



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

***Stammzelltransplantation
bei akuten Leukämien bei Erwachsenen:***

- **Allogene Stammzelltransplantation
mit nicht-verwandtem Spender
bei akuter myeloischer Leukämie**

Abschlussbericht

**Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V
(Krankenhausbehandlung)**

27. März 2012

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
1	Rechtsgrundlagen	1
1.1	Gesetzliche Grundlagen	1
1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses	1
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Behandlungsmethode	2
2.2	Begründung für den Verbleib der Methode als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung	3
2.2.1	Medizinische Aspekte für die Therapieentscheidung	5
2.2.2	Weiterer Forschungsbedarf	6
2.3	Würdigung der Stellungnahme der Bundesärztekammer	6
3	Verfahrensablauf	7
3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses	7
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	8
4	Fazit	8
5	Beschluss	9
	Beschluss	9
	des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen	9
„4.2	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen“	9
6	Anhang	10
6.1	Antrag zur Überprüfung nach § 137c SGB V	10
6.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V	18
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit	19
I. ALLGEMEINER TEIL		19
1	Vorwort	19
2	Aufgabenstellung	20
3	Medizinische Grundlagen	21
3.1	Akute Leukämien	21
3.2	Stammzellquellen	23
3.3	Stammzelltransplantation	23
3.3.1	Autologe Stammzelltransplantation	23

3.3.2	Allogene Stammzelltransplantation.....	24
3.3.3	Weiterentwicklungen in der allogenen Stammzelltransplantation.....	25
3.3.3.1	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation.....	25
3.3.3.2	In-vitro Aufbereitung des Transplantats.....	27
II.	INDIKATIONSSPEZIFISCHER TEIL.....	28
1	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	28
1.1	Relevante Studien (aus IQWiG-Bericht)	28
1.2	Zusammenfassende Bewertung des IQWiG-Berichts.....	28
1.3	Inhaltliche Bewertung und Kommentierung	29
1.3.1	Vorbemerkung.....	29
1.3.2	Fortentwicklung der Behandlungsmethode	29
1.3.3	Vergleich allogene Transplantation mit Geschwisterspender versus nicht verwandtem Spender.....	32
1.3.4	Allogene Transplantation mit nicht verwandtem Spender in erster kompletter Remission (1. CR) bei „Hochrisiko“-AML.....	34
1.3.5	Allogene Transplantation mit nicht verwandtem Spender in 2. oder höherer kompletter Remission (CR).....	43
1.3.6	Allogene Transplantation mit nicht verwandtem Spender bei Patienten mit AML nicht in Remission (primär therapierefraktär oder Rezidiv).....	46
1.4	Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen.....	49
1.5	Anhang zu Kapitel II.1 – Ergebnisse der Update-Recherche.....	50
2	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	137
2.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik.....	137
2.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung.....	137
2.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen.....	137
2.4	Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität.....	138
3	Zusammenfassende Bewertung	139
III.	ANHANG.....	141
1	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	141
2	IQWiG-Auftrag zur Methode Stammzelltransplantation.....	147
3	Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen.....	149
4	Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische	

Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen	150
C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	155
1 Einleitung.....	155
2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext	155
3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	155
D Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt Verfo.....	156
1 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	156
2 Würdigung der Stellungnahmen	156
3 Anhang.....	157
E Gesamtbewertung im Versorgungskontext	159

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
ADHOK	Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Hämatologen und Onkologen im Krankenhaus
AG	Arbeitsgruppe
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
AML	Akute myeloische Leukämie
AMLCG	Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group
AMLSG	AML-Studiengruppe
ATG	Antithymozytenglobulin
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CB	Nabelschnurblut
cGvHD	Chronische GvHD
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CML	chronisch myeloische Leukämie
CR1	Erste komplette Remission
CR2	Zweite komplette Remission
CRi	CR ohne vollständige Regeneration der peripheren Blutzellen
CsA	Ciclosporin A
DFS	Disease-free-survival
d. h.	das heißt
EBMT	Europäische Gruppe für Blut- und Knochenmarktransplantation
EFS	Event-free-survival
et al.	und andere
FAB	French-American-British (System zur Einteilung akuter Leukämien)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt
Gy	Gray
HAM	hochdosiertes Ara-C und Mitoxantrone
HID	haploidentischer Spender
HLA	Humane Leukozytenantigene
HR	high risk
HSCT	Hochrisikopatienten mit oder ohne allogener SZT
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
Jg.	Jahrgang
LFS	leukämiefreies Überleben
MDS	myelodysplastisches Syndrom
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
mg/m ²	Milligramm pro Quadratmeter
MRD	matched related donor
MTX	Methotrexat
MUD	matched unrelated donor
NMDP	National Marrow Donor Program

Abkürzung	Bedeutung
Nr.	Nummer
o. g.	oben genannt
OS	overall survival
Pat.	Patienten
PBSCT	Peripheral blood stem cell transplantation
QS	Qualitätsicherung
RFS	relapse free survival
s.	siehe
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SHG	AML-Studiengruppe
Sib	Geschwisterspender
sog.	sogenannte
SZT	Stammzelltransplantation
Tab.	Tabelle
TAD	Thioguanin, Ara-C und Daunorubicin
TCD	T-Zelldepletion
TRM	Treatment related mortality
u. a.	Unter anderem
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
URD	nicht verwandter Spender
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

A Tragende Gründe und Beschluss

1 Rechtsgrundlagen

1.1 Gesetzliche Grundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen¹, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zulasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nicht den Kriterien nach Satz 1 entspricht, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie. Die Durchführung klinischer Studien bleibt gemäß § 137c Abs. 2 SGB V hiervon unberührt.

Die Überprüfung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde mit Datum vom 29.04.2004 durch den Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V. und den Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V. beantragt (s. u. Kapitel 6.1). Mit Datum vom 13.03.2008 hatte der G-BA die weiteren indikationsbezogenen Beratungen (mit Ausnahme der Indikationen Schwere Aplastische Anämie und Weichteilsarkome) bei Kindern (Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 17 Jahren) eingestellt. Das Beratungsverfahren bezieht sich daher nur auf Erwachsene (allogene SZT mit nicht verwandtem Spender bei AML bei Erwachsenen).

1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Im Verlauf der Beratungen, am 01.04.2009, ist die Neufassung der Verfahrensordnung (Beschluss vom 18.12.2008, geändert am 19.03.2009, in Kraft getreten am 01.04.2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage)) mit einer Neustrukturierung in Kraft getreten. Die Verweise in dieser Zusammenfassenden Dokumentation beziehen sich auf die seit 01.04.2009 gültige Fassung. Aus der Neufassung der Verfahrensordnung und den darauf folgenden Änderungsbeschlüssen ergeben sich keine inhaltlichen Änderungen für das vorliegende Beratungsverfahren.

¹ Gemäß Artikel 46 Abs. 9 GKV-WSG ist mit Wirkung ab 01.07.2008 der Spitzenverband Bund der Krankenkassen antragsberechtigt; bis zum 30.06.2008 waren die Spitzenverbände der Krankenkassen antragsberechtigt.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Behandlungsmethode

Bei einer (hämatopoetischen) Stammzelltransplantation werden blutbildende Stammzellen von einem Spender auf einen Empfänger übertragen. Bei der allogenen Transplantation stammt das Transplantat von einem verwandten oder nicht verwandten Spender (Familien- oder Fremdspender). Als Stammzellquelle kommt das Knochenmark des Spenders in Frage, für die Gewinnung des Transplantats ist jedoch ein invasiver Eingriff notwendig. Es werden daher zunehmend periphere Blutstammzellen verwendet, die nach Stimulation des Knochenmarkes mittels Wachstumsfaktoren für die Blutbildung durch eine Apherese (Abtrennung) aus dem Blut gewonnen werden können.

Die akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen ist - mit einer Inzidenz von 2 bis 4 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr – eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode führt. Standard der initialen Behandlung der AML ist eine Induktionschemotherapie, anschließend kann die Chemotherapie entweder fortgeführt oder eine Stammzelltransplantation erwogen werden.

In jedem Transplantat von Stammzellen sind auch aktive Immunzellen (insbesondere T-Zellen) enthalten. Werden allogene Transplantate genutzt, so können diese Zellen des körperfremden Immunsystems eventuell noch vorhandene Leukämiezellen zerstören („antileukämischer Effekt“). Gleichzeitig kann es jedoch dazu kommen, dass sie die körpereigenen Zellen des Empfängers immunologisch angreifen. Diese „Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung“ („Graft-versus-host-disease“, GvHD) ist abhängig von dem Ausmaß der Übereinstimmung bestimmter Gewebemerkmale (HLA) zwischen Spender und Empfänger. Eine GvHD kann in akuter oder in chronischer Form auftreten. Insbesondere eine ausgeprägte chronische GvHD hat massive Auswirkungen auf die Lebensqualität von transplantierten Patientinnen und Patienten, ist nur sehr schwer behandelbar und mit einem erhöhten Risiko für tödliche Komplikationen, meist Infektionen verbunden. Je mehr HLA-Unterschiede zwischen Spender und Empfänger bestehen, desto stärker werden die T-Zellen aktiviert und desto größer ist das Risiko einer GvHD. Gleichzeitig wird mit der Aktivierung der Immunzellen aber auch der „antileukämische Effekt“ verstärkt, so dass das Leukämie-Rückfallrisiko abnimmt. Die körperfremden Immunzellen haben also günstige und unerwünschte Wirkungen.

Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender wird bei der AML seitens der europäischen Fachgesellschaft *EBMT* für Patientinnen und Patienten mit bestimmten Risikofaktoren und bei Nichtansprechen der Chemotherapie als Behandlungsform empfohlen bzw. als klinische Option genannt, sofern kein Familienspender mit vollständiger oder weitgehender Übereinstimmung der HLA-Merkmale verfügbar ist. Bei Patientinnen und Patienten in erster kompletter Remission mit bestimmten Merkmalen, die ein erhöhtes Rezidivrisiko anzeigen („Hochrisiko-AML“), bei Patientinnen und Patienten, die nicht oder nicht ausreichend auf Induktionschemotherapie ansprechen („primär refraktär“) und bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv (sensitives oder refraktäres Rezidiv, je nachdem ob ein Ansprechen auf Rezidivchemotherapie erreicht werden kann) wird die Transplantation mit einem nicht verwandten Spender als Therapieoption beschrieben.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie stellt in ihrer AML-Leitlinie fest, dass „nach jüngsten Ergebnissen eine frühzeitige allogene Stammzelltransplantation von verwandten oder unverwandten Spendern bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik als sinnvolle Therapiealternative“ erscheint.

2.2 Begründung für den Verbleib der Methode als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung

Der Nutzenbewertung lag unter anderem ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2007 zugrunde.

In Bezug auf die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) konnte eine Bewertung auf Basis des IQWiG-Abschlussberichtes nur eingeschränkt erfolgen, da das Institut zur Beantwortung der Fragestellung keine Studien in die Bewertung einbezogen hat. Begründet wurde dies damit, dass keine Studien identifiziert werden konnten, die eine allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen. Registerdaten des europäischen Stammzellregisters EBMT wurden dargestellt und diskutiert, jedoch letztlich nicht in die Bewertung einbezogen. Im Fazit folgert das IQWiG, dass der Stellenwert der Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender bisher ungeklärt sei. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer refraktären AML (hierbei wurden primär refraktäre Verläufe mit Induktionsversagen und refraktäre Rezidive eingeschlossen) fanden sich laut IQWiG Hinweise für einen Vorteil der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei „therapierefraktären AML-Patientinnen und -Patienten“. Wesentliche Unterschiede in Bezug auf den Spendertyp (verwandt versus nicht verwandt) hätten sich dabei nicht gezeigt.

Für die Bewertung im G-BA wurde eine Update-Recherche der relevanten Literatur bis 10/2009 durchgeführt und zudem weitere Evidenz aufgrund fortlaufend aktualisierter Handsuche einbezogen. Dabei ergaben sich entscheidende neue Erkenntnisse, die erst nach Fertigstellung des IQWiG-Berichts veröffentlicht worden waren:

- Die deutschen Studiengruppen *AMLCG* und *AMLSG* haben die Ergebnisse zweier methodisch hochwertiger, vergleichender (nach Spenderverfügbarkeit) Studien veröffentlicht. Hieraus ließ sich ableiten, dass Patientinnen und Patienten mit AML mit bestimmten zytogenetischen Merkmalen („Hochrisiko AML“) im Alter bis zu 60 Jahren von einer allogenen Stammzelltransplantation in erster kompletter Remission profitieren und dass diese bei Fehlen eines HLA-kompatiblen verwandten Spenders auch mit dem Transplantat eines nicht verwandten Spenders mit vergleichbaren Ergebnissen durchgeführt werden kann. Diesen Ergebnissen wird insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Daten im deutschen Versorgungskontext prospektiv erhoben wurden, eine besondere Bedeutung eingeräumt.

- In einem 2008 veröffentlichten, methodisch hochwertigen, systematischen Review wurden die Therapieoptionen bei AML durch die amerikanische Fachgesellschaft *ASBMT* untersucht (Oliansky DM et al., *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 137-180, 2008). Eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung in erster kompletter Remission wird bei Patientinnen und Patienten < 55 Jahre mit „Hochrisiko Zytogenetik“ ohne Einschränkung auf Familienspender empfohlen. In zweiter kompletter Remission mit Nachweis einer minimale Resterkrankung (MRD) wird bei allen Patientinnen und Patienten mit HLA-identischem Familienspender eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. In anderen Fallkonstellationen in zweiter kompletter Remission ist eine Überlegenheit zur Behandlung mit einer autologen Stammzelltransplantation nicht gesichert. Grundsätzlich wird ausgeführt, dass die allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender in diesen Fällen zu empfehlen sei. Sollte dieser jedoch nicht verfügbar sein, so könnten auch mit dem Transplantat eines nicht verwandten Spenders äquivalente Behandlungsergebnisse erreicht werden.
- In verschiedenen, teilweise prospektiv durchgeführten Studien und Registeranalysen zeigte sich, dass bei der Gesamtgruppe transplantierte Patientinnen und Patienten mit AML die Ergebnisse einer allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem und nicht verwandtem Spender bei HLA-Identität von Patient und Spender weitgehend vergleichbar waren. Die zahlenmäßig größte Registerstudie der EBMT, in die Behandlungsergebnisse von 1.333 Patientinnen und Patienten mit AML und MDS nach allogener Stammzelltransplantation im Alter über 50 Jahren eingingen (Altersmedian 56 Jahre), zeigte, dass die Verwendung eines Transplantats von einem nicht-verwandten Spender einen zwar signifikanten aber weniger ausgeprägten ungünstigen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat als ein prognostisch ungünstiger Karyotyp oder ein erhöhter Blastenanteil im Knochenmark vor Transplantation.

Die Schwere der Erkrankung sowie die Belastungen, die sich im Zusammenhang mit der Durchführung einer Stammzelltransplantation ergeben, bedingen, dass diese Behandlung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erfolgt.

Die gesundheitsökonomische Betrachtung der Wirtschaftlichkeit wurde bei dieser seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet. Vor dem Hintergrund des komplexen Behandlungsgeschehens und der ständigen Weiterentwicklung der Stammzelltransplantation wurden aus einem solchen Bewertungsansatz in diesem Fall keine Aussagen erwartet, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung maßgeblich zu beeinflussen.

Der G-BA hat sich mit der Möglichkeit einer Aussetzung der Beschlussfassung nach Kapitel 2 § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung befasst. Trotz des weiter bestehenden Forschungsbedarfs stellt die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der AML ein Verfahren dar, das für die Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Die Option einer Aussetzung der Beschlussfassung wurde daher als nicht zielführend angesehen.

2.2.1 Medizinische Aspekte für die Therapieentscheidung

Die akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen stellt eine seltene Erkrankung dar, für einzelne Subgruppen gilt dies im Besonderen. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung ergibt sich die Notwendigkeit der Anwendung diverser, stadienadaptierter Behandlungsprotokolle unter Einschluss verschiedener Therapieoptionen.

Bezüglich der Indikationsstellung zur Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender sind die folgenden Aspekte bei der Entscheidungsfindung mit einzubeziehen, da sie den ausgewerteten Studien zufolge einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben. Aufgrund des dynamischen Entwicklungsgeschehens in der Onkologie ist außerdem der aktuelle Forschungsstand zu beachten.

- Bei Verfügbarkeit eines verwandten Spenders mit vollständiger oder weitgehender HLA-Übereinstimmung ist diese Form der allogenen Stammzelltransplantation in der Regel zu bevorzugen.
- Patientenalter und HLA-Übereinstimmung von Spender und Empfänger haben als unabhängige Prognosefaktoren Einfluss auf Therapieerfolg und Behandlungsrisiko einer allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der AML. Günstig sind ein jüngeres Patientenalter und eine möglichst weitgehende HLA-Übereinstimmung bei hochauflösender Typisierung. Nach Empfehlung der europäischen Fachgesellschaft *EBMT* sollten mindestens 9 von 10 Merkmalen (HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1) bei hochauflösender HLA-Typisierung identisch sein (Kategorie „well matched“).
- Karyotypveränderungen und der Blastenanteil bei der zytologischen und histologischen Knochenmarkuntersuchung nach dem ersten Kurs Induktionstherapie sind als relevante Prognosefaktoren bei der Entscheidung für ein bestimmtes Therapieverfahren mit einzubeziehen.
- Ein entscheidender Faktor für die längerfristige therapieinduzierte Morbidität und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender ist eine extensive chronische GvHD. Der aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisstand der GvHD-Prophylaxe ist zu berücksichtigen, insbesondere die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien zur Gabe von ATG im Rahmen der Konditionierung.
- Bei Patientinnen und Patienten ohne Hochrisikofaktoren, bei denen eine komplette Remission oder eine komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration durch Chemotherapie erreicht wurde, ist aufgrund der aktuellen Erkenntnislage zu prüfen, ob ein günstigeres Behandlungsergebnis durch die Durchführung einer Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender im Vergleich zur Anwendung der alternativen Behandlungsmöglichkeiten (Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und konventionelle Konsolidierungschemotherapie) erwartet werden kann.

- Patientinnen und Patienten mit primär refraktärer AML haben eine vergleichsweise günstige Prognose, wenn sie vor einer allogenen Stammzelltransplantation nicht mehr als zwei Kurse Induktionstherapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten, die über keinen HLA-identischen Familienspender verfügen und die für eine Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation geeignet sind, erscheint es aufgrund dieser Datenlage geboten, insbesondere bei einem eindeutig erhöhten Blastenanteil im Knochenmark nach dem ersten Kurs Induktionstherapie eine Fremdspendersuche einzuleiten und eine allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender nach dem zweiten Induktionskurs anzustreben.
- Bei Behandlung außerhalb klinischer Studien sollten Konditionierungsprotokolle eingesetzt werden, zu denen durch Auswertung klinischer Studien oder Metaanalysen günstige Behandlungsergebnisse publiziert wurden.
- Patientinnen und Patienten im therapierefraktären Rezidiv einer AML haben eine erheblich ungünstigere Prognose. Heilungen können nur in wenigen Einzelfällen erreicht werden. Um geeignete Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender erkennen und diese adäquat beraten zu können, erscheint es geboten, anhand der prognostisch relevanten Merkmale eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen. Hierbei sollten die Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Remission und das Risiko, an behandlungsbedingten Komplikationen zu versterben, berücksichtigt werden.

2.2.2 Weiterer Forschungsbedarf

Um eine optimale Behandlungsqualität zu gewährleisten und einen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn zur weiteren Verbesserung der AML-Therapie zu ermöglichen, wird empfohlen, Patientinnen und Patienten mit AML die Teilnahme an rekrutierenden, in der Regel multizentrischen Studien deutscher oder europäischer Studiengruppen vorzuschlagen, soweit sie die jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Der Gemeinsame Bundesausschuss empfiehlt außerdem, die Behandlungsergebnisse für Registerauswertungen zur Verfügung zu stellen.

2.3 Würdigung der Stellungnahme der Bundesärztekammer

Der Bundesärztekammer (BÄK) wurde mit Schreiben vom 03.11.2011 die Zusammenfassende Dokumentation (Stand 03.11.2011), der Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und die Tragenden Gründe zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 30.11.2011 eine Stellungnahme abgegeben.

Die BÄK nimmt in ihrer Stellungnahme wie folgt Stellung: „Die Bundesärztekammer begrüßt den Beschlussentwurf, die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen als Methode, die für die Versorgung erforderlich ist, einzustufen und in der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung entsprechend zu verankern. Es bestehen keine Änderungshinweise“.

3 Verfahrensablauf

3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
29.04.2004		Antrag des VdAK / AEV
17.08.2004	Plenum (G-BA gem. § 91 Abs. 7 SGB V)	Antragsannahme und Beauftragung des UA / AG
17.08.2004	UA MB (stationär)	Beschluss zur Veröffentlichung der Ankündigung der Bewertung
12.10.2004	UA MB (stationär)	Fertigstellung des Fragenkatalogs
11.11.2004		Veröffentlichung der Ankündigung der Bewertung im BAnz Nr. 2004/214, Seite 22729 / Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
31.12.2004		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
15.03.2005	Plenum	Beauftragung des IQWiG
08.11.2005	TG SZT	Konkretisierung der IQWiG-Beauftragung bzgl. der Indikationen
22.11.2005	UA MB (stationär)	Beschluss zur Konkretisierung der IQWiG-Beauftragung
30.03.2007		IQWiG-Abschlussbericht
26.08.2008	TG SZT	formale Abnahme des IQWiG-Abschlussberichts
27.08.2008 bis 17.09.2009	TG SZT UA MB (stationär) AG SZT UA MB (sektorenübergreifend) ² Plenum	Beratungen/Beschluss zu mehreren Indikationen/Verfahren
18.09.2009	AG SZT	Beginn der Beratungen zur allogenen SZT mit nicht-verwandtem Spender bei AML bei Erwachsenen
08.07.2011	AG SZT	Fertigstellung der sektorübergreifenden Bewertung von Nutzen u. Notwendigkeit inkl. Auswertung der Stellungnahmen
31.08.2011	AG SZT	Fertigstellung der sektorspezifischen Bewertung von Notwendigkeit u. Wirtschaftlichkeit sowie Gesamtbewertung
31.08.2011	AG SZT	Fertigstellung des Beschlussentwurfs und des Entwurfs der tragenden Gründe sowie Erstellung der ZD
03.11.2011	UA MB	Zustimmung zur ZD, zum Beschlussentwurf und Entwurf der Tragenden Gründe sowie Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO
03.11.2011		Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO
30.11.2011		Stellungnahme der BÄK
01.12.2011		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
01.12.2011	UA MB	Würdigung der BÄK-Stellungnahme, abschließende Beratung des Beschlussentwurfs u. der tragenden Gründe sowie der ZD
15.12.2011	Plenum	Beschlussfassung
05.03.2012	BMG	Nicht-Beanstandung des Beschlusses
27.03.2012	BAnz	Veröffentlichung des Beschlusses
28.03.2012		Inkrafttreten des Beschlusses u. der Richtlinienänderung

² Gemäß § 91 SGB V i.d.F. des GKV-WSG sind die Unterausschüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Regel sektorenübergreifend zu gestalten. Der sektorenübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat sich am 28.10.2008 konstituiert.

3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V

Der Bundesärztekammer (BÄK) wurde mit Schreiben vom 03.11.2011 die Zusammenfassende Dokumentation (Stand 03.11.2011), der Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und die Tragenden Gründe zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 30.11.2011 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Stellungnahme der BÄK wurde in die weitere Beratung einbezogen.

4 Fazit

Zusammenfassend ist festzustellen, dass für einige, anhand krankheits- und patientenbezogener Merkmale abgrenzbare Untergruppen von Patientinnen und Patienten mit AML belegt werden konnte, dass bei fehlender Verfügbarkeit eines weitgehend oder vollständig HLA-identischen Familienspenders (in der Regel Geschwister) eine allogene Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten, weitgehend oder vollständig HLA-identischen Spender die Behandlungsoption mit der größten Wahrscheinlichkeit darstellt, langfristig rezidivfrei zu überleben. Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei AML-Patientinnen und AML-Patienten muss deshalb als Therapieoption für GKV-Versicherte erhalten bleiben. Bei der Einbeziehung der Patientinnen und Patienten in die Entscheidungsfindung zur Behandlung ist eine Bezugnahme auf die aktuelle Datenlage geboten und über die Risiken und Behandlungsalternativen aufzuklären.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt:

Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen ist die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB V) erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

5 Beschluss

Folgender Beschluss wurde gefasst und im Bundesanzeiger Nr. 49 (Seite 1213) vom 27. März 2012 veröffentlicht:

Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter
myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen**

Vom 15. Dezember 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2011 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006, S. 4466), zuletzt geändert am 20. Oktober 2011 (BAnz. 2012 S. 535), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage I „Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind“ wird nach Nummer 4.1 die folgende Nummer 4.2 angefügt:
„4.2 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

6 Anhang

6.1 Antrag zur Überprüfung nach § 137c SGB V



Verband der
Angestellten-
Krankenkassen e.V.



AEV - Arbeiter-
Ersatzkassen-
Verband e.V.

Grundsatzfragen der medizinischen Versorgung/ Leistungen

VdAK / AEV • 53719 Siegburg

An den
Stellvertretenden Vorsitzenden des
Gemeinsamen Bundesausschusses
Herrn Prof. Dr. M.-J. Polonius
Postfach 1763

53707 Siegburg

Frankfurter Straße 84
53721 Siegburg
Telefon: (0 22 41) 1 08-0

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Axel Meessen

Unser Zeichen: 215/Me
Durchwahl: (0 22 41) 1 08-330
Telefax: (0 22 41) 1 08-248
E-Mail: axel.meessen@vdak-aev.de

29.04.2004

Antrag an den Gemeinsamen Bundesausschuss in der Zusammensetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V zur Beratung über „Behandlungen mit Stammzelltransplantation“ entsprechend § 137c SGB V

Sehr geehrter Herr Professor Polonius,

Anwendungsgebiete und Indikationen der **Stammzelltransplantation** haben sich in den letzten Jahren erweitert. Bei Stammzelltransplantation muss unterschieden werden zwischen der **allogenen** (Stammzelltransplantat stammt von einem gesunden Spender) und der **autologen** (Verwendung patienteneigener Stammzellen) Transplantation. Beide Formen ermöglichen bei malignen Erkrankungen, insbesondere hämatologischen Neoplasien (Leukämien, Lymphome), eine Dosissteigerung von zytostatischer Chemotherapie und Bestrahlung in den **myeloablativen Bereich**. Mit „myeloablativ“ werden Konditionierungsprotokolle (Protokolle zur Vorbehandlung vor Stammzelltransplantation) bezeichnet, die aufgrund einer maximalen Dosierung zu einer weitgehenden Zerstörung der Blutbildung im Knochenmark führen. Um dennoch die Erholung der Blutbildung zu erreichen und damit das Überleben des Patienten zu sichern, ist die anschließende Gabe eines Blutstammzelltransplantats erforderlich. Für viele Leukämieerkrankungen wurde eine **Dosiswirkungsbeziehung** bei zytostatischer Therapie beschrieben, so dass durch **Dosisintensivierung** die Behandlungsergebnisse verbessert werden konnten. Ein weiterer Mechanismus, der nur bei allogenen Transplantationen besteht, ist der **Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt** oder **Transplantat-gegen-Tumor-Effekt**. Bei allogenen Transplantationen wird nicht nur die Blutbildung sondern auch das Immunsystem des Patienten durch Spenderzellen ersetzt. Inzwischen liegen gesicherte Erkenntnisse darüber vor, dass bei Leukämien und möglicherweise auch bei anderen Tumorerkrankungen durch das Spenderimmunsystem ein Nachwachsen der Tumorzellen verhindert werden kann.

Entscheidend für die Auswahl eines Spenders ist die Gewebetypisierung (**HLA-System**). Nur bei weitgehender, im Idealfall völliger Übereinstimmung der HLA-Merkmale von Patient und Spender ist eine allogene Transplantation möglich. Durch klinische Studien wird erforscht, ob bei **Hochdosis-Chemotherapien**, die keine myeloablativie Wirksamkeit

haben, die Gabe eines autologen Stammzelltransplantats ebenfalls zu besseren Behandlungsergebnissen führt, da die Zeit bis zur Erholung der Blutbildung verkürzt werden kann. Man spricht bei dieser Therapie deshalb auch von einer "**Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Support**".

Der Begriff **Knochenmarktransplantation (KMT)** ist eigentlich überholt. Gemeint ist die Übertragung von hämatopoetischen Stammzellen, aus denen sich Blutbildung und Immunsystem wieder aufbauen können. Die ursprünglich wichtigste Quelle für hämatopoetische Stammzellen war das Knochenmark. Bei diesem Verfahren wurde in Vollnarkose mit Spezialnadeln in den hinteren Beckenkamm eingestochen. Es wurde so lange Knochenmark aspiriert, bis eine ausreichende Menge an Stammzellen gewonnen war. Inzwischen wurde diese Entnahmetechnik weitgehend zugunsten der Gewinnung peripherer Blutstammzellen verlassen. Nach Vorbehandlung mit zytostatischer Chemotherapie (nur bei autologer Transplantation) und Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (gentechnisch hergestellte Hormone, die die Blutbildung stimulieren) steigt die Konzentration von Stammzellen im Blut so stark an, dass durch **Leukapherese** (Isolierung der Blutstammzellen durch extrakorporale Zentrifugation) eine große Menge von Blutstammzellen gewonnen werden kann, die häufig sogar für mehrere Transplantationen ausreichend ist. Dieses Verfahren ist schonender als die Knochenmarkentnahme und kann häufig ambulant durchgeführt werden. Eine weitere, selten genutzte Quelle für Stammzellen ist **Nabelschnurblut**. In allen Fällen wird das Verfahren als **Stammzelltransplantation (SZT)** bezeichnet.

Bei „Behandlungen mit Stammzelltransplantation und von Blutstammzellen abgeleiteten Zellkompartimenten“ sind in Deutschland Hinweise für **Mängel in der Versorgung** zu beobachten. Dies betrifft insbesondere die folgenden vier Aspekte:

- 1) **Indikationsausweitung** für Behandlungen mit Stammzelltransplantation im Vergleich zu den Empfehlungen der **Europäischen Fachgesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT)**
- 2) **Verbreitung neuer Transplantationsmethoden in der Routineversorgung** (u. a. neue Konditionierungsprotokolle, in-vitro Aufbereitung des Stammzelltransplantats, Mehrfachtransplantationen), deren Nutzen aufgrund einer unzureichenden Erkenntnislage bislang nicht gesichert werden konnte
- 3) **Erprobung neuer Behandlungsmethoden außerhalb klinischer Prüfprotokolle** und damit **Verstoß gegen die gesetzlich garantierten Patientenschutzrechte** und
- 4) **Zunahme der Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation** in Deutschland und eine im Vergleich zum EU-Durchschnitt erhöhte Frequenz allogener Transplantationen.

Bei Behandlungen mit Stammzelltransplantation stellt sich nicht nur die Frage der Indikation, sondern auch, welche Art (autolog, allogene, Familienspender, unverwandter Spender, HLA - Kompatibilität) in Frage kommt und welche Voraussetzungen ein Patient erfüllen muss, um von einem gesicherten Nutzen ausgehen zu können (u.a. Allgemeinzustand, Altersgruppe, Organfunktionen, Nachweis bzw. Ausschluss von Infektionen). Darüber

hinaus gibt es verschiedene Methoden bei Behandlungen mit Stammzelltransplantation (u.a. Art des Konditionierungsprotokolls, Art der Gewinnung des Stammzelltransplantats, Notwendigkeit und Art der in-vitro-Aufbereitung des Stammzelltransplantats, Art der GvHD (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung)-Prophylaxe, Mehrfachtransplantationen) und die Frage, bei welchen Indikationen ist die Gabe von Zellkompartimenten (z. B. T-Zellkonzentrate) vor oder nach Stammzelltransplantation mit einem gesicherten Nutzen verbunden.

Indikationen, bei denen in Deutschland Behandlungen mit **allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandten Spendern** in der Routineversorgung durchgeführt werden, obwohl sie von der EBMT der Kategorie **NR = not generally recommended (nicht allgemein empfohlen)**, zugeordnet worden, sind u.a.:

- akute myeloische Leukämie (AML) refraktäres Rezidiv
- akute lymphatische Leukämie (ALL) refraktäres Rezidiv
- Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediärem Malignitätsgrad bei refraktärem Rezidiv und
- Hodgkin-Lymphom.

Behandlungen mit **allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender** bei Indikationen, die von der EBMT der Kategorie **D = developmental, pilot studies can be approved in specialist units (experimentell, Behandlung können in Pilotstudien an spezialisierten Zentren durchgeführt werden)** zugeordnet wurden, werden nach Erfahrung des Kompetenzzentrums (KC) Onkologie des MDK in einer relevanten Fallzahl durchgeführt bei:

- CLL
- multiples Myelom und
- schwere aplastische Anämie.

Nach Beobachtungen des KC Onkologie werden in Deutschland sehr häufig Behandlungen mit Stammzelltransplantationen routinemäßig durchgeführt, die von der EBMT der Kategorie **CP = to be undertaken in approved clinical protocols (Behandlung sollte im Rahmen klinischer Prüfprotokolle erfolgen)** zugeordnet wurden:

- AML alle Krankheitsstadien, allogene Transplantation mit nicht-verwandtem Spender
- AML, refraktäres Rezidiv, allogene Transplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender
- Intermediär oder hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom, Rezidiv, CR 2, CR 3, allogene Transplantation mit Geschwisterspender oder nicht-verwandtem Spender
- Hodgkin-Lymphom, fortgeschritteneres Stadium, allogene Transplantation mit Geschwisterspender
- Multiples Myelom, alle Stadien, allogene Transplantation mit Geschwisterspender.

Diese Zusammenstellung zeigt, dass in Deutschland in einem großen Umfang allogene Transplantationen bei Indikationen durchgeführt werden, die von der EBMT als für die

Routineversorgung wissenschaftlich noch nicht ausreichend gesichert eingestuft werden und deshalb auf Empfehlung der EBMT ausschließlich im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden sollten. In einem geringeren Umfang werden in Deutschland auch Transplantationen bei Indikation durchgeführt, bei denen von der EBMT Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation ausdrücklich nicht empfohlen werden. Diese Erfahrungen des KC Onkologie belegen, dass in Deutschland für Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation eine **medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung in der Routineversorgung bei Erprobung neuer Behandlungsmethoden außerhalb klinischer Prüfprotokolle** zu beobachten ist.

Nach Beobachtungen des KC Onkologie ist eine medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung bei Behandlung mit **autologer Stammzelltransplantation** weniger häufig. Allerdings können auch hier Fälle vorgelegt werden, in denen außerhalb klinischer Prüfprotokolle Behandlungen mit Stammzelltransplantation durchgeführt wurden, die von der EBMT der Kategorie CP, D oder NR zugeordnet wurden:

- akute lymphatische Leukämie (ALL),
- chronische myeloische Leukämie (CML)
- chronische lymphatische Leukämie (CLL) und
- solide Tumore, z. B. Weichteilsarkome, Brustkrebs.

Es handelt sich bei den genannten Indikationen durchweg um Indikationen, bei denen der Nutzen einer autologen Stammzelltransplantation noch nicht wissenschaftlich gesichert ist. Es ergibt sich somit keine medizinische Begründung, diese Behandlungen außerhalb klinischer Prüfprotokolle durchzuführen.

Beobachtungen des KC Onkologie zeigen, dass die von der EBMT im Jahr 2002 empfohlenen Altersgrenzen oft in erheblichem Ausmaß überschritten werden, obwohl die Patienten nicht als Teilnehmer an einen klinischen Prüfprotokoll behandelt werden. Die betrifft besonders Behandlungen mit nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation. Auch hier handelt es sich um eine **medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung**, da aufgrund einer noch unzureichenden Erkenntnislage bislang nicht gesichert werden konnte, ob Behandlungen mit Stammzelltransplantation bei Patienten, deren Alter deutlich oberhalb der von der EBMT empfohlenen Altersgrenze liegt, mit einem Nutzen verbunden sind.

Neue Transplantationsmethoden

Bei allogenen Transplantation hat sich seit erstmaliger Publikation durch S. Slavin im Jahr 1998 die Methode der **dosisreduzierten oder nicht-myeloablativen Stammzelltransplantation** schnell verbreitet. Nach Angaben des Deutschen Registers für Blutstammzelltransplantation wurden im Jahr 2002 20 % aller allogenen Transplantationen nach dieser Methode durchgeführt. Der Vorteil dieser neuen Form der Stammzelltransplantation liegt darin, dass aufgrund der massiven Dosisreduktion der Konditionierungsbehandlung (Vorbehandlung) die Nebenwirkungen in der Frühphase nach Transplantation sehr viel geringer sind. Allerdings muss damit gerechnet werden, dass aufgrund der Dosisreduktion

die Rückfallrate der Leukämieerkrankungen zunimmt, so dass bislang noch völlig offen ist, ob und bei welchen Patienten, diese neue Form der allogenen Transplantation mit einem Vorteil verbunden sein könnte. Nach übereinstimmender Empfehlung aller anerkannten Experten und Arbeitsgruppen, sollte diese neue Behandlungsmethode deshalb an klinische Prüfprotokolle gebunden bleiben. Auch bei autologen Transplantation werden nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle eingesetzt, z. B. bei soliden Tumoren wie Brustkrebs. Auch hier gibt es bislang keine Daten, die einen überlegenen Nutzen im Vergleich zur konventionellen Behandlung belegen. Behandlungen mit dosisreduzierter bzw. nicht-myeloablative Transplantation außerhalb klinischer Prüfprotokolle entsprechen somit nicht den wissenschaftlich gesicherten Therapiestandards. Auch unter dem Gesichtspunkt des Patientenschutzes ist die Erprobung neuer Transplantationsverfahren außerhalb klinischer Prüfprotokolle problematisch.

Bei der **nicht-myeloablative Stammzelltransplantation** sind insbesondere folgende Indikationen zu bewerten:

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)
- chronisch myeloische Leukämie (CML)
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Multiples Myelom
- und bei den autologen Transplantationen: solide Tumoren (Mamma-Ca).

Eine der häufigsten Todesursachen nach allogener Transplantation ist die **Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (englisch GvHD)**. Dabei kommt es zu einer Abstoßung des Organismus des Patienten durch das Spenderimmunsystem. Inzwischen existieren anerkannte Protokolle zur Vorbeugung und Behandlung von GvHD. Da diese Komplikation, besonders bei Transplantationen mit nicht-verwandten Spendern in vielen Fällen immer noch für tödliche Komplikationen oder schwere chronische Symptome verantwortlich ist, werden neuen Verfahren entwickelt. Ausgelöst wird die GvHD durch T-Zellen (eine Untergruppe von Immunzellen) im Spendertransplantat. Durch Entfernung der T-Zellen aus dem Transplantat, kann die Rate schwerer GvHD gesenkt werden, allerdings steigt dadurch die Gefahr der Transplantatabstoßung und die Rate von Leukämierückfällen. Man versucht zur Zeit durch aufwändige Verfahren der **in-vitro-Aufbereitung**, verschiedene Arten von Immunzellen aus dem Transplantat zu entfernen oder ihre Zahl auf eine bestimmte Konzentration einzugrenzen. Gleichzeitig werden Verfahren untersucht, die die Gabe von Spenderimmunzellen im Anschluss an eine allogene Transplantation vorsehen. Der Nutzen dieser neuen Verfahren kann noch nicht abschließend bewertet werden, so dass Verfahren der in-vitro-Aufbereitung ebenfalls an klinische Prüfprotokolle gebunden werden müssen, so lange ihr Nutzen nicht wissenschaftlich belegt wurde. Andernfalls würde durch in-vitro-Präparation von Stammzellpräparaten ein erheblicher Laboraufwand verursacht, ohne dass dies zu einer wissenschaftlich belegten Verbesserung der Versorgung beitragen würde.

Bei der **in-vitro-Aufbereitung** sind insbesondere folgende Indikationen zu bewerten:

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)
- chronisch myeloische Leukämie (CML)

Ein weiterer kritischer Punkt ist der Nutzen von **Mehrfachtransplantationen**. Zunehmend werden zur Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen mehrfache Stammzelltransplantationen eingesetzt. Dies betrifft entweder autologe Mehrfachtransplantationen oder Kombinationen von autologer und allogener Transplantation (**Hybridtransplantationen**). Bei der großen Mehrzahl der Behandlungen gibt es bislang aber keine Daten, die den Vorteil einer Mehrfachtransplantation im Vergleich zur einfachen Durchführung der Behandlung belegen, so dass auch diese Form der Stammzelltransplantation zunächst auf klinische Studien beschränkt bleiben sollte.

Bei den **Mehrfachtransplantationen** sind folgende Indikationen zu bewerten:

- Non-Hodgkin-Lymphom
- Multiples Myelom

Nutzen der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen Methoden

Der Nutzen der Stammzelltransplantation muß indikationsspezifisch, das heißt, in Abhängigkeit von der Grunderkrankung des Patienten und dem Krankheitsstadium bewertet werden. Bei einigen Erkrankungen stellt eine Stammzelltransplantation die einzige Möglichkeit der Heilung dar, z. B. bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie, die auf immunsuppressive Therapie nicht ansprechen oder bei Patienten mit akuter Leukämie in zweiter kompletter Remission. Bei anderen Indikationen konnte durch klinische Studien belegt werden, dass die Behandlungsergebnisse der Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie günstiger sind, z. B. bei Patienten mit Standardrisiko AML (akute myeloische Leukämie) und allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender im Alter bis zu 60 Jahren oder bei Patienten mit multiplen Myelom im Stadium II / III und autologer Stammzelltransplantation im Alter bis zu 65 Jahren. Bei wiederum anderen Indikationen ist der überlegene Nutzen der Stammzelltransplantation gegenüber anderen Methoden nicht belegt.

Häufigkeit der Erkrankung

Die in der Anlage aufgeführten Leukämien, Lymphome und soliden Tumoren treten mit unterschiedlicher Inzidenz auf. Die Behandlungsmethode „Stammzelltransplantation“ wird neben anderen Therapieverfahren bei diesen Erkrankungen eingesetzt. Der Jahresbericht des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation weist für das Jahr 2002 1.116 Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation und 3.009 Behandlungen mit autologer Stammzelltransplantation aus.

