.org/index.html>; <http://www.ibmtr.org/> The Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) unites and builds on the strengths of two leaders in the field of blood and marrow transplantation, the International Bone Marrow Transplant Registry and the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry (IBMTR/ ABMTR) and National Marrow Donor Program (NMDP).
- 17) CMS Centers for Medicare and Medicaid Services; Baltimore, Maryland, USA. http://www.cms.hhs.gov/mcd/index_list.asp?list_type=tech#PU
- 18) CMT Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (Centre for Medical Technology), Linköping universitet; Linköping, Sweden. <http://www.cmt.liu.se/english/publications>
- 19) Cochrane Collaboration <http://www.cochrane.org/reviews/index.htm>
- 20) CRD Centre for Reviews and Dissemination; University of York, York, UK. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahp.htm>
- 21) Current Controlled Trials Ltd; London, UK. <http://www.controlled-trials.com/>
- 22) DACEHTA Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/Medicinsk_teknologivurdering.aspx?lang=en
- 23) DAHTA@DIMDI Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment beim DIMDI; Cologne, Germany. <http://www.dimdi.de/static/de/hta/db/index.htm>
- 24) DSI Danish Institute for Health Services Research; Copenhagen, Denmark. http://www.dsi.dk/frz_publications.htm
- 25) EBMT European Group for Blood and Marrow Transplantation, Aplastic Anaemia Working Party, Trials and Studies; Central Registry Office; London, UK. <http://www.ebmt.org/5WorkingParties/AAWP/wpentries-aa5.html>
- 26) EMEA European Medicines Agency, London, UK (Europäische Arzneimittelagentur). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int/>
- 27) EuNetHTA European Network for Health Technology Assessment <http://www.eunethta.net>
- 28) EuroScan European Information Network on New and Changing Health Technologies; University of Birmingham, Birmingham, UK. <http://www.euroscan.bham.ac.uk/technology.htm>
- 29) FINOHTA Finnish Office for Health Care Technology Assessment Stakes <http://www.stakes.fi/finohta/e/reports/>
- 30) GMS German Medical Science <http://www.egms.de/de/>
- 31) GR Gezondheidsraad (Health Council of the Netherlands); Den Haag, Netherlands. <http://www.gr.nl/adviezen.php>
- 32) HeBE Health Boards Executive; Tullamore, Ireland. <http://www.hebe.ie/ProgrammesProjects/HealthTechnologyAssessment/>
- 33) Health Evidence Bulletins Wales; Cardiff, Wales, UK. <http://hebw.uwcm.ac.uk>
- 34) Health-evidence.ca; Dundas, Ontario, Canada. <http://health-evidence.ca/search.aspx>
- 35) HEN Health Evidence Network WHO Regional Office for Europe; Copenhagen, Denmark. http://www.euro.who.int/HEN/Syntheses/20030820_1
- 36) HSTAT Health Services/ Technology Assessment Text, National Library of Medicine; Bethesda, Maryland, USA. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call=bv.View..ShowTOC&rid=hstat.TOC&depth=2>
- 37) HTAi Health Technology Assessment international; Edmonton, Alberta, Canada. <http://www.htai.org>
- 38) IBMTR International Bone Marrow Transplant Registry. Siehe CIBMTR.
- 39) ICES Institute for Clinical and Evaluative Sciences; Toronto, Ontario, Canada. <http://www.ices.on.ca>
- 40) INAHTA International Network of Agencies for Health Technology Assessment; Stockholm, Sweden. http://www.inahta.org/inahta_web/index.asp
- 41) Information Center for Haploidentical Stem Cell Transplantation. <http://www.marrow.org/>
- 42) ITA Institut für Technikfolgenabschätzung der österreichischen Akademie der Wissenschaften; Wien, Austria. <http://www.oeaw.ac.at/ita/hta/>

- 43) Joanna Briggs Institute, Royal Adelaide Hospital; Adelaide, Australia.
http://www.joannabriggs.edu.au/members/health_care_reports.php
- 44) MeReC provides concise, evidence-based information about medicines and prescribing-related issues; part of the National Prescribing Centre (NPC) of the National Health Services (NHS); Liverpool, UK.
http://www.npc.co.uk/merec_index.htm
- 45) MEDTAP Institute at UBC (Medical Technology Assessment and Policy Inc. at United BioSource Corp.); Bethesda, Maryland, USA. <http://www.medtap.com/Publications/>
- 46) MOHLTC Ministry of Health and Long-Term Care; Toronto, Ontario, Canada.
<http://www.health.gov.on.ca/index.html>
- 47) MSAC Medical Services Advisory Committee, Australian Government Department of Health and Ageing; Canberra, Australia. <http://www.msac.gov.au/>
- 48) MTPPI Medical Technology and Practice Patterns Institute Inc. (nonprofit organization); Bethesda, Maryland, USA. <http://www.mtppi.org/frameset.asp?Pg=/&MI=1>
- 49) MUHC Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre; Montreal, Quebec, Canada. <http://www.mcgill.ca/tau/publications/>
- 50) NHSC National Horizon Scanning Centre; University of Birmingham; Birmingham, UK.
<http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs.htm>
- 51) NCCHTA National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, The NHS Health Technology Assessment Programme; Southampton, UK. <http://www.ncchta.org/>
- 52) NHMR National Health and Medical Research Council of the Australian Government; Canberra, Australia. <http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/index.htm>
- 53) NICE National Institute for Health and Clinical Excellence; London, UK.
<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA>
- 54) NICHSR National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology: Etext on Health Technology Assessment (HTA) Information Resources; Bethesda, Maryland, USA.
<http://www.nlm.nih.gov/nichsr/ehta/>
- 55) NICS National Institute of Clinical Studies; Melbourne, Australia.
http://www.nicsl.com.au/knowledge_literature.aspx
- 56) NMDP National Marrow Donor Program; Minneapolis, Minnesota, USA. <http://www.marrow.org/>
- 57) NZHTA New Zealand Health Technology Assessment; Christchurch, New Zealand.
<http://nzhta.chmeds.ac.nz/publications.htm>
- 58) OHTAC Ontario Health Technology Advisory Committee; Toronto, Ontario, Canada.
http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/ohtac_about.html
- 59) SBU Statens beredning för medicinsk utvärdering (Swedish Council on the Technology Assessment in Health Care); Stockholm, Sweden. <http://www.sbu.se/www/index.asp>
- 60) SNHTA Swiss Network for Health Technology Assessment, Swiss Federal Office of Public Health.
<http://www.snhta.ch/home/portal.php>
- 61) TA-SWISS Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung beim Schweizerischen Wissenschafts- und Technologierat (Centre for Technology Assessment at the Swiss Science and Technology Council); Bern, Switzerland. http://www.ta-swiss.ch/framesets/projects-d.htm#life_sciences
- 62) TrialsCentral; Providence, Rhode Island, USA. <http://www.trialscentral.org/> Adressen von Kliniken, die Studien durchführen.
- 63) USFDA U.S. Food and Drug Administration; Rockville, Maryland, USA. <http://www.fda.gov/>
- 64) VATAP Veterans Affairs Technology Assessment Program; Boston, Maryland, USA.
<http://www.va.gov/vatap/publications.htm>