Spontanverlauf

Wie unter dem Punkt „Nutzen der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen Methoden“ dargestellt, existieren wissenschaftliche Erkenntnisse, die belegen, dass bei bestimmten bösartigen Erkrankungen der Blutbildung und des Immunsystems durch Behandlungen mit Stammzelltransplantation der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden kann. Bei anderen Erkrankungen fehlen diese Nachweise.

Diagnostische und therapeutische Alternativen

Je nach Art der malignen Erkrankung besteht die therapeutische Alternative in konventionell dosierter Chemotherapie oder in einer immunsuppressiven Behandlung.

Ökonomische Relevanz

Kostenabschätzung für den einzelnen Patienten

Behandlungen mit Stammzelltransplantation werden die höchsten Krankenhausentgelte zugeordnet. Bei den bis Ende 2003 gültigen Fallpauschalen der Gruppe 11 betrug das Entgelt für allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandten Spendern bis zu € 185.000 (FP 11.01) und auch im DRG-System können sehr hohe Relativgewichte zugeordnet werden (DRG A04A „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogen, HLA-verschieden“: Relativgewicht nach G-DRG Version 2004: 31,258).

Kosten-/Nutzenabwägung

Behandlungen mit Blutstammzelltransplantation sind im Einzelfall mit sehr hohen Kosten verbunden. Dies zeigt sowohl die sehr hohe Bewertung der Fallpauschalen für Behandlungen mit Stammzelltransplantation der Gruppe 11, die bis 31.12.2003 gültig waren als auch die Bewertung der DRG-Pauschalen für Behandlungen mit Stammzelltransplantation seit 01.01.2004. Eine positive Kosten-/Nutzenabwägung kann sich deshalb nur bei solchen Fällen ergeben, bei denen wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse bestehen, dass durch Behandlung mit Stammzelltransplantation im Vergleich zu konventionellen Behandlungsmethoden die Heilungschance signifikant erhöht werden kann oder die Überlebenszeit signifikant verlängert werden kann. Die Mehrkosten im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie ergeben sich aufgrund der Kosten für die Transplantatbeschaffung und der höheren Nebenwirkungsrate bei myeloablativer Therapie. Bei allogenen Stammzelltransplantationsverfahren ergeben sich außerdem erhebliche zusätzliche Kosten zur Prophylaxe und Behandlung immunologischer Komplikationen (sogenannte Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung). Bei vergleichbarem medizinischen Nutzen muß deshalb entsprechend dem Wirtschaftlichkeitsgebot in jedem Fall auf konventionelle Behandlungsmethoden anstelle von Behandlungen mit Stammzelltransplantation verwiesen werden.

Antrag zur Beratung

Wir beantragen beim Gemeinsamen Bundesausschuss, vordringlich zu bewerten, welche Behandlungen mit Stammzelltransplantation und aus Blutstammzellen abgeleiteten Zellkompartimenten im Hinblick auf eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche


Versorgung unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Wir beantragen aufgrund der höheren Kosten und der im Vergleich zum EU-Durchschnitt erhöhten Behandlungsfrequenz zunächst das Verfahren der allogenen Stammzelltransplantation und anschließend das autologe Transplantationsverfahren unter folgenden Gesichtspunkten zu bewerten:

- **Welche der in der Anlage genannten Verfahren der Stammzelltransplantation sind für welche der in der Anlage genannten Indikationen mit einem wissenschaftlich gesicherten Nutzen verbunden?**

Das diesem Antrag beigefügte Gutachten des Kompetenz Centrum Onkologie kann als Basis für die Beratungen genutzt werden.

Mit freundlichen Grüßen
In Vertretung


Dr. med. Axel Meeßen

Anlagen

6.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

vorab per Fax: 030 – 275838105

REFERAT 213
BEARBEITET VON Walter Schmitz
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

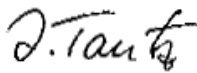
Bonn, 5. März 2012
AZ 213 - 21432 - 34

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 15.12.2011
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender bei akuter
myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 15.12.2011 zur Änderung
der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag


Dr. Tautz

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

I. ALLGEMEINER TEIL

1 Vorwort

Der vorliegende Bericht „Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien bei Erwachsenen: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie“ befasst sich mit der sektorenübergreifenden Darstellung des Nutzens und der Notwendigkeit. Hierzu wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) mit einer unabhängigen wissenschaftlichen Untersuchung beauftragt.

Aussagen zur sektorbezogenen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit werden in einem nächsten Schritt erarbeitet werden.

Der Auftrag an das IQWiG umfasste für den Bereich der akuten Leukämien bei Erwachsenen folgende Indikationen:

- Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie
- Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie
- Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter myeloischer Leukämie
- Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei akuter lymphatischer Leukämie (refraktäres Rezidiv)
- Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie
- Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie
- Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie

Das beauftragte IQWiG erstellte nach umfangreicher Bearbeitung der Fragestellung einen Abschlussbericht für die o. g. Indikationen, der formal abzunehmen und ggf. inhaltlich zu kommentieren war. Hierfür wird ein modularer Aufbau gewählt, dessen „innerer Kern“ durch den Abschlussbericht des IQWiG gebildet wird.

Insbesondere die Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der international verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen wird daher in diesem Bericht durch eine kurze Wiedergabe der vom IQWiG getroffenen Fazits sowie eine Kommentierung mit entsprechenden Verweisen auf die einzelnen Kapitel des IQWiG-Berichts dargestellt. Auch die medizinischen Grundlagen der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) bei Erwachsenen werden in diesem Bericht erläutert und ggf. durch einen entsprechenden Verweis auf das entsprechende Kapitel im IQWiG-Bericht aufgegriffen.

Aufgrund der Heterogenität der Indikationen und der Komplexität der Thematik wird für die sektorenübergreifende Bewertung und deren Abbildung in einem Bericht eine Unterteilung der o. g. Indikationen vorgenommen. Dieser Bericht behandelt im indikationsspezifischen Teil (II.) die Indikation „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie (AML) (bei Erwachsenen)“. Im Allgemeinen Teil (I.) werden unter 3. die medizinischen Grundlagen für den Bereich der akuten Leukämien insgesamt auf Basis der entsprechenden Ausführungen des IQWiG-Abschlussberichts dargestellt.

Die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen wird ebenfalls in diesem Bericht dargestellt.

2 Aufgabenstellung

Die Überprüfung der Stammzelltransplantation, Teilindikationen akute lymphatische Leukämie (ALL) und akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen gemäß § 137 c SGB V wurde mit Datum vom 29.04.2004 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt und in der Folgezeit aufgenommen.

Das Thema wurde im Bundesanzeiger Nr. 2004/214, Seite 22 729 vom 11.11.2004, in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 12/2004, Seite 1049 und im Deutschen Ärzteblatt Jg. 101, Heft 47 vom 19.11.2004, Seite A3219 mit der Bitte um Stellungnahme veröffentlicht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beauftragte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 139 a Abs. 3 Nr. 1 SGB V am 15.03.2005 mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Hinblick auf Nutzen und Risiken, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, der Methode Stammzelltransplantation bei den im Antrag vom 29.04.2004 genannten Indikationen.

Dieser Bericht umfasst die formale Abnahme des IQWiG-Berichts, dessen inhaltliche Kommentierung, die Auswertung der beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen und die zusammenfassende sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit für die Indikation Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen. Bedingt durch den längeren Verlauf der Beratung wurde eine Update-Recherche durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Bewertung aufgrund des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgt.

3 Medizinische Grundlagen³

3.1 Akute Leukämien

Leukämien sind definiert als maligne Transformation hämatopoetischer oder lymphatischer Stammzellen mit Proliferation und Akkumulation neoplastischer Zellen. Abhängig von der Verlaufsform werden die Leukämien in akute und chronische Formen unterteilt. Die akuten Leukämien unterteilen sich wiederum in die akute lymphatische Leukämie (ALL) und die akute myeloische Leukämie (AML).

Die ALL gehört zu den relativ seltenen Neoplasien. Die Inzidenz liegt bei ca. 1 Fall auf 100 000 Personen pro Jahr, erreicht aber bei Kindern im Alter zwischen 2 und 10 Jahren sowie in der 8. Lebensdekade ein Inzidenzmaximum von 3-4 pro 100 000. Der ALL liegt eine maligne Veränderung unreifer lymphatischer Vorläuferzellen zugrunde, die sich durch unkontrollierte Zellteilung und Ausschwemmung der unreifen Vorläuferzellen ins periphere Blut als hämatopoetische Insuffizienz manifestiert. Unbehandelt führt die ALL innerhalb weniger Monate nach Diagnosestellung zum Tod.

Basis der Behandlung ist eine Chemotherapie, die sich aus einer Induktions- und einer Konsolidierungstherapie und ggf. aus einer Erhaltungstherapie zusammensetzt. Dabei bestehen große Unterschiede in der Behandlung von Kindern und Erwachsenen sowohl in Bezug auf das Protokoll als auch auf die Prognose: Während bei Kindern Remissionsraten von weit über 90% und ein krankheitsfreies Überleben von 80% nach 5 Jahren erreicht werden, können bei Erwachsenen nur etwa 80% der Patienten in Remission gebracht werden und die Rate für das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren liegt bei 30-40%. Alternativ wird eine Stammzelltransplantation bei verschiedenen Patientengruppen in der Konsolidierungsphase durchgeführt (Abb. 1). Obwohl die Stammzelltransplantation als integraler Bestandteil der Behandlung angesehen wird, besteht noch weiterer Klärungsbedarf hinsichtlich des Zeitpunkts, der Modalitäten und der profitierenden Patientengruppen, so dass sie bisher nur bei Patienten mit erhöhtem Risikostatus oder minimaler Resterkrankung eingesetzt wird. Bisher gilt die Transplantation nur für Patienten unter 55-65 Jahren als geeignet, so dass in der Regel ältere Patienten ausschließlich mit Chemotherapie behandelt werden. Es liegen Hinweise darauf vor, dass gerade diese Altersgruppe stark von neueren Entwicklungen wie hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, Tyrosinkinaseinhibitoren und monoklonalen Antikörpern profitiert. Außerdem soll durch weitere Modifikationen der Transplantationsverfahren wie z. B. die dosisreduzierte Konditionierung (s. u.) die Transplantation auch anderen Patientengruppen angeboten werden können.

Bei der AML unterscheidet man grundsätzlich 2 Formen: die de-novo AML und die sekundäre AML, der beispielsweise ein myelodysplastisches Syndrom vorausgehen kann. Der AML liegt eine maligne Veränderung myeloischer Vorläuferzellen zugrunde, die – wie bei der ALL – eine funktionelle hämatopoetische Insuffizienz zur Folge hat. Die Inzidenz liegt im Durchschnitt bei 2-4 Fällen auf 100 000 Personen pro Jahr, wobei die Inzidenz ab dem 65. Lebensjahr ansteigt.

³ Übernommen aus dem IQWiG Bericht (Kapitel 1 Hintergrund). Änderungen und Ergänzungen sind *kursiv* gekennzeichnet.

Ebenso wie bei der ALL beinhalten die Therapieempfehlungen eine Polychemotherapie, mit der Option einer Stammzelltransplantation (Abb. 1). Dabei weist die allogene Stammzelltransplantation den größten antileukämischen Effekt auf; die genauen Vorteile der allogenen oder autologen Stammzelltransplantation gegenüber der Chemotherapie wurden bisher jedoch noch nicht in großem Rahmen dargestellt. Die Europäische Gruppe für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT) empfiehlt daher eine Transplantation nur für die Patienten, die nach heutigem Kenntnisstand am meisten davon profitieren: Patienten mit hohem oder mittlerem Risiko, im Rezidiv oder refraktäre Patienten. Eine Einteilung in die Hochrisikogruppe erfolgt je nach Studiengruppe nach folgenden Kriterien: hohe Leukozytenzahl, zytogenetische Aberrationen, prädisponierende hämatologische Erkrankung, spätes Erreichen einer Remission oder minimale Resterkrankung.

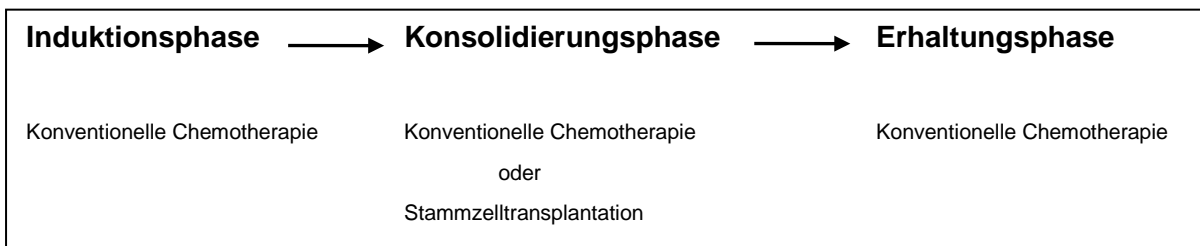


Abbildung 1: Einsatz der konventionellen Chemotherapie und Stammzelltransplantation bei der Behandlung der ALL und AML

Wie bereits erwähnt, stellen sowohl die ALL als auch die AML kein einheitliches Krankheitsbild dar, sondern umfassen unterschiedliche Subgruppen, die auch prognostisch sehr heterogen sind. Für beide Erkrankungen sind neben den oben angegebenen Risikofaktoren das Alter und das Ansprechen auf die initiale Chemotherapie bzw. die Dauer der ersten Remission für die Prognose relevant. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv ist in den ersten 2 Jahren nach der Initialbehandlung am höchsten. Früh auftretende Rezidive sind prognostisch ungünstiger. Der Prozentsatz primär refraktärer Patienten wird in aktuellen Übersichtsarbeiten mit 10-20% angegeben. Bei weiteren 10% sei ein therapierefraktärer Verlauf nach der ersten Remission zu verzeichnen.

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor für den Patienten sind die Ergebnisse der modernen Labordiagnostik der akuten Leukämien. Neben der Klassifizierung der heterogenen Entitäten nach WHO-Kriterien dienen die molekularen Eigenschaften der malignen Zellen als Grundlage für eine Therapieentscheidung. Sowohl die Erkrankungen als auch ihre Behandlungen haben neben der akuten Lebensbedrohung einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Die Auswirkungen sind multidimensional auf verschiedenen Ebenen: auf physischer Ebene (insbesondere Fatigue, Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit), auf psychischer Ebene (insbesondere Ängste, Depressionen) und auf sozialer Ebene (insbesondere Einschränkung bei der Wahrnehmung sozialer Rollenfunktionen, soziale Isolation).

3.2 Stammzellquellen

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen hat in den letzten 30 Jahren für die Therapie hämatoonkologischer Erkrankungen zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist heute integraler Bestandteil vieler Therapiekonzepte. Die wichtigste Quelle bei der Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen war ursprünglich das Knochenmark. Zu diesem Zweck wurde dem Spender durch eine Beckenkammpunktion unter Allgemeinanästhesie Knochenmark entnommen. Die Knochenmarktransplantation wird heute zunehmend durch die periphere Stammzelltransplantation ersetzt.

Die Gewinnung peripherer Stammzellen erfolgt über die Stammzellapherese, d. h. die Stammzellen werden über einen Zellseparator aus dem peripheren Blut herausgefiltert. Das periphere Blut enthält jedoch hämatopoetische Stammzellen nur in geringer Konzentration, so dass zur Gewinnung einer ausreichenden Menge an Stammzellen mehrere Apheresen notwendig sein können. Die Mobilisierung aus dem Knochenmark wird durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren unterstützt. Eine autologe Spende erfolgt in der Regel nach einer Vorbehandlung mit Chemotherapie, die sich je nach Krankheitsbild unterschiedlich zusammensetzen kann. In den meisten bisherigen Studien wurde ein Vorteil im krankheitsfreien Überleben bei gleichzeitig höherer Rate an chronischer GvHD (Erkrankung durch Transplantat-Wirt-Reaktion) nach allogener Transplantation mit peripheren Stammzellen gegenüber Knochenmarksstammzellen festgestellt. Dass die Bedeutung der Stammzellquelle noch nicht endgültig geklärt ist, zeigt eine Studie mit Kindern und Jugendlichen, in der ein Vorteil für die Knochenmarktransplantation im Hinblick auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben berichtet wurde.

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

3.3 Stammzelltransplantation

Man unterscheidet die autologe und die allogene Stammzelltransplantation.

3.3.1 Autologe Stammzelltransplantation

Bei der autologen Stammzelltransplantation werden die Stammzellen dem Patienten selbst entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt reinfundiert. Die Entnahme erfolgt zu einem Zeitpunkt, zu dem sich der Patient möglichst in Remission befindet. Der eigentlichen Transplantation der Stammzellen geht eine hochdosierte, in der Regel myeloablative Chemotherapie und/oder Strahlentherapie voraus, die sog. Konditionierungsphase. Die anschließende Stammzelltransplantation dient dazu, das durch die myeloablative Konditionierungstherapie zerstörte Knochenmark zu ersetzen und die therapiebedingte Aplasiephase zu verkürzen.

3.3.2 Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen Stammzelltransplantation werden dem Patienten die Stammzellen eines anderen, gesunden Stammzellspenders übertragen. Wie bei der autologen Stammzelltransplantation erfolgt auch bei der allogenen Transplantation eine in der Regel myeloablative Konditionierungsbehandlung, die hier 2 Ziele verfolgt: die Eradikation der malignen Zellen und die Immunsuppression des Empfängers, um eine Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat zu vermeiden. Eine neue Form der allogenen Transplantation ist die Stammzelltransplantation nach nicht-myeloablativer Konditionierung, siehe Abschnitt 3.3.3.

Sowohl die akute als auch die chronische „Graft-versus-Host-Disease“ (GvHD) stellen nach wie vor eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar, die im fortgeschrittenen Stadium tödlich verlaufen können. Die akute GvHD ist die Folge der Aktivierung von T-Zellen des Spenders durch Antigene des Empfängers und betrifft Haut, Darm und Leber. Sie tritt per definitionem innerhalb der ersten 100 Tage auf, während später auftretende Symptome als chronische GvHD bezeichnet werden. Obwohl bei 70 bis 80% der Patienten, bei denen sich in den ersten Wochen nach der Transplantation eine akute GvHD entwickelt, auch eine chronische Form beschrieben wird, ist der kausale Zusammenhang bisher unklar. Bei bis zu 35% der allogenen transplantierten Patienten tritt die chronische GvHD de-novo auf. Zur Prophylaxe der GvHD werden daher neben verschiedenen medikamentösen Verfahren sog. in-vitro Aufbereitungsverfahren eingesetzt, mit denen es möglich ist, vor der Transplantation die T-Zell-Last im Stammzelltransplantat zu reduzieren, siehe Abschnitt 3.3.3.

Die allogene Transplantation setzt das Vorhandensein eines gesunden, geeigneten Stammzellspenders voraus. Humane Leukozytenantigene (HLA) steuern im Wesentlichen die Abstoßungsreaktion bei Transplantationen, und Differenzen zwischen Spender und Empfänger bestimmen das Ausmaß der GvHD. Das HLA-System setzt sich aus 2 strukturell ähnlichen Klassen zusammen, die sich durch einen ausgeprägten Polymorphismus auszeichnen. Mit Hilfe von niedrig- bzw. hochauflösenden Testungsverfahren wie z. B. der konventionellen Serologie, der Segregationsanalyse bei verwandten Spendern bzw. der Sequenzierung von HLA-Genorten werden die HLA-Übereinstimmungen bei Spender-Empfänger-Paaren bestimmt. Als HLA-kompatibel werden Spender-Empfänger-Paare bezeichnet, die bezüglich der transplantationsrelevanten HLA-Merkmale (A, B, DRB1, DQB1) übereinstimmen.

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

3.3.3 Weiterentwicklungen in der allogenen Stammzelltransplantation

Sowohl die Verfahren der autologen als auch der allogenen Stammzelltransplantation wurden entsprechend dem Fortschritt der Supportivtherapie, aber auch der Entwicklung neuer Substanzen kontinuierlich weiterentwickelt. So reduzierte sich beispielsweise in den letzten Jahren die Zahl der Todesfälle durch Infektionen erheblich. Entsprechende Weiterentwicklungen sind ebenfalls bei chemotherapeutischen Verfahren zu berücksichtigen.

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

Solche entwicklungsbedingten Änderungen können die Ergebnisse eines Vergleichs zweier Verfahren erheblich beeinflussen und sollten bei der Beurteilung der Studienergebnisse aus verschiedenen Zeiträumen entsprechend berücksichtigt werden.

Im Folgenden sind die wesentlichen Eckpunkte der auch *im IQWiG-Abschlussbericht* untersuchten „Neuen Verfahren der Stammzelltransplantation“ dargestellt.

3.3.3.1 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation

Eine neue Form der allogenen Transplantation ist die Stammzelltransplantation mit nicht-myeloablative Konditionierung.

In der Literatur wie auch *im IQWiG-Abschlussbericht* werden unter dem Begriff „Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation“ verschiedene Formen einer in der Dosis reduzierten Konditionierungstherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation ("Mini-Transplantation" nach Slavin und hiervon abgeleitete Protokolle) zusammengefasst. Alle diese Verfahren verfolgen einen ähnlichen therapeutischen Ansatz: Sie versuchen, den GvL-Effekt ohne die Nachteile einer primär myeloablativen Konditionierungstherapie zu nutzen. Aufgrund der geringeren Toxizität und der damit verbundenen Reduktion der Komplikationsrisiken werden die nicht-myeloablativen Verfahren u. a. bei solchen Patienten eingesetzt, welche die Voraussetzungen für eine allogene Stammzelltransplantation mit myeloablative Konditionierung nicht erfüllen.

Diese nicht-myeloablativen Konditionierungstherapien zeichnen sich durch folgende Merkmale aus:

- reversible Myelosuppression (in der Regel innerhalb von 28 Tagen);
- zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bei einem Teil der Patienten Nachweis von Spender- und Empfängerzellen (Chimären);
- geringere Rate der nicht hämatologischen Toxizität.

Für eine erfolgreiche Transplantation muss bei einer nicht-myeloablativen Konditionierung die Zytotoxizität jedoch ausreichend sein, um eine potenziell bestehende Restaktivität maligner Zellen während des Engraftments ausreichend zu kontrollieren, bis der GvL-Effekt wirksam werden kann. Hierfür muss im Rahmen der Konditionierungstherapie auch gewährleistet sein, dass eine sofortige Abstoßung des Transplantats verhindert wird.

Die Transplantation der Spenderstammzellen kann durch immunologische Prozesse sekundär auch zu einer kompletten Zerstörung der Knochenmarkzellen des Empfängers (Myeloablation) führen. Die Verwendung des Begriffs „nicht-myeloablative Stammzelltransplantation“ ist daher umstritten, zumal auch in der Literatur die unterschiedlichen Begrifflichkeiten uneinheitlich verwendet werden.

Unabhängig von dieser Diskussion werden *im IQWiG-Abschlussbericht* alle allogenen Transplantationsverfahren, bei denen die Konditionierungstherapie nicht zu einer Myeloablation führt, der Formulierung des Auftrags durch den G-BA folgend als „nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“ bezeichnet.

Auf Basis der bisherigen Erfahrungen definierten das „Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)“ und das „National Marrow Donor Program“ folgende Kriterien für Therapieschemata der nicht-myeloablativen Konditionierungstherapie:

- Dosis der Ganzkörperbestrahlung ≤ 5 Gy
- Busulfan-Gesamtdosis ≤ 9 mg/kg
- Melphalan-Gesamtdosis ≤ 140 mg/m²
- Thiotepa-Gesamtdosis ≤ 10 mg/kg
- Einsatz eines Purinanalogs (Fludarabin, Cladribin oder Pentostatin)

Diese Kriterien des CIBMTR dienen bei dieser Fragestellung der Auswahl von Studien und der Zuordnung der Prüfintervention gemäß Berichtsplan.

3.3.3.2 In-vitro Aufbereitung des Transplantats

Die GvHD stellt eine lebensbedrohliche Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation dar, die von T-Zellen im Spendertransplantat vermittelt wird. Als Prophylaxe dienen immunsuppressive Medikamente oder die in-vitro Entfernung von T-Zellen aus dem Transplantat. Grundsätzlich unterscheidet man bei den in-vitro Aufbereitungsverfahren physikalische und immunologische bzw. kombinierte Methoden. Bei einigen Verfahren steht die Negativselektion von Lymphozyten, bei anderen die Positivselektion von Stammzellen im Vordergrund.

Bei den physikalischen Verfahren werden Stammzellen von Lymphozyten anhand ihrer unterschiedlichen Größe und/oder Dichte getrennt. Immunologische Verfahren beruhen auf der Erkennung von Oberflächenantigenen von Lymphozytenpopulationen durch spezifische Antikörper. Durch die komplementvermittelte Lyse der Zellen oder durch die Konjugation der Antikörper mit Immunotoxinen werden durch Antikörper gebundene Lymphozytenpopulationen entfernt, wobei die Spezifität der eingesetzten Antikörper das Spektrum der Subpopulationen bestimmt, die aus dem Transplantat depletiert werden. Man unterscheidet hier Antikörper mit enger (z. B. anti-CD8) bzw. weiter (z. B. anti-CD3) Spezifität. Bei dem kombinierten Verfahren der Positivselektion von Stammzellen werden Antikörper gegen das Oberflächenprotein CD34 eingesetzt, die mit verschiedenen immunologischen oder magnetischen Techniken an eine Matrix gebunden werden, aus der nicht gebundene Zellen durch physikalische Methoden entfernt werden. Weitere, weniger gebräuchliche Verfahren beruhen auf der Agglutination von T-Zellen mit Lektinen.

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

II. INDIKATIONSSPEZIFISCHER TEIL

Das IQWiG wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss mit Datum vom 15.03.2005 mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur in Hinblick auf Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation beauftragt. Anhand des am 08.09.2005 vorgelegten Berichtsplanes wurde bis zum 30.03.2007 der Abschlussbericht zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen akute lymphatische Leukämie (ALL) und akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen gemäß dem Methodenpapier (Version 1.0) des IQWiG erstellt.

Die formale Abnahme des IQWiG-Berichts erfolgte am 26.08.2008 (siehe Anhang formale Abnahme).

1 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

1.1 Relevante Studien (aus IQWiG-Bericht)

Die qualitativen Anforderungen, die Studien erfüllen sollten, werden vom IQWiG im Abschnitt 4.3.2.1 des IQWiG-Abschlussberichts ausführlich beschrieben.

Aufgrund der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien (gesucht wurden Studien mit einem prospektiven Vergleich mit Randomisation oder alternativ nach dem „donor“- versus „no donor“-Prinzip für allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender im Vergleich zu konventioneller Konsolidierungstherapie) konnten vom IQWiG keine relevanten Studien identifiziert werden.

1.2 Zusammenfassende Bewertung des IQWiG-Berichts

In seiner Zusammenfassung schreibt das IQWiG (Seite 181 des IQWiG-Berichts):

„7.6 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender

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

In seinem Fazit schreibt das IQWiG (Seite 212 - 213):

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

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

1.3 Inhaltliche Bewertung und Kommentierung

1.3.1 Vorbemerkung

Der IQWiG-Abschlussbericht berücksichtigt in der „Hauptrecherche“ Arbeiten bis Dezember 2006. Aufgrund des langen Zurückliegens dieser Literaturrecherche wurde eine Update-Recherche durchgeführt um sicherzustellen, dass die Bewertung auf Grundlage des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgt. Die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA führte diese Update-Recherche in Anlehnung an die vom IQWiG verwendete Suchstrategie für den Zeitraum von Juli 2006 bis September 2009 durch. Die Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherche sind in Kapitel 1.1.5 dokumentiert. Darüber hinaus wurden aktuelle Daten der deutschen Studiengruppen (Daten der AMLCG-Studiengruppe (Stelljes et al. 2011) und Daten der AMLSG-Studiengruppe) einbezogen.

1.3.2 Fortentwicklung der Behandlungsmethode

Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender wurde als Behandlungsmethode entwickelt, um auch Patienten eine Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation ermöglichen zu können, die über keinen HLA-kompatiblen Familienspender (in der Regel HLA-identischer Geschwisterspender) verfügen. Erste Ergebnisse zeigten im Vergleich zur allogenen Stammzelltransplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern eine deutlich höhere behandlungsbedingte Mortalität, insbesondere aufgrund einer höheren Rate immunologischer Komplikationen, wie Transplantatabstoßung und Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD). In den letzten Jahren konnte die Methode der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern in 2 Punkten entscheidend verbessert werden:

1. verbesserte Möglichkeit der Spenderauswahl durch hochauflösende HLA-Typisierung und Verfügbarkeit großer Register und
2. Verbesserung der GvHD-Prophylaxe durch Gabe von ATG in der Konditionierung.

Zu 1.

Durch molekularbiologische Verfahren ist eine hochauflösende Typisierung der HLA-Merkmale möglich. Dadurch können Differenzen im HLA-Muster erkannt werden, die bei der früher üblichen serologischen Typisierung unentdeckt blieben. Aufgrund der inzwischen verfügbaren Zahl von freiwilligen Spendern (ca. 13 Millionen weltweit), die überwiegend in Europa und Nordamerika registriert sind, ist es heute möglich, für 50 % der Patienten innerhalb von 1 – 2 Monaten und für ca. 80 % der Patienten innerhalb von 6 Monaten nicht verwandte Spender zu finden, die für 9 von 10 HLA-Merkmalen (HLA-A, -B, -C, -DRB1 und –DRB2) identische Allele aufweisen (http://www.zkrd.de/de/pdf/Jahresbericht_2007_2008.pdf, Abruf 25.03.2010). Die Möglichkeit nach hochauflösender Typisierung komplett identische bzw. in nur maximal einem Merkmal nicht identische Spender einzusetzen hat zu einer wesentlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse geführt. Dies wird auch durch eine Analyse des US-amerikanischen Fremdspenderprogramms (NMDP) deutlich, in die Daten von 3.875 Patienten eingingen (Lee SJ et al, Blood 110: 4576-83, 2007). Eine fehlende HLA-Übereinstimmung erhöht in Abhängigkeit der Ausprägung des Mismatches das Risiko zu versterben. Die Daten der folgenden Tabelle sind der Tabelle 5 der Originalpublikation entnommen:

Matching	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
HLA-Kompatibel (8/8)	1	-
Einfacher Mismatch (7/8)	1.26	1.15-1.39 (p < 0.01)
Zweifacher Mismatch (6/8)	1.66	1.48-1.85 (p < 0.01)
Dreifacher Mismatch (5/8)	1.64	1.42-1.91 (p < 0.01)
Vierfacher Mismatch (4/8)	2.05	1.61-2.60 p < 0.01

Daten aus Lee SJ et al, Blood 110: 4576-83, 2007

Nicht einheitlich bewertet wird in der Literatur die Bedeutung der Übereinstimmung von HLA-C und HLA-DPB1 bei hochauflösender Typisierung. Allerdings empfiehlt die EBMT, diese Merkmale ebenfalls bei der Spenderauswahl zu berücksichtigen (Ljungman P et al., Bone Marrow Transplant 45: 219-234, 2010).

Zu 2.

Die häufigste unerwünschte Wirkung durch allogene Stammzelltransplantation ist die Entwicklung einer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (englisch: graft versus host disease, abgekürzt GvHD). Persistiert diese über Tag 100 nach allogener SZT hinaus oder tritt diese nach Tag 100 auf, wird sie als chronische GvHD (cGvHD) bezeichnet. Das Risiko für die Entwicklung einer cGvHD nimmt mit höherem Lebensalter zu (Schmitz N et al.; Blood 106: 4288-4290, 2006). Die cGvHD ist - wahrscheinlich aufgrund einer Verstärkung des Transplantat-gegen-Leukämie-Effekts (GvL) - mit einer niedrigeren Rezidivrate verbunden, die sich allerdings nicht in eine höhere Überlebensrate überträgt (Schmitz N et al.; Blood 106: 4288-4290, 2006). Dieser Zusammenhang ist insbesondere durch Patienten mit schwerer Verlaufsform („extensive disease“) zu erklären, die ein deutlich erhöhtes Risiko für tödliche Infektionen aufweisen. Die Behandlungsoptionen für diese Patienten sind äußerst limitiert und die Lebensqualität ist aufgrund der ausgeprägten klinischen Symptomatik und der Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie regelhaft erheblich eingeschränkt.

Derzeitiger Standard in der GvHD-Prophylaxe bei Stammzelltransplantationen mit verwandtem, HLA-identischen Spender ist die Gabe von Kurzkurs-Methotrexat (MTX) und Ciclosporin A (CsA). Erstmals konnte durch 2 gemeinsam ausgewertete Phase-3-Studien italienischer Transplantationszentren gezeigt werden, dass durch Zugabe von ATG (Anti-Thymozytenglobulin) das GvHD-Risiko, insbesondere die Rate chronischer GvHD, bei allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gesenkt werden kann, ohne das Rückfallrisiko aufgrund der vorübergehenden Unterdrückung der T-Zell-Funktion zu erhöhen⁴. Eine 2009 publizierte Phase-3-Studie, in die 202 Patienten (ca. 90 % AML oder ALL) überwiegend von deutschen Transplantationszentren eingeschlossen wurden, bestätigten diese Daten. Durch Gabe von ATG (60 mg/kg) zusätzlich zur Standard GvHD-Prophylaxe mit CsA und Kurzkurs-Methotrexat konnte sowohl die Rate akuter GvHD als auch die Rate chronischer GvHD, insbesondere extensiver chronischer GvHD (extensive cGvHD nach 2 Jahren 12,2 % versus 42,6 %, $p < 0,0001$), gesenkt werden. Auch die 2-Jahresüberlebensrate war unter ATG günstiger (59,2 % versus 51,9 %), ohne dass die Differenz statistisch signifikant war ($p = 0,47$)⁵. Analysen der EBMT haben bestätigt, dass bei nicht verwandten Spendern und GvHD-Prophylaxe mit Kurzkurs-MTX und CsA trotz HLA-Identität das Risiko nach allogener Transplantation mit peripheren Blustammzellen eine schwere („extensive“) chronische GvHD zu entwickeln, hoch ist (ca. 40 %) und das Fehlen von ATG in der GvHD-Prophylaxe als Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen GvHD identifiziert⁶. ATG hat wesentlich zur Fortentwicklung der Methode beigetragen.

⁴ (Bacigalupo A et al.: Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO), Blood 98:2942-2947, 2001)

⁵ Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, openlabel, multicentre phase 3 trial. Lancet Oncol 10:855-864, 2009

⁶ Remberger M et al. Increased risk of extensive chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using unrelated donors; Blood 105: 548-551, 2005.

1.3.3 Vergleich allogene Transplantation mit Geschwisterspender versus nicht verwandtem Spender

Aufgrund der therapeutischen Fortschritte bei allogener SZT mit nicht verwandtem Spender wurde immer wieder diskutiert, ob die Behandlungsergebnisse mit denen bei Verwendung HLA-identischer Geschwisterspender vergleichbar seien. Mit dieser Frage hat sich auch der IQWiG-Bericht ausführlich auseinandergesetzt (Abschnitt 1.1.1).

Für die Altersgruppe der Patienten ab 50 Jahren kann eine Gleichwertigkeit beider Transplantationsverfahren nicht bestätigt werden. Von der AG wurde dazu die Publikation einer Registeranalyse der EBMT identifiziert, deren Aussagekraft aufgrund einer hohen Patientenzahl (n=1.333) und der Aktualität der Daten als besonders relevant anzusehen ist (Lim Z et al.; J Clin Oncol 28: 405-411, 2010). Eingeschlossen wurden Patienten im Alter ab 50 Jahren, die wegen MDS oder AML von 1998 bis 2006 mit einer allogenen SZT behandelt worden waren (Ersttransplantation). Das mediane Alter lag bei 56 Jahren (50 bis 74 Jahre). 811 Patienten (67 %) hatten das Transplantat eines HLA-identischen Geschwisters und 522 (33 %) das eines nicht verwandten Spenders erhalten. Letztere Gruppe wurde wiederum unterteilt in solche mit HLA-identischem nicht verwandten Spender (n=409) und solche mit HLA-mismatch (n=113). Leider fehlt eine genaue Angabe, wie diese Differenzierung vorgenommen wurde. Aufgrund der Aktualität der Daten kann aber vorausgesetzt werden, dass Ergebnisse einer hochauflösenden HLA-Typisierung mindestens der Loki HLA-A, -B und -DRB1 vorlagen. Eine Multivarianzanalyse ergab für Patienten mit HLA-identischen, nicht verwandten Spendern im Vergleich zu solchen mit HLA-identischen Geschwisterspendern ein grenzwertig signifikant erhöhtes Risiko für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR 1,25, 95% KI 1,02-1,47, p=0,05), ein vergleichbares Rezidivrisiko (HR 1,08, 95% KI 0,68-1,70, p=0,75) und eine signifikant erhöhte Rate nicht-Rezidiv-bedingter Mortalität (entspricht weitgehend der Therapie-assoziierten Mortalität, TRM) (HR 1,57, 95% KI 1,10-2,24, p=0,01).

Eine aktuelle Registeranalyse der CIBMTR zum Vergleich der allogenen SZT mit Geschwisterspendern versus allogener SZT mit nicht verwandten Spendern schloss 4.099 Patienten ein, davon 1.611 mit AML (Ringden O et al.; Blood 113: 3110-3118, 2009). Die übrigen Patienten waren an einer ALL (n = 672) oder CML (n = 1.816) erkrankt. Die Transplantationen waren zwischen 1995 und 2004 durchgeführt worden. 3.158 Patienten hatten das allogene Transplantat eines HLA-identischen Geschwisterspenders und 941 das Transplantat eines nicht-verwandten Spenders erhalten, der für die Loki HLA-A, -B, -C und -DPB1 nach hochauflösender Typisierung identisch war. (Zur Übereinstimmung für HLA-DRB1 und -DQB1 fehlen Angaben.). Das mediane Alter lag bei 39 Jahren (18 – 59 Jahre).

Es folgt die Analyse der ausgewerteten Endpunkte für AML-Patienten (Tab. 2 der Publikation, TRM = behandlungsbedingte Sterblichkeit, relapse = Rezidiv, LFS = leukämiefreies Überleben; angegeben sind jeweils die 5-Jahresraten und das 95%-Konfidenzintervall, Sib = Geschwisterspender, URD = nicht verwandter Spender, „early“ = frühes Krankheitsstadium, 1. CR, „intermediate“ = intermediäres Stadium, \geq 2. CR, „advanced“ = fortgeschrittenes Krankheitsstadium, keine CR):

Disease status*	TRM†			Relapse†			LFS†			
	(N: Sib/URD)	Sib	URD	P	Sib	URD	P	Sib	URD	P
AML										
Early (760/118)	24 (20-27)	40 (31-50)	.001	15 (13-18)	22 (15-30)	.1	61 (57-65)	38 (28-48)	< .001	
Intermediate (180/88)	30 (23-37)	39 (28-50)	.18	22 (16-29)	21 (13-30)	.8	48 (40-56)	41 (30-52)	.3	
Advanced (294/129)	31 (25-36)	44 (35-53)	.01	46 (40-52)	43 (34-51)	.6	23 (18-29)	13 (8-20)	.01	

Signifikante Unterschiede ergeben sich für die Endpunkte „TRM“ und „LFS“ zugunsten der allogenen Transplantation mit Geschwisterspendern in den Krankheitsstadien „early“ und „advanced“. Dass bei gleichem Trend der Unterschied in der Subgruppe „intermediate“ nicht signifikant war, dürfte auf die kleinere Fallzahl zurückzuführen sein.

Die Analyse der Daten ergab für das Gesamtkollektiv ein höheres GvHD-Risiko in der Gruppe mit nicht verwandten Spendern, sowohl für akute GvHD Grad II-IV (34 % vs. 52 %) als auch für chronische GvHD (42% vs. 49%) (p-Werte nicht angegeben).

Resümee der Autoren ist, dass der GvL-Effekt trotz höherer GvHD-Rate bei allogener Transplantation mit nicht verwandten Spendern nicht ausgeprägter ist als bei allogener Transplantation mit Geschwisterspendern.

Diese Analyse zeigte für das Gesamtkollektiv der AML-Patienten bei allogener Transplantation mit nicht verwandtem Spender im Vergleich zu HLA-identischen Geschwisterspendern unterschiedliche Behandlungsergebnisse. Leider wurde nicht untersucht, wie der Vergleich in verschiedenen Altersgruppen ausfällt, so dass auch nicht bewertet werden kann, ob möglicherweise bei jüngeren Patienten eine Vergleichbarkeit gegeben ist. Bei ALL-Patienten wurde in der gleichen Analyse festgestellt, dass sich die bei AML-Patienten aufgezeigten Differenzen zwischen allogener SZT mit verwandten bzw. nicht verwandten Spendern nicht finden lassen. ALL-Patienten sind in der Regel jünger (leider fehlt auch dazu eine Angabe in der Publikation), so dass möglicherweise die Altersdifferenz das unterschiedliche Ergebnis beeinflusst haben könnte. Auch unten dargestellte Ergebnisse deutscher Studiengruppen sprechen dafür, dass bei Patientenkollektiven bis zu 60 Jahren mit einem Altersmedian um 45 Jahre keine relevanten Unterschiede in den Behandlungsergebnissen bei allogener Stammzelltransplantation mit verwandten und nicht verwandten Spendern bestehen.

Letztendlich ist die Diskussion, ob die Behandlungsergebnisse nach allogener Transplantation mit nicht verwandten Spendern mit gleich guten Ergebnissen wie Transplantationen mit Geschwisterspendern verbunden sind, nicht zielführend, da sich diese Alternativen in der klinischen Praxis nicht stellen. Eine Fremdspendersuche wird nur dann eingeleitet, wenn ein HLA-identischer Geschwisterspender nicht verfügbar ist. Die klinisch relevante Frage lautet also, ob bei einer bestimmten Untergruppe von AML Patienten einer allogenen Transplantation mit einem nicht verwandten Spender im Vergleich zu den therapeutischen Alternativen wie konventionelle Chemotherapie oder Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation der Vorzug gegeben werden sollte. Aufgrund der aktuellen Datenlage stellt sich diese Frage vor allem bei Patienten mit „Hochrisiko“-AML in 1. CR (1. komplette Remission) oder allen AML-Patienten nach Rezidiveintritt oder bei unzureichendem Ansprechen auf Induktionschemotherapie.