Anhang C 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	Haute Autorité de Santé (HAS)	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	
Kojima, Seiji	Nagoya University Graduate School of Medicine	Nagoya, Japan	Ja	JA [33]
Lee, Jong Wook	The Catholic University of Korea	Seoul, South Korea	Nein	

Autor	Institution	Ort	Antwort	Studie
Ljungman, Per	Karolinska University Hospital, Huddinge	Stockholm, Sweden	Nein	
Locasciulli, Anna	Ospedale S. Camillo-Forlanini	Rome, Italy	Ja	JA [34]
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 D Nicht relevante im Volltext gesichtete Publikationen

Ausschlussgrund "Nicht-E1: Nicht Patienten mit (sehr) schwerer aplastischer Anämie"

- 1) Abdulkadyrov EM, Shabalin VN. Effektivnost' razlichnykh variantov kompleksnoi terapii bol'nykh gi-poplasticheskoi anemiei. [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. New Zealand Medical Journal. 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 del transplante de medula. Modalidades e indicaciones. [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, Zahrie D, Alyea EP, Weller E, Ho VT, Antin JH, Soiffer RJ. Comparison of T-cell-depleted and non-T-cell-depleted unrelated donor transplantation for hematologic diseases: clinical outcomes, quality of life, and costs. Blood. 2002; 100: 2697-2702.
- 7) Nagler A, Aker M, Or R, Naparstek E, Varadi G, Brautbar C, Slavin S. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. Exp Hematol. 2001; 29: 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 Transplantation. 1995; 15: 829-835.
- 9) Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, Shu XO, Davies SM, Ramsay NK, McGlave PB, Sender L, Cairo MS. 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: Nicht Prüfintervention allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spender"