1.3.4 Allogene Transplantation mit nicht verwandtem Spender in erster kompletter Remission (1. CR) bei „Hochrisiko“-AML

Aktualisierte Auswertungen deutscher AML-Studiengruppen

Im IQWiG-Bericht war zu dieser Fragestellung bereits eine Auswertung der AMLCG-Studie 2000 (an anderer Stelle und in diesem Bericht als AMLCG-Studie 1999 bezeichnet) dargestellt worden.

Die AG Stammzelltransplantation des G-BA hat auf Anforderung aktualisierte Auswertungen erhalten

- von der AMLCG (Studienzentrale: Universitätsklinikum Münster, Klinik für Innere Medizin A) zur Studie AMLCG 1999 (an anderer Stelle auch als AMLCG 2000 bezeichnet) und
- von der AMLSG (Studienleitung: Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation) zu den Studien AML 2/95 SHG und 01/99 SHG.

Im Juli 2011 wurde die Auswertung der AMLCG-Studie 1999 als Vollpublikation veröffentlicht. Deshalb wurde die Vollpublikation und nicht die dem G-BA zur Verfügung gestellte unveröffentlichte Auswertung als Grundlage für diesen Bericht gewählt.

Auswertungen der AMLCG-Studiengruppe

Grundlage ist das AMLCG 1999-Protokoll für AML-Patienten (außer FAB M3) in der Altersgruppe < 60 Jahre. Vorgesehen war für alle Patienten eine Doppelinduktion. Nach Randomisation erhalten sie entweder einen Kurs TAD (Thioguanin, Ara-C und Daunorubicin) und einen Kurs HAM (hochdosiertes Ara-C und Mitoxantrone) (Standardarm) oder 2 Kurse HAM (experimenteller Arm). Nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) sollten alle Patienten mit einem HLA-kompatiblen Familienspender (MRD) möglichst frühzeitig einer allogenen Transplantation zugeführt werden. Gefordert wurde eine HLA-Identität für A, B und DR. Ein bestimmtes Konditionierungsprotokoll wurde nicht vorgeschrieben. Alle Patienten ohne Familienspender erhielten zunächst einen Kurs TAD und dann – nach Randomisation – entweder Hochdosischemotherapie mit Busulfan/Cyclophosphamid und autologer peripherer Stammzelltransplantation oder eine dreijährige zyklische Erhaltungstherapie nach dem AMLCG-Protokoll (Kontrolle). Im Januar 2002 trat eine Ergänzung zum Studienprotokoll in Kraft, die vorsah, alle Patienten mit komplexem Karyotyp („Hochrisikopatienten“) in 1. CR mit allogener Transplantation zu behandeln, wenn kein Familienspender verfügbar war, auch mit einem nicht verwandten Spender (MUD).

Es wurden 2 Auswertungen durchgeführt, eine Auswertung nach Art der Konsolidierungstherapie („as treated“) und eine nach Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen Spenders („genetische Randomisation“ bzw. „intent to treat“ = „ITT“). Insgesamt waren in die Studie 1.111 AML-Patienten im Alter bis zu 60 Jahren eingeschlossen worden. Als „Hochrisiko-AML“ wurden Patienten mit folgenden zytogenetischen Merkmalen definiert: „complex karyotype, -5/5q-, -7/7q, abnormal 3q21/3q26 oder abnormal 11q23“. Diese Kriterien erfüllten 243 Patienten. 111 dieser 243 Patienten (45,7 %) erreichten eine CR. 27 wurden mit allogener SZT bei MRD, 28 mit allogener SZT bei MUD und die restlichen 56 nicht mit allogener SZT behandelt. In der Kontrollgruppe ohne allogene SZT erlitten 21 Patienten ein Frührezidiv innerhalb von 90 Tagen. Diese wurden ausgeschlossen, so dass 35 Patienten in der Kontrollgruppe verblieben.

Auswertung nach erhaltener Therapie

33 der 90 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Auswertung, 27 von 55 Patienten nach allogener SZT und 6 der 35 Patienten in der Kontrollgruppe. Nach 5 Jahren betragen die Raten für OS und RFS in der Gruppe mit allogener SZT im Vergleich zur Kontrollgruppe 48 % vs. 16 %, $p=0,001$ und 40 % vs. 13 %, $p<0,001$. Alter ≤ 40 Jahre war ein signifikant günstiger Prognosefaktor für OS im Transplantations- und Kontrollarm, allerdings ergab sich auch in der Untergruppe im Alter von 41 – 59 Jahren ein signifikanter OS-Vorteil für allogene SZT (37 % vs. 15 %, $p=0,032$). Die Ergebnisse von Patienten mit MRD und MUD waren vergleichbar, HR für MUD für OS betrug 0,77, 95 %-Konfidenzintervall 0,35-1,68, $p=0,51$). Es folgen die Kaplan-Meier-Kurven aus der Originalpublikation.

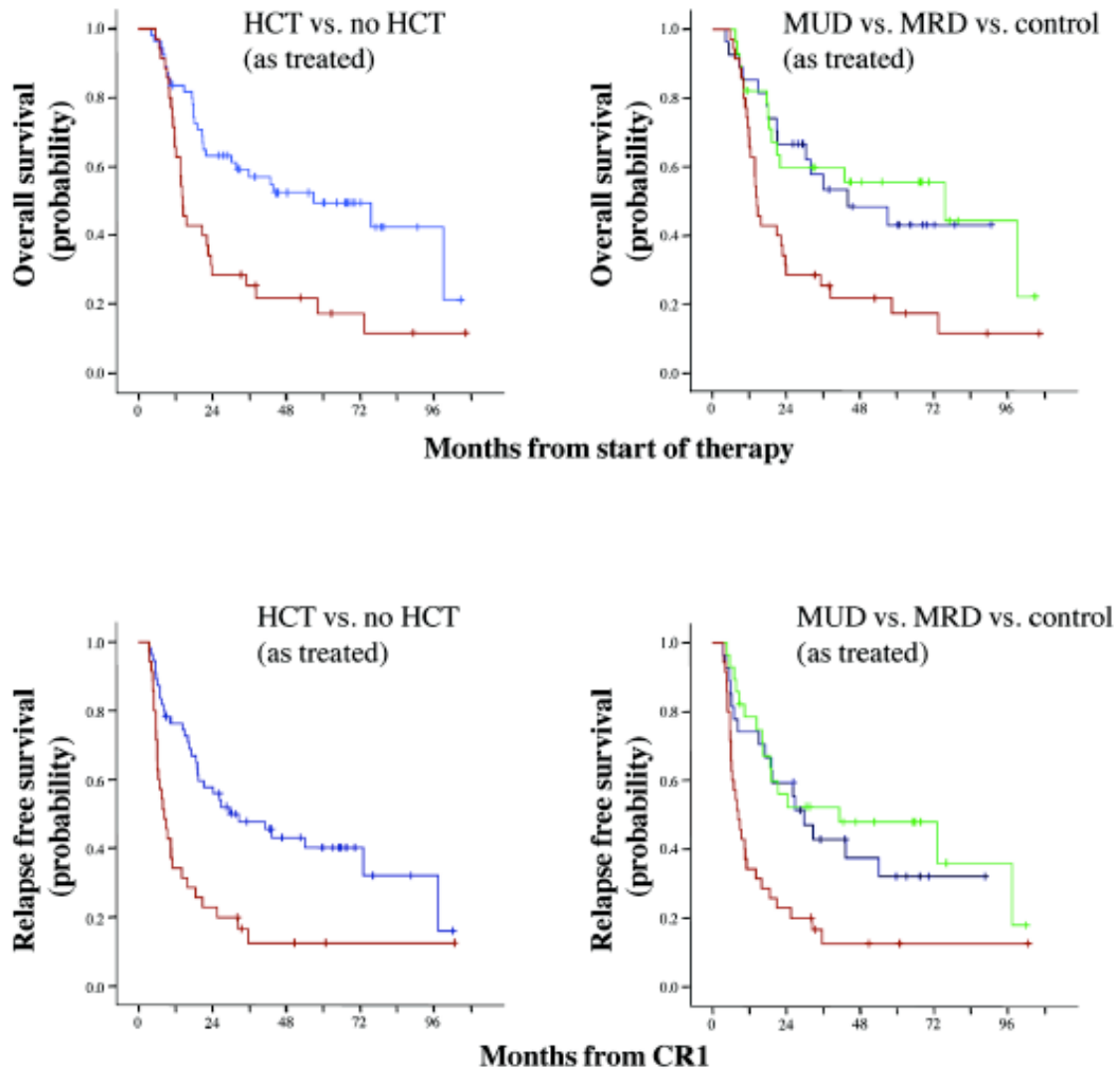


Figure 1. Survival plots for comparison groups. HCT, hematopoietic stem cell transplantation; CR1, first complete remission. Patients transplanted in CR1 (←), landmark control group (→). MUD, matched unrelated donor (←); MRD, matched related donor (→).

Auswertung nach ITT

Der Vergleich von 59 Patienten mit MRD oder MUD mit der verbliebenen Kontrollgruppe von 24 Patienten ergab signifikante Vorteile im OS und RFS für die Patienten mit allogenen Spender (5 Jahresraten OS 48 % vs. 18%, $p=0,004$ und RFS 39 % vs. 10 %, $p=0,001$). Es folgen die Kaplan-Meier-Kurven aus der Originalpublikation.

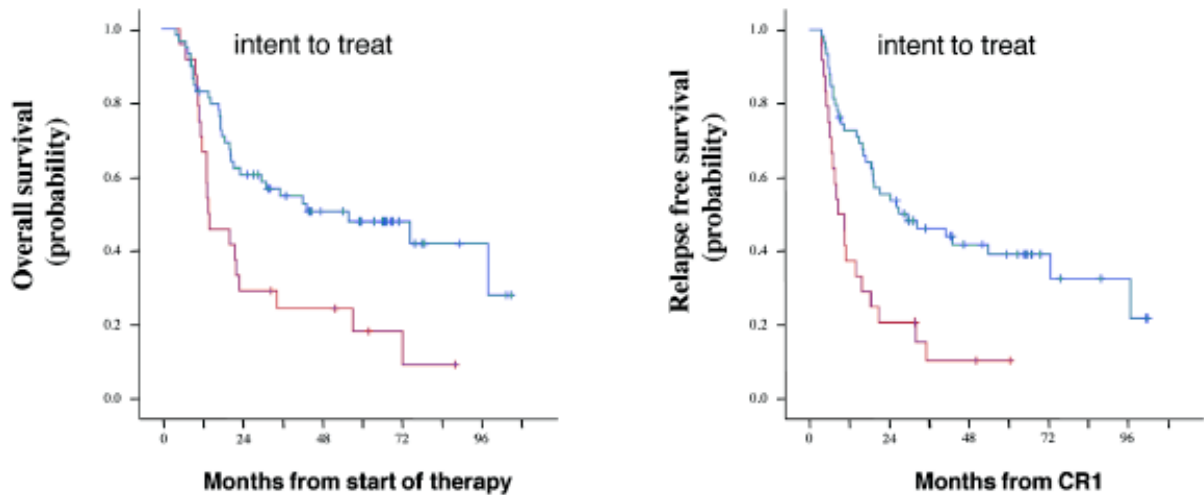


Figure 2. Survival plots for corresponding “*intent to treat*” analyses (recommended allogeneic HCT, initiation of donor search and identification of a suitable allogeneic donor as defined per protocol (—); versus patients with recommended allogeneic HCT, initiation of donor search but without identification of a suitable donor as defined per protocol who otherwise were eligible for an allogeneic transplant(—)).

Eine Selektion von Patienten mit günstigen Merkmalen für die Behandlung mit allogener SZT kann nicht ausgeschlossen werden. Ein Hinweis in diese Richtung ist das etwas höhere mediane Alter in der Kontrollgruppe (Median 49 Jahre im Vergleich zu 45 Jahren bei den allogenen transplantierten Patienten). Allerdings dürfte das Kriterium ≥ 90 Tage 1. CR für die Auswahl des Kontrollkollektivs - was dazu führte, dass 21 der 56 Patienten in der Kontrollgruppe wegen Frührezidiven ausgeschlossen worden waren - die wichtigste Ursache für eine systematische Verzerrung ausgeschlossen haben. Auch die Tatsache, dass 50 % aller Hochrisikopatienten, die eine CR erreichten, allogenen transplantiert wurden und dabei der Anteil der nicht-verwandten Spender überwog, obwohl die Ausweitung dieser Strategie auch auf nicht verwandte Spender erst 2 Jahre nach Studienbeginn beschlossen worden war, spricht dafür, dass dieses Therapiekonzept relativ konsequent umgesetzt wurde. Zudem zeigte die Analyse nach Verfügbarkeit eines Spenders (ITT) einen vergleichbaren Überlebensvorteil wie die Auswertung nach durchgeführter Konsolidierungstherapie. Eine Überlegenheit der Strategie, AML-Patienten im Alter bis zu 59 Jahren mit Hochrisikozytogenetik in 1. CR allogenen zu transplantieren, ist deshalb sehr wahrscheinlich. Dabei sind klinisch relevante Unterschiede zwischen Patienten mit Geschwisterspendern und nicht verwandten Spendern im Hinblick auf die Überlebensraten nicht erkennbar.

Auswertungen der AMLSG-Studiengruppe

Von der AMLSG wurde der AG Stammzelltransplantation folgende Auswertungen übermittelt, weitere Details sind in dem zugehörigen Extraktionsbogen enthalten:

In die beiden Studien (AML 2/95 SHG und 01/99 SHG) wurden insgesamt 825 AML-Patienten (akute Promyelozytenleukämie ausgeschlossen) im Alter von 16 - 60 Jahren eingeschlossen und nach einem weitgehend einheitlichen Protokoll (Doppelinduktion, intensive Konsolidation mit Hochdosis-AraC, autologer oder allogener Transplantation) behandelt. Das mediane Follow-up betrug 78 Monate. Von den 825 Patienten wurden 393 als Hochrisiko-Patienten eingestuft. Die Kriterien hierfür waren entweder schlechtes Ansprechen (keine Blastenfreiheit im Knochenmark an Tag 15) oder aberranter Karyotyp

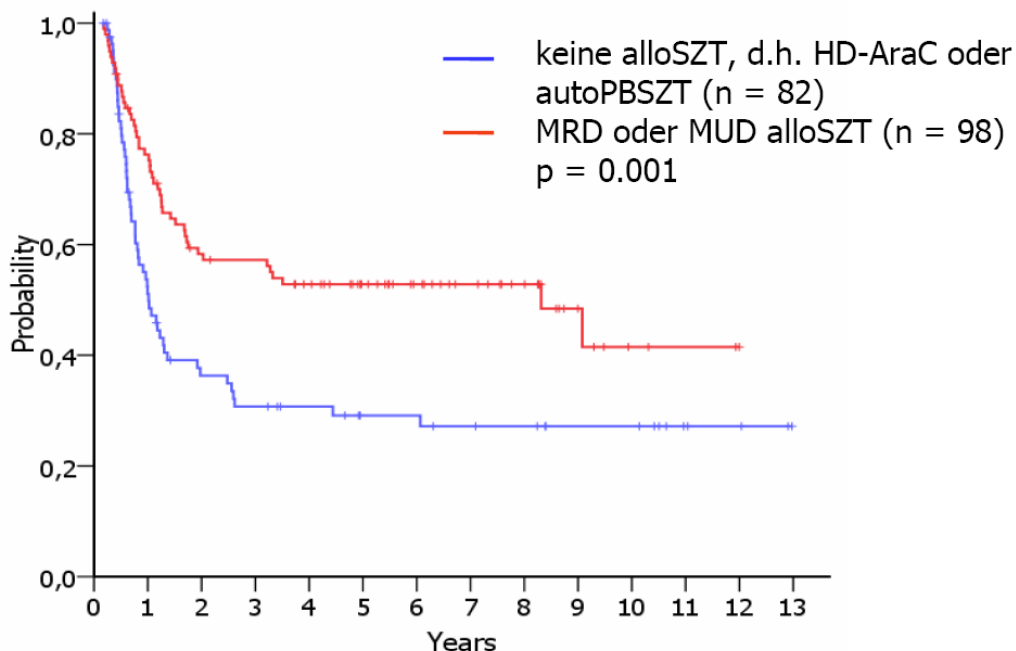
(außer $t(8;21)/inv(16)$). Das Gesamtüberleben dieser Patienten betrug im Median 17 Monate bzw. 30 % nach 6 Jahren.

Von den 234 Hochrisiko-Patienten, die eine komplette Remission (CR) erreichten, erhielten 97 eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) in erster CR von verwandten ($n = 65$) oder nicht verwandten ($n = 32$) Spendern.

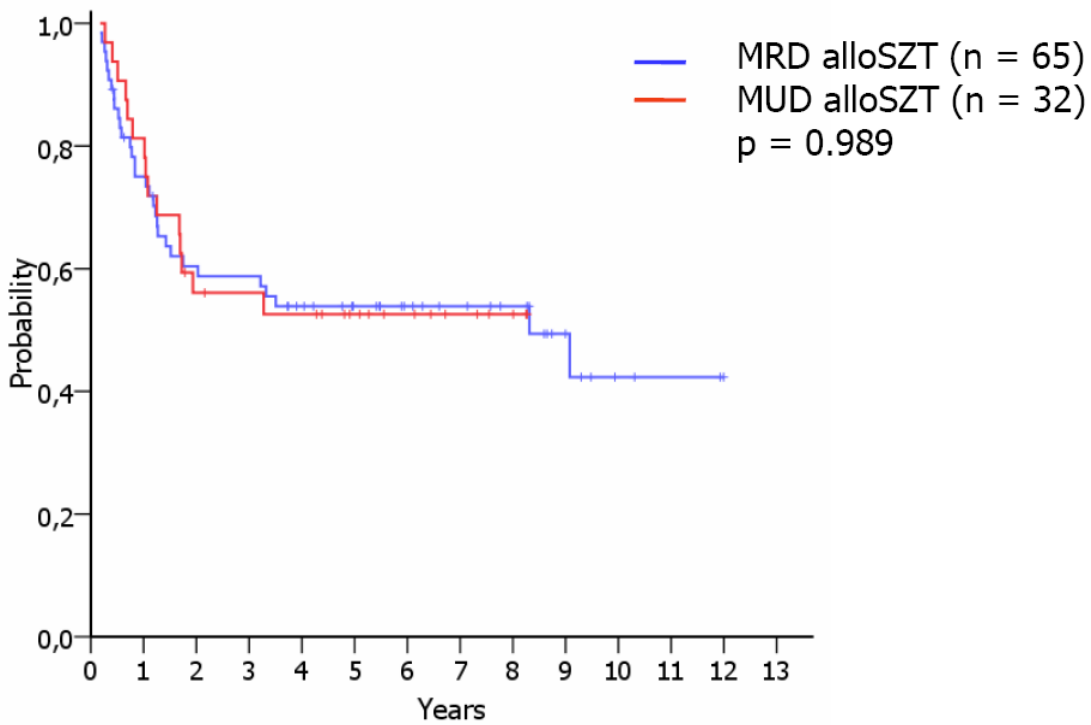
Das rezidivfreie Überleben dieser Patienten lag im Median bei 100 Monaten und betrug 53 % nach 6 Jahren. Das mediane Gesamtüberleben nach CR ist für diese Patienten noch nicht erreicht, nach 6 Jahren liegt das Gesamtüberleben bei 57 %.

In einer weiterführenden Analyse wurde der Einfluss einer allogenen SZT von verwandten oder nicht verwandten Spendern in erster CR auf die Prognose dieser Patienten untersucht. Wegen methodischer Schwierigkeiten wurde keine intention-to-treat Analyse durchgeführt. Stattdessen wurde ein multivariates Cox-Modell berechnet, in das die allogene SZT als zeitabhängige Kovariable aufgenommen wurde. Dies entspricht der auch vom IQWiG empfohlenen statistischen Auswertung für die Fragestellung.

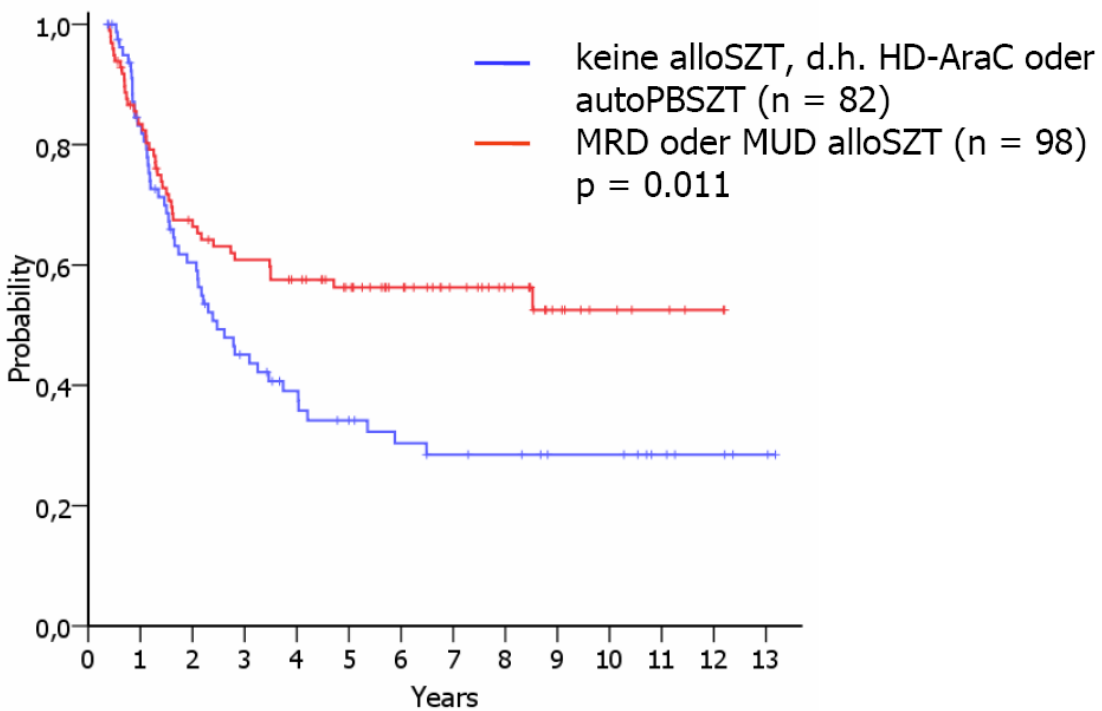
Da sich diese Ergebnisse graphisch nur schwer verdeutlichen lassen, wurden Kaplan-Meier-Analysen berechnet, in die nur Patienten eingeschlossen wurden, die eine CR erreichten und mindestens eine Konsolidationstherapie erhalten haben. Auch in dieser Analyse zeigten sich bei allogenen transplantierten Patienten signifikant bessere Ergebnisse. Außerdem wurde ein Vergleich zwischen einer allogenen SZT von verwandten und nicht verwandten Spendern durchgeführt. Dabei zeigte sich kein Unterschied im Behandlungsergebnis (siehe nachfolgende Grafiken).



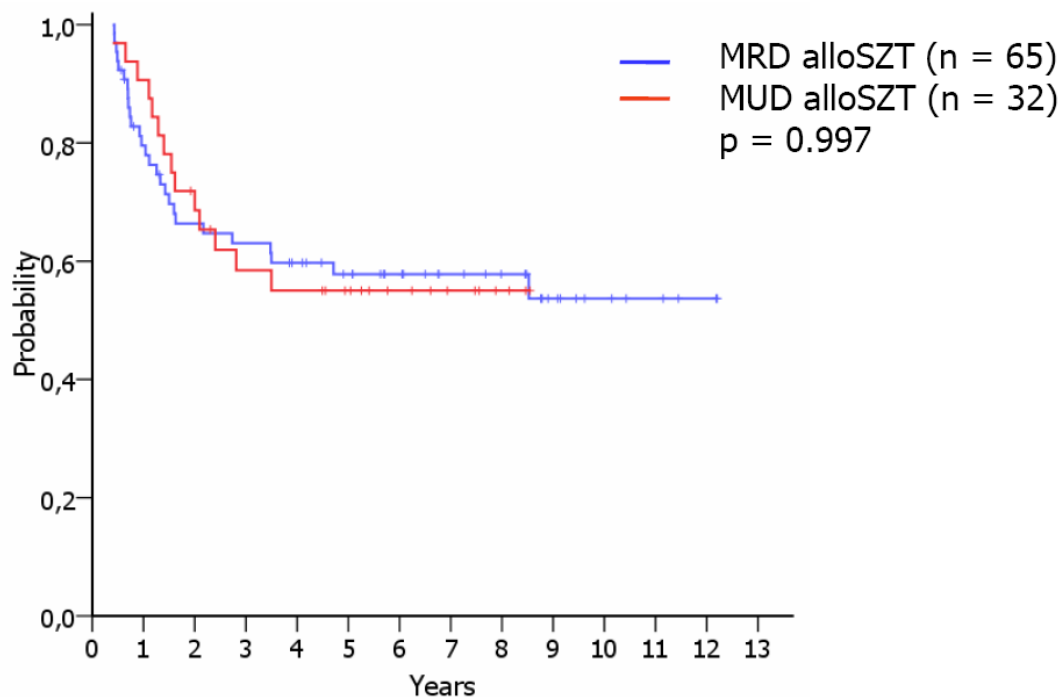
Grafik: Rezidivfreies Überleben von Pat. mit allogener SZT in 1. CR im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Hochdosis-Ara-C oder autologer SZT



Grafik: Rezidivfreies Überleben von Pat. mit allogener SZT mit Geschwisterspender (MRD) im Vergleich zu allogener SZT mit nicht verwandtem Spender (MUD)



Grafik: Gesamtüberleben ab Diagnose von Pat. mit allogener SZT in 1. CR im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Hochdosis-Ara-C oder autologer SZT



Grafik: Gesamtüberleben ab Diagnose von Pat. mit allogener SZT mit Geschwisterspender (MRD) im Vergleich zu allogener SZT mit nicht verwandtem Spender (MUD)

Die Ergebnisse der Hochrisikogruppe der AMLSG sind deutlich günstiger als die der AMLCG. Die 5-Jahresüberlebensraten der AMLCG-Studie für allogene SZT bzw. Kontrollgruppe lagen bei 40 % bzw. 13 % und die der AMLSG-Studie bei ca. 55 % bzw. ca. 35%. Das sehr gute Abschneiden des AMLSG-Kontrollarms ist umso bemerkenswerter, als im Gegensatz zur AMLCG Frührezidive innerhalb der ersten 90 Tage im Kontrollarm nicht ausgeschlossen wurden. Diese Differenzen sind dadurch begründet, dass die Definition für „Hochrisiko“-AML von der AMLSG erheblich weiter gefasst wurde (s. o.). So erfüllten bei der AMLCG nur 243 von 1.111 Patienten (22 %) die Definition „Hochrisiko“, während es bei der AMLSG 393 von 825 Patienten (48 %) waren. Deshalb ist auch nicht verwunderlich, dass sich die Langzeitüberlebensraten in dem Kontrollkollektiv der AMLSG mit ca. 35 % nach 5 Jahren in einem Bereich befinden, der für große, nicht selektierte AML-Patientenkollektive erwartet wird.⁷

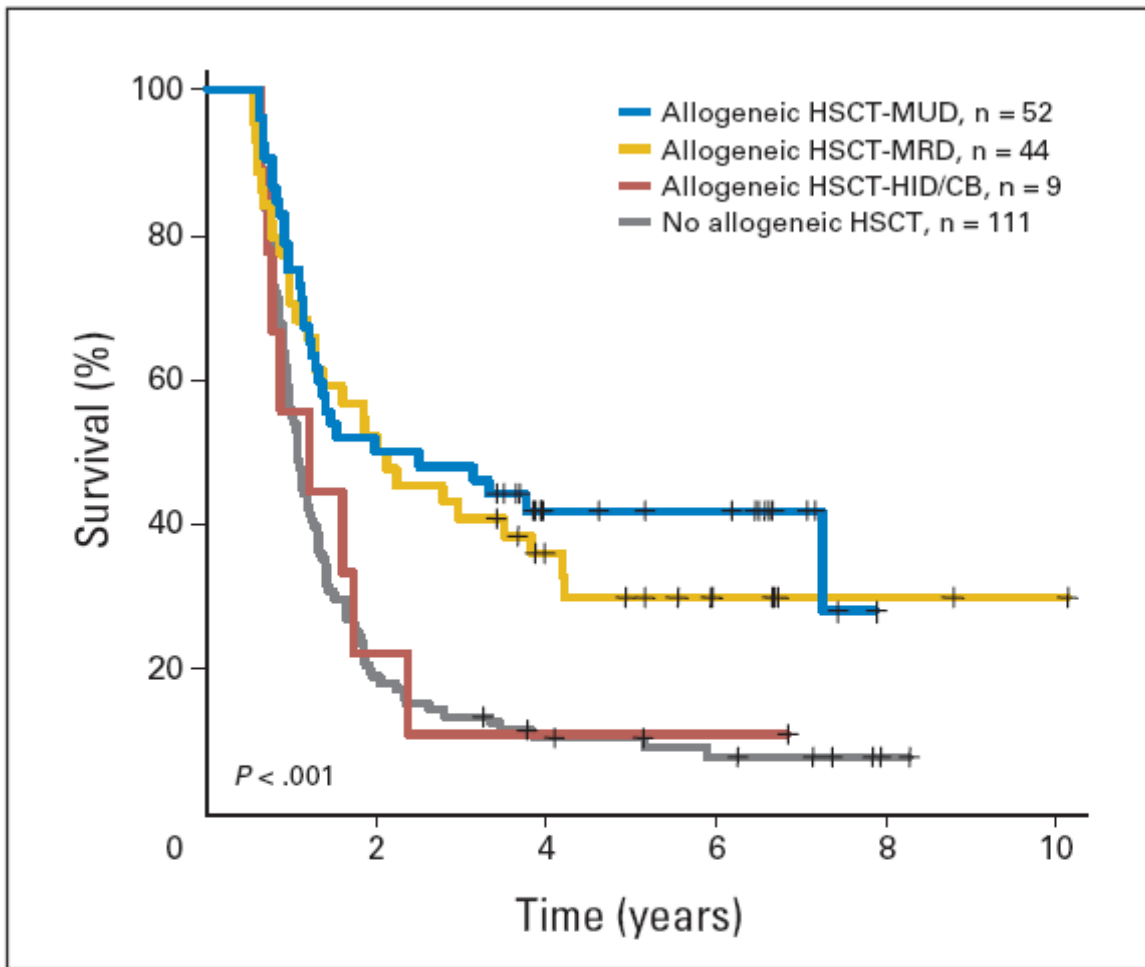
Genau wie bei der AMLCG scheint aber auch hier die Strategie, Hochrisikopatienten in 1. CR zu transplantieren, insgesamt und auch speziell für Transplantationen mit nicht verwandtem Spender konsequent umgesetzt worden zu sein, da mehr als 50 % allogene transplantiert worden waren (98 von 180). Wahrscheinlich aufgrund des weiter zurückliegenden Zeitraums ist der Anteil der allogenen Transplantationen mit nicht verwandtem Spender bei der AMLSG geringer (32 von 98 allogenen SZT). Die AMLSG-Daten bestätigen die AMLCG-Auswertung, dass beim Vergleich von allogener Transplantation mit Familienspendern und allogener Transplantation mit nicht verwandten Spendern keine relevante Differenz im Hinblick auf die Überlebenskurven besteht. Beim Vergleich mit dem Kontrollkollektiv ergibt sich – wie bei der AMLCG – ebenfalls ein signifikanter Vorteil zu Gunsten der in 1. CR allogene transplantierten Patienten.

⁷ Büchner T et al., Blood 21: 4496-4504, 2003

Zusammenfassend ist aufgrund der von der AMLCG und der AMLSG zur Verfügung gestellten Daten ausreichend gesichert, dass bei Patienten mit „Hochrisiko“-AML in 1. CR durch allogene SZT ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu den Therapiealternativen mit Hochdosismethotherapie und autologer SZT oder Konsolidierungsmethotherapie erreicht werden kann. Im Hinblick auf die Auswahl der Hochrisikopatienten für allogene Transplantation bestanden erhebliche Differenzen zwischen AMLCG und AMLSG. In weiteren klinischen Studien wird zu klären sein, anhand welcher Merkmale das „Hochrisiko“-Kollektiv der AML-Patienten exakter eingegrenzt werden kann, um ausschließlich die Patienten zu erfassen, bei denen durch allogene SZT im Vergleich zu den alternativen Therapieverfahren ein Überlebensvorteil erzielt werden kann.

Eine nach Abschluss der Recherche publizierte Auswertung einer weiteren Studie der AMLSG mit einem anderen Patientenkollektiv bestätigt die Erkenntnisse der AMLCG und der aktuellen AMLSG-Auswertung (Schlenk RF et al, J Clin Oncol 28: 4642-4648, 2010). Im Unterschied zu den Protokollen der AMLCG und dem neuen Protokoll der AMLSG wurde als „Hochrisiko“-AML nicht nur ein prognostisch ungünstiger Karyotyp (u. a. $abn(3q)_{-5}$ oder $5q_{-7}$ oder $7q_{-}$, $abn(12p)$, $abn(17p)$ oder komplexer Karyotyp), sondern auch das Ausbleiben einer CR nach 1 oder 2 Kursen Induktionstherapie definiert. Bei allen Patienten der Hochrisiko-Gruppe wurde eine allogene SZT angestrebt, je nach Verfügbarkeit mit einem Familienspender, einem nicht verwandten Spender oder ggf. auch mit einem haploidentischen Spender oder Nabelschnurblut. Patienten ohne Spender erhielten eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Konsolidierungstherapie. Eingeschlossen wurden Patienten bis zum Alter von 61 Jahren. Von insgesamt 267 Hochrisiko-AML-Patienten wurden 162 (61 %) allogene transplantiert, davon 62 mit einem HLA-kompatiblen Familienspender, 89 mit einem nicht-verwandten Spender, 10 mit einem haploidentischen Spender und einer mit Nabelschnurblut. Bezüglich der prognostisch relevanten Merkmale im Vergleich zu den nicht mit allogener SZT behandelten Patienten zeigte sich ein niedrigeres Patientenalter - medianes Alter: 48,5 Jahre bei allogener SZT mit Familienspender, 42,5 Jahre bei allogener SZT mit nicht verwandtem Spender, 36 Jahre bei allogener SZT mit haploidentischem Spender bzw. Nabelschnurblut, 48,9 Jahre beim Kollektiv aller allogene transplantierten Patienten und 55 Jahre bei Patienten ohne allogene SZT ($p < 0,001$) - so dass von einer systematischen Verzerrung auszugehen ist. Die 5-Jahres-Überlebensraten im Gesamtkollektiv lag bei 17,8 % (95%-KI 14 – 23 %) und in den Untergruppen 25,1 % (95%KI 19,1 – 33,0 %) bei allogener SZT im Vergleich zu 6,5 % (95% KI 3,1-13,6%) bei Patienten ohne allogene SZT. Um die prognostisch relevante Zeitvariable (bedingt durch die Wartezeit auf die Transplantation) zu eliminieren, wurden verschiedene Landmark-Analysen durchgeführt und alle Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt überlebt hatten, dem Arm mit allogener Transplantation zugeordnet, wenn sie bis zu diesem Zeitpunkt allogene transplantiert worden waren, andernfalls dem Kontrollarm (siehe nachfolgende Graphik aus der Originalpublikation).

Überlebensraten der ausgewerteten Untergruppen



Grafik: „Landmark“-Analyse bei 6,34 Monaten. Gesamtüberleben ab Diagnose von Hochrisikopatienten mit oder ohne allogener SZT (HSCT), nach Spendertyp dargestellt: MUD (HLA-angepasster nicht-verwandter Spender), MRD (HLA-identischer Geschwisterspender), HID (haploidentischer Spender), CB (Nabelschnurblut).

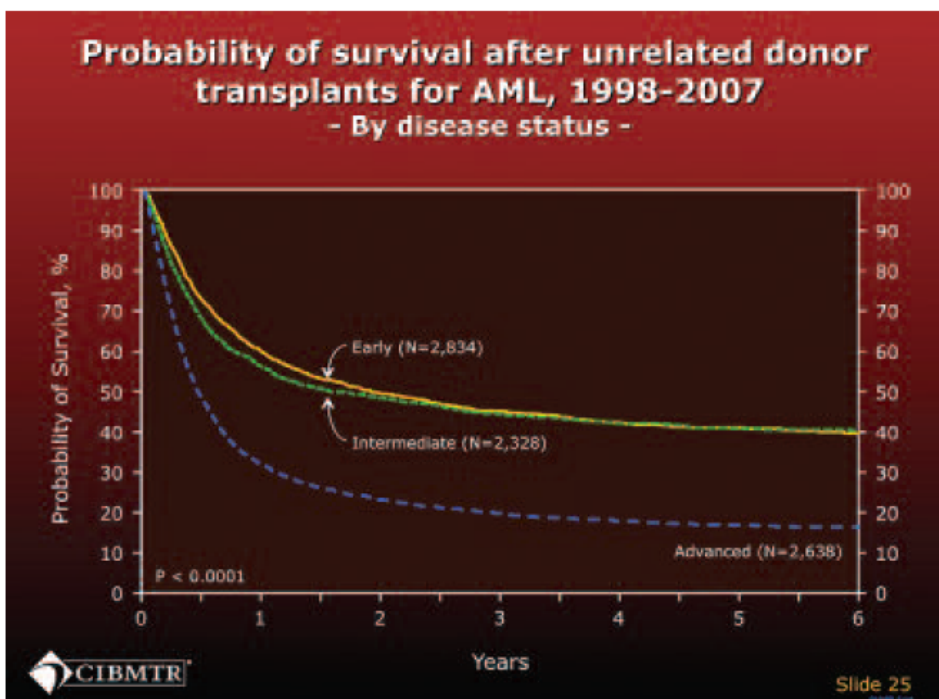
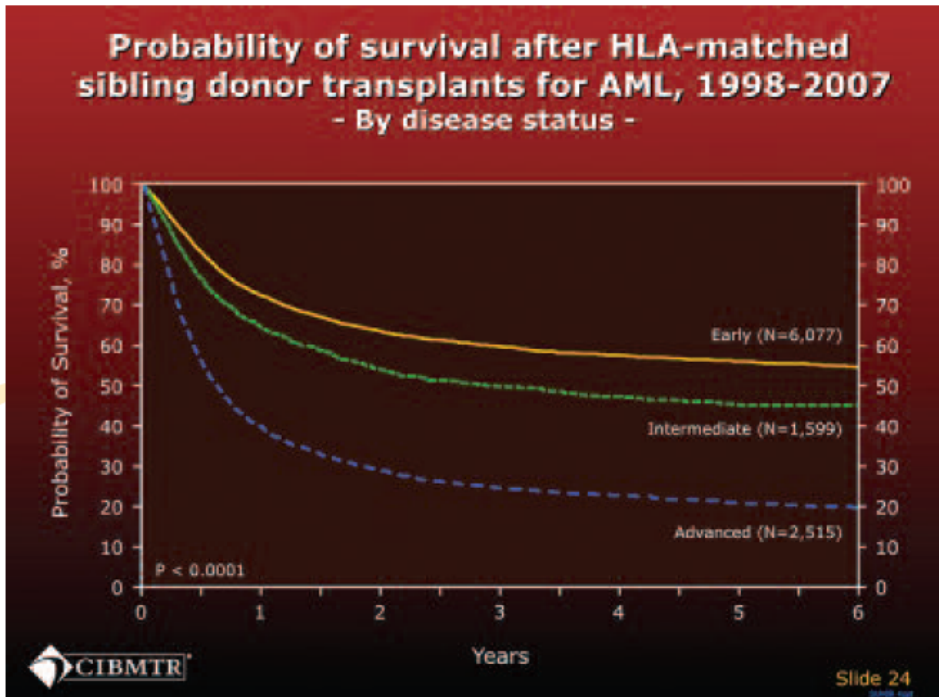
Nach statistischer Modellierung unter Berücksichtigung des Lebensalters ergab sich noch immer ein signifikanter Überlebensvorteil für allogene transplantierte Patienten, allerdings nur für die Untergruppen mit HLA-kompatiblen Familienspender und nicht verwandtem Spender, nicht jedoch für Patienten mit haploidentischem Spender bzw. Nabelschnurblut.

Die insgesamt niedrigeren Überlebensraten, insbesondere auch im Kontrollarm ohne allogene Stammzelltransplantation im Vergleich zu den AMLCG- und aktuellen AMLSG-Daten sind plausibel, da 156 der 267 Hochrisiko-Patienten nach Induktion keine CR aufwiesen. Es ist nicht auszuschließen aber sehr unwahrscheinlich, dass der deutliche Unterschied der Überlebensraten zugunsten der allogene transplantierten Patienten (außer haploidentische Spender und Nabelschnurblut) allein ein Selektionseffekt ist, so dass die Strategie AML-Hochrisikopatienten frühzeitig zu transplantieren auch von dieser Studie unterstützt wird. Erneut zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen Patienten mit HLA-kompatiblen Familienspender und nicht verwandtem Spender im Alter bis zu ca. 60 Jahren.

1.3.5 Allogene Transplantation mit nicht verwandtem Spender in 2. oder höherer kompletter Remission (CR)

Die Prognose bei allogener Stammzelltransplantation in 2. oder höherer CR ist ungünstiger als in 1. CR. Beispielhaft wird diesbezüglich auf die Daten des amerikanischen Stammzellregisters CIBMTR verwiesen

(<http://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/index.html#Part1>,
Abrufdatum 30.03.2010):



Slides 24 and 25: The CIBMTR has data for 17,991 patients receiving HLA-matched sibling (n=10,191) or unrelated donor (n=7,800) HCT for AML between 1998 and 2007. Disease status at the time of the transplant and donor type are the major predictors of post-transplant survival. The three-year probabilities of survival after HLA-matched sibling HCT in this cohort are 60% ± 1%, 50% ± 1%, and 25% ± 1% for patients with early, intermediate, and advanced disease, respectively. The probabilities of survival after unrelated donor HCT are 45% ± 1% for patients with early and intermediate disease and 20% ± 1% for patients with advanced disease.

In den oben stehenden Abbildungen bedeutet „Early“ 1. CR1, „intermediate“ 2. CR oder höhere CR und „advanced“ keine CR. Die Ergebnisse nach allogener SZT mit nicht verwandtem Spender waren in diesem Kollektiv ungünstiger als bei HLA-identischem Geschwisterspender. Bei allogener Transplantation mit einem HLA-identischen Geschwisterspender in ≥ 2 . CR kann eine 6-Jahresüberlebensrate von ca. 45 % und nach allogener SZT mit nicht verwandtem Spender von ca. 40% erwartet werden. Allerdings besteht nach der CIBMTR-Auswertung kein Unterschied zwischen allogener SZT mit nicht verwandtem Spender in 1 oder ≥ 2 . CR. Vermutlich ist dies darauf zurückzuführen, dass in 1. CR nur Patienten mit prognostisch besonders ungünstigen Merkmalen allogenen mit einem nicht verwandten Spender transplantiert wurden.

Prospektive Studien bei AML in 2. CR zum Vergleich allogene SZT versus therapeutische Alternativen wie der autologen SZT existieren nicht. In der Regel werden alle für eine allogene SZT geeigneten Patienten, insbesondere in jüngerem Alter, auch einer solchen Behandlung zugeführt, da von dieser Therapie das höchste kurative Potenzial erwartet wird. Deshalb ist auch künftig kaum mit aussagekräftigen Ergebnissen prospektiv vergleichender Studien zu rechnen. Es stehen nur Auswertungen nicht vergleichender Studien und Registerauswertungen zur Verfügung. Ein direkter Vergleich dieser Ergebnisse ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenselektion problematisch. Registeranalysen sprechen dafür, dass Patienten, bei denen die Dauer der ersten CR mindestens 8 bis 12 Monate beträgt und die keine prognostisch ungünstigen zytogenetischen Merkmale aufweisen, bei Erreichen einer 2. CR und Behandlung mit Hochdosismotherapie und autologer Stammzelltransplantation 5-Jahresüberlebensraten von etwa 30 – 40 % erreichen (Chantry AD et al, Biol Blood Marrow Transplant 12: 1310-1317, 2006).

Zusammenfassend ergibt sich, dass für Patienten mit AML in 2. CR, die nicht über einen HLA-identischen Familienspender verfügen, mit der allogenen SZT mit nicht verwandtem Spender und der autologen SZT zwei potentiell kurative Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Da prospektiv vergleichende klinische Studien fehlen, muss anhand der patienten- und krankheitsbezogenen prognostisch relevanten Parameter eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden. Bei AML-Patienten in 2. CR ohne Geschwisterspender mit einer Hochrisikokonstellation und/oder einer Dauer der CR1 von weniger als 8 bis 12 Monaten, ist aufgrund der Datenlage die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender Therapie der ersten Wahl, wenn sie mit akzeptablem Risiko möglich ist. Bei den übrigen Patienten, insbesondere in höherem Lebensalter, ist eine Behandlung mit autologer Stammzelltransplantation eine Alternative zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender.

Die Datenlage für AML ≥ 3 . CR ist sehr eingeschränkt. In einzelnen Fällen kann bei sonst günstigen Prognosefaktoren auch mit autologer SZT eine Langzeitremission erreicht werden (Smith BD et al., Br J Haematol 117: 907-913, 2002), so dass dies eine Option für Patienten sein kann, die ein sehr hohes Risiko für eine Behandlung mit allogener Transplantation aufweisen.

Das kurative Potenzial der alleinigen Behandlung mit konventioneller Chemotherapie bei Patienten mit rezidivierter AML ist sehr begrenzt. Es wurden 3-Jahresüberlebensraten zwischen 8 und 30 % beschrieben (Ferrara F et al., Haematologica 89: 998-1008, 2004). Alle geeigneten Patienten sollten deshalb mit allogener oder autologer SZT konsolidiert werden.

1.3.6 Allogene Transplantation mit nicht verwandtem Spender bei Patienten mit AML nicht in Remission (primär therapierefraktär oder Rezidiv)

Für einige Patienten mit AML, die unter Chemotherapie keine komplette Remission (CR) erreichen, kann mit allogener Stammzelltransplantation eine Heilung erreicht werden. Allerdings ist die Prognose deutlich ungünstiger als bei Transplantation in CR. Insgesamt handelt es sich um eine äußerst heterogene Patientengruppe, deren Prognosefaktoren im Hinblick auf Grunderkrankung, Vortherapie und patientenbezogene Merkmale sehr unterschiedlich sind. Die für diese Patientengruppe beschriebenen medianen Überlebens- bzw. Heilungswahrscheinlichkeiten können deshalb im Einzelfall erheblich abweichen. Nachfolgend werden einzelne relevante Prognosefaktoren dargestellt:

Zytogenetik

In der bereits zitierten EBMT-Registeranalyse, die 1.333 Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) oder sekundärer AML in allen Krankheitsstadien nach allogener SZT umfasste, wurde der Einfluss der Zytogenetik auf das Behandlungsergebnis untersucht (Lim Z et al., J Clin Oncol 28: 405-411, 2010). Die Multivarianzanalyse ergab, dass das relative Risiko zu versterben für Patienten mit Hochrisikozytogenetik im Vergleich zu Patienten mit prognostisch günstigerem Karyotyp 1,73 (1,27 – 2,36) betrug. Für diese Patienten bestand sowohl eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit (HR 1,16; 95%-Konfidenzintervall 1,01 – 1,32) als auch ein erhöhtes Risiko für therapieassoziierte Mortalität (HR 1,19; 95%-Konfidenzintervall 1,04-1,34). Diese Daten stimmen mit einer Auswertung der britischen MRC AML-10-Studie überein, in die 1.612 AML-Patienten eingeschlossen worden waren. Der zytogenetische Befund behielt seine prognostische Bedeutung unabhängig von der Art der Behandlung (Chemotherapie, autologe SZT oder allogene SZT) (Grimwade D et al., Blood 92: 2322-2333, 1998).

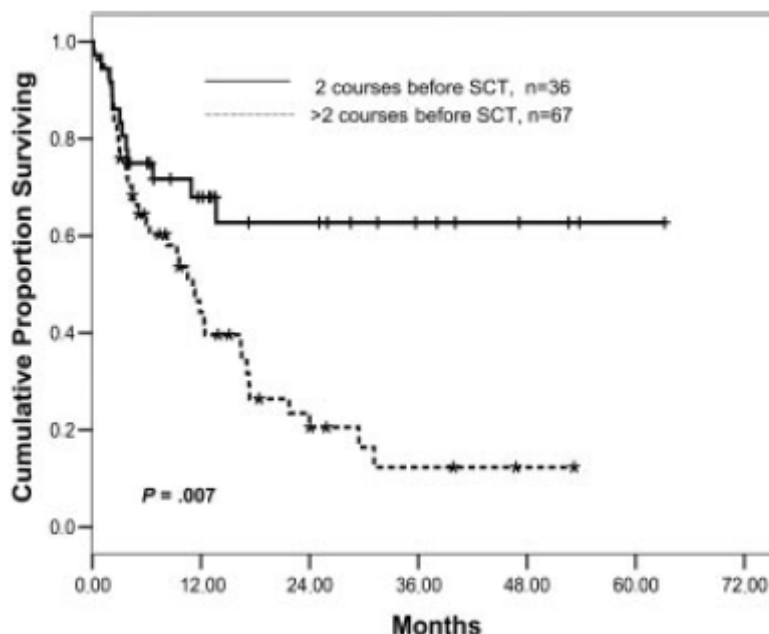
Blastenanteil im Knochenmark

Durch Untersuchungen der EBMT ist bereits länger bekannt, dass bei Patienten mit MDS oder sekundärer AML der Blastenanteil im Knochenmark vor Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation prognostisch relevant ist (Arnold R et al., Bone Marrow Transplant 21: 1213-1216, 1998).

Die prognostische Bedeutung des Blastenanteils im Knochenmark wurde inzwischen durch weitere Analysen bestätigt. Sayer et al. (Bone Marrow Transplant 31: 1089-1095, 2003) analysierten Daten deutscher AML-Studiengruppen. Eingeschlossen wurden 113 AML-Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien, die nach dosisreduzierter Konditionierung allogene transplantiert worden waren. Die Multivarianzanalyse zeigte, dass der Blastenanteil im Knochenmark (< 5%, 5 - 20%, > 20%) für den Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ prognostisch signifikant war. Kebriaei P et al. (Bone Marrow Transplant 35: 965-970, 2005) analysierten Daten der Universitätsklinik Chicago / USA. Eingeschlossen wurden 68 AML-Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien, die überwiegend nach myeloablativer Konditionierung (ca. 82 %) allogene transplantiert worden waren. Auch hier war der Blastenanteil eine kontinuierliche Variable, die in der Multivarianzanalyse für den Endpunkt „Überleben“ prognostisch signifikant war. Berechnet wurde, dass das Risiko zu versterben bei Zunahme des Blastenanteils um 10 % um den Faktor 1,21 (95%-KI 1,07-1,36) anstieg.

Umfang der Vorbehandlung

In eine deutsche multizentrische klinische Studie wurden 103 AML-Patienten eingeschlossen, die nach mindestens 2 Zyklen Induktionschemotherapie keine CR erreicht hatten, die ein Frührezidiv innerhalb von 6 Monaten erlitten hatten, die refraktär auf mindestens ein Rezidivchemotherapieprotokoll mit hochdosierten Cytarabin waren oder die mindestens 2 Rezidive erlitten hatten (Schmid C et al., Blood 108: 1092-1099, 2006). Diese Patienten erhielten ein einheitliches Therapieprotokoll: Tag -12 bis -9 einen Kurs konventionelle Induktionschemotherapie FLAMSA (Fludarabin, Hochdosis-Cytarabin und Amsacrine), Tag -5 Ganzkörperbestrahlung 4 Gy, Tag -4 und -3 jeweils Cyclophosphamid 40 mg/kg bei HLA-identischen Familienspendern, sonst 60 mg/kg, Tag -4 bis -2 jeweils ATG 10 mg/kg bei HLA-identischen Familienspendern, sonst 20 mg/kg. Als Transplantat waren nach Möglichkeit G-CSF stimulierte periphere Blutstammzellen vorgesehen. Von 103 Patienten hatten 36 (35 %) nicht mehr als 2 Chemotherapiezyklen als Vorbehandlung erhalten, 24 Pat. hatten 3 Zyklen, 15 Pat. 4 Zyklen und 28 Pat. 5 oder mehr Zyklen Chemotherapie vor Protokolleinschluss erhalten. Die CR-Rate an Tag +30 lag bei 91 %. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 25 Monaten lag die mediane Überlebenszeit bei 16,4 Monaten. Die Überlebensraten nach 1, 2 bzw. 4 Jahren betragen 55 %, 46 % und 32 %. Die entsprechenden Raten für leukämiefreies Überleben waren 50 %, 39 % und 32 %. In einer Multivarianzanalyse war der Umfang der Vorbehandlung neben der Anzahl der CD34+ Zellen im Transplantat (höherer CD34+ Gehalt bedeutet günstigere Prognose) der einzig signifikante Prognosefaktor. Wurde das Kollektiv unterteilt in Patienten mit nicht mehr als 2 Chemotherapiezyklen Vortherapie und solchen mit umfangreicherer Vorbehandlung ergab sich eine deutliche Differenz. Die 4-Jahresüberlebensrate betrug bei nicht mehr als 2 Kursen Vorbehandlung 62 % im Vergleich zu ca. 9 % bei umfangreicher vorbehandelten Patienten (siehe nachfolgende Abbildung aus der Originalpublikation):



Grafik: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Umfang der Vorbehandlung (≤ 2 versus > 2 Zyklen Chemotherapie)

Die Auswertung von Schmid et al. bestätigt eine ältere Publikation des IBMTR, in der der Umfang der Vortherapie bei Patienten mit refraktärer AML ebenfalls als prognostisch relevant beschrieben wurde (Biggs JC et al., Blood 80: 1090-1093. 1992).

Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität

Alter (Gratwohl A et al., Lancet 352: 1087-1092, 1998; Gratwohl A et al.; Bone Marrow Transplant 41: S3, Abstract O105, EBMT-Kongress 2008), Komorbidität und Allgemeinzustand (Sorrer M et al.; Blood 106: 2912-2919, 2005; Sorror M Et al., Cancer 112: 1992-2001, 2008) sind weitere, vom Krankheitsstadium unabhängige Prognosefaktoren.

Zusammenfassung

Die Prognose von Patienten mit AML, die sich zum Zeitpunkt der Behandlung mit allogener SZT nicht in CR oder CRi (CR ohne vollständige Regeneration der peripheren Blutzellen) befinden, ist sehr heterogen. Im Vergleich zur allogenen SZT in CR ist das kurative Potenzial deutlich geringer. Eine Heilungschance besitzen vornehmlich primär refraktäre Patienten mit geringer Vorbehandlung. Anhand zahlreicher Untersuchungen, insbesondere Registeranalysen, ist es gelungen, signifikante Prognosefaktoren zu beschreiben, die eine Bewertung der Prognose im Einzelfall ermöglichen.

1.4 Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen

Hinsichtlich der Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation bei AML mit nicht verwandtem Spender“ zur Behandlung erwachsener Patienten gingen 5 Stellungnahmen beim Gemeinsamen Bundesausschuss ein.

Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Hämatologen und Onkologen im Krankenhaus (ADHOK), Prof. Dr. med. Else Heidemann, 30.12.2004

Die Stellungnahme bezog sich auf „Leukämien, die sonst nicht therapierbar sind“. Vorgeschlagen wird, allogene Stammzelltransplantation bei „Hochrisikosituationen“ einzusetzen, ohne dies näher zu spezifizieren. Die von der Stellungnehmenden zitierte Literatur bezieht sich nicht spezifisch auf die allogene SZT mit nicht verwandtem Spender bei AML.

Klinik Für Knochenmarktransplantation Idar-Oberstein, Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Dr rer. nat. A.A. Fauser, 21.12.2004

Die Stellungnahme bezieht sich auf die Indikation akute myeloische Leukämie. Empfohlen wird die Anwendung von allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit prognostisch ungünstigem Karyotyp. Bei diesen Patienten sei ggf. auch eine allogene SZT mit nicht verwandtem Spender indiziert.

Universitätsklinik Freiburg, Prof. Dr. med. Jürgen Finke, 30.12.2004

Die Stellungnahme bezieht sich auf allogene SZT, insbesondere bei älteren Patienten mit nicht in Remission befindlicher AML oder MDS. Vorgeschlagen wird die breite Anwendung mit einem Protokoll zur dosisreduzierten Konditionierung auch bei Patienten über 60 Jahren aufgrund des hohen kurativen Potenzials. Verwiesen wird auf die publizierte Auswertung einer klinikeigenen Studie.

Universitätsklinik Leipzig, Prof. Dr. med. Dietger Niederwieser, 20.12.2004

Die Stellungnahme bezieht sich auf allogene SZT mit nicht verwandtem Spender bei AML. Vorgeschlagen wird die Anwendung dieser Methode bei prognostisch ungünstigem Karyotyp (mutmaßlich auch in 1. CR) und generell in 2. CR.

Universitätsklinik München, Prof. Dr. med. Hans Kolb, 31.12.2004

Die Stellungnahme bezieht sich allgemein auf Behandlungen mit Stammzelltransplantation ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation oder ein bestimmtes Verfahren. Empfohlen wird, Stammzelltransplantation überall dort einzusetzen, wo anderweitig Heilungschancen gering sind oder ganz fehlen.

Die o. g. Stellungnahmen wurden in die Beratungen einbezogen.

1.5 Anhang zu Kapitel II.1 – Ergebnisse der Update-Recherche

Der IQWiG-Abschlussbericht berücksichtigt in der „Hauptrecherche“ Arbeiten bis Dezember 2006. Aufgrund des langen Zurückliegens dieser Literaturrecherche wurde eine Update-Recherche durchgeführt um sicherzustellen, dass die Bewertung aufgrund des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgt.

Die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA führte diese Update-Recherche unter Zugrundelegung der vom IQWiG verwendeten Suchstrategie und entsprechender Eingrenzung für den Themenkomplex „allogene SZT mit nicht-verwandtem Spender“ für den Zeitraum von Juli 2006 bis September 2009 durch. Die Literaturrecherche ergab insgesamt 261 Dokumente. Zusätzlich wurden 5 Publikationen aufgrund der Handsuche ergänzt. Darüber hinaus wurden aktuelle Daten der deutschen Studiengruppen (Daten der AMLCG-Studiengruppe (Stelljes et al. 2011) und Daten der AMLSG-Studiengruppe einbezogen. Die AG Stammzelltransplantation hat auf Nachfrage von der AMLCG (Studienzentrale: Universitätsklinikum Münster, Klinik für Innere Medizin) eine aktualisierte Fassung ihrer Auswertung erhalten – im Nachgang hierzu wurden die Ergebnisse der aktualisierten Auswertung der AMLCG-Studie 1999 im Juli 2011 als Vollpublikation veröffentlicht und zusätzlich eine weitere Auswertung der AMLSG (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation) zu den Studien AML 2/95 SHG und 01/99 SHG.

Bei der Überprüfung der 261 Dokumente der Updaterecherche auf der Grundlage der Abstracts konnten 39 potentiell relevante Arbeiten identifiziert werden. Diese wurden anschließend auf der Grundlage des Volltextes bewertet. 3 Dokumente der Handsuche und die Daten der AMLCG und die Daten der AMLSG wurden jeweils einer Langauswertung (Bewertungsbogen) zugeführt. 2 Dokumente der Handsuche wurden einer Kurzauswertung zugeführt.

Die folgende Übersicht (Tabelle 1) zeigt, welche Studien einer Langauswertung (Bewertungsbogen) oder einer Kurzauswertung zugeführt wurden:

Tabelle 1: Publikationen, die auf Basis des Volltextes mit einer Langauswertung oder einer Kurzauswertung versehen wurden

Autor	Kommentar
<p>Deutsche Studiengruppe AMLCG: Stelljes M, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, Berning B, Kolb HJ, Holler E, Schwerdtfeger R, Arnold R, Spiekermann K, Müller-Tidow C, Serve HL, Silling G, Hiddemann W, Berdel WE, Büchner T, Kienast J. Allogeneic transplantation as postremission therapy for cytogenetically high risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. <i>Haematologica</i>. 96: 972-979, 2011</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p>Deutsche Studiengruppe AMLSG: Die Auswertungen stammen von der deutschen Studiengruppe AMLSG. Sie wurden der AG SZT des G-BA von der Studienleitung, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation zur Verfügung gestellt. Die wichtigsten Ergebnisse wurden von der AMLSG bereits als Abstract einer mündlichen Präsentation von Wagner K. et al auf dem EBMT-Kongress 2010 in Wien veröffentlicht (<i>Bone Marrow Transplantation 2010; 45 (Suppl 2): S8, Abstract O 115</i>).</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p>Deutsche Studiengruppe AMLSG: Schlenk RF, Döhner K, Mack S, Stoppel M, Király F, Götze K, Hartmann F, Horst HA, Koller E, Petzer A, Grimminger W, Kobbe G, Glasmacher A, Salwender H, Kirchen H, Haase D, Kremers S, Matzdorff A, Benner A, Döhner H, <i>J Clin Oncol</i> 28: 4642-4648, 2010</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p>Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation from unrelated donors for treatment of patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. <i>Best Pract Res Clin Haematol</i> 2007; 20 (1): 67-75.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Bachanova V, Weisdorf D. Unrelated donor allogeneic transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: A review. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2008; 41 (5): 455-64.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Basara N, Schulze A, Wedding U, Mohren M, Gerhardt A, Junghanss C, Peter N, Dölken G, Becker C, Heyn S, Kliem C, Lange T, Krahl R, Pönisch W, Fricke HJ, Sayer HG, Al AH, Kamprad F, Niederwieser D, East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO). Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. <i>Leukemia</i> 2009; 23 (4): 635-40.</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Autor	Kommentar
<p>Bishop MR, Logan BR, Gandham S, Bolwell BJ, Cahn JY, Lazarus HM, Litzow MR, Marks DI, Wiernik PH, McCarthy PL, Russell JA, Miller CB, Sierra J, Milone G, Keating A, Loberiza FR, Jr., Giral S, Horowitz MM, Weisdorf DJ. Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2008; 41 (7): 635-42</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p>Blau IW, Schmidt-Hieber M, Basara N, Hopfenmüller W, Bischoff M, Günzelmann S, Kirsten D, Schmetzer B, Roemer E, Kiehl MG, Thiel E, Fauser AA. Long-term follow-up of peripheral blood stem cell transplantation from mismatched related and unrelated donors. <i>Clin Transplant</i> 2007; 21 (1): 110-6.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Chalandon Y, Tiercy J-M, Schanz U, Gungor T, Seger R, Halter J, Helg C, Chapuis B, Gratwohl A, Tichelli A, Nicoloso Faveri G de, Roosnek E, Passweg JR. Impact of high-resolution matching in allogeneic unrelated donor stem cell transplantation in Switzerland. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2006; 37 (10): 909-16.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman AV, Durrant IJ, Marks DI, McMillan AK, Litzow MR, Lazarus HM, Foroni L, Dewald G, Franklin IM, Luger SM, Paietta E, Wiernik PH, Tallman MS, Goldstone AH. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. <i>Blood</i> 2009; 113 (19): 4489-96.</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p>Goldstone AH. Transplants in Adult ALL--? Allo for everyone. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2008; 15 (1 Suppl): 7-10.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Gupta V. Alternative donor transplants for high-risk acute myeloid leukemia. <i>Curr Opin Hematol</i> 2008; 15 (2): 115-20.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Hahn T, Wall D, Camitta B, Davies S, Dillon H, Gaynon P, Larson RA, Parsons S, Seidenfeld J, Weisdorf D, McCarthy PL Jr. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2006 Jan;12(1):1-30.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Hauzenberger D, Schaffer M, Ringdén O, Hassan Z, Omazic B, Mattsson J, Wikström A-C, Remberger M. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in patients transplanted with matched unrelated donors vs allele-mismatched donors: A single centre study. <i>Tissue Antigens</i> 2008; 72 (6): 549-58.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Ho VT, Kim HT, Liney D, Milford E, Gribben J, Cutler C, Lee SJ, Antin JH, Soiffer RJ, Alyea EP. HLA-C mismatch is associated with inferior survival after unrelated donor non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2006; 37 (9): 845-50.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Autor	Kommentar
<p>Huang X-J, Xu L-P, Liu K-Y, Liu D-H, Wang Y, Chen H, Chen Y-H, Han W, Wang J-Z, Chen Y, Zhang X-H, Shi H-X, Wang F-R, Tang F-F. Partially matched related donor transplantation can achieve outcomes comparable with unrelated donor transplantation for patients with hematologic malignancies. Clin Cancer Res 2009; 15 (14): 4777-83.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, Kato S, Kawa K, Kojima S, Morishima Y, Morishita Y, Nakahata T, Okamura J, Okamoto S, Shiobara S, Tanimoto M, Tsuchida M, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Hamajima N, Kodera Y. Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. Int J Hematol 2006; 83 (2): 164-78.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Jansen J, Hanks SG, Akard LP, Morgan JA, Nolan PL, Dugan MJ, Reeves MI, Thompson JM. Slow platelet recovery after PBPC transplantation from unrelated donors. Bone Marrow Transplant 2009; 43 (6): 499-505.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Karanes C, Nelson GO, Chitphakdithai P, Agura E, Ballen KK, Bolan CD, Porter DL, Uberti JP, King RJ, Confer DL. Twenty Years of Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Recipients Facilitated by the National Marrow Donor Program. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14 (9 SUPPL.): 8-15.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Kawase T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, Kato S, Sasazuki T, Kodera Y, Morishima Y. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: Implications for the molecular mechanism. Blood 2009; 113 (12): 2851-8.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Krauter J, Wagner K, Schafer I, Marschalek R, Meyer C, Heil G, Schaich M, Ehninger G, Niederwieser D, Krahl R, Buchner T, Sauerland C, Schlegelberger B, Dohner K, Dohner H, Schlenk RF, Ganser A. Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. J Clin Oncol 2009; 27 (18): 3000-6.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Kumar P, Defor TE, Brunstein C, Barker JN, Wagner JE, Weisdorf DJ, Burns LJ. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphocytic leukemia: impact of donor source on survival. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14 (12): 1394-400.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, Fernandez-Vina M, Flomenberg N, Horowitz M, Hurley CK, Noreen H, Oudshoorn M, Petersdorf E, Setterholm M, Spellman S, Weisdorf D, Williams TM, Anasetti C. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. Blood. 2007 Dec 15;110(13):4576-83. Epub 2007 Sep 4.</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Autor	Kommentar
<p>Lim ZY, Brand R, Martino R, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, Beelen D, Devergie A, Alessandrino E, Willemze R, Ruutu T, Boogaerts M, Falda M, Jouet JP, Niederwieser D, Kroger N, Mufti GJ, De Witte TM. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Patients 50 Years or Older With Myelodysplastic Syndromes or Secondary Acute Myeloid Leukemia. http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.21.8073</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p>Madrigal A, Shaw BE. Immunogenetic factors in donors and patients that affect the outcome of hematopoietic stem cell transplantation. <i>Blood Cells Mol Dis</i> 2008; 40 (1): 40-3.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Marks DI, Aversa F, Lazarus HM. Alternative donor transplants for adult acute lymphoblastic leukaemia: A comparison of the three major options. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2006; 38 (7): 467-75.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Mielcarek M, Storer BE, Sandmaier BM, Sorrow ML, Maloney DG, Petersdorf E, Martin PJ, Storb R. Comparable Outcomes after Nonmyeloablative Hematopoietic Cell Transplantation with Unrelated and Related Donors. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2007; 13 (12): 1499-507.</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p>Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, Durrant S, Schwarzer A, Bardy P, Herrmann R, Dodds A. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2007; 13 (5): 601-7.</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p>Mori T, Aisa Y, Watanabe R, Yamazaki R, Kato J, Shimizu T, Shigematsu N, Kubo A, Yajima T, Hibi T, Ikeda Y, Okamoto S. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for de novo acute myelogenous leukemia with a conditioning regimen of total body irradiation and granulocyte colony-stimulating factor-combined high-dose cytarabine. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2008; 14 (6): 651-7.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Morra E, Barosi G, Bosi A, Ferrara F, Locatelli F, Marchetti M, Martinelli G, Mecucci C, Vignetti M, Tura S. Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: Practice Guidelines by the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. <i>Haematologica</i> 2009; 94 (1): 102-12.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia V.2.2010. www.nccn.org</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Oliansky DM, Appelbaum F, Cassileth PA, Keating A, Kerr J, Nieto Y, Stewart S, Stone RM, Tallman MS, McCarthy PL, Jr., Hahn T. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myelogenous leukemia in adults: an evidence-based review. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2008; 14 (2): 137-80.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Autor	Kommentar
Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, Sakamaki H, Sao H, Mori S, Okamoto S, Miyamura K, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. <i>Br J Haematol</i> 2007; 137 (2): 142-51.	Siehe Kurzauswertung
Petersen FB. Unrelated donor (MUD) haematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid malignancies. <i>Leuk Res</i> 2007; 31 (SUPPL. 2): S13-S15.	Siehe Kurzauswertung
Rieger CT, Rieger H, Kolb HJ, Peterson L, Huppmann S, Fiegl M, Ostermann H. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: Incidence in matched-related and matched-unrelated transplant settings. <i>Transplant Infectious Disease</i> 2009; 11 (3): 220-6.	Siehe Bewertungsbogen
Ringden O, Pavletic SZ, Anasetti C, Barrett AJ, Wang T, Wang D, Antin JH, Di BP, Bolwell BJ, Bredeson C, Cairo MS, Gale RP, Gupta V, Hahn T, Hale GA, Halter J, Jagasia M, Litzow MR, Locatelli F, Marks DI, McCarthy PL, Cowan MJ, Petersdorf EW, Russell JA, Schiller GJ, Schouten H, Spellman S, Verdonck LF, Wingard JR, Horowitz MM, Arora M. The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. <i>Blood</i> 2009; 113 (13): 3110-8.	Siehe Bewertungsbogen
Schetelig J, Bornhauser M, Schmid C, Hertenstein B, Schwerdtfeger R, Martin H, Stelljes M, Hegenbart U, Schafer-Eckart K, Fussel M, Wiedemann B, Thiede C, Kienast J, Baurmann H, Ganser A, Kolb HJ, Ehninger G. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 26 (32): 5183-91.	Siehe Bewertungsbogen
Shaw BE. The clinical implications of HLA mismatches in unrelated donor haematopoietic cell transplantation. <i>International Journal of Immunogenetics</i> 2008; 35 (4-5): 367-74.	Siehe Kurzauswertung
Sierra J, Martino R, Sánchez B, Piñana JL, Valcárcel D, Brunet S. Hematopoietic transplantation from adult unrelated donors as treatment for acute myeloid leukemia. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2008; 41 (5): 425-37.	Siehe Kurzauswertung
Tallman MS, Dewald GW, Gandham S, Logan BR, Keating A, Lazarus HM, Litzow MR, Mehta J, Pedersen T, Pérez WS, Rowe JM, Wetzler M, Weisdorf DJ. Impact of cytogenetics on outcome of matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first or second complete remission. <i>Blood</i> 2007; 110 (1): 409-17.	Siehe Kurzauswertung
Tomblyn MB, Arora M, Baker KS, Blazar BR, Brunstein CG, Burns LJ, Defor TE, Dusenbery KE, Kaufman DS, Kersey JH, Macmillan ML, McGlave PB, Miller JS, Orchard PJ, Slungaard A, Tomblyn MR, Vercellotti GM, Verneris MR, Wagner JE, Weisdorf DJ. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome. <i>J Clin Oncol</i> 2009; 27 (22): 3634-41.	Siehe Bewertungsbogen
Wade JA, Hurley CK, Takemoto SK, Thompson J, Davies SM, Fuller TC, Rodey G, Confer DL, Noreen H, Haagensohn M, Kan F, Klein J, Eapen M, Spellman S, Kollman C. HLA mismatching within or outside of cross-reactive groups (CREGs) is associated with similar outcomes after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. <i>Blood</i> 2007; 109 (9): 4064-70.	Siehe Kurzauswertung
Wahlén A, Billström R, Björk O, Ahlgren T, Hedenus M, Hoglund M, Lindmark A, Markevarn B, Nilsson B, Sallerfors B, Brune M. Results of risk-adapted therapy in acute myeloid leukaemia. A long-term population-based follow-up study. <i>Eur J Haematol</i> 2009; 83 (2): 99-107.	Siehe Kurzauswertung

Autor	Kommentar
<p>Wandt H. Akute myeloische Leukämie: Bei älteren Patienten ist eine allogene Stammzelltransplantation sowohl mit Familienspender wie auch mit unverwandtem Spender gleich erfolgreich. [Acute myeloid leukemia: In older patients allogeneic stem cell transplantation equally successful with family donors as well as unrelated donors]. Med Klin 2009; 104 (5): 398-9.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant JP, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn JY, Bourhis JH, Chir Z, Raffoux C, Socie G, Golmard JL, Jouet JP. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. J Clin Oncol 2006; 24 (36): 5695-702.</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>

Insgesamt 15 Arbeiten wurden anhand eines Bewertungsbogens ausgewertet (siehe unten, a.). 31 Arbeiten wurden einer Kurzauswertung unterzogen. (siehe unten, b.).

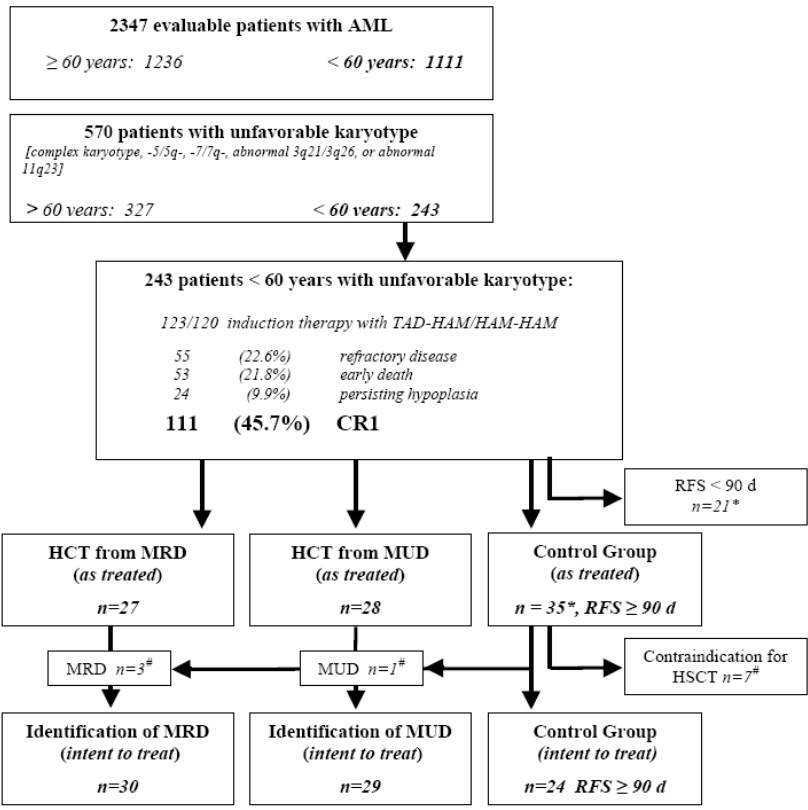
Abkürzungen:

- ALL Akute lymphatische Leukämie
- AML Akute myeloische Leukämie
- CR1 Erste komplette Remission
- CR2 Zweite komplette Remission
- DFS Disease-free-survival
- EFS Event-free-survival
- GvHD Graft-versus-Host-Disease
- ITT Auswertung nach Behandlungsplan bzw. nach Randomisation (intention to treat) im gegensatz zur Auswertung nach durchgeführter Therapie
- MRD matched related donor (HLA-angepasster Familienspender, fast immer HLA-identischer Geschwisterspender)
- MUD matched unrelated donor (HLA-angepasster, nicht immer vollkommen HLA-identischer, nicht verwandter Spender)
- OS overall survival (Gesamtüberleben, als Ereignis wird nur Tod bewertet)
- PBSCT Peripheral blood stem cell transplantation
- RFS relapse free survival (Überleben ohne Leukämierückfall, bewertete Ereignisse Tod oder Rezidiv)
- SZT Stammzelltransplantation
- TCD T-Zelldepletion
- TRM Treatment related mortality

a) Auswertungen anhand eines Bewertungsbogens

1	Quelle	<p>AMLCG (Deutsche AML-Studiengruppe, Leitung Universitätsklinik Münster)</p> <p>Stelljes M, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, Berning B, Kolb HJ, Holler E, Schwerdtfeger R, Arnold R, Spiekermann K, Müller-Tidow C, Serve HL, Silling G, Hiddemann W, Berdel WE, Büchner T, Kienast J., Allogeneic transplantation as postremission therapy for cytogenetically high risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. <i>Haematologica</i>. 96: 972-979, 2011</p> <p>Peer review: Ja</p>
1a	Hersteller	AMLCG (Deutsche AML-Studiengruppe, Leitung Universitätsklinik Münster)
2	Studientyp	RCT
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Ib
4	Bezugsrahmen	Interessenkonflikte wurden von den Autoren verneint.
5	Indikation	AML
6	Fragestellung Zielsetzung	<p>Ausgewertet wurde die Untergruppe „Hochrisiko“ der Studie AML AMLCG 99 (Rekrutierung 8/1999 bis 05/2007). In dieser Untergruppe sollte bei Patienten mit Erreichen einer CR ermittelt werden, welchen Einfluss nach Erreichen einer CR die Art der Konsolidierungstherapie auf das Behandlungsergebnis hat. Bei allogener Transplantation sollte auch differenziert werden zwischen Patienten mit nicht verwandtem Spender (MUD) und solchen mit Familien- bzw. Geschwisterspendern (MRD).</p>
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Gesamtpopulation der Studie n=1.111 < 60 Jahre</p> <p>In die Studie wurden Patienten mit AML (außer Promyelozytenleukämie) im Alter von 16-60 Jahren eingeschlossen. Als „Hochrisiko-AML“ wurden Patienten mit folgenden zytogenetischen Merkmalen definiert: „complex karyotype, -5/5q-, -7/7q, abnormal 3q21/3q26 oder abnormal 11q23“.</p> <p>Diese Kriterien erfüllten 243 Patienten.</p> <p>111 dieser 243 Patienten (45,7 %) erreichten eine CR.</p> <p>27 wurden mit allogener SZT bei MRD, 28 mit allogener SZT bei MUD und die restlichen 56 nicht mit allogener SZT behandelt. In der Kontrollgruppe ohne allogene SZT erlitten 21 Patienten ein Frührezidiv innerhalb von 90 Tagen. Diese wurden ausgeschlossen, so dass 35 Patienten in der Kontrollgruppe verblieben.</p> <p>Von den 35 Pat. in der Kontrollgruppe wurden 11 Patienten nicht allogener transplantiert, da sie Kontraindikationen aufwiesen (Komorbidität oder schwere Infektionen). Bei der „Intent-to-treat“ (ITT) Auswertung wurden diese 11 Patienten zusätzlich aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen, so dass nur noch 24 Patienten verblieben. 3 dieser 11 Patienten hatten einen MRD und einer hatte einen MUD. Diese wurden bei der ITT-Auswertung der jeweiligen Untergruppe zugeordnet, so dass die MRD-Gruppe 30 Patienten und die MUD-Gruppe 29 Patienten bei der ITT-Auswertung umfasste. Zur</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		<p>Veranschaulichung folgt die Abbildung aus der Originalpublikation:</p>  <pre> graph TD A["2347 evaluable patients with AML ≥ 60 years: 1236 < 60 years: 1111"] --> B["570 patients with unfavorable karyotype [complex karyotype, -5/5q-, -7/7q-, abnormal 3q21/3q26, or abnormal 11q23] > 60 years: 327 < 60 years: 243"] B --> C["243 patients < 60 years with unfavorable karyotype: 123/120 induction therapy with TAD-HAM/HAM-HAM 55 (22.6%) refractory disease 53 (21.8%) early death 24 (9.9%) persisting hypoplasia 111 (45.7%) CR1"] C --> D["HCT from MRD (as treated) n=27"] C --> E["HCT from MUD (as treated) n=28"] C --> F["Control Group (as treated) n=35*, RFS ≥ 90 d"] C --> G["RFS < 90 d n=21*"] D --> H["MRD n=3#"] E --> I["MUD n=1#"] F --> J["Contraindication for HCT n=7#"] H --> K["Identification of MRD (intent to treat) n=30"] I --> L["Identification of MUD (intent to treat) n=29"] J --> M["Control Group (intent to treat) n=24 RFS ≥ 90 d"] </pre>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	siehe Feld 7
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Zu Ausschlüssen wegen fehlender Daten fehlen Angaben.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	In der Publikation wurden nur die Merkmale der Pat. mit allogener SZT (zusammen MRD und MUD) mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Auffällig war das etwas höhere mediane Alter in der Kontrollgruppe (49 Jahre) im Vergleich zur Gruppe mit allogener SZT (45 Jahre). (Der AG SZT des G-BA liegt eine persönliche Mitteilung der Studiengruppe vor, dass das mediane Alter der MRD-Gruppe 46 Jahre und das der MUD-Gruppe 45 Jahre betrug.) Die übrigen Patientencharakteristika waren weitgehend vergleichbar.

Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Vorgesehen war für alle Patienten eine Doppelinduktion. Nach Randomisation erhalten sie entweder einen Kurs TAD (Thioguanin, Ara-C und Daunorubicin) und einen Kurs HAM (hochdosiertes Ara-C und Mitoxantrone) (Standardarm) oder 2 Kurse HAM (experimenteller Arm). Nach Erreichen einer CR sollten Patienten mit HLA-identischem Geschwisterspender allogene transplantiert werden. Im Januar 2002 trat eine Protokollergänzung in Kraft, die vorsah, dass alle geeigneten Patienten der Hochrisikogruppe im Alter bis zu 60 Jahren ohne HLA-kompatiblen Familienspender mit dem Transplantat eines nicht verwandten Spenders allogene transplantiert werden sollten. Bis zur allogenen Transplantation erhielten die Patienten überbrückend die protokollgemäße Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Ein bestimmtes Konditionierungsprotokoll wurde nicht vorgeschrieben. 38 Patienten (69 %) hatten vor allogener Stammzelltransplantation eine myeloablative Konditionierung erhalten, davon 29 mit Ganzkörperbestrahlung. Bei den übrigen 17 Patienten wurde eine dosisreduzierte Konditionierung eingesetzt.</p> <p>Prüfintervention war allogene Stammzelltransplantation. In einer Untergruppenanalyse wurde unterschieden zwischen Patienten mit Geschwisterspendern (MRD) und solchen mit nicht verwandten Spendern (MUD).</p>
12	Vergleichsintervention	<p>Vergleichsintervention war konventionelle Chemotherapie mit oder ohne autologe Stammzelltransplantation. Die Induktionstherapie war die gleiche wie bei Patienten mit allogener SZT. Patienten, für die keine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation vorgesehen war, erhielten zunächst TAD als Konsolidierungstherapie und anschließend nach Randomisation 3-jährige Erhaltungstherapie oder autologe SZT. 31 der 35 Patienten in der Vergleichsgruppe erhielten TAD-Konsolidierung. Von diesen 31 Patienten erhielten 6 anschließend autologe SZT.</p>
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	nein
14	Studiendesign	Für die Fragestellung allogene SZT versus Chemotherapie (+/- autologe SZT) war kein randomisiertes Design vorgesehen, sondern die Art der Behandlung richtete sich nach der Verfügbarkeit eines Spenders.
15	Zahl der Zentren	Zentren der AMLCG in Deutschland, Anzahl wurde nicht genannt
16	Randomisierung	keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	entfällt
19	Beobachtungsdauer	Mediane Nachbeobachtung der überlebenden Patienten war 60,4 Monate (Streubereich 11 – 105 Monate).
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Primäre Zielkriterien waren Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (RFS).
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	entfällt

22 Ergebnisse

Auswertung nach erhaltener Therapie

33 der 90 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Auswertung, 27 von 55 Patienten nach allogener SZT und 6 der 35 Patienten in der Kontrollgruppe. Nach 5 Jahren betragen die Raten für OS und RFS in der Gruppe mit allogener SZT im Vergleich zur Kontrollgruppe 48 % vs. 16 %, $p=0,001$ und 40 % vs. 13 %, $p<0,001$. Alter ≤ 40 Jahre war ein signifikant günstiger Prognosefaktor für OS im Transplantations- und Kontrollarm, allerdings ergab sich auch in der Untergruppe im Alter von 41 – 59 Jahren ein signifikanter OS-Vorteil für allogene SZT (37 % vs. 15 %, $p=0,032$). Die Ergebnisse von Patienten mit MRD und MUD waren vergleichbar, HR für MUD für OS betrug 0,77, 95 %-Konfidenzintervall 0,35-1,68, $p=0,51$). Es folgen die Kaplan-Meier-Kurven aus der Originalpublikation.