- 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. Hematology Journal. 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, Ribaud P, Devergie A, Traineau R, Gluckman E, Socie G. 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, Park SY, Kim BK, Suh C, Son HJ, Jung CW, Lee JH, Sung JM, Im SA, Oh D, Jung SY, Yoon HJ, Cho KS, Lee JA, Yuh YJ, Kim SR, Ki M. 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. Tratamiento de la anemia aplásica severa con trasplante de medula ósea o con globulina antitímocítica. Evaluación de 27 pacientes. [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, de la Camara R, Figuera A, Vazquez L, Fernandez-Ranada JM. 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, Frassoni F, Marmont A. 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, Chierichetti S, Marmont AM. 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, Congiu M, de Planque MM, Ernst P, McCann S. 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, Gualandi F, Marmont TI. 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, Gabbas A, Dufour C, Arcese W, Testi G, Broccia G, Carotenuto M, Coser P, Barbui T, Leoni P, Ferster A. 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, Gale RP, Feig SA. 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, Lorenzatto C, Ruiz J, Zanis-Neto J, Pasquini R. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 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, Rosen S, Traynor AE. 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, Rappeport JM, Storb R. 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, Rappeport JM, Santos G, Gordon-Smith EC, Storb R. 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. *Transplantation Proceedings.* 1983; 15: 595-598.
- 34) Champlin R, Ho W, Bayever E, Winston DJ, Lenarsky C, Feig SA, Gale RP. 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, Holley G, Yam P, Petz L, Winston DJ. 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) Curreri 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. <http://www.dag-kbt.de/inkat/Indikationskatalog/> (Zugriff am 01.03.2006).
- 39) de Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, Hovs JM, Devergie A, Frickhofen N, Brand A, Nissen C. 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. Ergebnisse der Routine-Auswertungen (gemeldete Erkrankungsfälle, Diagnosespektrum, zeitliche Trendanalysen und regionalbezogene Auswertungen, Überlebenswahrscheinlichkeiten und Mortalität). [Routine analyses: diagnoses and cases, time trends, regional differences, survival probabilities, and mortality]. Jahresbericht 2004 (1980-2003). 2002. p. 7-21. <http://www.kinderkrebsregister.de/inhalt04.html> (Zugriff am 03.02.2006).
- 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. *Pediatric Hematology & Oncology.* 2006; 23: 45-50.
- 46) Fedorovskaia NA. Novoe v lechenii gipoplasticheskoi anemii. [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. [Treatment of aplastic anemia--aims and development of the SAA 94 pilot protocol]. *Klin Padiatr.* 1994; 206: 289-295.
- 48) Führer M, Burdach S, Ebell W, Gadner H, Haas R, Harbott J, Janka-Schaub G, Klingebiel T, Kremens B, Niemeyer C, Rampf U, Reiter A, Ritter J, Schulz A, Walther U, Zeidler C, der-Gotze C. 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, Ebell W, Borkhardt A, der-Goetze C. Bone Marrow Transplantation and Immunosuppressive Therapy in Children with Aplastic Anemia: Data from a Prospective Multinational 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. <http://meeting.bloodjournal.org/cgi/content/abstract/104/11/1439> (Zugriff am 01.03.2006).
- 50) Geissler K. Pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Wien Klin Wochenschr.* 2003; 115: 444-450.
- 51) Ghavamzadeh A, Iravani M, Vafaiezhadeh F, Jahani M, Mousavi A. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia, 1990 - 2001. *Archives of Iranian Medicine.* 2004; 7: 272-278.
- 52) Gillio AP, Boulad F, Small TN, Kernan NA, Reyes B, Childs BH, Brochstein JA, Laver J, Castro-Malaspina H, O'Reilly RJ. 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, Bernard J. 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, Keable H, Cavazzana M, Varrin F, Bombail D. 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, Camitta BM, Gale RP, Gordon-Smith EC, Marmont AM. 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, Jeannet M, Speck B. Behandlung der schweren aplastischen Anämie. [Treatment of severe aplastic anemia]. *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, Kolb HJ, Stevens DA, Horowitz MM, Gale RP. 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 Transplantation.* 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, Emminger W, Panzer S, Lechner K. Therapie der schweren aplastischen Anämie (SSA) durch Knochenmarktransplantation (KMT) oder Immunsuppression? [Therapy of severe aplastic anemia (SAA) by bone marrow transplantation (BMT) or immunosuppression?]. *Beitr Infusionther Klin Ernähr.* 1987; 18: 329-331.
- 65) İlhan O, Bakanay SM, Arat M, Özcan M, Celebi H, Gurman G, Arslan O, Akan H, Ustun C, Akcaglayan E, Konuk N, Uysal A, Koc H. Treatment of aplastic anemia: Experience of Ibn-i Sina Hospital. *Turkish Journal of Haematology.* 2001; 18: 33-40.
- 66) Kahn Q, Ellis RJ, Skikne BS, Mayo MS, Allgood JW, Bodensteiner DM, Deauna-Limayo D, Cook JD. 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, Saeki A, Nishiwaki K, Masuoka H, Shimada T, Yoshida M, Ochiai S, Sakai O, Katayama T. [Clinical investigation on treatment and long term follow-up of moderate to severe aplastic anemia - Effectiveness of bone marrow transfusion therapy]. *Tokyo Jikeikai Medical Journal.* 1996; 111: 809-819.
- 68) Kato S, Yabe H, Yabe M, Hoshi N, Kimura M, Noguchi K, Arimori S, Tsuji K, Mori T, Yokoyama S. 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. *Chinese Medical Journal.* 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, Koda Y, Hirabayashi N, Morishima Y, Iwamura H, Naito K, Nakaide Y, Yokomaku S, Yamada H. 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 a plastic anemia: an update]. *Rinsho Ketsueki.* 2004; 45: 202-208.
- 74) Lawlor ER, Anderson RA, Davis JH, Fryer CJ, Pritchard SL, Rogers PC, Wu JK, Schultz KR. 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.
- 75) Liang R, Chan TK, Todd D. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and aplastic anaemia. *Leukemia & Lymphoma.* 1994; 13: 411-415.
- 76) Ljungman P, Aschan J, Bolme P, Lindqvist R, Lonnqvist B, Ringden O, Winiarski J, Gahrton G. Benmargstransplantation eller antitymocytglobulin vid aplastisk anemi? Bada behandlingsalternativen ger god livskvalitet. [Bone marrow transplantation or antithymocyte globulin in aplastic anemia? Both therapeutic alternatives result in good quality of life]. *Lakartidningen.* 1991; 88: 2308-2311.
- 77) Locasciulli A, van't Veer L, Bacigalupo A, Hovs J, Van Lint MT, Gluckman E, Nissen C, McCann S, Vossen J, Schrezenmeier A. 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.

- 78) 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.
- 79) Marmont AM, Bacigalupo A, Van Lint MT, Frassoni F, Risso M, Cerri R, Rossi E, Damasio EE, Santini G, Carella M. Treatment of severe aplastic anemia with sequential immunosuppression. *Exp Hematol*. 1983; 11: 856-865.
- 80) Milosevic R, Antonijevic N, Jankovic G, Babic D, Colovic M. Aplasticna anemija--klinikne odlike i analiza prezivnjanja. [Aplastic anemia--clinical characteristics and survival analysis]. *Srp Arh Celok Lek*. 1998; 126: 234-238.
- 81) Munoz Villa A, Ortega Aramburu JJ, Bureo Dacal E, Badell Serra I, Madero Lopez L, Olive Oliveras T, Cubells Riero J, Maldonado Regalado MS, Ramirez Orellana M. Transplante alogenico de medula osea en ninos con aplasia medular grave adquirida. Resultados a largo plazo. Grupo Espanol para el Trasplante de Medula Osea en Ninos (GETMON). [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.
- 82) Nikitin DO, Tiranova SA, Petrova EM. Klassifikatsiia i sovremennaia terapiia priobretennoi aplasticheskoj anemii u detei. [The classification and current therapy of acquired aplastic anemia in children]. *Gematol Transfuziol*. 1993; 38: 15-19.
- 83) Nissen C, Tichelli A, Gratwohl A, Warthmann C, Moser Y, le Carbonare V, Sendelov S, Chklovskaja E, Jansen W, Wodnar-Filipowicz A, Sadallah S, Speck B. 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.
- 84) Or R, Aker M, Shapira MY, Resnick I, Bitan M, Samuel S, Slavin S. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of diseases associated with a deficiency in bone marrow products. *Springer Seminars in Immunopathology*. 2004; 26: 133-142.
- 85) Passweg JR, Socie G, Hinterberger W, Bacigalupo A, Biggs JC, Camitta BM, Champlin RE, Gale RP, Gluckman E, Gordon-Smith EC, Hows JM, Klein JP, Nugent ML, Pasquini R, Rowlings PA, Speck B, Tichelli A, Zhang MJ, Horowitz MM, Bortin MM. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood*. 1997; 90: 858-864.
- 86) Podesta M, Piaggio G, Frassoni F, Pitto A, Zikos P, Sessarego M, Abate M, Teresa Van Lint M, Berisso G, Bacigalupo A. The assessment of the hematopoietic reservoir after immunosuppressive therapy or bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 1998; 91: 1959-1965.
- 87) Pokorski RJ. 5-year survival after bone marrow transplantation for aplastic anemia. *J Insur Med*. 1998; 30: 237-239.
- 88) 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.
- 89) Ramsay NK, Storb R. Bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Prog Clin Biol Res*. 1984; 148: 291-295.
- 90) 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.
- 91) Socie G, Bacigalupo A, Devergie A, Carosella E, Gluckman E. Acquired aplastic anaemia. Optimum immunosuppressive treatment. *Clinical Immunotherapeutics*. 1995; 4: 9-15.
- 92) Speck B, Gratwohl A, Nissen C. Severe aplastic anemia: A prospective study on the value of different therapeutic approaches in 37 successive patients. *Blut*. 1980; 41: 160-163.
- 93) Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Leibundgut U, Ruggero D, Osterwalder B, Burri HP, Cornu P, Jeannet M. Treatment of severe aplastic anaemia with antilymphocyte globulin or bone-marrow transplantation. *Br Med J*. 1981; 282: 860-863.
- 94) 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.
- 95) Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Osterwalder B, Signer E, Jeannet M. Treatment of severe aplastic anemia: a prospective study of antilymphocyte globulin versus bone marrow transplantation. *Prog Clin Biol Res*. 1984; 148: 249-258.

- 96) Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Osterwalder B, Wursch A, Tichelli A, Lori A, Reusser P, Jeannet M, Signer E. Treatment of severe aplastic anemia. *Exp Hematol.* 1986; 14: 126-132.
- 97) Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Osterwalder B, Wursch A, Tichelli A, Lori A, Reusser P, Jeannet M, Signer E. A comparison between ALG and bone marrow transplantation in treatment of severe aplastic anemia. *Thymus.* 1987; 10: 147-158.
- 98) 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. *Chinese Medical Journal.* 1994; 107: 739.
- 99) Stary J, Sedlacek P, Kobylka P, Komrska V, Syručkova Z, Smisek P, Vavra V, Korinkova P, Loudova M, Honzatkova L, Cukrova V, Hrodek O. Vyznamny pokrok v lecbе získané aplastické anémie u detí v 90. letech. [Significant progress in the treatment of acquired aplastic anemia in children in 1990s]. *Ceskoslovenska Pediatrie.* 1998; 53: 260-266.
- 100) Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Wursch A, Signer E, Speck B. Spätkomplikationen bei Patienten mit aplastischer Anämie. [Late complications in patients with aplastic anemia]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1988; 118: 1528-1532.
- 101) Tichelli A, Socie G, Henry-Amar M, Marsh J, Passweg J, Schrezenmeier H, McCann S, Hows J, Ljungman P, Marin P, Raghavachar A, Locasciulli A, Gratwohl A, Bacigalupo A. 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.
- 102) 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.
- 103) Tzeng CH, Chen PM, Chuang MW, Liu JH, Hsieh RK, Liu CJ, Fan S, Chen KY, Yung CH, Wang SY. Treatment of severe aplastic anemia: comparison of bone marrow transplantation to immunotherapy. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih.* 1989; 43: 21-28.
- 104) UCLA Bone Marrow Transplant Team. Bone-marrow transplantation in severe aplastic anaemia. *Lancet.* 1976; 2: 921-923.
- 105) Umeno Y, Tamura K. Clinical features of 25 patients with aplastic anemia. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 1994; 85: 15-20.
- 106) Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de WT, Frassoni F, Rosti G, Schrezenmeier H, Gluckman E, Friedrich W, Cordonnier C, Socie G, Tyndall A, Niethammer D, Ljungman P, Gratwohl A, Apperley J, Niederwieser D, Bacigalupo A. 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.
- 107) Viollier R, Passweg J, Gregor M, Favre G, Kuhne T, Nissen C, Gratwohl A, Tichelli A. Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia. *Ann Hematol.* 2005; 84: 47-55.
- 108) Werner EJ, Stout RD, Valdez LP, Harris RE. Immunosuppressive therapy versus bone marrow transplantation for children with aplastic anemia. *Pediatrics.* 1989; 83: 61-65.
- 109) Windass B, Vowels MR, Hughes DO, White L. Aplastic anaemia in childhood: prognosis and approach to therapy. *Med J Aust.* 1987; 146: 15-19.
- 110) 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. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00244010?order=1> (Zugriff am 01.03.2006).