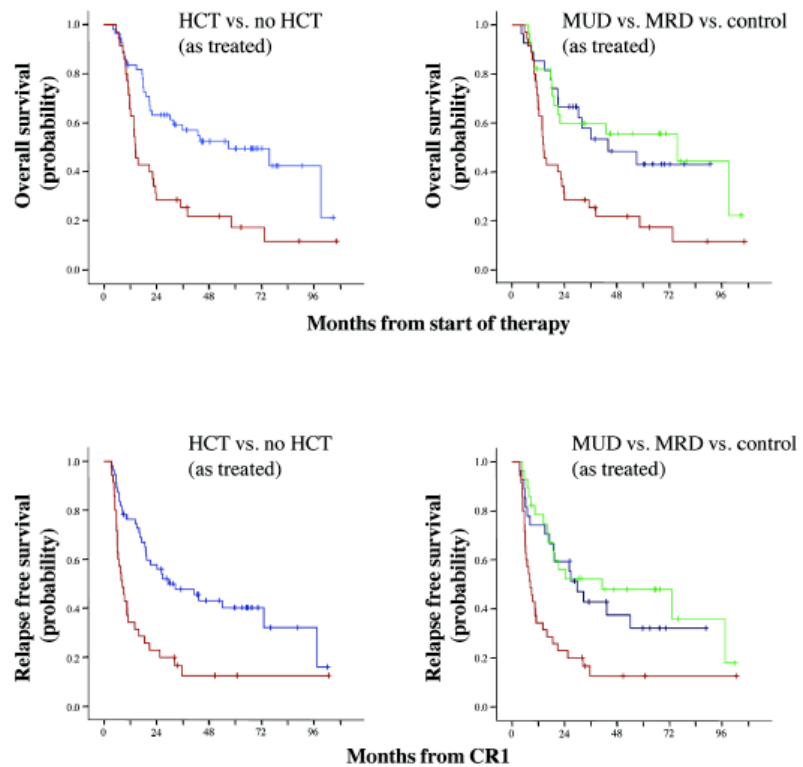
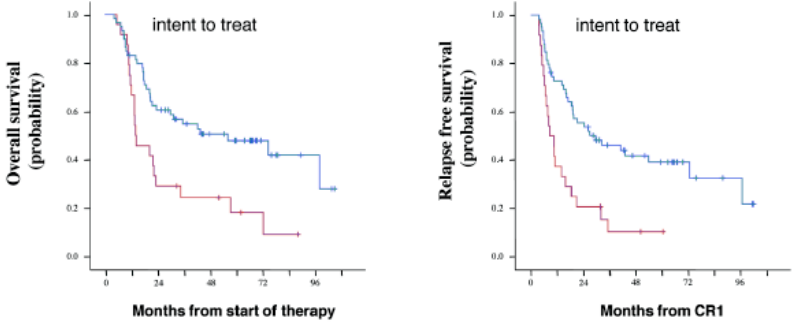


Figure 1. Survival plots for comparison groups. HCT, hematopoietic stem cell transplantation; CR1, first complete remission. Patients transplanted in CR1 (→), landmark control group (←). MUD, matched unrelated donor (→); MRD, matched related donor (←).

Auswertung nach ITT

Der Vergleich von 59 Patienten mit MRD oder MUD mit der verbliebenen Kontrollgruppe von 24 Patienten ergab signifikante Vorteile im OS und RFS für die Patienten mit allogem Spender (5 Jahresraten OS 48 % vs. 18%, $p=0,004$ und RFS 39 % vs. 10 %, $p=0,001$). Es folgen die Kaplan-Meier-Kurven aus der Originalpublikation.

		 <p>Figure 2. Survival plots for corresponding “<i>intent to treat</i>” analyses (recommended allogeneic HCT, initiation of donor search and identification of a suitable allogeneic donor as defined per protocol (—); versus patients with recommended allogeneic HCT, initiation of donor search but without identification of a suitable donor as defined per protocol who otherwise were eligible for an allogeneic transplant(—)).</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Die nicht rezidivbedingte Sterblichkeit (NRM) betrug 11 % in der MRD-Gruppe und 36 % in der MUD-Gruppe, $p=0,123$ (während der gesamten Nachbeobachtung). Die vergleichbare Überlebensrate ergab sich aufgrund eines niedrigeren Rezidivrisikos in der MUD-Gruppe (19,5 vs. 48 %, $p=0,022$). Im Kontrollkollektiv verstarben nur 2 Patienten in CR.</p>
24	Fazit der Autoren	<p>Die Autoren verweisen auf Unsicherheiten in ihrer Auswertung, die sich aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs ergeben. Trotzdem halten sie es für angemessen, für AML-Patienten mit zytogenetischer Hochrisikokonstellation, die für eine Behandlung mit allogener SZT geeignet sind und über einen geeigneten Spender verfügen, als Therapie der 1. Wahl zur Konsolidierung in 1. CR eine Behandlung mit allogener SZT zu empfehlen.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Die Daten sprechen dafür, dass bei Hochrisiko-AML-Patienten im Alter bis zu 60 Jahren, die unter Induktionstherapie einen CR erreichen, eine allogene SZT die Therapie der Wahl ist. Signifikante Unterschiede im OS oder RFS zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern zeigten sich nicht.</p> <p>Stärken der Analyse sind das prospektive Design und der Versuch, Verzerrungen dadurch zu vermeiden, dass im Kontrollarm alle Patienten ausgeschlossen wurden, die nicht mindestens 90 Tage rezidivfrei überlebten. Unterstützt wird das Ergebnis der Auswertung durch die ITT-Analyse.</p> <p>Einschränkungen für die Sicherheit der Erkenntnisse ergeben sich, wie die Autoren zutreffend festgestellt haben, durch die fehlende Randomisation, so dass Verzerrungen nicht sicher ausgeschlossen werden können. Die Größe des Effekts von allogener SZT im Vergleich zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie ist allerdings so ausgeprägt, dass es bei Berücksichtigung der dargestellten Patientenmerkmale und des Flussdiagramms zur Patientenzuordnung unwahrscheinlich ist, dass die Differenz allein durch Verzerrung begründet ist.</p> <p>Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Daten aus Deutschland stammen.</p>

1	Quelle	Die Auswertungen stammen von der deutschen Studiengruppe AMLSG . Sie wurden der AG SZT des G-BA von der Studienleitung (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation) zur Verfügung gestellt. Die wichtigsten Ergebnisse wurden von der AMLSG bereits als Abstract einer mündlichen Präsentation von Wagner K. et al auf dem EBMT-Kongress 2010 in Wien veröffentlicht (<i>Bone Marrow Transplantation 2010; 45 (Suppl 2): S8, Abstract O 115</i>). Peer review: Nein
1a	Hersteller	AMLSG
2	Studientyp	RCT
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Ib
4	Bezugsrahmen	Interessenkonflikte nicht angegeben
5	Indikation	AML
6	Fragestellung Zielsetzung	Ausgewertet wurde die Untergruppe „Hochrisiko“ der Studien AML SHG 2/95 und 01/99. Die prognostisch relevanten Merkmale sollten in dieser Untergruppe ermittelt werden, darunter auch die Art der durchgeführten Behandlung.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	n=393 In die Studien wurden Patienten mit AML (außer Promyelozytenleukämie) im Alter von 16-60 Jahren eingeschlossen. Als „Hochrisiko-AML“ wurde jede zytogenetische Aberration außer CBF (core binding factor, Translokation 8;21 oder Inversion 16) und erhöhter Blastenanteil nach dem 1. Kurs Induktions-Chemotherapie bewertet. Von 825 in beide Studien eingeschlossenen Patienten erfüllten 393 diese Kriterien.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung angegeben
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Keine Information über Ausschlüsse
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Kein Vergleich der Patientencharakteristika in den einzelnen Behandlungsgruppen angegeben

Intervention		
11	Prüfintervention	Als primäre Behandlung waren 2 Kurse Induktions-Chemotherapie vorgesehen. Patienten mit einem HLA-identischen Geschwisterspender sollten danach allogene transplantiert werden. Für Patienten ohne Geschwisterspender war in der 2/95-Studie autologe Stammzelltransplantation vorgesehen, alternativ konnte auch eine Konsolidierung mit Hochdosis Ara-C durchgeführt werden. In der 1/99-Studie sollte bei Patienten ohne Geschwisterspender, wenn ein nicht verwandter Spender verfügbar war, ebenfalls allogene transplantiert werden.
12	Vergleichsintervention	entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	nein
14	Studiendesign	Für die Fragestellung allogene SZT mit nicht verwandtem Spender war kein randomisiertes Design vorgesehen, sondern die Art der Behandlung richtete sich nach der Verfügbarkeit eines Spenders.
15	Zahl der Zentren	Zentren der AMLSG in Deutschland, Anzahl wurde nicht genannt
16	Randomisierung	keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	entfällt
19	Beobachtungsdauer	Median 78 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>Untersucht wurde durch Multivarianzanalyse der Einfluss einiger Risikofaktoren wie Alter, Karyotyp oder Leukozytenzahl auf die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (RFS).</p> <p>Durch ein multivariates Cox-Modell, in dem allogene SZT als zeitabhängige Variable berücksichtigt wurde, wurde der Einfluss von allogener Stammzelltransplantation auf das Behandlungsergebnis errechnet. Nach Angaben der Autoren wurde dieses statistische Verfahren vom IQWiG empfohlen.</p>
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	entfällt
22	Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> - Unabhängige Risikofaktoren für OS: - • komplexer/monosomaler Karyotyp, HR 1,82 (95% CI 1,36 – 2,43) - • Alter über dem Median, HR 1,53 (95% CI 1,18 – 1,98) - - Unabhängige Risikofaktoren für RFS: - • Leukozytenzahl über dem Median, HR 1,65 (95% CI 1,18 – 2,29) - • komplexer/monosomaler Karyotyp, HR 1,61 (95% CI 1,06 – 2,44) - - Allogene SZT von verwandten oder unverwandten Spendern verbesserte signifikant die folgenden Endpunkte: - • RFS (HR 0,48; 95% CI 0,33-0,69) - • OS ab CR (HR 0,54; 95% CI 0,37-0,79) - • OS (HR 0,48; 95% CI 0,34-0,69)

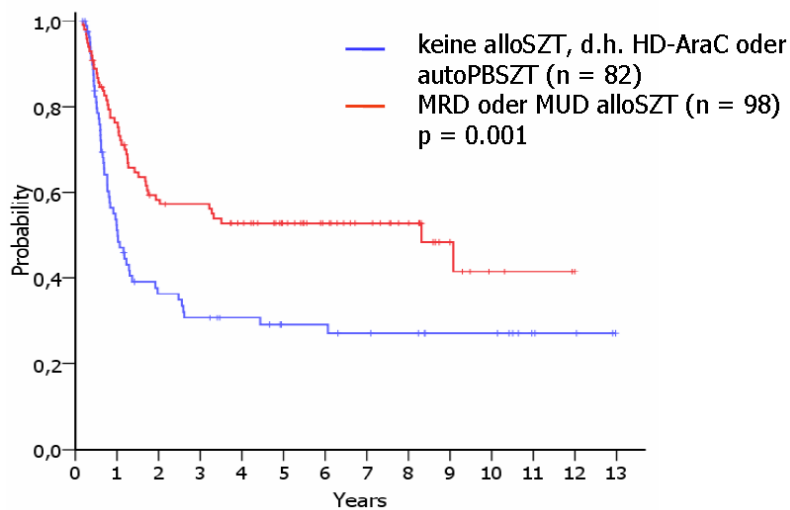
B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		<ul style="list-style-type: none"> - - In die Auswertung der unten abgebildeten Überlebenskurven wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine CR erreicht und mindestens eine Konsolidierungstherapie erhalten hatten. - Die Kurven zeigen, dass die Überlebenskurven von Patienten mit nicht verwandtem Spender und von Patienten mit Geschwisterspendern nahezu deckungsgleich verlaufen.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe 22
24	Fazit der Autoren	Bei Patienten mit Hochrisiko-AML führt allogene Transplantation in 1. CR mit einem verwandten oder nicht verwandten Spender zu einer höheren Überlebensrate.

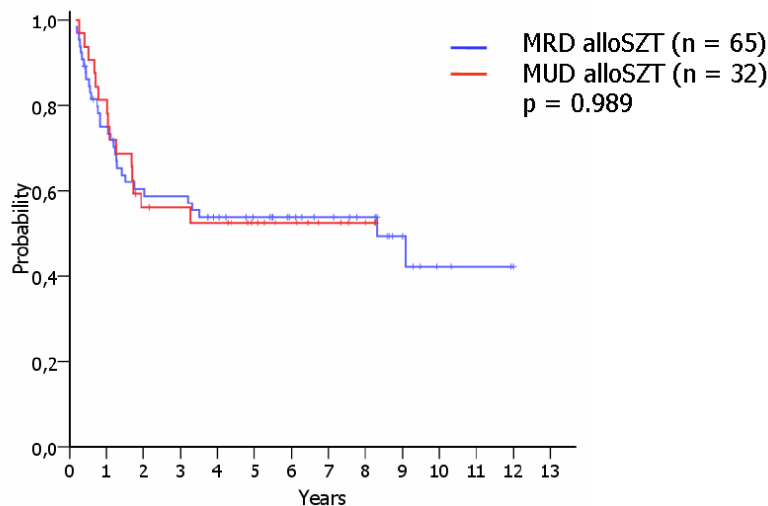
25	Abschließende Bewertung	<p>Die Daten sprechen dafür, dass bei Hochrisiko-AML-Patienten im Alter bis zu 60 Jahren, die unter Induktionstherapie einen CR erreichen, eine allogene SZT die Therapie der Wahl ist. Signifikante Unterschiede zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern zeigten sich nicht.</p> <p>Stärken der Analyse ist das prospektive Design mit einer langen Nachbeobachtung und eine angemessene biometrische Auswertung.</p> <p>Einschränkungen für die Sicherheit der Erkenntnisse ergeben sich aufgrund des Verzichts auf eine Auswertung nach dem „donor vs. no donor“ Prinzip und der fehlenden Darstellung der prognostisch relevanten Merkmale in den nach Art der Therapie zugeordneten Gruppen, so dass das Risiko für Verzerrungen nicht bewertet werden kann.</p> <p>Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Daten aus Deutschland stammen.</p>
----	--------------------------------	--

Zur Verfügung gestellte Auswertungen der AMLSG (siehe Feld 22):

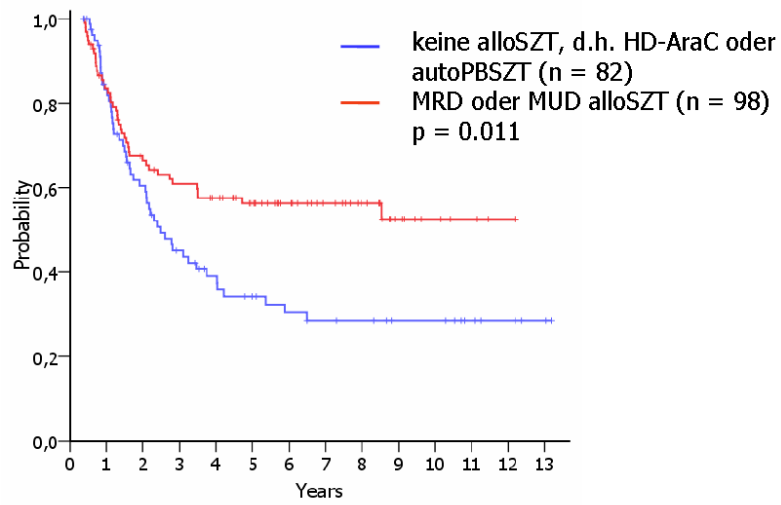
Relapse-free Survival



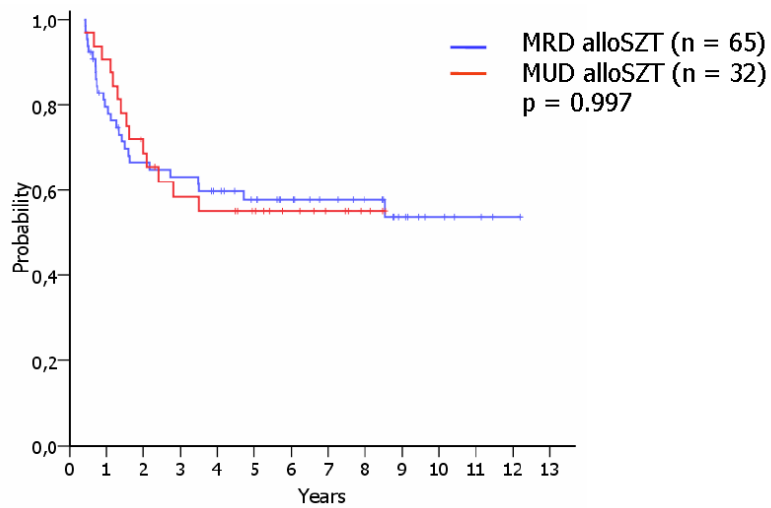
alloSZT MUD vs. MRD Relapse-free Survival



Overall Survival ab Diagnose



alloSZT MUD vs. MRD Overall Survival



1	Quelle	Schlenk RF, Döhner K, Mack S, Stoppel M, Király F, Götze K, Hartmann F, Horst HA, Koller E, Petzer A, Grimminger W, Kobbe G, Glasmacher A, Salwender H, Kirchen H, Haase D, Kremers S, Matzdorff A, Benner A, Döhner H, J Clin Oncol 28: 4642-4648, 2010 <i>Peer review</i>
1a	Hersteller	Deutsch-Österreichische multizentrische AML-Studiengruppe
2	Studientyp	prospektive Kohortenstudie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
4	Bezugsrahmen	Der Erstautor arbeitet an der Uniklinik Ulm, die anderen Autoren kommen von Kliniken, die an der Studie beteiligt waren, Studie klinischer Wissenschaftler ohne erkennbaren kommerziellen Hintergrund, Interessenkonflikterklärung liegt vor, Erstautor hat Forschungsunterstützung der Fa. Pharmacia und Amgen erhalten
5	Indikation	Akute myeloische Leukämie (AML)
6	Fragestellung Zielsetzung	Einfluss der Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation auf die Endpunkte Überlebenszeit (OS) und rezidivfreies Überleben (RFS)
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Alter 18 – 60 Jahre, AML (de novo oder sekundär nach MDS) einschließlich RAEB-T nach FAB (refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss) außer Promyelozytenleukämie (AML-M3 nach FAB)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlschätzung, keine Randomisation
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	CONSORT-Diagramm vorhanden, ITT-Analyse nicht möglich, da keine Randomisation

<p>10</p>	<p>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</p>	<p>In die Studie wurden 844 Patienten eingeschlossen. Diese wurden 3 Risikogruppen zugeordnet. Zur Niedrigrisikogruppe wurden nur Patienten mit t(8;21) gerechnet (n=38). Patienten, die weder die Niedrig- noch die Hochrisiko-Kriterien erfüllten wurden in die Gruppe mit intermediärem Risiko eingeteilt (n=396).</p> <p>In der Publikation wurden nur die Ergebnisse der Patienten mit Hochrisiko-AML (n=267) detailliert dargestellt. Hochrisiko-AML wurde definiert durch</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prognostisch ungünstigen Karyotyp: abn(3q),_5 or 5q-,_7 or 7q-,abn(12p), abn(17p), komplexer Karyotyp definiert als 3 oder mehr Aberrationen ohne eine der prognostisch günstigen Aberrationen t(8;21), inv(16) und t(15;17) ▪ Blastenpersistenz nach dem ersten Kurs Induktionstherapie ▪ Keine CR oder CRi nach 2 Kursen Induktionstherapie <p>In Abhängigkeit von der Art der durchgeführten Therapie wurden die Behandlungsergebnisse von 4 Untergruppen verglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allogene Stammzelltransplantation (allo SZT) mit einem HLA-angepassten Familienspender (MRD) (n=62) ▪ Allo SZT mit einem HLA-angepassten nicht verwandten Spender (MUD) (n=99) ▪ Allo SZT mit einem haploidentischen Spender (n=10) oder Nabelschnurblut (n=1) ▪ Keine allo SZT <p>Die Art der allogenen SZT richtete sich nach der Verfügbarkeit des Spenders. Gründe für einen Verzicht auf Behandlung mit allogener SZT waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod vor Identifikation eines Spenders (n=18) ▪ Entscheidung des Arztes wegen Komorbidität (n=46) ▪ Fremdspendersuche erfolglos (n=14) ▪ Wunsch des Patienten (n=19) ▪ Nicht bekannt (n=8). <p>Von den Patienten in der Gruppe ohne primäre allogene SZT erhielten 3 nach Rezidiveintritt noch eine allogene SZT.</p> <p>Die dargestellte Auswahl der Patientengruppen verhindert, dass eine Vergleichbarkeit bestand. Dies zeigt schon die Altersverteilung. Das mediane Alter liegt in der Gruppe ohne allogene SZT 12 Jahre höher als in der Gruppe mit allogener SZT / MUD (55 versus 42,5 Jahre, p < 0,001).</p>
-----------	---	--

Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Prüfintervention: Allogene Stammzelltransplantation.</p> <p>Alle Patienten erhielten zwei Kurse Induktionschemotherapie (Cytarabin, Idarubicin und Etoposid). Patienten ohne Ansprechen auf den 1. Kurs erhielten als 2. Induktion Hochdosis-Cytarabin, Mitoxantron und All-Trans-Retinsäure. Als Konsolidierung erhielten alle CR-Patienten zunächst einen Kurs Konsolidierungschemotherapie mit Hochdosis-Cytarabin und Mitoxantrone. Bei allen Patienten in der Hochrisiko-Gruppe (siehe unter 10) wurde eine Behandlung mit allogener SZT angestrebt. Patienten mit intermediärer Prognose wurden nur bei Verfügbarkeit eines HLA-identischen Geschwisterspenders allogent transplantiert. Alle anderen Patienten in der intermediären Risikogruppe erhielten nach Randomisation entweder autologe Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung oder einen zweiten Chemotherapiekurs mit Hochdosis-Cytarabin / Mitoxantrone.</p>
12	Vergleichsinterventionen	Es wurde eine Untergruppenanalyse der Patienten in der Hochrisikogruppe dargestellt (siehe 10).
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
14	Studiendesign	Entfällt
15	Zahl der Zentren	Keine Angaben zur Zahl der Zentren und zur Vergleichbarkeit der Therapie
16	Randomisierung	Entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Nachbeobachtung im Median 75,4 Monate für überlebende Patienten
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Primäre Zielkriterien: Gesamtüberleben (OS, für Hochrisikogruppe), rezidivfreies Überleben (RFS, für übrige Patienten)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Nicht angegeben
22	Ergebnisse	<p>Die mediane Überlebenszeit im Gesamtkollektiv betrug 22,0 Monate mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 36,9 % (95%-Konfidenzintervall 33,7 – 40,4 %).</p> <p>Die mediane Überlebenszeit bzw. 5-Jahresüberlebensrate in den Risikogruppen betrug:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hochrisiko: 12,6 Monate bzw. 17,8 % (13,7 – 23,2 %) • Intermediäres Risiko: 77,6 Monate bzw. 54,4 % (49,6 – 59,7 %) • Niedriges Risiko: Median nicht erreicht, 64,6 % (50,8 – 82,3 %) <p>Für Hochrisikopatienten wurde eine Analyse für die unter Nr. 10 bereits dargestellten Untergruppen durchgeführt. Aufgrund des Einflusses der Transplantation als zeitabhängige Variable wurde eine „Landmark“-Analyse durchgeführt. Berücksichtigt wurden nur Patienten, die 6,34 Monate überlebt hatten. Zu diesem Zeitpunkt hatten 75 % der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation diese Behandlung bereits erhalten. Die Gruppenzuordnung erfolgte, je nachdem ob die Patienten innerhalb von 6,34 Monaten die Behandlung mit allogener SZT erhalten hatten oder nicht.</p>

Die Überlebenszeiten in den einzelnen Untergruppen wurden graphisch dargestellt:

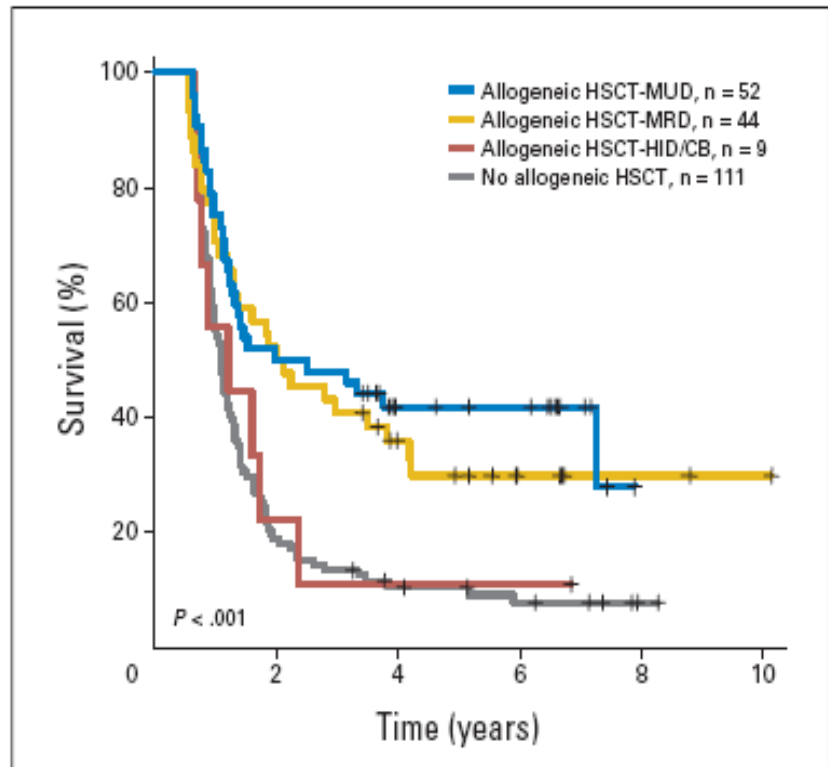


Fig 2. Landmark analysis at 6.34 months. Overall survival from diagnosis of high-risk patients who were alive after 6.34 months and who received or did not receive allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) within 6.34 months, according to donor type. MUD, matched unrelated donor; MRD, matched related donor; HID, haploidentical donor; CB, cord blood.

Ergänzend wurde unter Berücksichtigung der Altersunterschiede eine Regressionsanalyse zur Identifikation von Prognosefaktoren für die Sterblichkeit durchgeführt. Sowohl allogene SZT mit MRD (HR 0,63, $p=0,019$) als auch allogene SZT mit MUD (HR 0,69, $p=0,046$) waren günstige Prognosefaktoren. Eine Gesamtübersicht der Prognosefaktoren zeigt die nachfolgende Tabelle:

Table 3. Andersen-Gill Regression Model on Overall Survival in High-Risk Patients

Factor	HR	95% CI	P
Allogeneic MRD HSCT	0.63	0.43 to 0.93	.019
Allogeneic MUD HSCT	0.69	0.48 to 0.99	.046
Allogeneic HID/CB HSCT	1.12	0.57 to 2.18	.75
Log ₁₀ (WBC)	1.39	1.13 to 1.71	.0016
s-AML/t-AML	1.16	0.75 to 1.78	.51
No response to induction therapy*	1.71	1.13 to 2.59	.011
Adverse-risk cytogenetics	1.50	1.08 to 2.08	.014

Abbreviations: HR, hazard ratio; MRD, matched related donor; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation; MUD, matched unrelated donor; HID, haploidentical donor; CB, cord blood; s-AML, secondary acute myeloid leukemia after myelodysplastic syndrome; t-AML, therapy-related acute myeloid leukemia.
 *No response is defined as refractory disease after first induction therapy and no complete remission or complete remission with incomplete recovery after second induction therapy.

23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Therapiebedingte Mortalität und Morbidität nicht angegeben
24	Fazit der Autoren	Die allogene SZT verbessert die Prognose von Patienten mit Hochrisiko-AML. Die Behandlungsergebnisse bei allogener SZT mit MRD und MUD sind vergleichbar.
25	Abschließende Bewertung	<p>Eine Schwäche der Studie ist das Fehlen eines randomisierten Vergleichs zwischen allogener SZT und autologer SZT bzw. konventioneller Chemotherapie in der Gruppe von Patienten mit Hochrisiko-AML, so dass die Untergruppen im Hinblick auf Ihre Prognosefaktoren erhebliche Unterschiede aufwiesen und ein adäquater Kontrollarm nicht zur Verfügung stand. Methodisch wäre z. B. eine genetische Randomisation möglich gewesen, indem man festlegt, dass für die Zuordnung zum Therapiearm entscheidend ist, ob innerhalb eines bestimmten Zeitraums ein Familien- oder Fremdspender gefunden werden kann, der z. B. für 9 von 10 HLA-Merkmalen bei hoch auflösender Typisierung identisch ist. In die Studie wurden allerdings auch Patienten ohne Ansprechen auf Induktionstherapie in die Hochrisiko-Gruppe eingeschlossen. In dieser Situation ist allogene SZT die einzige kurative Chance, so dass für diese Patienten ein randomisierter Vergleich ethisch nicht akzeptabel gewesen wäre.</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass nur 111 der 267 Patienten in der Hochrisikogruppe eine CR/CRi vor allogener SZT aufwiesen, ist eine 5-Jahresüberlebensrate von ca. 18 % günstig. Um eine Vergleichbarkeit mit den anderen publizierten Studienauswertungen zu ermöglichen, wäre es wünschenswert gewesen, die 5-Jahresüberlebensrate getrennt für Patienten mit und ohne CR/CRi vor der allogenen SZT darzustellen. Die Prognosefaktoranalyse hatte ergeben, dass die Hazard ratio (HR) für Tod bei Patienten mit refraktärer AML 1,7 war. Daraus kann geschlossen werden, dass die Langzeitüberlebensrate der Patienten mit CR/CRi vor allogener Transplantation deutlich über 20 % gelegen haben muss.</p> <p>Zusammenfassend kann aufgrund der Größe des Effektes der Behandlung mit allogener SZT auf die Überlebenszeit den Autoren zugestimmt werden, dass die Studie einen positiven Einfluss der Behandlung mit allogener SZT bei Patienten mit Hochrisiko-AML im Alter bis zu ca. 60 Jahren mit hoher Wahrscheinlichkeit zeigen kann. Insbesondere bestätigt diese Studie auch, dass Patienten mit primär therapierefraktärer AML bei frühzeitiger Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation eine Heilungschance besitzen. Die Analyse bestätigt andere Studienergebnisse, dass in dieser Altersgruppe bei Hochrisiko-AML die Behandlungsergebnisse bei allogener SZT mit MRD und mit MUD vergleichbar sind.</p>

1	Quelle	<p>Basara N, Schulze A, Wedding U, Mohren M, Gerhardt A, Junghanss C, Peter N, Dölken G, Becker C, Heyn S, Kliem C, Lange T, Krahl R, Pönisch W, Fricke HJ, Sayer HG, Al AH, Kamprad F, Niederwieser D, East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO). Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. <i>Leukemia</i> 2009; 23 (4): 635-40.</p> <p><i>Peer review</i></p>
1a	Hersteller	OSHO (Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie e. V.)
2	Studientyp	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
4	Bezugsrahmen	IIT (investigator initiated study), keine Mitteilung zu Interessenkonflikten
5	Indikation	AML Erstlinientherapie
6	Fragestellung Zielsetzung	Langzeitüberlebensraten in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit eines verwandten oder nichtverwandten Spenders, gemeinsame Auswertung der 96- und der 02-Studie
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - De novo oder sekundäre AML (außer FAB-M3), prognostisch ungünstiger Karyotyp (komplexer Karyotyp, -5q, -5, -7q, -7, abn (3q26) und abn (11q23)), nicht behandelt, Alter bis 60 Jahre, ausreichende Organfunktion, keine HIV-Infektion, Karnofsky-Index > 10%, - für die Transplantationsfragestellung wurden nur Patienten mit CR nach Induktionschemotherapie ausgewertet
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Hypothese und Fallzahlschätzung nicht mitgeteilt
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>CONSORT-Diagramm fehlt, in beiden Studien wurden 138 Patienten mit prognostisch ungünstigem Karyotyp eingeschlossen, davon hatten 77 eine komplette Remission (CR) erreicht, 47 wurden der Spendergruppe zugeordnet (15 mit Geschwistern und 31 mit nicht verwandtem Spender) und 30 der Kein-Spender-Gruppe.</p> <p>Tatsächlich allogene transplantiert wurden in der Spendergruppe 34 der 47 Patienten (13 mit Geschwistern und 21 mit nicht-verwandtem Spender)</p>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Patienten in der Nicht-Spender-Gruppe waren signifikant älter (51 versus 42 Jahre, $p < 0,005$).</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Intervention		
11	Prüfintervention	Plan zur Induktionschemotherapie wird hier nicht dargestellt, da für die Transplantationsfragestellung unerheblich Patienten mit „geeignetem Spender“ Myeloablative Therapie mit 12 Gy Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid 120 mg/kg, Standard GvHD-Prophylaxe mit Kurzkurs-MTX und CsA, bei nicht verwandten Spendern zusätzlich ATG 45 mg/kg, allogene periphere Stammzelltransplantation
12	Vergleichsintervention	Plan zur Induktionschemotherapie wird hier nicht dargestellt, da für die Transplantationsfragestellung unerheblich Patienten ohne „geeigneten“ Spender: Zur Konsolidierung nur konventionelle Chemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation, keine näheren Angaben
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	Keine Randomisierung, Zuordnung nach Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders, Auswertung nach intention-to-treat
15	Zahl der Zentren	Nicht angegeben
16	Randomisierung	Entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	19 (4 – 94) Monate nach Eintritt der CR
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben (OS) und leukämiefreies Überleben (LFS)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine angegeben
22	Ergebnisse	Sowohl die Auswertung der Überlebensraten nach 2 Jahren (52 % versus 24 %, $p=0,005$) als auch der Raten für leukämiefreies Überleben nach 2 Jahren (42 % versus 19%, $p=0,009$) zeigen einen signifikanten Vorteil für die Gruppe mit Spender.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Die therapieassoziierte Mortalität („non relapse mortality“) war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (15% mit Spender und 5 % ohne Spender, $p=0,49$).
24	Fazit der Autoren	Die Strategie, AML-Patienten mit prognostisch ungünstigem zytogenetischen Befund früh nach Eintritt der CR allogene zu transplantieren habe sich bewährt. Durch Fortschritte in der Posttransplantationsphase könne die Rezidivrate möglicherweise weiter gesenkt werden.

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

<p>25</p>	<p>Abschließende Bewertung</p>	<p>Prospektiv vergleichende Studie mit genetischer Randomisierung (je nach Verfügbarkeit eines Spenders) in eine „donor“-Gruppe (MRD oder MUD) und eine „no-donor“-Gruppe (Chemotherapie bzw. autologe SZT). Eingeschlossen wurden Patienten mit AML und ungünstigem Karyotyp, d.h. hohem Risiko.</p> <p>Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Patienten, die allogene transplantiert wurden ein längeres Gesamtüberleben (OS) und leukämiefreies Überleben (LFS) erreichen.</p> <p>Die Stärken der Studie liegen darin, dass sich die Auswertung auf zwei prospektive Studien stützt (AML 96 und AML 02 der OSHO) und dass eine ITT-Analyse vorgenommen wurde.</p> <p>Die Schwächen liegen in der eher geringen Zahl der Patienten sowie signifikanten Baseline-Unterschieden in Bezug auf das Alter (höheres Alter in der no-donor Gruppe). Weitere Schwächen sind die unzureichende Beschreibung der Standardtherapie und die fehlende Definition der Mindestkriterien „geeigneter“ Spender. Eine getrennte Darstellung der Ergebnisse der Patienten, die eine MRD und MUD erhalten haben, wäre wünschenswert gewesen, dies dürfte jedoch aufgrund der kleinen Fallzahlen wenig aussagekräftig sein.</p> <p>Die Studie ist im deutschen Versorgungskontext durchgeführt worden und damit übertragbar.</p>
------------------	---------------------------------------	---

1	Quelle	Bishop MR, Logan BR, Gandham S, Bolwell BJ, Cahn JY, Lazarus HM, Litzow MR, Marks DI, Wiernik PH, McCarthy PL, Russell JA, Miller CB, Sierra J, Milone G, Keating A, Loberiza FR, Jr., Giralt S, Horowitz MM, Weisdorf DJ. Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2008; 41 (7): 635-42. <i>Peer review</i>
1a	Hersteller	National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
2	Studientyp	Nicht eindeutig zuzuordnen: Registerstudie mit Daten aus zwei unterschiedlichen Zentren
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Sponsoren und mögliche Interessenkonflikte aufgeführt
5	Indikation	ALL
6	Fragestellung Zielsetzung	Vergleich von ALL-Patienten ≥ 18 Jahre in 1. oder 2. CR, die entweder eine SZT mit unverwandtem Spender (URD-allo-SZT) oder eine autologe (auto-SZT) Stammzelltransplantation erhielten
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	n=260 - URD-allo-SZT: n=159 (48% in 1. CR, 91% TBI) - auto-SZT: n=101 (63% in 1. CR, 51% TBI)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Retrospektive Registerstudie, deswegen keine ITT-Analyse, keine Darstellung der Patientenströme

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Gutes Matching bestand hinsichtlich Alter und Geschlecht, bei anderen prognostisch relevanten Merkmalen ergaben sich teilweise signifikante Differenzen (siehe Tabelle):			
		Merkmal	Auto SZT	Allo SZT	p-Wert
		Anzahl (n)	101	159	
		Alter (Jahre) Median / Streubereich	28,0 18-51	27,4 18-51	0,58
		Krankheitsstadium	CR1 63% CR2 37%	CR1 42% CR2 16%	0,014
		Zeit Diagnose – SZT (CR1) (Monate) Median / Streubereich	6,2 2-40	7,5 4-30	0,048
		Dauer CR1 (Monate), Median / Streubereich	31 6-111	19 6-115	0,33
		Zelllinie			0,032
		B-Zell	52%	42%	
		Z-Zell	21%	16%	
		k. A.	27%	43%	
		Leukozyten bei Diagnose ≥ 50.000/µl < 50.000/µl k. A..	14% 68% 18%	21% 52% 26%	0,036
		Karyotyp			0,06
		Hoch-Risiko	17%	28%	
Normal	24%	13%			
Sonstige	16%	14%			
k. A.	44%	45%			
Empfänger CMV-positiv	45%	37%	0,232		
Konditionierung			<0,0001		
TBI+Cyclo +/-andere	51%	91%			
Bu+Cyclo +/- andere	40%	9%			
Andere	9%				
Zeitpunkt der Transplantation			<0,0001		
1989 – 1995	75%	42%			
1996 - 1998	25%	58%			
Intervention					
11	Prüfintervention	Autologe Stammzelltransplantation			
12	Vergleichsintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit unverwandtem Spender			
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	nein			
14	Studiendesign	Retrospektive Registerstudie			
15	Zahl der Zentren	Die Daten der URD Transplantation kamen vom National Marrow Donor Programm, die Daten für die autologe Transplantation kamen vom Center for international Blood and Marrow Transplant Resarch.			
16	Randomisierung	keine			

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt																					
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung																					
19	Beobachtungsdauer	Medianer Follow-Up von 77 (12–170) Monaten																					
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Retrospektiver Vergleich von Engraftment, TRM, Relapse und Survival																					
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien																						
22	Ergebnisse	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>URD-allo-SZT</th> <th>auto-SZT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TRM 100d</td> <td>28%⁺</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>TRM 1 yr</td> <td>43%⁺</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>TRM 2 yr</td> <td>45%⁺</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Relapse 3 yr</td> <td>20%⁺</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>LFS 5 yr</td> <td>33%</td> <td>29%</td> </tr> <tr> <td>OS 5 yr</td> <td>34%</td> <td>29%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - Signifikant höhere Behandlungsmortalität (TRM) nach 100d, einem und zwei Jahren bei der URD-allo-SZT. - Signifikant höhere Rezidivrate (Relapse) bei der auto-SZT nach 3 Jahren. - Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (LFS) und des Gesamtüberlebens (OS) nach 5 Jahren. - In der 2. CR zeigte sich nach Altersadjustierung der Ergebnisse ein Trend zugunsten der URD-allo-SZT in Bezug auf OS und LFS nach 5 Jahren. Ohne Altersadjustierung zeigten sich signifikante Unterschiede. 		URD-allo-SZT	auto-SZT	TRM 100d	28% ⁺	5%	TRM 1 yr	43% ⁺	8%	TRM 2 yr	45% ⁺	9%	Relapse 3 yr	20% ⁺	58%	LFS 5 yr	33%	29%	OS 5 yr	34%	29%
	URD-allo-SZT	auto-SZT																					
TRM 100d	28% ⁺	5%																					
TRM 1 yr	43% ⁺	8%																					
TRM 2 yr	45% ⁺	9%																					
Relapse 3 yr	20% ⁺	58%																					
LFS 5 yr	33%	29%																					
OS 5 yr	34%	29%																					
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe 22																					
24	Fazit der Autoren	Die Daten sprechen dafür, dass die autologe SZT weiterhin eine vertretbare Behandlungsoption darstellt, sofern kein Geschwister-spender zur Verfügung steht. Beide Methoden (autologe SZT und allogene SZT mit nicht-verwandtem Spender) bieten erwachsenen ALL-Patienten die Möglichkeit, eine Langzeitremission zu erreichen.																					