Ausschlussgrund "Nicht-E3: Nicht Vergleichsintervention immunsuppressive Therapie"

- 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, Sun Wj, Zhang S, Sun Qy, Yao B. [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, Chaudhri N, Al MF, Al ZH, Al JA, Al OH, Shanqeeti A, Seth P, Aslam M, El SH, Aljurf M. 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, Virgili N, ena A. Do corticosteroids add any benefit to standard GVHD prophylaxis in allogeneic BMT? *Bone Marrow Transplantation*. 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, Bacigalupo A. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 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, James DC, Barrett AJ, Gmur J, de Planque MM. 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, Van Lint MT, Tichelli A, McCann S, Marsh J, Ljungman P, Hows J, Marin P, Schrezenmeier H. 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, Dominiotto A, Bruno B, Galbusera V, Frassoni F, Podesta M, Tedone E, Occhini D, Van Lint MT. Prophylactic antithymocyte globulin reduces the risk of chronic graft-versus-host disease in alternative-donor bone marrow transplants. *Biology of Blood & Marrow Transplantation*. 2002; 8: 656-661.
- 13) Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, Marsh J, Socie G, Maury S, Prete A, Locasciulli A, Cesaro S, Passweg J, Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 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.
- 14) Bai LY, Chiou TJ, Liu JH, Yen CC, Wang WS, Yan MH, Hsiao LT, Chao TC, Chen PM. Hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia--experience of an institute in Taiwan. *Ann Hematol*. 2004; 83: 38-43.
- 15) Balduzzi A, Gooley T, Anasetti C, Sanders JE, Martin PJ, Petersdorf EW, Appelbaum FR, Buckner CD, Matthews D, Storb R, . Unrelated donor marrow transplantation in children. *Blood*. 1995; 86: 3247-3256.
- 16) Baranov AE, Gus'kova AK, Kaliuta BA, Nadezhina NM, Piatkin EK. Transplantatsiia kostnogo mozga, podobrannogo po HL-A i MLC-antigenam, bol'noi aplasticheskoi anemiei. [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.
- 17) 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.
- 18) 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. *Biology of Blood & Marrow Transplantation*. 2002; 8: 257-260.
- 19) Barrett J, Dooren LJ, Ernst P. European results of bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blut*. 1980; 41: 154-157.

- 20) Bautista Juanes JA, Theischen M, Beelen DW, Pauleikhoff D, Koch JM, Waubke TN, Wessing A. Okulare Komplikationen bei Langzeitüberlebenden nach Knochenmarktransplantation. Eine prospektive Studie mit 21 Patienten. [Ocular complications of long-term survival of bone marrow transplantation. A prospective study with 21 patients]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1993; 202: 110-115.
- 21) Bellati U, Iammarrone E, Bavaro P, Mattaeis RD, Bizzarri M, Carabella G, Torlontano G. Efficacia del trattamento sostitutivo con estro-progestinici in pazienti sottoposte a trapianto di midollo osseo. [Efficacy of estrogen-progestin replacement therapy after bone marrow transplantation]. *Minerva Ginecol.* 1996; 48: 351-354.
- 22) Benesch M, Urban C, Sykora KW, Schwinger W, Zintl F, Lackner H, Lang P, Handgretinger R. Transplantation of highly purified CD34+ progenitor cells from alternative donors in children with refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2004; 125: 58-63.
- 23) 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 Transplantation.* 2004; 33: 675-690.
- 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. Transfuzii allogennogo kostnogo mozga pri gipo- i aplasticheskoi anemiiakh. [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, Wentling V, Kalaycio M. 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. *Human Immunology.* 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, Weshler Z, Slavin S. 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 Transplantation.* 2004; 34: 143-147.
- 37) Bullorsky EO, Bonduel M, Shanley C, Figueroa C, Stemmelin G, Del Pozo A, Ceresetto J, Delfino S, Puppo M, Muriel FS. Transplante de Medula osea en anemia aplastica severa. [Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia]. *Medicina.* 1998; 58: 130-134.

- 38) Bunin N, Aplenc R, Iannone R, Leahey A, Grupp S, Monos D, Pierson G. 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.
- 39) 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.
- 40) Calissendorff BM, Lonnqvist B, el Azazi M. Cataract development in adult bone marrow transplant recipients. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995; 73: 152-154.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) Chan KW, Li CK, Worth LL, Chik KW, Jeha S, Shing MK, Yuen PM. A fludarabine-based conditioning regimen for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation.* 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 Transplantation.* 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, Chan KW, Spinelli JJ, Sutherland HJ, Phillips GL. 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, Bernstein M, Champagne J, David M, Demers J, Rousseau P, Winikoff R, Champagne MA. Results of an unrelated transplant search strategy using partially HLA-mismatched cord blood as an immediate alternative to HLA-matched bone marrow. *Bone Marrow Transplantation.* 2004; 33: 605-611.
- 49) Davies SM, Ramsay NK, Haake RJ, Kersey JH, Weisdorf DJ, McGlave PB, Blazar BR. 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, Sanders J, Sullivan KM. Long-term outcome after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood.* 1998; 91: 3637-3645.
- 51) Deeg HJ, Seidel K, Casper J, Anasetti C, Davies S, Gajewski JL, Territo M, Ramsay N, Harris RE, Castro-Malaspina H, Collins R, Champlin R, Schoch G, King R, Howe C. Marrow transplantation from unrelated donors for patients with severe aplastic anemia who have failed immunosuppressive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1999; 5: 243-252.
- 52) Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE, Collins R, Beatty PG, Feig S, Ramsay N, Territo M, Khan SP, Pamphilon D, Leis JF, Burdach S, Anasetti C, Hackman R, Storer B, Mueller B. 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.
- 53) Deeg HJ, Flowers MED. Impact of chronic GVHD on late complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematology.* 2005; 10: 245-249.
- 54) Del Toro G, Satwani P, Harrison L, Cheung Y-K, Brigid BM, George D, Yamashiro DJ, Garvin J, Skerret D, Bessmertny O, Wolownik K, Wischhover C, Van D, V, Cairo MS. 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.
- 55) Dini G, Cancedda R, Locatelli F, Bosi A, Bandini G, Alessandrino EP, Porta F, Uderzo C, Messina C, Fagioli F, Arcese W, Marengo P, Fanin R, Falda M, Soligo D, La Nasa G, Giardini C, Pession A, Scime R, Di Bartolomeo P, Bruno B, Garbarino L, Lamparelli T, Giorgiani G, Lanino E, Manzitti C, Bacigalu-