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

<p>25</p>	<p>Abschließende Bewertung</p>	<p>In dieser Registerstudie werden die Behandlungsergebnisse nach autologer und allogener Transplantation bei nicht verwandten Spendern in 1. oder 2. CR bei ALL-Patienten gegenüber gestellt.</p> <p>Diese Registerstudie gibt Hinweise auf eine geringere behandlungsbedingte Mortalität der auto-SZT im Vergleich zur URD-allo-SZT, jedoch auch auf ein höheres Rezidivrisiko. Beide Verfahren weisen in dieser Studie daher ein ähnliches Gesamtüberleben auf.</p> <p>Positiv hervorzuheben ist eine relevante Fallzahl, gutes Matching hinsichtlich Alter und Geschlecht.</p> <p>Schwächen der Arbeit sind, dass weder ein randomisierter Vergleich noch eine Matched-pair-Analyse durchgeführt wurden, so dass andere relevante Prognoseparameter in beiden Gruppen verschieden sind.</p> <p>Bei der Mehrzahl der Behandlungsfälle war zum Zeitpunkt der Durchführung der Transplantation eine hochauflösende HLA-Typisierung nicht verfügbar, so dass das Ergebnis der Fremdspender-Transplantation nicht die aktuelle Versorgungssituation widerspiegelt.</p> <p>Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>
-----------	---------------------------------------	---

1	Quelle	Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman AV, Durrant IJ, Marks DI, McMillan AK, Litzow MR, Lazarus HM, Foroni L, Dewald G, Franklin IM, Luger SM, Paietta E, Wiernik PH, Tallman MS, Goldstone AH. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. Blood 2009; 113 (19): 4489-96. <i>Peer review</i>
1a	Hersteller	Internationale ALL-Studiengruppe MRC UKALLXII/ECOG2993
2	Studientyp	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien (für Fragestellung allo SZT versus Chemotherapie)
4	Bezugsrahmen	Am Ende der Publikation ist eine Erklärung enthalten, dass Interessenskonflikte bei keinem der Autoren/innen bestanden.
5	Indikation	Philadelphia-positive ALL, Erstlinientherapie
6	Fragestellung Zielsetzung	Bedeutung der allogenen Stammzelltransplantation für die Langzeitüberlebensrate
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ph+ ALL, nicht vorbehandelt, Alter 15 – 60 Jahre
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlschätzung angegeben
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Eingeschlossene Patienten: n=267, CONSORT-Diagramm vorhanden, <u>Vergleich Donor vs. No Donor:</u> Von 181 Pat. die eine komplette Remission (CR) erreichten lagen von 158 HLA-Typsierungen vor, davon hatten 81 einen HLA-identischen Geschwisterspender (47 allogene SZT mit HLA-id. Geschwisterspender, 2 allogene SZT mit nicht HLA-id. Geschwisterspender, 1 allogene SZT mit nicht-verw. Spender, 31 Chemotherapie zur Konsolidierung) und 77 keinen HLA-id. Geschwisterspender (31 allogene SZT mit nicht-verw. Spender, 2 allo SZT mit nicht HLA-id. Familienspender, 6 autologe SZT, 38 Konsolidierungsschemotherapie) <u>Vergleich nach Protokoll:</u> von 181 Pat., die eine CR erreicht hatten, erhielten 12 nicht protokollgemäße Behandlungen, z. B. nicht myeloablative Konditionierung. Auswertbar waren 169 Patienten: 45 allogene SZT mit HLA-id. Geschwisterspender, 31 allogene SZT mit nicht-verw. Spender, 7 autologe SZT und 86 Konsolidierungsschemotherapie
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Es bestanden signifikante Unterschiede in prognostisch relevanten Merkmalen: Chemotherapiepatienten waren älter als Patienten die mit allo SZT behandelt worden waren und sie wiesen häufiger hohe Leukozytenwerte auf.

Intervention		
11	Prüfintervention	Myeloablative Therapie (13,2 Gy Ganzkörperbestrahlung) und allogene SZT mit HLA-identischem Geschwisterspender oder allogene SZT mit nicht-verw. Spender oder autologeSZT
12	Vergleichsintervention	Konsolidierungsschemotherapie
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	Behandlung mit allogener SZT nach Verfügbarkeit des Spenders, bei Pat. ohne Spender Randomisierung zwischen autologer SZT und Chemotherapie
15	Zahl der Zentren	Nicht angegeben
16	Randomisierung	Nicht beschrieben
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Nicht beschrieben
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Mediane Nachbeobachtung 8 Jahre und 2 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	OS (Gesamtüberleben)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	EFS (Event free survival), RFS (Relapse free survival - im Unterschied zu EFS wurden Patienten ausgeschlossen, die niemals eine CR erreichten oder in CR verstorben waren), Überleben ohne Tod in CR
22	Ergebnisse	<p>Auswertung nach Protokoll (nicht Intention to Treat)</p> <p>Nach 5 Jahren OS, EFS, RFS, Überleben ohne Tod in CR (Angaben in %):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allogene SZT mit HLA-id. Geschw. (n=45): 44, 41, 57, 73 - Allogene SZT mit nicht-verw. Spender (n=31): 36, 36, 66, 53 - Chemotherapie (n=82): 19, 9, 10, 83 - Autologe SZT (n=7): 29, 29, 44, 64 <p>Die OS-Differenz zwischen allogener SZT mit HLA-id. Geschw. und allo SZT mit nicht-verw. Spender war nicht signifikant (nach Bewertung der Autoren möglicherweise aufgrund zu geringer Fallzahl). Werden beide allogene SZT-Gruppen zusammengefasst und mit Chemotherapie verglichen, war der Überlebensvorteil für die allogene SZT signifikant ($p=0,001$). Das galt auch für EFS und RFS (p jeweils $< 0,001$).</p> <p>Aufgrund der Unterschiede in den prognostisch relevanten Merkmalen und der Tatsache, dass viele Chemotherapiepatienten in der medianen Zeit zwischen CR-Eintritt und Durchführung der allogenen SZT bereits ein Rezidiv entwickelt hatten, wurde eine „risikoadaptierte“ Analyse vorgenommen. Danach blieb nur noch der Vorteil für die allogene SZT im RFS signifikant, nicht hingegen für OS und EFS.</p> <p>Auswertung nach „Donor“ (HLA-id. Geschwister) versus „No Donor“:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für das Gesamtüberleben (OS) konnte keine signifikante Differenz gefunden werden (OR 0,80, 95%-CI 0,55 – 1,15, $p=0,2$).

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Die behandlungsbedingte Sterblichkeit (TRM) war nach allogener SZT mit nicht verwandtem Spender höher als bei allogener SZT mit HLA-identischem Geschwisterspender (39% vs. 27%, p-Wert nicht angegeben). Für Chemotherapie wurde keine TRM-Rate angegeben, die Auswertung der Todesrate in CR zeigt aber einen deutlichen Vorteil für Chemotherapie (s. o.).
24	Fazit der Autoren	Die allogene SZT bei PH+ ALL führt zu besseren Ergebnissen als die Chemotherapie, die behandlungsbedingte Mortalität (TRM) bleibt aber ein großes Problem.
25	Abschließende Bewertung	<p>Prospektive Studie mit genetischer Randomisierung, in der die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit Philadelphia-Chromosompositiver ALL nach allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender, passendem nicht-verwandtem Spender, Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation dargestellt werden. Die Autoren können einen signifikanten Vorteil der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zur Chemotherapie darstellen. In Abhängigkeit der Risikoadjustierung betrifft dies neben dem RFS auch das EFS und OS Die Ergebnisse der Studie sind deshalb mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.</p> <p>Als Schwächen der Studie ist eine auch von den Autoren eingeräumte erhebliche Verzerrung zu Lasten der Chemotherapiegruppe zu nennen. Die fehlende Signifikanz für den Vergleich Geschwisterspender versus nicht verw. Spender ist möglicherweise auf zu kleine Fallzahlen zurückzuführen. Die Randomisierung Chemotherapie versus autologe SZT kann aufgrund extrem unterschiedlicher Patientenzahl nicht methodisch korrekt durchgeführt worden sein</p> <p>Als Stärken dieser Studie sind das prospektive Design und das Vorhandensein einer Intention to treat-Auswertung nach Verfügbarkeit eines allogenen Spenders zu nennen.</p> <p>Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>

1	Quelle	Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, Fernandez-Vina M, Flomenberg N, Horowitz M, Hurley CK, Noreen H, Oudshoorn M, Petersdorf E, Setterholm M, Spellman S, Weisdorf D, Williams TM, Anasetti C. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. Blood. 2007 Dec 15;110(13):4576-83. Epub 2007 Sep 4. <i>Peer review</i>
1a	Hersteller	NMDP (US-amerikanisches Fremdspenderregister)
2	Studientyp	Registerstudie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III
4	Bezugsrahmen	keine Interessenkonflikte
5	Indikation	AML, ALL, CML, MDS
6	Fragestellung Zielsetzung	Einfluss der Übereinstimmung der HLA-Antigene bei hochauflösender Typisierung auf das Behandlungsergebnis nach allogener Transplantation mit nicht verwandtem Spender
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	n=3857 Transplantation zwischen 1988 und 2003, Diagnosen AML, ALL, CML, MDS und hochauflösende HLA-Typisierung
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Retrospektive Registerstudie, deswegen keine ITT-Analyse, keine Darstellung der Patientenströme
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt, da kein Vergleich
Intervention		
11	Prüfintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit unverwandtem Spender
12	Vergleichsintervention	entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	nein
14	Studiendesign	Retrospektive Registerauswertung
15	Zahl der Zentren	Die Daten kamen vom Register des National Marrow Donor Programm, Zahl der Zentren nicht angegeben
16	Randomisierung	keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	entfällt

19	Beobachtungsdauer	Mediane Nachbeobachtung 6 Jahre																																								
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>Einfluss des Ausmaßes der HLA-Übereinstimmung auf die Endpunkte Überleben, krankheitsfreies Überleben, behandlungsbedingte Sterblichkeit und akute Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung.</p> <p>Multivarianzanalyse für die Prognosefaktoren (Ausmaß HLA-Übereinstimmung, Diagnose, Krankheitsstadium, Patientenalter, Ethnie, Geschlechtskombination Patient/Spender, Z. n. Schwangerschaft, Spenderalter) für den Endpunkt Überleben</p>																																								
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	entfällt																																								
22	Ergebnisse	<p>Tabelle 4 der Originalarbeit zeigt den Einfluss des Ausmaßes der HLA-Übereinstimmung auf die in der linken Spalte angegebenen Endpunkte. 8/8 bedeutet, dass keine Differenzen bei hochauflösender Typisierung für die HLA-Loci A, B, C und DRB1 bestehen. 8/7 bedeutet 1 fehlende Übereinstimmung und 6/8 bedeuten 2 fehlende Übereinstimmungen. Der Vergleich 6/8 versus 8/8 ergibt für alle Endpunkte (bis auf Rezidivrate) ein signifikant ungünstigeres Ergebnis, während die Differenzen zwischen 7/8 und 8/8 nicht signifikant waren.</p> <p>Table 4. Unadjusted clinical outcomes by degree of HLA-A, -B, -C, -DRB1 match</p> <table border="1" data-bbox="624 1048 1406 1429"> <thead> <tr> <th></th> <th>8/8</th> <th>7/8</th> <th>6/8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No. patients</td> <td>1840</td> <td>985</td> <td>633</td> </tr> <tr> <td>Overall survival at 5 y</td> <td>37 (35-40)</td> <td>29 (26-32)</td> <td>22 (19-26)</td> </tr> <tr> <td>Overall survival at 1 y</td> <td>52 (50-54)</td> <td>43 (40-46)</td> <td>33 (30-37)</td> </tr> <tr> <td>Disease-free survival at 1 y</td> <td>47 (44-49)</td> <td>38 (35-42)</td> <td>29 (26-33)</td> </tr> <tr> <td>Treatment-related mortality at 1 y</td> <td>36 (34-38)</td> <td>45 (42-49)</td> <td>55 (51-59)</td> </tr> <tr> <td>Relapse at 1 y</td> <td>18 (16-19)</td> <td>16 (14-18)</td> <td>15 (13-18)</td> </tr> <tr> <td>Chronic GVHD at 1 y</td> <td>44 (41-46)</td> <td>36 (33-39)</td> <td>32 (29-36)</td> </tr> <tr> <td>Acute GVHD grade III-IV at 100 days</td> <td>28 (26-30)</td> <td>37 (34-40)</td> <td>44 (40-48)</td> </tr> <tr> <td>Failure to engraft at 28 days</td> <td>10 (9-11)</td> <td>13 (10-15)</td> <td>17 (14-20)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are given as percent (95% CI).</p> <p>Tabelle 6 der Originalarbeit zeigt das Ergebnis der Multivarianzanalyse der einzelnen Prognosefaktoren für den Endpunkt Überleben. Angegeben ist das relative Risiko (RR) für Tod. Sowohl für 7/8 als auch für 6/8 ergibt sich im Vergleich zu 8/8 ein signifikant erhöhtes Risiko. Signifikant ungünstige prognostische Merkmale waren außerdem: Diagnose AML/ALL, fortgeschrittenes Krankheitsstadium, höheres Lebensalter des Patienten, schwarzafrikanische Abstammung, Spender CMV+ und Patient CMV- bzw. beide CMV+.</p>		8/8	7/8	6/8	No. patients	1840	985	633	Overall survival at 5 y	37 (35-40)	29 (26-32)	22 (19-26)	Overall survival at 1 y	52 (50-54)	43 (40-46)	33 (30-37)	Disease-free survival at 1 y	47 (44-49)	38 (35-42)	29 (26-33)	Treatment-related mortality at 1 y	36 (34-38)	45 (42-49)	55 (51-59)	Relapse at 1 y	18 (16-19)	16 (14-18)	15 (13-18)	Chronic GVHD at 1 y	44 (41-46)	36 (33-39)	32 (29-36)	Acute GVHD grade III-IV at 100 days	28 (26-30)	37 (34-40)	44 (40-48)	Failure to engraft at 28 days	10 (9-11)	13 (10-15)	17 (14-20)
	8/8	7/8	6/8																																							
No. patients	1840	985	633																																							
Overall survival at 5 y	37 (35-40)	29 (26-32)	22 (19-26)																																							
Overall survival at 1 y	52 (50-54)	43 (40-46)	33 (30-37)																																							
Disease-free survival at 1 y	47 (44-49)	38 (35-42)	29 (26-33)																																							
Treatment-related mortality at 1 y	36 (34-38)	45 (42-49)	55 (51-59)																																							
Relapse at 1 y	18 (16-19)	16 (14-18)	15 (13-18)																																							
Chronic GVHD at 1 y	44 (41-46)	36 (33-39)	32 (29-36)																																							
Acute GVHD grade III-IV at 100 days	28 (26-30)	37 (34-40)	44 (40-48)																																							
Failure to engraft at 28 days	10 (9-11)	13 (10-15)	17 (14-20)																																							

		Table 6. Association between patient and donor characteristics and survival																																																																																																																																																																																																													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable/category</th> <th>No.</th> <th>Hazard ratio</th> <th>95% CI</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">HLA match</td> </tr> <tr> <td>8/8</td> <td>1840</td> <td>1.00</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>7/8</td> <td>985</td> <td>1.25</td> <td>1.13-1.37</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>6/8</td> <td>633</td> <td>1.65</td> <td>1.48-1.84</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Disease diagnosis</td> </tr> <tr> <td>AML</td> <td>969</td> <td>1.00</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ALL</td> <td>834</td> <td>1.07</td> <td>0.95-1.20</td> <td>.25</td> </tr> <tr> <td>CML</td> <td>1367</td> <td>0.78</td> <td>0.69-0.87</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>MDS</td> <td>288</td> <td>0.73</td> <td>0.62-0.86</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Disease status</td> </tr> <tr> <td>Early</td> <td>1454</td> <td>1.00</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Intermediate</td> <td>1352</td> <td>1.38</td> <td>1.25-1.53</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Late</td> <td>645</td> <td>1.90</td> <td>1.67-2.16</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Patient age, y</td> </tr> <tr> <td>Younger than 31</td> <td>1467</td> <td>1.00</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>31 to 45</td> <td>1263</td> <td>1.51</td> <td>1.36-1.67</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Older than 45</td> <td>728</td> <td>1.79</td> <td>1.59-2.02</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Patient race</td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>3077</td> <td>1.00</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Black</td> <td>132</td> <td>1.53</td> <td>1.26-1.87</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Hispanic</td> <td>170</td> <td>1.05</td> <td>0.87-1.27</td> <td>.62</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>78</td> <td>0.68</td> <td>0.51-0.92</td> <td>.012</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Donor/recipient, CMV</td> </tr> <tr> <td>-/-</td> <td>1209</td> <td>1.00</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>-/+</td> <td>969</td> <td>1.31</td> <td>1.18-1.45</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>+/-</td> <td>555</td> <td>1.08</td> <td>0.95-1.23</td> <td>.23</td> </tr> <tr> <td>+/+</td> <td>623</td> <td>1.36</td> <td>1.20-1.54</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>102</td> <td>1.34</td> <td>1.06-1.71</td> <td>.016</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Donor/recipient, sex match</td> </tr> <tr> <td>M/M</td> <td>1246</td> <td>1.00</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>M/F</td> <td>824</td> <td>1.00</td> <td>0.90-1.11</td> <td>.99</td> </tr> <tr> <td>F/M</td> <td>693</td> <td>0.99</td> <td>0.86-1.15</td> <td>.89</td> </tr> <tr> <td>F/F</td> <td>695</td> <td>1.03</td> <td>0.90-1.19</td> <td>.65</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Donor parity</td> </tr> <tr> <td>Male or not parous</td> <td>2615</td> <td>1.00</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Parous</td> <td>814</td> <td>1.10</td> <td>0.96-1.27</td> <td>.17</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Donor age, y</td> </tr> <tr> <td>Younger than 31</td> <td>887</td> <td>1.00</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>31 to 45</td> <td>1929</td> <td>1.05</td> <td>0.95-1.16</td> <td>.38</td> </tr> <tr> <td>Older than 45</td> <td>642</td> <td>1.06</td> <td>0.93-1.20</td> <td>.42</td> </tr> </tbody> </table>	Variable/category	No.	Hazard ratio	95% CI	P	HLA match					8/8	1840	1.00	—	—	7/8	985	1.25	1.13-1.37	<.001	6/8	633	1.65	1.48-1.84	<.001	Disease diagnosis					AML	969	1.00	—	—	ALL	834	1.07	0.95-1.20	.25	CML	1367	0.78	0.69-0.87	<.001	MDS	288	0.73	0.62-0.86	<.001	Disease status					Early	1454	1.00	—	—	Intermediate	1352	1.38	1.25-1.53	<.001	Late	645	1.90	1.67-2.16	<.001	Patient age, y					Younger than 31	1467	1.00	—	—	31 to 45	1263	1.51	1.36-1.67	<.001	Older than 45	728	1.79	1.59-2.02	<.001	Patient race					White	3077	1.00	—	—	Black	132	1.53	1.26-1.87	<.001	Hispanic	170	1.05	0.87-1.27	.62	Other	78	0.68	0.51-0.92	.012	Donor/recipient, CMV					-/-	1209	1.00	—	—	-/+	969	1.31	1.18-1.45	<.001	+/-	555	1.08	0.95-1.23	.23	+/+	623	1.36	1.20-1.54	<.001	Unknown	102	1.34	1.06-1.71	.016	Donor/recipient, sex match					M/M	1246	1.00	—	—	M/F	824	1.00	0.90-1.11	.99	F/M	693	0.99	0.86-1.15	.89	F/F	695	1.03	0.90-1.19	.65	Donor parity					Male or not parous	2615	1.00	—	—	Parous	814	1.10	0.96-1.27	.17	Donor age, y					Younger than 31	887	1.00	—	—	31 to 45	1929	1.05	0.95-1.16	.38	Older than 45	642	1.06	0.93-1.20	.42
Variable/category	No.	Hazard ratio	95% CI	P																																																																																																																																																																																																											
HLA match																																																																																																																																																																																																															
8/8	1840	1.00	—	—																																																																																																																																																																																																											
7/8	985	1.25	1.13-1.37	<.001																																																																																																																																																																																																											
6/8	633	1.65	1.48-1.84	<.001																																																																																																																																																																																																											
Disease diagnosis																																																																																																																																																																																																															
AML	969	1.00	—	—																																																																																																																																																																																																											
ALL	834	1.07	0.95-1.20	.25																																																																																																																																																																																																											
CML	1367	0.78	0.69-0.87	<.001																																																																																																																																																																																																											
MDS	288	0.73	0.62-0.86	<.001																																																																																																																																																																																																											
Disease status																																																																																																																																																																																																															
Early	1454	1.00	—	—																																																																																																																																																																																																											
Intermediate	1352	1.38	1.25-1.53	<.001																																																																																																																																																																																																											
Late	645	1.90	1.67-2.16	<.001																																																																																																																																																																																																											
Patient age, y																																																																																																																																																																																																															
Younger than 31	1467	1.00	—	—																																																																																																																																																																																																											
31 to 45	1263	1.51	1.36-1.67	<.001																																																																																																																																																																																																											
Older than 45	728	1.79	1.59-2.02	<.001																																																																																																																																																																																																											
Patient race																																																																																																																																																																																																															
White	3077	1.00	—	—																																																																																																																																																																																																											
Black	132	1.53	1.26-1.87	<.001																																																																																																																																																																																																											
Hispanic	170	1.05	0.87-1.27	.62																																																																																																																																																																																																											
Other	78	0.68	0.51-0.92	.012																																																																																																																																																																																																											
Donor/recipient, CMV																																																																																																																																																																																																															
-/-	1209	1.00	—	—																																																																																																																																																																																																											
-/+	969	1.31	1.18-1.45	<.001																																																																																																																																																																																																											
+/-	555	1.08	0.95-1.23	.23																																																																																																																																																																																																											
+/+	623	1.36	1.20-1.54	<.001																																																																																																																																																																																																											
Unknown	102	1.34	1.06-1.71	.016																																																																																																																																																																																																											
Donor/recipient, sex match																																																																																																																																																																																																															
M/M	1246	1.00	—	—																																																																																																																																																																																																											
M/F	824	1.00	0.90-1.11	.99																																																																																																																																																																																																											
F/M	693	0.99	0.86-1.15	.89																																																																																																																																																																																																											
F/F	695	1.03	0.90-1.19	.65																																																																																																																																																																																																											
Donor parity																																																																																																																																																																																																															
Male or not parous	2615	1.00	—	—																																																																																																																																																																																																											
Parous	814	1.10	0.96-1.27	.17																																																																																																																																																																																																											
Donor age, y																																																																																																																																																																																																															
Younger than 31	887	1.00	—	—																																																																																																																																																																																																											
31 to 45	1929	1.05	0.95-1.16	.38																																																																																																																																																																																																											
Older than 45	642	1.06	0.93-1.20	.42																																																																																																																																																																																																											
		M indicates male; F, female; and —, not applicable.																																																																																																																																																																																																													
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe 22																																																																																																																																																																																																													
24	Fazit der Autoren	Durch Auswahl HLA-identischer Spender nach hochauflösender Typisierung können die Behandlungsergebnisse verbessert werden. Allerdings sollte bei einem Risiko eines Krankheitsprogresses eher ein HLA-Mismatch in Kauf genommen werden, als die Fremdspendersuche weiter fortzusetzen und dann ggf. in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium zu transplantieren.																																																																																																																																																																																																													
25	Abschließende Bewertung	Die Registerstudie zeigt den Einfluss des Ausmaßes der HLA-Übereinstimmung zwischen Patient und Spender auf das Behandlungsergebnis nach allogener Transplantation mit nicht verwandtem Spender. Positiv hervorzuheben ist die hohe Fallzahl. Eine Schwäche der Arbeit ist die retrospektive Auswertung und die fehlende Berücksichtigung des HLA-Lokus DQB1, so dass dessen Einfluss nicht bewertet werden kann. Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.																																																																																																																																																																																																													

1	Quelle	<p>Lim ZY, Brand R, Martino R, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, Beelen D, Devergie A, Alessandrino E, Willemze R, Ruutu T, Boogaerts M, Falda M, Jouet JP, Niederwieser D, Kroger N, Mufti GJ, De Witte TM. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Patients 50 Years or Older With Myelodysplastic Syndromes or Secondary Acute Myeloid Leukemia. http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.21.8073 <i>Peer review</i></p>
1a	Hersteller	EBMT
2	Studientyp	Registerstudie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III
4	Bezugsrahmen	keine Interessenkonflikte
5	Indikation	Sekundäre AML, Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
6	Fragestellung Zielsetzung	Prognosefaktoren bei Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation im Alter ab 50 Jahren
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>n=1.333 Allogene Transplantation zwischen 1988 und 2006, Diagnosen sekundäre AML oder MDS, Alter ab 50 Jahre, genaue Charakteristika der eingeschlossenen Patienten siehe unten abgebildete Tabelle 1 der Originalpublikation</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Table 1. Patient Characteristics		
	Characteristic	No. %
	Median recipient age, years	
	Range	
	50-60	884 66
	> 60	449 34
	Conditioning	
	Myeloablative	500 38
	Reduced intensity	833 62
	Donor type	
	HLA-matched sibling	811 61
	HLA-matched unrelated	409 31
	HLA-mismatched unrelated	113 8
	Stem-cell source	
	Bone marrow	256 19
	Peripheral blood	1077 81
	Transplant period	
	1998-2001	395 30
	2001 onward	938 70
	Interval from diagnosis to transplantation, months	
	< 6	455 34
	6-12	428 32
	> 6	450 34
	Disease stage at diagnosis	
	RA/RARS	313 24
	RAEB	471 35
	RAEB-t	215 16
	sAML	334 25
	Disease status at transplantation	
	Early	557 42
	Advanced	688 52
	Unavailable	88 6
	Cytogenetics	
	Poor	89 7
	Standard	91 7
	Good	225 17
	Unavailable	928 69
	Abbreviations: RA, refractory anemia; RARS, refractory anemia with ringed sideroblasts; RAEB, refractory anemia with excess blasts; RAEB-t, refractory anemia with excess blasts in transition; sAML, secondary acute myeloid leukemia.	
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Retrospektive Registerstudie, deswegen keine ITT-Analyse, keine Darstellung der Patientenströme
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt, da kein Vergleich
Intervention		
11	Prüfintervention	Allogene Stammzelltransplantation

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

12	Vergleichsintervention	entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	nein
14	Studiendesign	Retrospektive Registerauswertung
15	Zahl der Zentren	Die Daten kamen vom Register der EBMT und stammten von 202 europäischen Zentren
16	Randomisierung	keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	entfällt
19	Beobachtungsdauer	Transplantationen wurden zwischen 1998 und 2006 durchgeführt, letzte Aktualisierung der Daten Oktober 2006, keine mediane Dauer der Nachbeobachtung angegeben.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>Untersucht wurde durch Multivarianzanalyse die Bedeutung folgender Prognosefaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art (verwandt vs. nicht verwandt) und Alter des Spenders • Alter des Patienten (50 bis 60 J, > 60 J) • FAB-Typ von MDS/AML • Krankheitsstadium vor Transplantation • Art der Konditionierung • Zeitraum der Transplantation (1998-2001 oder später) • Zeit von Diagnose bis SZT (<6 Mo., 6-12 Mo, >12 Mo) • Umfang der Vorbehandlung • Zytogenetik (nur bei 31% der Pat. bekannt) • CMV-Status Spender/Patient • Knochenmark vs. Periphere Blutstammzellen <p>für die Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Rezidivfreies Überleben (RFS) • Transplantat gegen Wirt Erkrankung (GvHD) • Nicht rezidivbedingte Mortalität (NRM) • Rezidiv- bzw. Progressionsrisiko
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	entfällt
22	Ergebnisse	Tabelle 2 der Originalpublikation zeigt das Ergebnis der Multivarianzanalyse.

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Table 2. Multivariate Analysis for Outcomes

Variable	Hazard Ratio	95% CI	Overall <i>P</i> *
Overall survival			
Recipient age, years			.42
50-60	Referent		
> 60	1.07	0.90 to 1.27	
Conditioning			.51
Myeloablative	Referent		
RIC	0.95	0.80 to 1.11	
Disease stage at transplantation			< .01
Early	Referent		
Advanced	1.55	1.32 to 1.83	
Donor			0.12
HLA-matched sibling	Referent		
HLA-matched unrelated	1.25	1.02 to 1.47	.05
HLA-mismatched unrelated	1.22	0.90 to 1.65	.19
Cytogenetics			< .01
Standard/favorable risk	Referent		
Poor risk	1.73	1.27 to 2.36	
Relapse			
Recipient age, years			.06
50-60	Referent		
> 60	1.42	0.99 to 2.04	
Conditioning			< .01
Myeloablative	Referent		
RIC	1.44	1.13 to 1.84	
Disease stage at transplantation			< .01
Early	Referent		
Advanced	1.51	1.18 to 1.93	
Donor			.83
HLA sibling	Referent		
HLA-matched unrelated	1.08	0.68 to 1.70	.75
HLA-mismatched unrelated	0.99	0.62 to 1.59	.98
Cytogenetics			.03
Standard/favorable risk	Referent		
Poor risk	1.16	1.01 to 1.32	
Nonrelapse mortality			
Age, years			.82
50-60	Referent		
> 60	0.96	0.67 to 1.36	
Conditioning			.03
Myeloablative	Referent		
RIC	0.79	0.65 to 0.97	
Disease stage at transplantation			.01
Early	Referent		
Advanced	1.43	1.13 to 1.79	
Donor			.03
HLA-matched sibling	Referent		
HLA-matched unrelated	1.57	1.10 to 2.24	.01
HLA-mismatched unrelated	1.31	0.91 to 1.87	.14
Cytogenetics			.01
Standard/favorable risk	Referent		
Poor risk	1.18	1.04 to 1.34	

NOTE. Reference variables were age: 50-60 years; conditioning: RIC; disease stage at transplantation: advanced disease; donor type: HLA-matched sibling. Abbreviation: RIC, reduced intensity conditioning.

*Some risk factors in the Cox model contain a category for unknown to avoid loss of information; the overall *P* values for age, conditioning, disease stage, donor, and cytogenetics denote the *P* value of the complete risk factor; the individual *P* values denote the *P* values of the given contrasts to the reference category. For clarity, the unknown categories as well as the nonsignificant risk factors have been omitted from the table.

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		<p>Beim Vergleich allogene Transplantation nicht verwandter Spender versus Geschwisterspender ergeben sich folgende signifikante Unterschiede zugunsten der Geschwisterspendertransplantation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • besseres OS und • geringere NRM. <p>Kein Unterschied ergab sich hingegen für den Endpunkt Rezidivrate.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe 22
24	Fazit der Autoren	<p>Die allogene SZT kann eine potenziell kurative Therapieoption für viele ältere Patienten sein. Wichtigster Prognosefaktor für das Behandlungsergebnis ist der Remissionsstatus vor Transplantation. Der Einfluss des Karyotyps ist in der Multivarianzanalyse sogar noch ausgeprägter, zu berücksichtigen ist allerdings, dass dieser nur bei 31 % bekannt war. In der untersuchten Altersgruppe ab 50 Jahren gibt es einen Vorteil für Patienten mit HLA-identischen Geschwisterspendern im Vergleich zu solchen mit nicht verwandten Spendern, besonders für den Endpunkt NRM. Die Daten in der Literatur sprechen nach Bewertung der Autoren dafür, dass bei jüngeren Patienten die Behandlungsergebnisse vergleichbar sind.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Retrospektive Registerstudie zum Vergleich der Behandlungsergebnisse nach allogener Stammzelltransplantation mit Familien- und Fremdspender bei Patienten ≥ 50 Jahre mit sekundärer AML und MDS. In dieser Arbeit werden verschiedene Faktoren benannt, die einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatten. Signifikante Prognosefaktoren für den Endpunkt Gesamtüberleben waren Krankheitsstadium, Zytogenetik und Art des Spenders. Kein signifikanter Einfluss ergab sich für das Alter (innerhalb der untersuchten Altersgruppe ab 50 Jahren) und Art des Konditionierungsprotokolls.</p> <p>Stärken der Analyse sind die große Anzahl der eingeschlossenen Patienten, die einheitliche Indikation AML/MDS, die homogene Altersgruppe (ab 50 Jahren) und die zeitliche Nähe der durchgeführten Behandlungen.</p> <p>Einschränkungen für die Sicherheit der Erkenntnisse ergeben sich aus dem retrospektiven Design einer Registeranalyse.</p> <p>Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Daten aus Deutschland und anderen europäischen Ländern stammen.</p>

1	Quelle	Mielcarek M, Storer BE, Sandmaier BM, Sorrow ML, Maloney DG, Petersdorf E, Martin PJ, Storb R. Comparable Outcomes after Nonmyeloablative Hematopoietic Cell Transplantation with Unrelated and Related Donors. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2007; 13 (12): 1499-507. <i>Peer review</i>
1a	Hersteller	Fred Hutchinson Cancer research Center, Seattle
2	Studientyp	Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Teilweise Unterstützung durch National Institute of Health Grants
5	Indikation	Hämatologische Malignome (ALL=15, AML=79 Patienten)
6	Fragestellung Zielsetzung	Vergleich der Outcomeparameter zwischen nicht- verwandtem und verwandtem Spender bei allogener Stammzelltransplantation
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Alle Patienten, welche eine non-myeloablative Stammzelltransplantation von verwandtem oder nicht-verwandtem Spender zwischen Dez. 1997 und Juni 2006 im Fred Hutchinson Cancer Research Center erhielten und einen „informed consent“ unterzeichnet hatten.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Aufgrund Studiendesign keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Gesamtzahl der Patienten: 405 - MRD = 221, davon 2 ALL und 29 AML - MUD = 184, davon 13 ALL und 50 AML
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Tabellarische Darstellung der Patientencharakteristika, keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters, Komorbiditäten und Rezidivrisiko. Unterschiede bestanden in der Durchführung der Ganzkörperbestrahlung (allein oder mit Fludarabin)
Intervention		
11	Prüfintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender
12	Vergleichsintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Retrospektive vergleichende Studie
15	Zahl der Zentren	monozentrisch
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

19	Beobachtungsdauer	MRD = 36,6 Monate (3,3-98,7) MUD = 28,1 Monate (2,6-71,8)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Retrospektive Erfassung der Zielkriterien: Non-relapse-mortality (NRM), Rezidiv, Gesamtmortalität
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	GvHD
22	Ergebnisse	Keine signifikanten Unterschiede für NRM, Gesamtmortalität und Rezidive
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Signifikant höherer Unterschied für GvHD II ^a zu Ungunsten der SZT mit nicht-verwandtem Spender
24	Fazit der Autoren	Auch nach Adjustierung der bekannten Risikofaktoren besteht kein höheres Risiko hinsichtlich NRM, Gesamtmortalität und Rezidiv. Höheres Risiko für aGvHD, bei genauerer Betrachtung jedoch nur für aGvHD Stadium II ^o
25	Abschließende Bewertung	<p>Retrospektive vergleichende Studie zum Vergleich der Behandlungsergebnisse nach allogener Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit Familien- und Fremdspender bei Patienten mit hämatologischen Malignomen, darunter auch ALL und AML. In dieser Arbeit werden verschiedene Faktoren benannt, die einen wesentlichen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatten. Nach SZT mit nicht verwandtem Spender kam es häufiger zu einem Auftreten einer Grad II a GvHD, dies galt jedoch nicht für Grade III-IV. Für die Gesamtmortalität, die Rezidivrate und die Non-relapse-mortality stellte die Art des Spenders keinen relevanten Faktor dar.</p> <p>Hauptlimitation der Studie sind die sehr geringe Patientenzahl für ALL und geringe Patientenzahl für AML sowie die Tatsache, dass die Ergebnisse nicht getrennt für die Indikationen ALL und AML dargestellt werden. Die adäquate statistische Berechnung mit Adjustierung ist positiv zu betonen.</p> <p>Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>

1	Quelle	<p>Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, Durrant S, Schwarzer A, Bardy P, Herrmann R, Dodd A. Equivalent Survival for Sibling and Unrelated Donor Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 2007; 13:601-607</p> <p><i>Peer review</i></p>
1a	Hersteller	<p>Durchführung der Studie: Haematology Department, St. Vincent's Hospital, Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry, Darlinghurst, NSW, Australia; National University of Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia; BMT Service, Westmead Hospital, Westmead, NSW, Australia; Bone Marrow Transplant Service, Department of Clinical Haematology and Medical Oncology, Royal Melbourne Hospital, Parkville, Victoria, Australia; Haematology Department, Royal Brisbane Hospital, Brisbane, Queensland, Australia; Haematology Department, Alfred Hospital, Prahran, Victoria, Australia; Haematology Department, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, South Australia; Haematology Department, Royal Perth Hospital, Perth, Western Australia</p>
2	Studientyp	Fall-Kontroll-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Keine Angaben zu potenziellen Interessenskonflikten
5	Indikation	AML
6	Fragestellung Zielsetzung	Mortalität, Nebenwirkungen und Engraftment von Patienten mit Fremdspender (Matched Unrelated Donor - MUD) SZT im Vergleich zu Geschwisterspender (Matched Sibling Donor - SIB) SZT
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Population aus australischem Transplantationsregister mit über 95% Erfassung im Zeitraum von 1992 -2002.</p> <p>Patienten 16-59 Jahre bei erster allogener Transplantation mit nicht verwandtem Spender (n=105)</p> <p>Aus dem Kollektiv von Patienten mit Geschwisterspendern (n=450) wurden 105 Kontrollen mittels hierarchischem Matching nach Krankheitsstadium bei Transplantation, Alter und Geschlecht jeweils aus der gleichen Klinik wie der Patient ausgewählt; falls mehrere Kontrollen verfügbar waren, erfolgte eine randomisierte Ziehung; Nachbeobachtung bis 31.12.2004.</p>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung. Nach Aussage der Autoren reiche die Power nur für eine Gesamt-Auswertung, aber nicht für Sub-Gruppen-Analysen
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>Gesamtzahl der Patienten: 210</p> <ul style="list-style-type: none"> - MUD: n=105 - SIB: n=105 <p>(Insgesamt hohe Erfassungsrate des Transplantationsregisters (95%); keine weiteren Details)</p> <p>Retrospektive Registerstudie, deswegen keine ITT-Analyse, keine Darstellung der Patientenströme</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Angaben liegen tabellarisch und summarisch vor. Keine Baseline-Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht und Krankheitsstadium (Matching-Variablen). Es bestehen signifikante Unterschiede in Bezug auf Transplantationsdatum, Herkunft der Stammzellen (Knochenmark oder peripheres Blut), Spender-Empfänger-CMV-Status, Konditionierungsprotokoll und GvHD-Prophylaxe, aber Kontrollmöglichkeit durch Adjustierung
Intervention		
11	Prüfintervention	Matched Unrelated Donor (MUD) SZT (HLA-A, -B, -DR)
12	Vergleichsintervention	Matched Sibling (Related) Donor (SIB) SZT
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	nein
14	Studiendesign	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit Matching
15	Zahl der Zentren	7 Zentren
16	Randomisierung	Entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Zeitraum der Transplantationsbehandlung 1992-2002; Nachbeobachtung bis 31.12.2004 Follow-Up-Zeit MUD 4,4 Jahre, SIB 6,3 Jahre
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben [Overall survival (OS)], Krankheitsfreies Überleben [Disease-free-survival (DFS)], Rezidivrate [Incidence of relapse], GvHD, Therapieassoziierte Mortalität [transplant-related mortality (TRM)], Anwachsen des Transplantats [Engraftment] (jeweils gemäß IBMTR Guidelines) Standardisierte Registerdatenerhebung
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	entfällt

22	Ergebnisse	<p><u>Fünf-Jahres Gesamtüberleben (OS)</u>: kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen (MUD 69% versus SIB 40%, $p=0.2$) mit gutem Risikoprofil (in erster Komplettremission CR1) als auch mit schlechtem Risikoprofil (24% versus 31%, $p=0.2$).</p> <p><u>Fünf-Jahres-Krankheitsfreies-Überleben (DSF)</u>: kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen (MUD 29% versus SIB 31,5%, $p=0.6$)</p> <p>Als Risikofaktoren in Bezug auf DFS stellten sich die Cytomegalie-positive Testung des Empfängers ($P=.01$) und eine Transplantation, die früher im Beobachtungszeitraum datiert war ($P=.006$), heraus.</p> <p>Engraftment war nach 100 Tagen in der SIB-Gruppe signifikant schneller ausgeprägt als in der MUD-Gruppe, die transplantationsbezogene Mortalität hingegen zeigte keine signifikanten Unterschiede.</p> <p><u>GvHD</u>: Es gab keine Unterschiede bzgl. GvHD Grad II und höher nach 100 Tagen.</p> <p><u>Rezidive</u>: Rezidive bei Patienten mit gutem Risiko fanden sich in 28% der MUD- und in 16% der SIB-Gruppe ($p=0,3$), die bei schlechtem Risikoprofil der Patienten auch nicht unterschiedlich waren (39% versus 29%, $p=0,2$).</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Feld 22, keine weiteren berichtet
24	Fazit der Autoren	Die Autoren folgern, dass basierend auf den vorliegenden Daten bei einem AML-Patienten ohne passenden Familienspender ein Fremdspender mit gutem Matching in Erwägung gezogen werden sollte. Diese Studie liefert die Begründung für eine größere prospektive Studie zur Untersuchung der Risikofaktoren der allogenen SZT bei AML. Weiterhin kann diese Arbeit eine Hilfestellung bei der Benennung der Untergruppe von AML-Patienten dienen, die am meisten von einer Fremdspender-SZT profitieren können.
25	Abschließende Bewertung	<p>Retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit Matching zum Vergleich der Behandlungsergebnisse nach allogener Transplantation von AML-Patienten mit Familien- und Fremdspender (mit gutem, vorwiegend serologischem HLA-Matching). Durch die Registeranalyse konnten keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsergebnissen bei allogener Transplantation mit Geschwisterspendern und mit nicht verwandtem Spender aufgezeigt werden.</p> <p>Stärken der Studie: Aufgrund der hohen Erfassungsrate der Registerpopulation (>95%) und Matching ist Selektionsbias als wichtigste Verzerrungsquelle unwahrscheinlich; Confounding ist durch die umfangreiche Confounder-Kontrolle mittels Matching und Adjustierung in multivariaten Rechenmodellen ebenfalls unwahrscheinlich.</p> <p>Die Limitationen der Studie liegen in dem retrospektiven Design und darin, dass zytogenetische Faktoren als Confounder nicht hinreichend kontrolliert werden können, Subgruppen-Analysen sind durch die kleine Studiengröße begrenzt.</p> <p>Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>

1	Quelle	Rieger CT, Rieger H, Kolb HJ, Peterson L, Huppmann S, Fiegl M, Ostermann H. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: Incidence in matched-related and matched-unrelated transplant settings. <i>Transplant Infectious Disease</i> 2009; 11 (3): 220-6. <i>Peer review</i>
1a	Hersteller	Klinik für Hämatonkologie, Klinikum Großhadern, München
2	Studientyp	Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Mögliche Interessenskonflikte sind nicht benannt. Übereinstimmung der Studiendurchführung mit der Deklaration von Helsinki wird dargestellt. Förderung der Studie durch ein Pharmaunternehmen
5	Indikation	AML, ALL, Multiples Myelom, CML
6	Fragestellung Zielsetzung	Einfluss des Spendertyps (Familien- versus Fremdspender) auf die Infektionsrate nach SZT
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Die Patientenpopulation wurde retrospektiv aus der Datenbank der beteiligten Klinik rekrutiert. <u>Einschlusskriterien:</u> - Alle erwachsenen Patienten, die zwischen 04/2004 und 04/2005 eine SZT mit vollem HLA-Matching an dieser Klinik erhalten haben. <u>Ausschlusskriterien:</u> - Nicht benannt
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Gesamtzahl der Patienten: 59 - MRD: 22 (davon ALL n=2, AML n=15) - MUD: 37 (davon ALL n=5, AML n=15) Medianes Alter: 46.1 (± 11.5) Jahre
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Die Patientencharakteristika sind in Bezug auf demographische Daten und die Diagnosen dokumentiert. Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich in Bezug auf den Anteil männlicher und weiblicher Patienten, die Verteilung der Diagnose, die Stammzellquelle (Knochenmark vs. periphere Blutstammzellen) sowie die verwendeten Immunsuppressiva.
Intervention		
11	Prüfintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender
12	Vergleichsintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	Retrospektive Kohortenstudie

15	Zahl der Zentren	1 Zentrum
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	2 Jahre für die Mortalität
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Auftreten einer Infektion
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Mortalität
22	Ergebnisse	<p><u>Auftreten einer Infektion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bei 57 von 59 Patienten trat mindestens eine Infektion auf (MRD: 21, MUD: 36, kein signifikanter Unterschied. Im Mittel waren 4.09 (± 2.98) Erreger beteiligt (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die häufigsten Erreger werden benannt. <p><u>Mortalität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 2 Jahre nach SZT waren 55.9% der Patienten am Leben (MRD 68.2%, MUD 48.6%, kein signifikanter Unterschied). Für Patienten mit AML wird die Mortalität getrennt ausgewiesen: insgesamt 50% nach 2 Jahren (MRD: 53.3%, MUD: 46.7%, kein signifikanter Unterschied: <p><i>Fig. 1. Mortality of allogeneic bone marrow and stem cell transplantation patients with related and unrelated donors. AML, acute myeloid leukemia.</i></p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Nicht berichtet
24	Fazit der Autoren	Die Autoren folgern, dass bei einer allogenen SZT mit einem Fremdspender mit HLA-Matching kein höheres Infektionsrisiko im Vergleich zu einer SZT mit Familienspendern auftritt.