- po A, Italian Bone Marrow Transplant Group (. Unrelated donor marrow transplantation: an update of the experience of the Italian Bone Marrow Group (GITMO). *Haematologica*. 2001; 86: 451-456.
- 56) 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.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-950091/frame.html> (Zugriff am 01.03.2006).
- 57) Duell T, Van Lint MT, Ljungman P, Tichelli A, Socie G, Apperley JF, Weiss M, Cohen A, Nekolla E, Kolb HJ. 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.
- 58) Elebute MO, Ball SE, Gordon-Smith EC, Sage D, Marsh JCW. Autologous recovery following non-myeloablative unrelated donor bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Annals of Hematology*. 2002; 81: 378-381.
- 59) Fainshtein FE, Turbina NS, Bogoiavlenskaia MP, Frinovskaia IV. Sravnitel'naia otsenka effektivnosti razlichnykh metodov terapii gipoplasticheskoi anemii. [Comparative evaluation of the effectiveness of different methods of treatment of hypoplastic anemia]. *Probl Gematol Pereliv Krovi*. 1976; 21: 7-11.
- 60) Garaventa A, Porta F, Rondelli R, Dini G, Meloni G, Bonetti F, Uderzo C, De Manzini A, Miniero R, Brutti F. 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, Van den Bergh RL, Waaijer JLM, Kroes ACM, Kluin PM, Vossen JM. Risk factors for developing EBV-related B cell lymphoproliferative disorders (BLPD) after non-HLA-identical BMT in children. *Bone Marrow Transplantation*. 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, Batchelor JR. 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 Treatment Reviews*. 1995; 21: 325-353.
- 65) Gratwohl A, Baldomero H. Re: Stem cell transplant numbers decline; research continues. *Journal of the National Cancer Institute*. 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, Landaw EM, Gajewski J. 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, Buzyn A, Lioure B, Bordigoni P, Fegueux N, Tanguy ML, Vernant JP, Gluckman E, Socie G. 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) Hinterberger W. Therapeutisches Spektrum der Transplantation von Blutstammzellen. [Therapeutic spectrum of blood stem cell transplantation]. *Wien Klin Wochenschr*. 1999; 111: 335-338.
- 71) Hirabayashi N, Kadera Y, Matsuyama T, Tanimoto M, Horibe K, Naoe T, Kojima H, Yamada H, Utsumi M, Morishima Y, Morishita Y, Yazaki M, Yokomaku S, Goto S, Minami S, Kojima S, Saito H. Bone marrow transplantation in 614 patients: Twenty year experience of the Nagoya Bone Marrow Transplantation Group (NBMTG). *Transplantation Proceedings*. 1995; 27: 1380-1382.

- 72) 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.
- 73) Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol.* 2000; 37: 30-42.
- 74) Howard MR, Hows JM, Gore SM, Barrett J, Brenner MK, Goldman JM, Gordon-Smith EC, Poynton C, Prentice HG, Whittaker JA. Unrelated donor marrow transplantation between 1977 and 1987 at four centers in the United Kingdom. *Transplantation.* 1990; 49: 547-553.
- 75) 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.
- 76) Hows JM, Yin JL, Marsh J, Swirsky D, Jones L, Apperley JF, James DC, Smithers S, Batchelor JR, Goldman JM. Histocompatible unrelated volunteer donors compared with HLA nonidentical family donors in marrow transplantation for aplastic anemia and leukemia. *Blood.* 1986; 68: 1322-1328.
- 77) IBMTR. Report from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR), 1983. *Exp Hematol.* 1984; 12: 199-204.
- 78) Jaime-Perez JC, Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D. Haematopoietic stem cell transplantation to treat aplastic anaemia. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2005; 5: 617-626.
- 79) Kai S, Hara H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Therapeutic Apheresis.* 2003; 7: 285-291.
- 80) Kennedy-Nasser A, Leung K, Gottschalk S, Lee D, Carrum G, Heslop H, Brenner M, Bollard C, Krance R. Outcome of alternative donor transplantation for severe aplastic anemia can be comparable to outcome with matched related donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2006; 12 Suppl 1: 26-27.
- 81) Kishi Y, Miyakoshi S, Kami M, Ikeda M, Katayama Y, Murashige N, Kusumi E, Yuji K, Kobayashi K, Kato D, Hamaki T, Matsumura T, Kim S-W, Morinaga S, Mori S, Kanemaru M, Hayashi T, Takaue Y, Taniguchi S. Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biology of Blood & Marrow Transplantation.* 2004; 10: 561-568.
- 82) Kodaera Y, Morishima Y, Kato S, Akiyama Y, Sao H, Matsuyama T, Kawa K, Sakamaki H, Nakagawa S, Hirabayashi N, Dohi H, Okamoto S, Hiraoka A, Gondo H, Tsuchida M, O H, Harada M, Asano S, Juji T, Sasazuki T, Takaku F. 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.
- 83) Kojima S, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Watanabe N, Kudo K, Horibe K, Maeda N, Kato K, Matsuyama T. 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.
- 84) Kojima S, Matsuyama T, Kato S, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta A, Sakamaki H, Ikuta K, Tsuchida M, Hoshi Y, Morishima Y, Kodaera Y. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood.* 2002; 100: 799-803.
- 85) 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.
- 86) Leung WH, Turner V, Richardson SL, Benaim E, Hale G, Horwitz EM, Woodard P, Bowman LC. Effect of HLA class I or class II incompatibility in pediatric marrow transplantation from unrelated and related donors. *Human Immunology.* 2001; 62: 399-407.
- 87) Li CK, Shing MMK, Chik KW, Lee V, Yuen PMP. Stem cell transplantation for severe aplastic anaemia in children: A single institute experience. *The Hong Kong Journal of Paediatrics.* 2006; 11: 28-31.
- 88) Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A, Madrigal A, Niederwieser D, Passweg J, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Schmitz N, Socie G, Sureda A, Apperley J. 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.

- 89) 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.
- 90) Locasciulli A, Vossen J, Bacigalupo A, Hows J, VanLint MT, Gluckman E, Nissen C, McCann S, de Planque M, van'tVeer L. Allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for acquired severe aplastic anaemia (SAA) in children. *Bone Marrow Transplant*. 1989; 4 Suppl 4: 123-125.
- 91) Locasciulli A, Veer L, Hows J, Van Lint MT, Gluckman E, Nissen C, McCann S, Vossen J, Schrezenmeier A, Hinterberger W. 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.
- 92) Locatelli F, Zecca M, Nespoli L, Severi F. Il trapianto di midollo osseo nel trattamento dell'anemia aplastica grave. [Bone marrow transplantation in the treatment of severe aplastic anemia]. *Pediatr Med Chir*. 1991; 13: 31-34.
- 93) Margolis D, Camitta B, Pietryga D, Keever-Taylor C, Baxter-Lowe LA, Pierce K, Kupst MJ, French J, Truitt R, Lawton C, Murray K, Garbrecht F, Flomenberg N, Casper J. Unrelated donor bone marrow transplantation to treat severe aplastic anaemia in children and young adults. *Br J Haematol*. 1996; 94: 65-72.
- 94) Margolis DA, Casper JT. Alternative-donor hematopoietic stem-cell transplantation for severe aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2000; 37: 43-55.
- 95) Mathe G, Schwarzenberg L. Selection of bone-marrow aplasia patients for allogeneic bone-marrow transplantation. *Lancet*. 1977; 1: 1361.
- 96) McCann SR, Bacigalupo A, Gluckman E, Hinterberger W, Hows J, Ljungman P, Marin P, Nissen C, van't Veer Kerthof E, Raghavachar A. 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.
- 97) Mikhailov VG, Alieva TM. Primenenie transplantatsii kostnogo mozga v kompleksnom lechenii gipo- i aplasticheskikh anemii. [The use of bone marrow transplantation in the complex therapy of hypo- and aplastic anemia]. *Ter Arkh*. 1967; 39: 33-36.
- 98) Murata M, Kanie T, Taji H, Hamaguchi M, Minami S, Kodera Y. [Comparative study of bone marrow transplantation from unrelated donors and identical sibling donors in a single institute]. *Rinsho Ketsueki*. 1996; 37: 1245-1252.
- 99) NZBMTSG. Bone marrow transplantation in New Zealand. New Zealand Bone Marrow Transplant Study Group. *Bone Marrow Transplant*. 1994; 13: 733-736.
- 100) Passweg JR, Gratwohl A, Tichelli A, Hoffmann T, Nissen C, Kuhne T, Favre G, Avoledo P, Cornu P, Herrmann R, Jeannet M, Osterwalder B, Sartorius J, Schifferli JA, Signer E, Stauffacher W, Speck B. 25 years of allogeneic bone marrow transplantation in Basel: 1973-1998. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1998; 128: 1568-1574.
- 101) Passweg JR, Perez WS, Eapen M, Camitta BM, Gluckman E, Hinterberger W, Hows JM, Marsh JC, Pasquini R, Schrezenmeier H, Socie G, Zhang MJ, Bredeson C. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2006; file:///S:/Projekte/Nicht-medikamentöse Verfahren/N05-03-B/Materialien/6 Volltexte/Passweg_2006_Bone-marrow.pdf
- 102) Pedron B, Duval M, Elbou OM, Moskawa M, Jambou M, Vilmer E, Sterkers G. Common genomic HLA haplotypes contributing to successful donor search in unrelated hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2003; 31: 423-427.
- 103) Reiter E, Keil F, Brugger S, Kalhs P, Rabitsch W, Hinterberger W, Fischer G, Rosenmayr A, Haas O, Volc B, Lechner K, Greinix HT. Excellent long-term survival after allogeneic marrow transplantation in patients with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19: 1191-1196.
- 104) Ringden O, Remberger M, Persson U, Ljungman P, Aldener A, Andstrom E, Aschan J, Bolme P, Dahllof G, Dalianis T. 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.
- 105) Ringden O, Remberger M, Carlens S, Hagglund H, Mattsson J, Aschan J, Lonnqvist B, Klaesson S, Winiarski J, Dalianis T, Olerup O, Sparrelid E, Elmhorn-Rosenborg A, Svahn B-M, Ljungman P. 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.
- 106) Romanova AF, Timoshenko LI, Korotia TA, Saiko EV, Burka NI. Effektivnost' transplantatsii konservirovannogo kostnogo mozga bol'nym s gipoplaziei krovetvorenii. [Effectiveness of transplantation of preserved bone marrow in hematopoietic hypoplasia]. Vrach Delo. 1978; 12-16.
 - 107) Ruutu T, Goldman JM. A Nordic registry for volunteer marrow donors? Bone Marrow Transplant. 1990; 5: 273-277.
 - 108) Saavedra S, Jarque I, Sanz GF, Moscardo F, Jimenez C, Martin G, Plume G, Regadera A, Martinez J, de la Rubia J, Acosta B, Peman J, Perez-Belles C, Gobernado M, Sanz MA. Infectious complications in patients undergoing unrelated donor bone marrow transplantation: experience from a single institution. Clin Microbiol Infect. 2002; 8: 725-733.
 - 109) Schwinger W, Urban C, Lackner H, Kerbl R, Benesch M, Dornbusch HJ, Sovinz P, Schauenstein K, Schumm M, Handgretinger R. Unrelated peripheral blood stem cell transplantation with 'megadoses' of purified CD34+ cells in three children with refractory severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplantation. 2000; 25: 513-517.
 - 110) 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.
 - 111) Stary 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.
 - 112) Svenberg P, Remberger M, Svernlund J, Mattsson J, Leblanc K, Gustafsson B, Aschan J, Barkholt L, Winiarski J, Ljungman P, Ringden O. Allogeneic stem cell transplantation for nonmalignant disorders using matched unrelated donors. Biol Blood Marrow Transplant. 2004; 10: 877-882.
 - 113) Tsukimoto I, Tsuchida M, Ohara A, Akabane T, Nakahata T, Akatsuka J, Taguchi N, Nagao T, Tsujino G, Konishi S. Long-term prognosis and residual abnormalities of idiopathic acquired aplastic anemia in children. Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi. 1989; 52: 1370-1378.
 - 114) 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.
 - 115) Veys P. Evaluation of unrelated donor (UD) BMT for severe aplastic anaemia (SAA). London, UK: National Research Register, Department of Health; 2004.
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 (Zugriff am 01.03.2006).