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

25	Abschließende Bewertung	<p>Retrospektive Kohortenstudie zum Vergleich der Häufigkeit einer Infektion nach allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit Familien- und Fremdspender. Es zeigte sich, dass die Art des Spenders (Familien- vs. Fremdspender) keinen Einfluss auf die Häufigkeit einer Infektion hatte.</p> <p>Das Studiendesign weist aufgrund des nicht randomisierten Vergleiches Limitationen auf. Auch die Berichtsqualität der Studie ist eingeschränkt. Das Gesamtkollektiv bestand aus nur 59 Patienten, darunter nur wenige Patienten mit ALL und AML. Die Ergebnisse werden nicht getrennt nach Diagnose berichtet.</p> <p>Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>
-----------	--------------------------------	---

1	Quelle	Ringden O, Pavletic SZ, Anasetti C, Barrett AJ, Wang T, Wang D, Antin JH, Di BP, Bolwell BJ, Bredeson C, Cairo MS, Gale RP, Gupta V, Hahn T, Hale GA, Halter J, Jagasia M, Litzow MR, Locatelli F, Marks DI, McCarthy PL, Cowan MJ, Petersdorf EW, Russell JA, Schiller GJ, Schouten H, Spellman S, Verdonck LF, Wingard JR, Horowitz MM, Arora M. The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2009; 113 (13): 3110-8. <i>Peer review</i>
1a	Hersteller	CIBMTR
2	Studientyp	Registerstudie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III
4	Bezugsrahmen	keine Interessenkonflikte
5	Indikation	AML, ALL, CML
6	Fragestellung Zielsetzung	Ermittlung des „Transplantat gegen Leukämie Effekts“ (GvL): allogene Transplantation mit Geschwisterspendern (SIB) versus nicht verwandten Spendern (MUD)
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	n=4.099 Allogene Transplantation mit SIB (n=3158) oder MUD (n=941) zwischen 1995 und 2004, Alter > 18 Jahre, Diagnosen AML (n=1271 bzw. 340), ALL (n=483 bzw. 189) oder CML (n=1404 bzw. 412)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Retrospektive Registerstudie, deswegen keine ITT-Analyse, keine Darstellung der Patientenströme
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Beim Vergleich der Gruppen SIB und MUD bestehen aufgrund der großen Fallzahl für fast alle Merkmale signifikante Unterschiede. Bei Verteilung der Krankheitsstadien fällt für die Gruppe MUD ein höherer Anteil von Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf (14 % vs. 24 %, p<0,01). In der Untergruppe AML ist der Anteil von Patienten mit prognostisch ungünstigem Karyotyp in der MUD Gruppe höher (12 % SIB vs. 18 % MUD, p<0,001) und auch der Anteil von Patienten mit unbekanntem Karyotyp (25 % SIB vs. 35 % MUD).
Intervention		
11	Prüfintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender
12	Vergleichsintervention	Allogene SZT mit HLA-identischem Geschwisterspender
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	nein
14	Studiendesign	Retrospektive Registereauswertung

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

15	Zahl der Zentren	Die Daten kamen vom Register des CIBMTR und stammten von mehr als 500 Zentren weltweit.																																																				
16	Randomisierung	keine																																																				
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt																																																				
18	Verblindung der Behandlung	entfällt																																																				
19	Beobachtungsdauer	Transplantationen wurden zwischen 1998 und 2006 durchgeführt, letzte Aktualisierung der Daten: Oktober 2006, mediane Dauer der Nachbeobachtung: 72 (URD) bzw. 60 (SIB) Monate.																																																				
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Untersucht wurde durch Multivarianzanalyse der Einfluss der Art des Spenders und des Nachweises einer akuten oder chronischen GvHD auf die Endpunkte Rezidivrate und Wahrscheinlichkeit für leukämiefreies Überleben, jeweils getrennt für die 3 Indikationen AML, ALL und CML																																																				
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	entfällt																																																				
22	Ergebnisse	<p>Bei AML zeigte sich für MUD im Vergleich zu SIB eine signifikant erhöhte therapieinduzierte Mortalität, eine signifikant höhere Rezidivrate und eine signifikant niedrigere Rate für leukämiefreies Überleben. Bei den Diagnosen ALL und CML zeigten sich diese Differenzen nicht.</p> <p>Table 3. Multivariate analysis for relapse in patients who underwent myeloablative URD or HLA-identical sibling transplantation for AML, ALL, and CML</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Factors</th> <th>Relative risk</th> <th>95% CI</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">AML*</td> </tr> <tr> <td>URD vs sib</td> <td>1.50</td> <td>1.16-1.94</td> <td>.002</td> </tr> <tr> <td>Acute GVHD</td> <td>0.91</td> <td>0.72-1.16</td> <td>.45</td> </tr> <tr> <td>Chronic GVHD</td> <td>0.75</td> <td>0.56-0.99</td> <td>.046</td> </tr> <tr> <td colspan="4">ALL†</td> </tr> <tr> <td>URD vs sib</td> <td>0.95</td> <td>0.68-1.33</td> <td>.78</td> </tr> <tr> <td>Acute GVHD</td> <td>0.78</td> <td>0.57-1.07</td> <td>.13</td> </tr> <tr> <td>Chronic GVHD</td> <td>0.69</td> <td>0.47-1.01</td> <td>.058</td> </tr> <tr> <td colspan="4">CML‡</td> </tr> <tr> <td>URD vs sib</td> <td>0.91</td> <td>0.65-1.27</td> <td>.56</td> </tr> <tr> <td>Acute GVHD</td> <td>0.84</td> <td>0.62-1.13</td> <td>.25</td> </tr> <tr> <td>Chronic GVHD</td> <td>0.67</td> <td>0.49-0.93</td> <td>.017</td> </tr> </tbody> </table> <p>Relapse is increased in URD transplantations for AML but is similar between URD and sib for ALL and CML. The sib group was the reference group. URD indicates unrelated donor; sib, HLA-identical sibling; AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoid leukemia; CML, chronic myeloid leukemia, GVHD, graft-versus-host disease; CI, confidence interval; WBC, white blood cell; and CR1, first complete remission. *Model also adjusted for disease stage, WBC count, duration of CR1, and cytogenetics and stratified by graft type and Karnofsky score. †Model also adjusted for disease stage and stratified by graft type and Karnofsky score. ‡Model stratified by graft type, disease stage, and Karnofsky score.</p>	Factors	Relative risk	95% CI	P	AML*				URD vs sib	1.50	1.16-1.94	.002	Acute GVHD	0.91	0.72-1.16	.45	Chronic GVHD	0.75	0.56-0.99	.046	ALL†				URD vs sib	0.95	0.68-1.33	.78	Acute GVHD	0.78	0.57-1.07	.13	Chronic GVHD	0.69	0.47-1.01	.058	CML‡				URD vs sib	0.91	0.65-1.27	.56	Acute GVHD	0.84	0.62-1.13	.25	Chronic GVHD	0.67	0.49-0.93	.017
Factors	Relative risk	95% CI	P																																																			
AML*																																																						
URD vs sib	1.50	1.16-1.94	.002																																																			
Acute GVHD	0.91	0.72-1.16	.45																																																			
Chronic GVHD	0.75	0.56-0.99	.046																																																			
ALL†																																																						
URD vs sib	0.95	0.68-1.33	.78																																																			
Acute GVHD	0.78	0.57-1.07	.13																																																			
Chronic GVHD	0.69	0.47-1.01	.058																																																			
CML‡																																																						
URD vs sib	0.91	0.65-1.27	.56																																																			
Acute GVHD	0.84	0.62-1.13	.25																																																			
Chronic GVHD	0.67	0.49-0.93	.017																																																			

		<p>Table 4. Multivariate analysis for leukemia-free survival (LFS) in patients who underwent a URD or HLA-identical sibling transplantation for AML, ALL, and CML</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Factors</th> <th>Relative risk</th> <th>95% CI</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">AML*</td> </tr> <tr> <td>URD vs sib (no acute GVHD)</td> <td>2.02</td> <td>1.61-2.53</td> <td>< .001</td> </tr> <tr> <td>URD vs sib (acute GVHD present)</td> <td>1.27</td> <td>0.98-1.65</td> <td>.072</td> </tr> <tr> <td>Chronic GVHD</td> <td>1.08</td> <td>0.89-1.31</td> <td>.45</td> </tr> <tr> <td colspan="4">ALL†</td> </tr> <tr> <td>URD vs sib</td> <td>1.02</td> <td>0.82-1.29</td> <td>.84</td> </tr> <tr> <td>Acute GVHD</td> <td>1.14</td> <td>0.92-1.42</td> <td>.23</td> </tr> <tr> <td>Chronic GVHD</td> <td>1.12</td> <td>0.86-1.46</td> <td>.41</td> </tr> <tr> <td colspan="4">CML‡</td> </tr> <tr> <td>URD vs sib</td> <td>0.95</td> <td>0.80-1.14</td> <td>.59</td> </tr> <tr> <td>Acute GVHD</td> <td>1.91</td> <td>1.64-2.22</td> <td>< .001</td> </tr> <tr> <td>Chronic GVHD</td> <td>1.21</td> <td>1.01-1.47</td> <td>.043</td> </tr> </tbody> </table> <p>LFS is decreased in URD transplantations for AML without acute GVHD but is similar between URD and sib transplants for ALL and CML. RR for reference group (sib) is 1.0.</p> <p>URD indicates unrelated donor; sib, HLA-identical sibling; AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoid leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; GVHD, graft-versus-host disease; CI, confidence interval; WBC, white blood cell; and CR1, first complete remission.</p> <p>*Interaction present between donor source and aGVHD. Model also adjusted for GVHD prophylaxis, WBC count, duration of CR1, and cytogenetics and stratified by disease stage, graft type, and Karnofsky score.</p> <p>†Model also adjusted for patient's age and stratified by disease stage, graft type, and Karnofsky score.</p> <p>‡Model also adjusted for patient age and time from diagnosis to transplantation, and stratified by disease stage, graft type, and Karnofsky score.</p>	Factors	Relative risk	95% CI	P	AML*				URD vs sib (no acute GVHD)	2.02	1.61-2.53	< .001	URD vs sib (acute GVHD present)	1.27	0.98-1.65	.072	Chronic GVHD	1.08	0.89-1.31	.45	ALL†				URD vs sib	1.02	0.82-1.29	.84	Acute GVHD	1.14	0.92-1.42	.23	Chronic GVHD	1.12	0.86-1.46	.41	CML‡				URD vs sib	0.95	0.80-1.14	.59	Acute GVHD	1.91	1.64-2.22	< .001	Chronic GVHD	1.21	1.01-1.47	.043
Factors	Relative risk	95% CI	P																																																			
AML*																																																						
URD vs sib (no acute GVHD)	2.02	1.61-2.53	< .001																																																			
URD vs sib (acute GVHD present)	1.27	0.98-1.65	.072																																																			
Chronic GVHD	1.08	0.89-1.31	.45																																																			
ALL†																																																						
URD vs sib	1.02	0.82-1.29	.84																																																			
Acute GVHD	1.14	0.92-1.42	.23																																																			
Chronic GVHD	1.12	0.86-1.46	.41																																																			
CML‡																																																						
URD vs sib	0.95	0.80-1.14	.59																																																			
Acute GVHD	1.91	1.64-2.22	< .001																																																			
Chronic GVHD	1.21	1.01-1.47	.043																																																			
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe 22																																																				
24	Fazit der Autoren	Der GvL-Effekt bei allogener SZT mit nicht verwandten Spendern ist nicht ausgeprägter als bei Geschwisterspendern. Die höhere Rezidivrate bei AML in der MUD-Gruppe könnte mit der anderen Karyotypverteilung bzw. dem hohen Anteil von Patienten mit unbekanntem Karyotyp zusammenhängen. Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender ist eine gute Alternative für Patienten ohne Familienspender.																																																				
25	Abschließende Bewertung	<p>Registerstudie zum Vergleich der Behandlungsergebnisse nach allogener Transplantation von Patienten mit ALL, AML und CML mit Geschwister- und Fremdspender unter besonderer Berücksichtigung des Graft-versus-leukemia Effektes (GvL). In dieser Arbeit werden verschiedene Faktoren benannt, die einen wesentlichen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatten. In Bezug auf die Fragestellung hatten Patienten nach SZT mit einem nicht verwandten Spender (MUD) eine höhere transplantationsbedingte Mortalität und ein höheres Rezidivrisiko bei AML, jedoch nicht bei ALL.</p> <p>Stärken der Analyse sind die große Anzahl der eingeschlossenen Patienten und die zeitliche Nähe der durchgeführten Behandlungen.</p> <p>Einschränkungen für die Sicherheit der Ergebnisse ergeben sich aus dem retrospektiven Design einer Registeranalyse.</p> <p>Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>																																																				

1	Quelle	Schetelig J, Bornhauser M, Schmid C, Hertenstein B, Schwerdtfeger R, Martin H, Stelljes M, Hegenbart U, Schafer-Eckart K, Fussel M, Wiedemann B, Thiede C, Kienast J, Baurmann H, Ganser A, Kolb HJ, Ehninger G. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group. J Clin Oncol 2008; 26 (32): 5183-91. <i>Peer review</i>
1a	Hersteller	Cooperative German Transplant Study Group (9 hämatonkologische Kliniken in Deutschland)
2	Studientyp	Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Mögliche Interessenskonflikte sind benannt. Einwilligung durch die Patienten musste vorliegen
5	Indikation	AML
6	Fragestellung Zielsetzung	Einfluss des Spendertyps (Familien- versus Fremdspender) und weiterer Faktoren auf das Behandlungsergebnis der SZT bei älteren Patienten (> 50 Jahre) mit AML
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Die Patientenpopulation wurde retrospektiv aus den Datenbanken der beteiligten Kliniken der Studiengruppe rekrutiert. <u>Einschlusskriterien:</u> - AML-Diagnose gemäß WHO-Kriterien - Alter > 50 Jahre - Allogene SZT zwischen 01/1995 und 12/2004 <u>Ausschlusskriterien:</u> - Haploidentische Transplantation
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Gesamtzahl der Patienten: 368 - MRD: 168 - MMRD: 12 - MUD: 51 - Possibly MUD: 68 - Partially MUD: 45 - Poorly MUD: 24 Medianes Alter: 57 Jahre (50–73 Jahre)
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Die Patientencharakteristika sind vollständig dokumentiert. Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich signifikant nur Bezug auf den Remissionsstatus (in der MRD-Gruppe findet sich ein höherer Anteil von Patienten in CR1) und den Anteil der Patienten, die ATG erhielten (niedriger in der MRD-Gruppe als in allen anderen

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		Gruppen)
Intervention		
11	Prüfintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender (mit variierendem Matching). Dosisreduzierte und nicht dosisreduzierte Konditionierungsschemata.
12	Vergleichsintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit Familienspender. Dosisreduzierte und nicht dosisreduzierte Konditionierungsschemata.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	
14	Studiendesign	Retrospektive Kohortenstudie
15	Zahl der Zentren	9 Zentren, eine Vergleichbarkeit der Zentren erscheint gegeben
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	5 Jahre
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben (OS), Ereignisfreies Überleben (EFS)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Rezidivrate, Non-Relapse-Mortalität (NRM), Auftreten einer akuten und chronischen GVHD
22	Ergebnisse	<p><u>Überleben:</u> In der multivariaten Analyse fanden sich folgende Faktoren, die das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben signifikant beeinflussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sekundäre vs de novo AML - Hohes zytogenetisches Risiko - Stadium \neq CR1 - Zudem zeigte sich, dass Patienten, die nach 01/2000 transplantiert wurden, ein besseres Outcome zeigten. <p>Die Art des Spenders hatte keinen Einfluss auf das Überleben:</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		<p><u>Rezidiv:</u> In der multivariaten Analyse zeigten sich folgende Risikofaktoren, die die Rezidivrate beeinflussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hohes zytogenetisches Risiko - Stadium ≠ CR1 - Art der GVHD-Prophylaxe <p>Die Art des Spenders hatte keinen Einfluss auf die Rezidivrate.</p> <p><u>Non-Relapse-Mortality:</u> In der multivariaten Analyse fanden sich folgende Faktoren, die die NRM signifikant beeinflussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stadium ≠ CR1 - Zudem zeigte sich, dass Patienten, die nach 01/2000 transplantiert wurden, ein besseres Outcome zeigten. - Die Art des Spenders hatte keinen signifikanten Einfluss auf die NRM, im Trend war diese jedoch höher nach Fremdspender SZT. <p><u>GvHD:</u> Es werden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf das Auftreten einer akuten und chronischen GvHD berichtet.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Nicht berichtet
24	Fazit der Autoren	Die Autoren folgern, dass der Spendertyp (verwandt versus nicht verwandt) bei einer SZT bei älteren Patienten mit Standard- oder Hochrisiko AML kein wesentlicher prognostischer Faktor ist.
25	Abschließende Bewertung	<p>Retrospektive Kohortenstudie zum Vergleich der Behandlungsergebnisse nach allogener Transplantation von AML-Patienten mit Familien- und Fremdspender. In dieser Arbeit werden verschiedene Faktoren benannt, die einen wesentlichen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatten. Die Art des Spenders (Familien- vs. Fremdspender) zählte nicht dazu.</p> <p>Das Studiendesign weist aufgrund des nicht randomisierten Vergleiches Limitationen auf. Das Krankheitsstadium war in den Gruppen unterschiedlich, wobei die schwereren Stadien (> CR1) in der Fremdspendergruppe überrepräsentiert waren, so dass hier nicht von einem Bias zugunsten der Fremdspender-SZT auszugehen ist.</p> <p>Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>

1	Quelle	Tomblyn MB, Arora M, Baker KS, Blazar BR, Brunstein CG, Burns LJ, Defor TE, Dusenbery KE, Kaufman DS, Kersey JH, Macmillan ML, McGlave PB, Miller JS, Orchard PJ, Slungaard A, Tomblyn MR, Vercellotti GM, Verneris MR, Wagner JE, Weisdorf DJ. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome. J Clin Oncol 2009; 27 (22): 3634-41. <i>Peer review</i>
1a	Hersteller	University of Minnesota, Minneapolis, USA
2	Studientyp	Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Es wird dargestellt, dass keine Interessenskonflikte bestehen.
5	Indikation	ALL (Hochrisiko ALL, Rezidiv)
6	Fragestellung Zielsetzung	Einfluss des Spendertyps (Familien- versus Fremdspender) und weiterer Faktoren auf das Behandlungsergebnis der SZT bei Patienten mit Hochrisiko ALL bzw. Rezidiv.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Die Patientenpopulation besteht aus konsekutiv behandelten Patienten dieser Einrichtung zwischen 1980 und 2005. <u>Einschlusskriterien:</u> - Nicht genannt <u>Ausschlusskriterien:</u> - Nicht genannt
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Gesamtzahl der Patienten: 623 - MRD: 254 - Well MUD: 19 - Partially MUD: 23 - Mismatched UD: 58 - Cord blood 69 - Autolog 209 Medianes Alter: 13 Jahre (6 Monate–55 Jahre)
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Die Patientencharakteristika sind für die Gesamtgruppe vollständig dokumentiert, eine getrennte Darstellung für die einzelnen Gruppen erfolgt nicht.
Intervention		
11	Prüfintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender (mit variierendem Matching).
12	Vergleichsinterventionen	Allogene Stammzelltransplantation mit Familienspender.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Autologe Stammzelltransplantation, Nabelschnurblut (Cord blood)

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

14	Studiendesign	Retrospektive Kohortenstudie
15	Zahl der Zentren	1 Zentrum
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	5 Jahre
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben (OS), Leukämiefreies Überleben (EFS)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Rezidivrate, therapiebedingte Mortalität (TRM), Auftreten einer akuten und chronischen GvHD

22	Ergebnisse	<p><u>Gesamtüberleben:</u> In der multivariaten Analyse fanden sich folgende Faktoren, die das OS signifikant negativ beeinflussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (schlechtere Ergebnisse bei Pat. > 18 Jahre) - Geschlecht (weiblich) - Spendertyp (mismatched UD) - Stadium ≠ CR1 - CMV-Status (positiv) - Leukozytenzahl bei Diagnose ($\geq 30 \times 10^9/l$) <p><u>Leukämiefreies Überleben:</u> In der multivariaten Analyse fanden sich folgende Faktoren, die das LFS signifikant negativ beeinflussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (schlechtere Ergebnisse bei Pat. > 18 Jahre) - Geschlecht (weiblich) - Stadium ≠ CR1 - CMV-Status (positiv) - Leukozytenzahl bei Diagnose ($\geq 30 \times 10^9/l$) <p><u>Therapiebedingte Mortalität:</u> In der multivariaten Analyse fanden sich folgende Faktoren, die die TRM signifikant negativ beeinflussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (schlechtere Ergebnisse bei Pat. > 18 Jahre) - Geschlecht (weiblich) - Spendertyp (autolog, mismatched UD) - Stadium CR3+ - CMV-Status (positiv) - Grad II-IV akute GvHD <p><u>Rezidiv:</u> In der multivariaten Analyse fanden sich folgende Faktoren, die das Auftreten eines Rezidives begünstigten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (weiblich) - Spendertyp (autolog) - Stadium ≠ CR1 - T-Zelllinie - Grad II-IV aGvHD <p>Diese Ergebnisse werden auch für eine Subgruppe der von 1990-2005 in CR1/CR2 transplantierten Patienten berichtet.</p> <p><u>GvHD:</u> In der multivariaten Analyse fanden sich folgende Faktoren, die das Auftreten einer GvHD begünstigten (nur Subgruppe 1990-2005 CR1/CR2):</p> <p><u>Akute GvHD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (schlechtere Ergebnisse bei Pat. 18-39 Jahre) - Spendertyp (partially MUD, mismatched UD, Cord blood) <p><u>Chronische GvHD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (schlechtere Ergebnisse bei Pat. > 18 Jahre) - Spendertyp (mismatched UD) - Leukozytenzahl bei Diagnose ($\geq 30 \times 10^9/l$)
----	------------	--

23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Nicht berichtet
24	Fazit der Autoren	Die Autoren folgern, dass die allogene, nicht aber die autologe SZT bei der ALL zu einem andauernden leukämiefreien Überleben führt. Es sei zu betonen, dass die SZT mit Nabelschnurblut zu vergleichbaren Behandlungsergebnissen wie die SZT mit Familien- oder gut gematchtem Fremdspender führe. Die SZT in früher Remission könne den potenten antileukämischen Effekt des Allografts am besten ausschöpfen.
25	Abschließende Bewertung	<p>Retrospektive Kohortenstudie zum Vergleich der Behandlungsergebnisse nach allogener Transplantation von ALL-Patienten mit Familien- und Fremdspender (mit verschiedenem Matching und Nabelschnurblut) sowie nach autologer SZT. In dieser Arbeit werden verschiedene Faktoren benannt, die einen wesentlichen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatten. Ein schlechtes HLA-Matching hatte dabei einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben, die behandlungsbedingte Sterblichkeit und das Auftreten einer Grad II-IV akuten GvHD sowie einer chronischen GvHD. Die autologe SZT zeigte in Bezug auf das Gesamtüberleben und das leukämiefrei Überleben ebenfalls schlechtere Ergebnisse.</p> <p>Das Studiendesign weist aufgrund des nicht randomisierten Vergleiches Limitationen auf. Ob die Patientengruppen vergleichbar waren, geht aus der Publikation nicht sicher hervor.</p> <p>Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>

1	Quelle	<p>Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant JP, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn JY, Bourhis JH, Chir Z, Raffoux C, Socie G, Golmard JL, Jouet JP. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched un-related donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. <i>J Clin Oncol</i> 2006; 24 (36): 5695-702.</p> <p><i>Peer review</i></p>
1a	Hersteller	<p>From Lille; Agence de la biomedecine, St Denis; Creteil; Bordeaux; Angers; Nantes; Institute Gustave Roussy, Villejuif; Hospital St Louis, Paris; Hopital Pitie-Salpetriere, Paris; Hopital Edouard Herriot, Lyon; Hopital Necker, Paris; Nice; Besancon; Societe Francaise de Greffe De Moelle et Therapie Cellulaire, St Denis; register France Greffe de Moelle, St Denis; Unite de biostatistique, Universite de Jussieu, Paris, France.</p>
2	Studientyp	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
4	Bezugsrahmen	Es wird dargestellt, dass keine potenziellen Interessenskonflikte bestehen.
5	Indikation	Akute Leukämien (ALL, AML), MDS, CML
6	Fragestellung Zielsetzung	Einfluss des Spendertyps (Geschwister- versus Fremdspender) und weiterer Faktoren auf das Behandlungsergebnis der SZT bei Patienten mit hämatologischen Malignomen.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Die Patientenpopulation besteht aus prospektiv rekrutierten konsekutiv behandelten Patienten der genannten Einrichtungen zwischen 03/2000 – 01/2003.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter < 55 Jahre - ALL oder AML in CR1 oder CR2 - CML in chronischer oder akzellerierter Phase - MDS (KM-Blastenanteil ≤ 10%) - Nur Knochenmark als Stammzellquelle (keine peripheren Blutstammzellen) <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - T-Zelldepletion - ATG im Konditionierungsprotokoll
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>Gesamtzahl der Patienten: 236</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRD: 181 (davon n=141 mit ALL/AML) - MUD: 55 (davon n=34 mit ALL/AML) <p>Medianes Alter: 36.7 Jahre</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Die Patientencharakteristika werden nach Behandlungsgruppen getrennt dargestellt. Sie unterschieden sich hinsichtlich folgender Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter: (in der MUD-Gruppe jünger) - Geschlecht (mehr Männer in der MUD-Gruppe) - Geringerer Anteil von ALL/AML-Patienten in der MUD-Gruppe - Niedrigerer Anteil von Patienten in CR in der MUD-Gruppe - Längeres Intervall zwischen Diagnose und SZT in der MUD-Gruppe
Intervention		
11	Prüfintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender (10/10 Matching).
12	Vergleichsintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Prospektive, kontrollierte Studie (CCT)
15	Zahl der Zentren	12 Zentren
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Medianes Follow-UP: 34.6 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben (OS), ereignisfreies Überleben (EFS), therapiebedingte Mortalität (TRM), Rezidivrate, GvHD (akut)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	entfällt
22	Ergebnisse	<p>In der Multivarianzanalyse wurden folgende unabhängige Prognosefaktoren für den Endpunkt Gesamtüberleben ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMV-Serologie des Empfängers Negative HR=1 Positiv HR=1,75 (95%KI 1,13-2,70), p=0,02 • Alter des Patienten < 37 Jahre HR=1 ≥ 37 Jahre HR = 1,56 (95%-KI 1,01-2,42), p=0,45 • Entwicklung einer aGvHD Grad II-IV vor GvHD-Diagnose HR=1 nach GvHD-Diagnose HR=1,73 (95%-KI 1,10-2,71), p=0,017 <p>Die Art des Spenders (verwandt oder nicht verwandt) hatte weder einen Einfluss auf den Endpunkt Gesamtüberleben, noch auf die Endpunkte therapiebedingte Sterblichkeit, Rezidivrate, ereignisfreies Überleben oder Entwicklung einer akuten GvHD.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Feld 22, keine weiteren berichtet
24	Fazit der Autoren	Die Autoren folgern, dass die Ergebnisse der SZT mit MUD (mit 10/10 Matching) bei hämatologischen Malignomen mit einem Standard-Risiko denen der SZT mit HLA-identischen Geschwisterspendern entsprechen.

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

25	Abschließende Bewertung	<p>Prospektive, kontrollierte Studie zum Vergleich der Behandlungsergebnisse nach allogener Transplantation von Patienten mit ALL/AML, MDS und CML mit HLA-identischem Familien- und Fremdspender (mit 10/10 Matching). Der Spendertyp (verwandt oder nicht verwandt) hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.</p> <p>Das Studiendesign weist aufgrund des nicht randomisierten Vergleiches Limitationen auf, hervorzuheben ist jedoch der prospektive, kontrollierte Ansatz. Einschränkungen ergeben sich, da nur 193 der 236 ausgewerteten Patienten an einer akuten Leukämie (einschließlich MDS) erkrankt waren, während 43 Patienten eine CML aufwiesen. Die prognostisch relevanten Merkmale waren nicht gleich verteilt, insbesondere waren die Patienten mit nicht verwandtem Spender signifikant jünger.</p> <p>Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>
-----------	--------------------------------	---

b) Kurzauswertung

Autor	Kurzauswertung
<p>Anasetti C, Perkins J, Nieder ML, Field T. Are matched unrelated donor transplants justified for AML in CR1? Best Practice and Research in Clinical Haematology 2006; 19 (2): 321-8.</p>	<p>Übersichtsarbeit</p> <p>Die Autoren stellen die Daten selektiver Studien zur allogenen Transplantation bei AML in 1. CR dar.</p> <p>Ergebnisse: Sie empfehlen, alle Hochrisiko-AML-Patienten in 1. CR möglichst bald allogenen zu transplantieren und bei fehlendem Familienspendern einen nicht verwandten Spender auszuwählen. Nach den SWOG/ECOG-Kriterien handelt es sich um AML-Patienten mit folgenden zytogenetischen Befunden: „<i>del(5q)-5, t(6;9), del(7q)-7, t(9;22), inv(3q), 9q, 11q, 17p, 20q, 21q, and complex karyotype with at least 3 unrelated abnormalities</i>“ im Alter von bis zu 58 Jahren. Bei diesen Patienten seien die Ergebnisse bei HLA-identischen Geschwisterspendern und nicht verwandten Spendern vergleichbar. Der Überlebensnachteil im Vergleich zu Patienten mit intermediärer Prognose könne durch allogene SZT nahezu ausgeglichen werden (5 Jahresüberlebensrate 28 % bei Hochrisiko-AML versus 30 % bei AML mit intermediärem Risiko). Zur Konditionierung wird Busulfan mit Dosisanpassung nach Spiegelbestimmung empfohlen.</p> <p>Primärliteratur u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Yanada M, Matsuo K, Emi N & Naoe T. <i>Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. Cancer 2005; 103: 1652–1658.</i> - Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA et al. <i>Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. Blood 2000; 96: 4075–4083.</i> - Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH et al. <i>The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. British Journal of Haematology 2002; 118: 385–400.</i> <p>Bewertung: Aus dieser Publikation lassen sich Hinweise auf weitere Arbeiten finden, im Übrigen Übersichtsarbeit ohne eigene, neue Daten.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation from unrelated donors for treatment of patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. <i>Best Pract Res Clin Haematol</i> 2007; 20 (1): 67-75.</p>	<p>Übersichtsarbeit</p> <p>Autoren diskutieren geeignete Auswahl von Patienten, Spendern und Konditionierungsprotokollen bei allogener SZT wegen AML auf Grundlage selektiv dargestellter Studiendaten.</p> <p>Ergebnisse: Sie empfehlen, Patienten mit Hochrisiko-AML in 1. CR allogenen zu transplantieren, bei fehlendem geeigneten Familienspender mit einem nicht verwandten Spender. Sie empfehlen bei der Einstufung „Hochrisiko“ außer der Zytogenetik noch NPM1- und FLT/ITD-Mutationen und erhöhter Blastenanteil im Knochenmark an Tag 15 der Induktionschemotherapie zu berücksichtigen.</p> <p>Primärliteratur u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Yanada M, Matsuo K, Emi N et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. <i>Cancer</i> 2005; 103: 1652-1658. - Sierra J, Storer B, Hansen JA et al. Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 2000; 26: 397-404. - Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by lowdose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2006; 24: 444-453. - Lazarus HM, Perez WS, Klein JP et al. Autotransplantation versus HLA-matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukaemia: A retrospective analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. <i>British Journal of Haematology</i> 2006; 132: 755-769. - Ringden O, Labopin M, Gluckman E et al. Donor search or autografting in patients with acute leukaemia who lack an HLA-identical sibling? A matched-pair analysis. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 1997; 19: 963-968. <p>Krauter J, Heil G, Hoelzer D et al. Role of Consolidation Therapy in the Treatment of Patients up to 60 Years with High Risk AML. <i>Blood</i> 2005; 106: 172 (abstract).</p> <p>Bewertung: Übersichtsarbeit mit sehr umfassender Recherche zum Stellenwert der Fremdspendertransplantation bei AML in 1. CR und übersichtlicher Gliederung und Darstellung der Daten. Übersichtsarbeit ohne eigene, neue Daten.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Bachanova V, Weisdorf D. Unrelated donor allogeneic transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: A review. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2008; 41 (5): 455-64.</p>	<p>Übersichtsarbeit</p> <p>Es werden Daten selektiver Studien zur ALL-Therapie dargestellt, darunter auch einige die sich mit dem Stellenwert von allogener Transplantation mit nicht verwandtem Spender befassen.</p> <p>Ergebnisse: Im Vergleich zur autologen SZT ergebe sich für allo SZT mit nicht verwandtem Spender in CR1 kein Vorteil, während die Daten nach allo SZT in CR2 günstiger seien. Auch im Vergleich zur allo SZT mit HLA-identischem Geschwisterspender zeigten sich nach allo SZT in 1. CR mit nicht verwandtem Spender vergleichbare Langzeitüberlebensraten, während in 2. CR allo SZT mit HLA-identischem Geschwisterspender überlegen sei. Insgesamt empfehlen die Autoren allo SCT mit nicht verwandtem Spender weiter in klinischen Studien zu evaluieren.</p> <p>Primärliteratur u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Weisdorf D, Bishop M, Dharan B, Bolwell B, Cahn JY, Cairo M et al. Autologous versus allogeneic unrelated donor transplantation for acute lymphoblastic leukemia: comparative toxicity and outcomes. Biol Blood Marrow Transplant</i> 2002; 8: 213–220. - <i>Center of International Blood and Marrow Transplant Research 2006. Newsletter 2006; 12: 8 (www.cibmtr.org)</i> - <i>Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, King R, Dekker AW, Lowenberg B et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. Blood</i> 2001; 97: 1572–1577. <p>Bewertung: Aus dieser Publikation lassen sich Hinweise auf weitere Arbeiten finden, im Übrigen Übersichtsarbeit ohne eigene, neue Daten.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Blau IW, Schmidt-Hieber M, Basara N, Hopfenmüller W, Bischoff M, Günzelmann S, Kirsten D, Schmetzer B, Roemer E, Kiehl MG, Thiel E, Fauser AA. Long-term follow-up of peripheral blood stem cell transplantation from mismatched related and unrelated donors. Clin Transplant 2007; 21 (1): 110-6.</p>	<p>Prospektive Studie</p> <p>Prospektive Phase-II-Studie, in der 18 Patienten mit diversen hämatologischen Malignomen (davon 10 mit ALL/AML eine SZT von MUD (n=2) und MMRD (n=16) erhielten (Spende von peripheren Blutstammzellen – PBSC).</p> <p>Ergebnisse: Das Engraftment wird als stabil beschrieben, die Rate der akuten GvHD mit 40% und die Rezidivrate mit 24%. Die geringe Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 17% wird durch die hohe therapieassoziierte Mortalität von 59% begründet. Die Autoren folgern, dass die allogene PBSC-Transplantation von „alternativen“ Spendern mit einer nicht zufriedenstellend hohen TRM-Rate einhergeht.</p> <p>Bewertung: Aus der vorliegenden Arbeit ergeben sich für die Bewertung der vorliegenden Methode und Indikation keine wesentlichen Hinweise, da nur 2 von 18 Patienten eine SZT mit nicht verwandtem Spender erhielten. Ob sich unter diesen ein Patient mit ALL/AML befand, wird nicht deutlich.</p>
<p>Chalandon Y, Tiercy J-M, Schanz U, Gungor T, Seger R, Halter J, Helg C, Chapuis B, Gratwohl A, Tichelli A, Nicoloso Faveri G de, Roosnek E, Passweg JR. Impact of high-resolution matching in allogeneic unrelated donor stem cell transplantation in Switzerland. Bone Marrow Transplant 2006; 37 (10): 909-16.</p>	<p>Registeranalyse</p> <p>Untersucht wird an 214 Empfängern von Stammzelltransplantaten nicht verwandter Spender mit verschiedensten Diagnosen (42 % AML und ALL) die Bedeutung der Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen Spender und Patient bei hochauflösender Typisierung.</p> <p>Ergebnisse: Günstige Überlebensraten bei niedriger transplantationsassoziierte Mortalität wiesen nur Patienten mit vollständiger HLA-Übereinstimmung oder maximal einem Mismatch außer HLA-C auf.</p> <p>Bewertung: Die besondere Bedeutung von HLA-C für die Überlebensrate wird in der Literatur nicht einheitlich beschrieben, ansonsten bestätigt die Registeranalyse andere Untersuchungsergebnisse.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Goldstone AH. Transplants in Adult ALL--? Allo for everyone. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 15 (1 Suppl): 7-10.</p>	<p>Übersichtsarbeit</p> <p>U. a. befasst sich der Autor auch mit dem Stellenwert der allogenen SZT bei nicht verwandtem Spender zur Behandlung der ALL: Dazu stellt er die Daten der MRC/ECOG-Studie vor, in die 67 Patienten eingeschlossen worden waren, die mit allogener SZT bei nicht verwandtem Spender behandelt worden waren.</p> <p>Bewertung: Entscheidende Botschaft ist die Altersabhängigkeit der Behandlungsergebnisse. Die 5-Jahresraten für Gesamtüberleben bzw. rezidivfreies Überleben betragen in der Gruppe unter 35 Jahren (n=42) 58 % bzw. 78 % und in der Altersgruppe ab 35 Jahren (n=25) 28 % bzw. 61 % (p nicht signifikant).</p> <p>Bewertung: Diese Daten scheinen sonst nicht publiziert worden zu sein, da ein entsprechender Literaturverweis fehlt. Allerdings erscheinen diese Daten nicht plausibel, da die RFS-Raten über denen von OS zum gleichen Zeitpunkt liegen. Zudem sind die gefundenen Differenzen nicht signifikant.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Gupta V. Alternative donor transplants for high-risk acute myeloid leukemia. <i>Curr Opin Hematol</i> 2008; 15 (2): 115-20.</p>	<p>Übersichtsarbeit</p> <p>Der Autor befasst sich mit allogener Transplantation mit alternativen Spendern (nicht verwandte Spender, haploidentischer Spender und Nabelschnurblut) bei Patienten mit AML. Behandlungsergebnisse werden nur sehr eingeschränkt dargestellt.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren folgern, dass die Verwendung alternativer Spender bei Patienten mit AML in CR1 in weiteren prospektiven Studien untersucht werden sollte.</p> <p>Publikationen u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? Blood</i> 2007; 109:3658–3666. - <i>Tallman MS, Dewald GW, Gandham S, et al. Impact of cytogenetics on outcome of matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first or second complete remission. Blood</i> 2007; 110:409–417. - <i>Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. J Clin Oncol</i> 2006; 24:5695–5702. - <i>Ringden O, Remberger M, Runde V, et al. Peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors: a comparison with marrow transplantation. Blood</i> 1999; 94:455–464. <p>Bewertung: Aus dieser Publikation lassen sich Hinweise auf weitere Arbeiten finden, Im Übrigen Übersichtsarbeit ohne eigene neue Daten.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Hahn T, Wall D, Camitta B, Davies S, Dillon H, Gaynon P, Larson RA, Parsons S, Seidenfeld J, Weisdorf D, McCarthy PL Jr. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2006 Jan;12(1):1-30.</p>	<p>Systematischer Review</p> <p>In diesem von der amerikanischen Fachgesellschaft <i>American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)</i> initiierten systematischen Review mit nachvollziehbarer Darstellung der Methodik wird die Evidenz zu verschiedenen Fragestellungen bei der Stammzelltransplantation bei Erwachsenen mit ALL dargestellt und darauf basierend Empfehlungen abgegeben. Zur Fragestellung der Transplantation MRD vs. MUD ergeht folgende Empfehlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unter Berufung auf eine Studie (<i>Kiehl et al. 2004</i>) wird dargestellt, dass sich vergleichbare Ergebnisse nach SZT mit verwandtem und nicht verwandtem Spender fanden [Highest Level of Evidence 2+, Treatment Recommendation D]. („Equivalent outcomes between related and unrelated allogeneic SCT in one study“). <p>Primärliteratur u.a.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Arnold R, Massenkeil G, Bornhäuser M, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation in adults with high-risk ALL may be effective in early but not in advanced disease. Leukemia. 2002;16:2423-2428.</i> - <i>Cahn JY, Labopin M, Schattenberg A, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in patients over the age of 40 years. Acute Leukemia Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). Leukemia. 1997;11:416-419.</i> - <i>Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. Blood. 2001;97:1572-1577</i> - <i>Doney K, Häggglund H, Leisenring W, et al. Predictive factors for outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2003;9:472-481.</i> - <i>Esprou H, Boiron JM, Cayuela JM, et al. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results from the French Bone Marrow Transplantation Society. Bone Marrow Transplant. 2003;31:909-918.</i> - <i>Gaderet L, Labopin M, Gorin NC, et al. Patients with acute lymphoblastic leukemia allografted with a matched unrelated donor may have a lower survival with a peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow. Bone Marrow Transplant. 2003;31:23-29.</i>