Ausschlussgrund "Nicht-E4: Nicht Zielgrößen, die sich aus den in Abschnitt 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten"

- 1) 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.
- 2) Demeter J, Messer G, Schrezenmeier H. Clinical relevance of the TNF-alpha promoter/enhancer polymorphism in patients with aplastic anemia. Annals of Hematology. 2002; 81: 566-569.
- 3) 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.
- 4) 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.

Ausschlussgrund "Nicht-E5: Nicht Studientyp, wie in Abschnitt 4.1.4 definiert"

- 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, Locasciulli A, Van Lint MT, Tichelli A, McCann S, Marsh J, Ljungman P, Hows J, Marin P, Schrezenmeier H. 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. *Experimental Hematology.* 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. *Pediatric 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, Lipton JH, Messner HA. 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, Doyle J, Halperin D, Leaker M, Saunders EF, Zipursky A, Freedman MH. 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-Esprou H, Boogaerts M, Briere J, Navarro J, Leverger G, Leparrier M, Reiffers J, Janvier M, Michallet M. 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) Howard MR. Unrelated donor marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Transfus Sci.* 1991; 12: 123-134.
- 14) 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.
- 15) Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, Sugita K, Yabe H, Ohara A, Tsukimoto I. 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.
- 16) Kojima S, Horibe K, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Kudo K, Kato K, Matsuyama T. Long-term outcome of acquired aplastic anaemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2000; 111: 321-328.
- 17) Margolis DA, Cammita BM. Hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Curr Opin Hematol.* 1998; 5: 441-444.
- 18) 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.
- 19) Paquette RL, Tebyani N, Frane M, Ireland P, Ho WG, Champlin RE, Nimer SD. Long-term outcome of aplastic anemia in adults treated with antithymocyte globulin: comparison with bone marrow transplantation. *Blood.* 1995; 85: 283-290.

- 20) 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.
- 21) Ringden O, Aschan J, Bostrom L, Dahllof G, Tollemar J, Paulin T, Gahrton G, Groth CG, Klaesson S, Lindquist R. Allogeneic bone marrow transplantations at Huddinge Hospital and strategies to improve survival. *Clin Transpl*. 1990; 175-187.
- 22) Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P, McCann SR, Frickhofen N, Van't Veer-Korthof E, Gluckman E. 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.
- 23) 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.
- 24) Speck B, Cornu P, Nissen C, Groff P, Sartorius J, Burri HP, Jeannet M. Allogeneic marrow for severe aplastic anaemia in Basel: current results and prospectives. *Pathol Biol*. 1978; 26: 41-42.
- 25) Stollerman GH, Bisno AL, Sullivan JM. Antithymocyte globulin therapy for aplastic anemia. *Hospital Practice (Office Edition)*. 1992; 27: 171-172.
- 26) Sugita K. Therapeutic approaches to childhood acquired aplastic anemia. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2001; 2: 237-243.
- 27) Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Speck B. Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymphoma*. 1994; 12: 167-175.

Ausschlussgrund "A1: Studien mit einem Anteil Patienten mit (sehr) schwerer aplastischer Anämie < 80%, wenn keine Subgruppenanalyse für diese Patientengruppe durchgeführt wurde"

- 1) Capsoni F, Minonzio F, Carbonelli V, Ongari AM, Mocellin MC, Soligo D, Annaloro C, la Volpe A, Lambertenghi D, Liliers G. 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, Lin KS, Huang LM, Lee CY. 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: Grundlagenforschung (tierexperimentelle/ pathophysiologische Studien)"

- 1) Bacigalupo A, Figari O, Tong J, Piaggio G, Miceli S, Frassoni F, Caciagli P, Badolati G, Marmont AM. 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) 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.
- 4) 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 "A3: Doppelpublikation ohne relevante Zusatzinformation"

- 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.
- 2) Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. British Journal of Haematology. 1988; 69: 413-418.

Ausschlussgrund "A4: Keine Volltext-Publikation verfügbar"

- 1) 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. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2004; 104: Abstract 2815. <http://meeting.bloodjournal.org/cgi/content/abstract/104/11/2815> (Zugriff am 01.03.2006).
- 2) Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socie G, Korthof E, Bekassy A, Passweg J, Schrezenmeier H, Führer M. 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.

Anhang E Weiterer Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Schriftliche Anhörung zum Vorbericht	Bis 6 Wochen nach Veröffentlichung
Wissenschaftliche Erörterung	4. Quartal 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss	4. Quartal 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Acht Wochen nach Weitergabe an den Gemeinsamen Bundesausschuss