Autor	Kurzauswertung
	<ul style="list-style-type: none"> - Iida H, Sao H, Kitaori K, et al. Twenty years' experience in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. <i>Int J Hematol.</i> 2004;79:79-84. - Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. <i>J Clin Oncol.</i> 2004;22:2816-2825. - Lee S, Kim DW, Kim YJ, et al. Influence of karyotype on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for adults with precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia in first or second remission. <i>Br J Haematol.</i> 2002;117:109-118. - Martino R, Giralt S, Caballero MD, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study. <i>Haematologica.</i> 2003;88:555-560. - Sierra J, Radich J, Hansen JA, et al. Marrow transplants from unrelated donors for treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood.</i> 1997;90:1410-1414. - Stirewalt DL, Guthrie KA, Beppu L, et al. Predictors of relapse and overall survival in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2003;9:206-212. - Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring U, et al. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph_ALL). <i>Leukemia.</i> 2002;16: 2358-2365. <p>Bewertung: In dieser systematischen Übersichtsarbeit werden für die Bewertung der vorliegenden Methode und Indikation Empfehlungen abgegeben.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Hauzenberger D, Schaffer M, Ringdén O, Hassan Z, Omazic B, Mattsson J, Wikström A-C, Remberger M. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in patients transplanted with matched unrelated donors vs allele-mismatched donors: A single centre study. <i>Tissue Antigens</i> 2008; 72 (6): 549-58.</p>	<p>Monozentrische Registeranalyse</p> <p>Anhand des Transplantationsregisters der Universitätsklinik Stockholm wurde der Einfluss des Ausmaßes der HLA-Übereinstimmung bei allogener SZT mit nicht verwandtem Spender auf das Transplantationsergebnis untersucht. Verglichen wurden die Behandlungsergebnisse von 49 Patienten mit einem Mismatch auf HLA-A, B, DRB1 mit 98 Patienten, die für diese 6 Allele identisch mit ihren Spendern waren. Die identischen Spender wurden nach einem „matching“-Verfahren zugeordnet, so dass sie vergleichbare prognostische Merkmale aufwiesen.</p> <p>Ergebnisse: Die 5-Jahresüberlebensraten beider Kollektive zeigten keine signifikante Differenz. Wenn die Patienten mit HLA-DRB1-Mismatch getrennt ausgewertet wurden (n=21) ergab sich für diese eine signifikant höhere 5-Jahres Überlebensrate (81%) sowohl im Vergleich zu Patienten mit HLA-Klasse 1-Mismatch (n=28, 54%) als auch im Vergleich zu Patienten mit identischen Spendern (n=98, 49%).</p> <p>Bewertung: Dieses Ergebnis bestätigt in Übereinstimmung mit anderen Analysen größerer Register, dass ein solitäres HLA-Mismatch bei allogener SZT mit nicht verwandtem Spender akzeptiert werden kann, da die Ergebnisse nicht in jedem Fall schlechter sind als bei vollständig identischen Spendern.</p>
<p>Ho VT, Kim HT, Liney D, Milford E, Gribben J, Cutler C, Lee SJ, Antin JH, Soiffer RJ, Alyea EP. HLA-C mismatch is associated with inferior survival after unrelated donor non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2006; 37 (9): 845-50.</p>	<p>Monozentrische Registeranalyse</p> <p>Anhand des Transplantationsregisters der Universitätsklinik Boston (Dana Farber Krebsinstitut) wurde der Einfluss des Ausmaßes der HLA-Übereinstimmung bei allogener SZT mit nicht verwandtem Spender auf das Transplantationsergebnis untersucht. Verglichen wurden die Behandlungsergebnisse von 33 Patienten mit einem Mismatch auf HLA-C (allein n=24, in Kombination mit anderen Mismatch n=9) mit 78 Patienten, die für HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 identisch mit ihren Spendern waren. Alle Patienten erhielten eine dosisreduzierte Konditionierung mit Busulfan und Fludarabin.</p> <p>Ergebnisse: Die 2-Jahresüberlebensraten der Patienten mit HLA-C-Mismatch waren signifikant ungünstiger (51 % versus 30 %, p=0,008).</p> <p>Bewertung: Diese Daten bestätigen die Empfehlung der EBMT, bei der Auswahl von nicht verwandten Spendern auch den HLA-C-Lokus zu berücksichtigen. Die Daten in der Literatur zum Stellenwert eines HLA-C-Mismatch sind nicht einheitlich.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Huang X-J, Xu L-P, Liu K-Y, Liu D-H, Wang Y, Chen H, Chen Y-H, Han W, Wang J-Z, Chen Y, Zhang X-H, Shi H-X, Wang F-R, Tang F-F. Partially matched related donor transplantation can achieve outcomes comparable with unrelated donor transplantation for patients with hematologic malignancies. Clin Cancer Res 2009; 15 (14): 4777-83.</p>	<p>Registeranalyse</p> <p>Anhand des Transplantationsregisters der Universitätsklinik Peking (nicht eindeutig ob nur eigene Patienten oder auch solche aus anderen chinesischen Zentren erfasst wurden) wurden Ergebnisse nach allogener Stammzelltransplantation verglichen</p> <ul style="list-style-type: none"> - von Patienten mit nicht verwandtem Spender und mindestens 5 von 6 identischen Allelen für HLA-A, -B und -DRB1 (n=78) und - von Patienten bei denen ein so gut passender nicht verwandter Spender nicht gefunden werden konnte und die deshalb das Transplantat eines Familienspenders mit 1 bis 3 Mismatch für HLA-A, -B und -DRB1 (n=219) erhielten. <p>Bei allen Patienten bestand als Grunderkrankung eine hämatologische Neoplasie, bei ca. 60 % eine akute Leukämie. Alle Patienten erhielten eine myeloablative Chemokonditionierung plus ATG (ohne T-Zell-Depletion).</p> <p>Ergebnisse: Die Überlebensraten waren identisch, so dass die Autoren schlussfolgern, dass bei fehlendem geeigneten nicht verwandten Spender auf Familienspender mit einem Mismatch von bis zu 3 von 6 Allelen zurückgegriffen werden kann.</p> <p>Bewertung: Die Aussagekraft ist limitiert aufgrund einer eingeschränkten Patientenzahl und der fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.</p>
<p>Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, Kato S, Kawa K, Kojima S, Morishima Y, Morishita Y, Nakahata T, Okamura J, Okamoto S, Shiobara S, Tanimoto M, Tsuchida M, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Hamajima N, Kodera Y. Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. Int J Hematol 2006; 83 (2): 164-78.</p>	<p>Registeranalyse</p> <p>Anhand des japanischen Transplantationsregisters wurden die Behandlungsergebnisse von 14.225 Patienten im Alter über 16 Jahren ausgewertet, davon hatten 3.133 Patienten das Transplantat eines nicht verwandten Spenders erhalten. Für jede der häufigeren Diagnosen, darunter auch AML und ALL wurden krankheitsspezifische Auswertungen dargestellt, u. a. aufgeschlüsselt nach Altersgruppen und Krankheitsstadium.</p> <p>Ergebnisse: Für AML wird auf eine signifikante Differenz in der Überlebenszeit zwischen allogener Knochenmarktransplantation mit verwandtem (nach 5 Jahren 52 %) und nicht verwandtem Spender (42 %) hingewiesen, während die Überlebensraten bei ALL vergleichbar waren.</p> <p>Bewertung: Für die Bewertung der vorliegenden Methode und Indikation ergeben sich aus dieser Arbeit keine wesentlichen Hinweise, da der Schwerpunkt der Analyse nicht darin bestand, den Stellenwert von allogener SZT bei nicht verwandtem Spender zu untersuchen.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Jansen J, Hanks SG, Akard LP, Morgan JA, Nolan PL, Dugan MJ, Reeves MI, Thompson JM. Slow platelet recovery after PBPC transplantation from unrelated donors. Bone Marrow Transplant 2009; 43 (6): 499-505.</p>	<p>Retrospektive Analyse</p> <p>In diese Analyse wurden Daten von 88 Patienten (55 mit verwandtem und 33 mit nicht verwandtem Spender) in der Institution der Autoren (Klinik in Indiana/USA) eingeschlossen, die zwischen 2002 und 2007 eine Behandlung mit allogener peripherer Stammzelltransplantation erhalten hatten, die einen vollständigen oder partiellen Chimärismus gemessen mit VNTR (variable number tandem repeats) nach Transplantation erreicht hatten, bei denen die CD34-Zelldosis des Transplantats bekannt war und bei denen der CFU-GM Assay durchgeführt worden war.</p> <p>Ergebnisse: Ziel der Arbeit ist die Erlangung von Erkenntnissen zur Qualitätssicherung von peripheren Blutstammzellpräparaten. So wird anhand der Daten zum Engraftment ermittelt, welche Mindestzahlen für CD34 und CFU-GM im Transplantat enthalten sein sollten. Außerdem wurde gezeigt, dass bei längerer Lagerung der Transplantate ohne Verdünnung ein erheblicher Stammzellverlust eintritt.</p> <p>Bewertung: Diese Angaben sind für Zwecke der Qualitätssicherung sehr nützlich, betreffen aber nicht die engere Fragestellung dieser Auswertung.</p>
<p>Karanes C, Nelson GO, Chitphakdithai P, Agura E, Ballen KK, Bolan CD, Porter DL, Uberti JP, King RJ, Confer DL. Twenty Years of Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Recipients Facilitated by the National Marrow Donor Program. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14 (9 SUPPL.): 8-15.</p>	<p>Registeranalyse</p> <p>Anlässlich des 20-jährigen Bestehens des NMDP (National Marrow Donor Programm) in den USA wird eine umfassende Analyse der an insgesamt 11.418 Patienten erhobenen Daten zur Behandlung mit allogener Transplantation bei nicht verwandtem Spender dargestellt. Schwerpunkt der Analyse ist die Entwicklung der Behandlungsergebnisse über die Zeit. Zu diesem Zweck werden von 1988 bis 2006 transplantierten Patienten 4 Kohorten (1988 bis 1995, 1996 bis 1998, 1999 bis 2002 und 2003 bis 2006) zugeordnet.</p> <p>Ergebnisse: Die 2-Jahresüberlebensrate bei AML hat sich von 21% auf 37 % verbessert ($p < 0,0001$) und bei ALL von 23 % auf 41 % ($p < 0,0001$). Wesentlich für die Verbesserung der Behandlungsergebnisse war eine Reduktion der TRM (behandlungsbedingte Sterblichkeit). Die Autoren weisen darauf hin, dass Unterschiede der eingeschlossenen Patientenkollektive die Unterschiede in den Behandlungsergebnissen erklären könnten. Sie halten aber therapeutische Fortschritte für maßgeblich, da sich der Anteil älterer Patienten erhöht hat und unverändert mehr als die Hälfte der Patienten in einem intermediären oder fortgeschrittenen Krankheitsstadium transplantiert wurden.</p> <p>Bewertung: Die Ergebnisse sprechen für eine Fortentwicklung der Methode, lassen aber keinen Vergleich mit anderen Therapieoptionen zu.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Kawase T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, Kato S, Sasazuki T, Kodera Y, Morishima Y. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: Implications for the molecular mechanism. Blood 2009; 113 (12): 2851-8.</p>	<p>Registeranalyse</p> <p>In dieser Analyse des japanischen Transplantationsregisters wurden die Daten von 4.643 Patienten ausgewertet, die wegen einer hämatologischen Neoplasie allogenen mit einem nicht verwandten Spender transplantiert worden waren. Untersucht wurde der Einfluss verschiedener HLA-Differenzen auf das Rezidivrisiko. Dabei wurde auch DPB1 berücksichtigt.</p> <p>Ergebnisse: Die Analyse ergab, dass bei Vorliegen eines HLA-C- oder –DPB1-Mismatch die Rezidivrate signifikant niedriger war als bei identischen Allelen. Durch molekulargenetische Analyse wurde weiter aufgeschlüsselt, welche Aminosäuredifferenzen zur Rezidivsenkung beitrugen. Die Hoffnung der Autoren ist, durch diese Analysen Konstellationen zu finden, in denen der GvL-Effekt ohne erhöhtes GvHD-Risiko verstärkt werden kann. Ob sich diese Erkenntnisse klinisch nutzen lassen, muss durch klinische Studien evaluiert werden. Dabei muss auch untersucht werden, wie wahrscheinlich es ist, einen Spender mit der gewünschten Aminosäuredifferenz zu finden. Außerdem müsste die HLA-Typisierung künftig auf HLA-DPB1 erweitert werden, was aktuell in der Routine nicht notwendig ist.</p> <p>Bewertung: Es handelt sich um relevante Erkenntnisse der molekulargenetischen Forschung zum HLA-System, deren praktische Konsequenzen aktuell noch nicht absehbar sind.</p>
<p>Krauter J, Wagner K, Schafer I, Marschalek R, Meyer C, Heil G, Schaich M, Ehninger G, Niederwieser D, Krahl R, Buchner T, Sauerland C, Schlegelberger B, Dohner K, Dohner H, Schlenk RF, Ganser A. Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. J Clin Oncol 2009; 27 (18): 3000-6.</p>	<p>Retrospektive Analyse prospektiv erhobener Studiendaten</p> <p>Aus dem patientenbezogenen Datenbestand 8 multizentrischer deutscher AML-Studien wurden Daten von 180 erwachsenen Patienten extrahiert, die nicht älter als 60 Jahre waren, bei denen zytogenetisch eine Aberration am Chromosom 11 Band q23 nachweisbar war und zu deren klinischem Verlauf Daten verfügbar waren. Untersucht wurde der Stellenwert der allogenen SZT bei der Therapie dieser Patienten.</p> <p>Ergebnisse: Für das Gesamtkollektiv zeigte sich in der Multivarianzanalyse kein signifikanter Überlebensvorteil durch eine allogene SZT. Lediglich für die Untergruppe der Patienten, die keine t(6;11)-Translokation aufwies und eine allogene SZT in 1. CR erhielten, ließ sich in der Multivarianzanalyse ein Vorteil für den Endpunkt RFS (rezidivfreies Überleben), offensichtlich aber nicht für den Endpunkt Gesamtüberleben nachweisen. Es wird mitgeteilt, dass die Behandlungsergebnisse der Patienten mit allogener SZT mit verwandtem bzw. nicht verwandtem Spender vergleichbar waren, eine getrennte Darstellung der Behandlungsergebnisse nach Therapiemodalität erfolgt jedoch nicht.</p>

Autor	Kurzauswertung
	<div data-bbox="779 252 1227 833"> </div> <div data-bbox="779 842 1227 938"> <p>Fig 4. (A) Relapse-free survival is significantly better ($P = .03$) for patients who received an allogeneic stem-cell transplantation (alloSCT) from related or unrelated donors (blue line, $n = 49$) compared with patients who received chemotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation (gold line, $n = 79$). (B) The effect of an alloSCT on overall survival of the patients with complete remission is of borderline significance ($P = .05$).</p> </div> <div data-bbox="763 975 2051 1098"> <p>Bewertung: Aufgrund der fehlenden getrennten Darstellung der Ergebnisse der allogenen SZT mit verwandtem und nicht verwandtem Spender können auf Basis dieser Arbeit nur Aussagen zum Vergleich der allogenen SZT insgesamt zur Chemotherapie bei einer speziellen Subgruppe von Patienten mit AML getroffen werden.</p> </div>

Autor	Kurzauswertung
<p>Kumar P, Defor TE, Brunstein C, Barker JN, Wagner JE, Weisdorf DJ, Burns LJ. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphocytic leukemia: impact of donor source on survival. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14 (12): 1394-400.</p>	<p>Monozentrische Registeranalyse</p> <p>Analysiert wurden die Daten von erwachsenen ALL-Patienten, die zwischen 1979 und 2005 an der Universitätsklinik Minnesota/USA myeloablativ allogene transplantiert worden waren. Entsprechend der Herkunft des Transplantats wurden die Patienten verschiedenen Gruppen zugeordnet: HLA-identischer Familienspender (MRD, n=90), HLA-identischer nicht verwandter Spender (URD:M, n=15), nicht HLA-identischer, nicht verwandter Spender (URD:MM, n=14) und Nabelschnurblut mit 0 – 2 Mismatch (CB, n=19).</p> <p>Ergebnisse: Die 3-Jahresüberlebensraten für URD:M (13 %) und URD:MM (14%) waren im Vergleich zu MRD (27%) signifikant niedriger ($p < 0,01$).</p> <p>Bewertung: Die Arbeit umfasst eine kleine Fallzahl und einen sehr langen Erhebungszeitraum, in dem sich entscheidende Veränderungen in den Therapieprotokollen ergeben haben, z. B. im Hinblick auf supportive Therapie oder GvHD-Prophylaxe mit ATG.</p>
<p>Madrigal A, Shaw BE. Immunogenetic factors in donors and patients that affect the outcome of hematopoietic stem cell transplantation. Blood Cells Mol Dis 2008; 40 (1): 40-3.</p>	<p>Retrospektive Analyse</p> <p>In dieser retrospektiven Analyse untersuchten die Autoren das Matching von 423 Empfängern einer SZT von nicht-verwandten Fremdspendern, wobei die SZT nur bei 48% der Patienten aufgrund einer ALL oder AML erfolgte.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren können zeigen, dass ein besseres Matching mit einem besseren Gesamtüberleben einhergeht und gehen auf die besondere Rolle eines DPB1-Matchings bei ALL ein.</p> <p>Bewertung: Diese Arbeit untersucht speziell die Bedeutung des DPB1-Matching auf das Behandlungsergebnis bei ALL- und AML-Patienten.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Marks DI, Aversa F, Lazarus HM. Alternative donor transplants for adult acute lymphoblastic leukaemia: A comparison of the three major options. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2006; 38 (7): 467-75.</p>	<p>Übersichtsarbeit</p> <p>Übersichtsarbeit zur Rolle von MUD, haploidentischen Spendern und Cord blood als alternative Stammzellquellen bei Patienten mit ALL. Die Autoren stellen folgende „Spenderhierarchie“ dar: <i>„If a matched sibling donor is not available, some data¹² indicate that a single antigen mismatched family donor allograft may result in the same outcome as using a matched UD, but this review will not consider this category of donor further. If there is no molecularly matched UD, then a single allele mismatched UD, an UCB donor or a haploidentical stem cell donor are also possibilities.“</i></p> <p>Ergebnisse: Für den Bereich der haploidentischen SZT werden eigene Daten von 65 Patienten dargestellt. Da dies die zu bewertende Methode nicht betrifft, wird auf eine Wiedergabe in dieser Kurzauswertung verzichtet. Die Autoren folgern, dass jede der drei genannten Strategien spezielle potenzielle Vorteile bietet. Die zunehmende Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) führe zur Identifizierung von Subgruppen, bei denen eine Heilung mittels Chemotherapie alleine unwahrscheinlich sei. Diese Patienten seine Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie und nachfolgende zelluläre Immuntherapie. Diese Therapieverfahren wiesen zwar noch einer therapieassoziierte Mortalität von bis zu 40% auf, aber aufgrund der Fortschritte bei der Transplantation und der supportiven Behandlung werden diese einfacher durchführbar und wirksamer.</p> <p>Primärliteratur u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Remberger M, Kroeger N et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. J Clin Oncol 2004; 22: 2816–2825</i> - <i>Dahlke J, Kroger N, Zabelina T, Ayuk F, Fehse N, Wolschke C et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 155–163.</i> <p>Bewertung: Aus dieser Publikation lassen sich Hinweise auf weitere Arbeiten finden. Eigene Daten, die der Bewertung der vorliegenden Methode und Indikation dienen könnten, werden nicht dargestellt.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Mori T, Aisa Y, Watanabe R, Yamazaki R, Kato J, Shimizu T, Shigematsu N, Kubo A, Yajima T, Hibi T, Ikeda Y, Okamoto S. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for de novo acute myelogenous leukemia with a conditioning regimen of total body irradiation and granulocyte colony-stimulating factor-combined high-dose cytarabine. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2008; 14 (6): 651-7.</p>	<p>Retrospektive Analyse</p> <p>In dieser retrospektiven Analyse der Ergebnisse eines Konditionierungsregimes unter Einschluss von TBI, G-CSF in Kombination mit Hochdosis Cytarabin wurden 50 Patienten mit de-novo AML untersucht. Ein direkter Vergleich von Patienten mit MUD und MRD war nicht Ziel der Untersuchung.</p> <p>Ergebnisse: In einer univariaten Analyse zeigte sich, dass Spendertyp und Mismatch bei diesem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatten.</p> <p>Bewertung: In dieser Arbeit werden nur eingeschränkt Aussagen zum Einfluss des Spendertyps bzw. des Matchings getroffen, sondern vielmehr steht die Evaluierung eines Konditionierungsregimes im Vordergrund.</p>
<p>Morra E, Barosi G, Bosi A, Ferrara F, Locatelli F, Marchetti M, Martinelli G, Mecucci C, Vignetti M, Tura S. Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: Practice Guidelines by the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. <i>Haematologica</i> 2009; 94 (1): 102-12.</p>	<p>Leitlinie</p> <p>In dieser Leitlinie werden die Empfehlungen italienischer Fachgesellschaften (<i>Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, Italian Group for Bone Marrow Transplantation</i>) u.a. zur Behandlung der AML dargestellt. Es wird hierbei auf die verschiedenen SZT-Formen eingegangen und allgemein die Indikation zur SZT. Bezüglich der Methodik wird der Prozess der systematischen Literaturrecherche und –bewertung sowie des Konsensfindungsprozesses beschrieben, diese Leitlinie dürfte somit Stufe S2-S3 der AWMF entsprechen.</p> <p>Zur Fragestellung der Anwendung der Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender ergeht folgende Empfehlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Patienten < 30 Jahre mit einem hohen zytogenetischen Risiko oder solchen, die CR1 erst nach einem zweiten Kurs Induktionstherapie erreicht haben, wird empfohlen, die Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender zu erwägen, sofern ein Geschwisterspender mit vollem Matching nicht Verfügbar ist. [Empfehlungsgrad D] (<i>“If no fully matched sibling donor is available, it is recommended to consider allogeneic SCT from an unrelated donor for all adult patients in first complete remission aged under 30 years with high-risk cytogenetics, or who achieved first complete remission only after a second course of induction therapy [grade D]”</i>). - Die myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender wird bei Patienten > 50 Jahre, die eine komplette Remission nach Indikationstherapie erreicht haben, nicht empfohlen [Empfehlungsgrad D]. (<i>“Myeloablative allogeneic SCT from an unrelated donor is not recommended in patients older than 50 years who achieved complete remission after induction therapy [grade D]”</i>).

Autor	Kurzauswertung
	<p>Primärliteratur u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cook G, Clark RE, Crawley C, Mackinnon S, Russell N, Thomson K, Pearce RM et al. <i>The outcome of sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia in first remission who were initially refractory to first induction chemotherapy.</i> <i>Biology of Blood & Marrow Transplantation</i> 2006; 12(3): 293-300. - Gale RP, Park RE, Dubois RW, Herzig GP, Hocking WG, Horowitz MM, Keating A et al. <i>Delphi-panel analysis of appropriateness of high-dose therapy and bone marrow transplants in adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission.</i> <i>Leuk Res</i> 1998; 22(11): 973-981. <p>Bewertung: Es handelt sich um eine evidenzbasierte Leitlinie italienischer Fachgesellschaften, in der in Bezug auf die vorliegende Methode und Indikation Empfehlungen gegeben werden.</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia V.2.2010. www.nccn.org</p>	<p>„Clinical Practice Guidelines“</p> <p>In dieser vom amerikanischen <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> herausgegebenen Leitlinie mit nachvollziehbarer Darstellung der Methodik wird auf Basis aktueller Evidenz nach einem Konsensfindungsprozess innerhalb des Leitlinienpanels Empfehlungen zur Therapie der AML abgegeben. Die Transplantationsformen MRD und MUD werden hierbei gleichberechtigt genannt. Zudem wird empfohlen, dass bei Patienten mit einer Hochrisiko-AML bereits in CR1 bzw. bei einem ersten Rezidiv mit einer Fremdspendersuche begonnen werden soll.</p> <p>Bei dem NCCN handelt es sich um einen Zusammenschluss führender Leistungsanbieter der onkologischen Versorgung in den USA. Die Empfehlungen werden von einem Expertenkomitee des NCCN im Internet veröffentlicht. Ein klarer Bezug zu den Publikationen wissenschaftlicher Erkenntnisse wie bei S3-Leitlinien wird nicht durchgängig hergestellt. Auch ist nicht ersichtlich, ob jeder qualifizierte Onkologe im NCCN Mitglied werden kann und in die Diskussion einbezogen wird.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Oliansky DM, Appelbaum F, Cassileth PA, Keating A, Kerr J, Nieto Y, Stewart S, Stone RM, Tallman MS, McCarthy PL, Jr., Hahn T. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myelogenous leukemia in adults: an evidence-based review. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2008; 14 (2): 137-80.</p>	<p>Systematischer Review</p> <p>In diesem von der amerikanischen Fachgesellschaft <i>American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)</i> initiierten systematischen Review mit nachvollziehbarer Darstellung der Methodik wird die Evidenz zu verschiedenen Fragestellungen bei der Stammzelltransplantation bei Erwachsenen mit AML dargestellt und darauf basierend Empfehlungen abgegeben. Zur Fragestellung der Transplantation MRD vs. MUD ergeht folgende Empfehlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die allogene SZT mit MRD wird bevorzugt empfohlen, sollte diese nicht verfügbar sein, so könnten auch mit einer SZT mit MUD äquivalente Behandlungsergebnisse erreicht werden („MRD allo-SCT is recommended if available. If a MRD is not available, a MUD allo-SCT may provide equivalent outcomes“). <p>Primärliteratur u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Shizuru JA, Stuart M, Greinix H et al. Treatment for acute myelogenous leukemia (AML) by low dose total body irradiation (TBI) based conditioning and hematopoietic cell transplantation (HCT) from related and unrelated donors. <i>J Clin Oncol</i> 2006; 24(3): 444-453. - Sayer HG, Kröger M, Beyer J, Kiehl M, Klein SA, Schaefer-Eckart K, Schwerdtfeger R et al. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2003; 31(12): 1089-1095. <p>Bewertung: In dieser systematischen Übersichtsarbeit werden für die Bewertung der vorliegenden Methode und Indikation Empfehlungen abgegeben.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, Sakamaki H, Sao H, Mori S, Okamoto S, Miyamura K, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. <i>Br J Haematol</i> 2007; 137 (2): 142-51.</p>	<p>Retrospektive Analyse</p> <p>In dieser retrospektiven Analyse von Registerdaten des <i>Japan Marrow Donor Program (JM DP)</i> wurden insgesamt 2937 Patienten untersucht, die eine SZT mit Fremdspender erhielten (davon 768 mit ALL und 793 mit AML). In uni- und multivariaten Analysen wurden die Risikofaktoren für die Entwicklung einer cGVHD untersucht. In dieser Studie wurden keine MRD vs. MUD untersucht.</p> <p>Ergebnisse: Es wird in Bezug auf die Fragestellung gezeigt, dass bei Fremdspender-SZT ein Mismatch einen Einfluss auf die cGVHD-Rate hat („one locus mismatch or one allele mismatch at HLA-A/-B loci [versus full match, HR 1.5 (95% CI, 1.02 -2.2) , P=0.039“). Die Autoren sehen die SZT mit Fremdspender als etablierte Alternative an, wenn kein passender Familienspender vorliegt („<i>Bone marrow transplantation (BMT) from an unrelated volunteer donor (UR-BMT) has become established as an accepted treatment for patients in need of HSCT who do not have a HLA-matched sibling donor.</i>“)</p> <p>Bewertung: In dieser Arbeit werden die Risikofaktoren für die Entwicklung einer cGvHD dargestellt. Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ergeben sich aus dieser Arbeit auch aufgrund der indikationsübergreifenden Ergebnisdarstellung keine wesentlichen Hinweise.</p>
<p>Petersen FB. Unrelated donor (MUD) haematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid malignancies. <i>Leuk Res</i> 2007; 31 (SUPPL. 2): S13-S15.</p>	<p>Kongressvortrag</p> <p>Transkript eines Kongressvortrages, in dem der Autor eine Übersicht über die Anwendung der SZT mit MUD bei myeloischen Malignomen (MDS/AML) gibt.</p> <p>Bewertung: Keine eigenen Daten, keine Hinweise auf weitere Studien.</p>

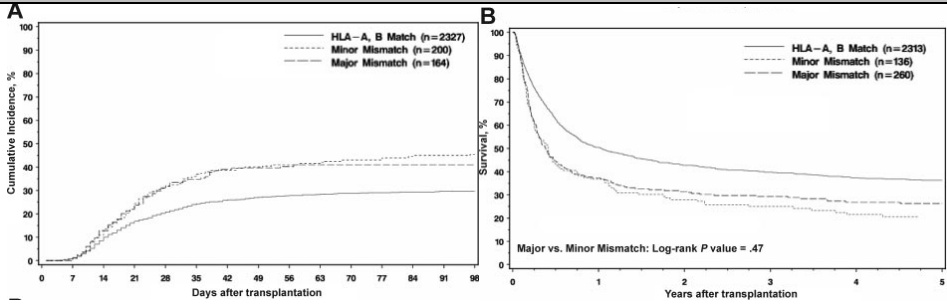
Autor	Kurzauswertung
<p>Shaw BE. The clinical implications of HLA mismatches in unrelated donor haematopoietic cell transplantation. International Journal of Immunogenetics 2008; 35 (4-5): 367-74.</p>	<p>Registeranalyse</p> <p>In dieser englischen Registeranalyse wurde der Einfluss eines HLA-Mismatch anhand der Ergebnisse bei 423 Patienten mit Fremdspender untersucht (davon 103 mit ALL und 102 mit AML).</p> <p>Ergebnisse: Es wird dargestellt, dass das HLA-Matching keinen Einfluss auf das Engraftment oder die Rezidivrate hatte. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren (OS) war bei Mismatch jedoch signifikant niedriger bei einem vollen Matching (40% vs. 47%, P=0.04).</p> <p>Ergebnisse: In dieser Arbeit wird der Einfluss des Matchings auf das Engraftment und die Rezidivrate dargestellt. Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ergeben sich aus dieser Arbeit keine wesentlichen Hinweise.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Sierra J, Martino R, Sánchez B, Piñana JL, Valcárcel D, Brunet S. Hematopoietic transplantation from adult unrelated donors as treatment for acute myeloid leukemia. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2008; 41 (5): 425-37.</p>	<p>Übersichtsarbeit</p> <p>Review, in dem die Ergebnisse verschiedener Studien zur Fremdspender-SZT bei AML dargestellt und bewertet werden. Die Autoren stellen die Probleme der Verfügbarkeit von passenden Familienspendern und die sich daraus ergebende Notwendigkeit der Anwendung einer SZT mit Fremdspendern dar. Die Indikationen für eine SZT bei Patienten mit AML und die Notwendigkeit einer high-resolution DNA-Typisierung von Spender und Empfänger werden dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse einer Fremdspender SZT mit anderen Transplantationsoptionen (autolog, haploidentisch, cord blood) vergleichend betrachtet.</p> <p>Ergebnisse: Die Autoren stellen fest, dass zum Zeitpunkt der Publikation keine RCTs vorliegen, in denen die Fremdspender-SZT mit anderen Therapieoptionen verglichen wird. Aus diesem Review ergeben sich daher nur Hinweise auf nicht-kontrollierte Studien und Registerauswertungen, in denen die Ergebnisse verschiedener Protokolle der Fremdspender-SZT dargestellt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Ringden O, Labopin M, Gluckman E, Hows JM, Bradley BA, Kolb HJ et al. Donor search or autografting in patients with acute leukemia who lack an HLA-identical sibling? A matched-pair analysis. Bone Marrow Transplant</i> 1997; 19: 963–968. - <i>Lazarus HM, Perez WS, Klein JP, Kollman C, Bate-Boyle B, Bredeson CN et al. Autotransplantation versus HLA-matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Br J Haematol</i> 2006; 132: 755–769. - <i>Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle aged adults: benefits for whom? Results of a HOVON/SAKK donor versus no donor analysis. Blood</i> 2007; 109: 3658–3666. - <i>Sierra J, Storer B, Hansen JA, Bjerke JW, Martin PJ, Petersdorf EW et al. Transplantation of marrow cells from unrelated donors for treatment of high-risk acute leukemia: the effect of leukemic burden, donor HLA-matching and marrow cell dose. Blood</i> 1997; 89: 4226–4235. - <i>Hallemeier C, Girgis M, Blum W, Brown R, Khoury H, Goodnough LT et al. Outcomes of adults with acute myelogenous leukemia in remission given 550 cGy of singleexposure total body irradiation, cyclophosphamide, and unrelated donor bone marrow transplants. Biol Blood Marrow Transplant</i> 2004; 10: 310–319.

Autor	Kurzauswertung
	<ul style="list-style-type: none"> - Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A et al. Transplants from umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2004; 351: 2276–2285. - Takahashi S, Iseki T, Ooi J, Tomonari A, Takasugi K, Shimohakamada Y et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. <i>Blood</i> 2004; 104: 3813–3820. - Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23: 3447–3454. - Rocha V, Aversa F, Labopin M, Sanz G, Ciceri F, Arcese W et al. Outcomes of unrelated cord blood and haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemias. <i>Blood</i> 2005; 106: 92a (ASH Annual Meeting Abstracts: 301). <p>Bewertung: Aus dieser Publikation lassen sich Hinweise auf weitere Arbeiten finden, Im Übrigen Übersichtsarbeit ohne eigene neue Daten.</p>
<p>Tallman MS, Dewald GW, Gandham S, Logan BR, Keating A, Lazarus, HM, Litzow MR, Mehta J, Pedersen T, Pérez WS, Rowe JM, Wetzler M, Weisdorf DJ. Impact of cytogenetics on outcome of matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first or second complete remission. <i>Blood</i> 2007; 110 (1): 409-17.</p>	<p>Registeranalyse</p> <p>In dieser amerikanischen Registeranalyse wird das Behandlungsergebnis der MUD SZT bei Patienten mit AML in Abhängigkeit zytogenetischer Risikofaktoren in CR1 (n=261) und CR2 (n=299) untersucht.</p> <p>Ergebnisse: Die Ergebnisse werden in Abhängigkeit der Risikostratifizierung (<i>favorable, intermediate, unfavorable</i>) dargestellt:</p>

Autor	Kurzauswertung																																																																																																																																																	
	<p>Table 3. Univariate analyses of patients who underwent unrelated donor transplantation for AML, by disease status prior to transplantation and cytogenetics risk group</p>																																																																																																																																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Favorable</th> <th>Intermediate</th> <th>Unfavorable</th> <th>P*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>First complete remission, n</td> <td>13</td> <td>164</td> <td>64</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Treatment-related mortality, %, (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>At 100 d</td> <td>46 (21-72)</td> <td>32 (25-39)</td> <td>29 (19-39)</td> <td>.48</td> </tr> <tr> <td>At 3 y</td> <td>63 (36-87)</td> <td>50 (42-57)</td> <td>47 (36-58)</td> <td>.55</td> </tr> <tr> <td>At 5 y</td> <td>63 (36-87)</td> <td>53 (45-62)</td> <td>47 (36-58)</td> <td>.46</td> </tr> <tr> <td>Relapse, no. %, (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>At 3 y</td> <td>8 (0-28)</td> <td>17 (11-23)</td> <td>26 (17-36)</td> <td>.10</td> </tr> <tr> <td>At 5 y</td> <td>8 (0-28)</td> <td>17 (11-23)</td> <td>26 (17-36)</td> <td>.10</td> </tr> <tr> <td>Disease-free survival, no. %, (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>At 3 y</td> <td>29 (8-56)</td> <td>33 (26-41)</td> <td>29 (19-39)</td> <td>.73</td> </tr> <tr> <td>At 5 y</td> <td>29 (8-56)</td> <td>30 (22-38)</td> <td>27 (19-39)</td> <td>.92</td> </tr> <tr> <td>Overall survival, %, (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>At 3 y</td> <td>29 (8-56)</td> <td>35 (27-42)</td> <td>32 (22-42)</td> <td>.85</td> </tr> <tr> <td>At 5 y</td> <td>29 (8-56)</td> <td>30 (22-38)</td> <td>30 (20-41)</td> <td>.99</td> </tr> <tr> <td>Second complete remission, n</td> <td>97</td> <td>165</td> <td>37</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Treatment-related mortality, %, (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>At 100 d</td> <td>27 (19-36)</td> <td>22 (16-28)</td> <td>16 (6-30)</td> <td>.34</td> </tr> <tr> <td>At 3 y</td> <td>46 (40-52)</td> <td>44 (36-51)</td> <td>30 (16-45)</td> <td>.13</td> </tr> <tr> <td>At 5 y</td> <td>46 (36-56)</td> <td>46 (36-54)</td> <td>30 (16-45)</td> <td>.13</td> </tr> <tr> <td>Relapse, %, (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>At 3 y</td> <td>12 (6-19)</td> <td>17 (12-24)</td> <td>32 (19-48)</td> <td>.038</td> </tr> <tr> <td>At 5 y</td> <td>12 (6-19)</td> <td>18 (13-25)</td> <td>32 (19-48)</td> <td>.033</td> </tr> <tr> <td>Disease-free survival, %, (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>At 3 y</td> <td>42 (33-52)</td> <td>39 (32-47)</td> <td>38 (23-54)</td> <td>.83</td> </tr> <tr> <td>At 5 y</td> <td>42 (33-52)</td> <td>35 (28-43)</td> <td>38 (23-54)</td> <td>.56</td> </tr> <tr> <td>Overall survival, no. %, (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>At 3 y</td> <td>45 (35-55)</td> <td>42 (35-50)</td> <td>41 (25-57)</td> <td>.86</td> </tr> <tr> <td>At 5 y</td> <td>45 (35-55)</td> <td>37 (30-45)</td> <td>36 (21-53)</td> <td>.45</td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	Favorable	Intermediate	Unfavorable	P*	First complete remission, n	13	164	64		Treatment-related mortality, %, (95% CI)					At 100 d	46 (21-72)	32 (25-39)	29 (19-39)	.48	At 3 y	63 (36-87)	50 (42-57)	47 (36-58)	.55	At 5 y	63 (36-87)	53 (45-62)	47 (36-58)	.46	Relapse, no. %, (95% CI)					At 3 y	8 (0-28)	17 (11-23)	26 (17-36)	.10	At 5 y	8 (0-28)	17 (11-23)	26 (17-36)	.10	Disease-free survival, no. %, (95% CI)					At 3 y	29 (8-56)	33 (26-41)	29 (19-39)	.73	At 5 y	29 (8-56)	30 (22-38)	27 (19-39)	.92	Overall survival, %, (95% CI)					At 3 y	29 (8-56)	35 (27-42)	32 (22-42)	.85	At 5 y	29 (8-56)	30 (22-38)	30 (20-41)	.99	Second complete remission, n	97	165	37		Treatment-related mortality, %, (95% CI)					At 100 d	27 (19-36)	22 (16-28)	16 (6-30)	.34	At 3 y	46 (40-52)	44 (36-51)	30 (16-45)	.13	At 5 y	46 (36-56)	46 (36-54)	30 (16-45)	.13	Relapse, %, (95% CI)					At 3 y	12 (6-19)	17 (12-24)	32 (19-48)	.038	At 5 y	12 (6-19)	18 (13-25)	32 (19-48)	.033	Disease-free survival, %, (95% CI)					At 3 y	42 (33-52)	39 (32-47)	38 (23-54)	.83	At 5 y	42 (33-52)	35 (28-43)	38 (23-54)	.56	Overall survival, no. %, (95% CI)					At 3 y	45 (35-55)	42 (35-50)	41 (25-57)	.86	At 5 y	45 (35-55)	37 (30-45)	36 (21-53)	.45
Outcome	Favorable	Intermediate	Unfavorable	P*																																																																																																																																														
First complete remission, n	13	164	64																																																																																																																																															
Treatment-related mortality, %, (95% CI)																																																																																																																																																		
At 100 d	46 (21-72)	32 (25-39)	29 (19-39)	.48																																																																																																																																														
At 3 y	63 (36-87)	50 (42-57)	47 (36-58)	.55																																																																																																																																														
At 5 y	63 (36-87)	53 (45-62)	47 (36-58)	.46																																																																																																																																														
Relapse, no. %, (95% CI)																																																																																																																																																		
At 3 y	8 (0-28)	17 (11-23)	26 (17-36)	.10																																																																																																																																														
At 5 y	8 (0-28)	17 (11-23)	26 (17-36)	.10																																																																																																																																														
Disease-free survival, no. %, (95% CI)																																																																																																																																																		
At 3 y	29 (8-56)	33 (26-41)	29 (19-39)	.73																																																																																																																																														
At 5 y	29 (8-56)	30 (22-38)	27 (19-39)	.92																																																																																																																																														
Overall survival, %, (95% CI)																																																																																																																																																		
At 3 y	29 (8-56)	35 (27-42)	32 (22-42)	.85																																																																																																																																														
At 5 y	29 (8-56)	30 (22-38)	30 (20-41)	.99																																																																																																																																														
Second complete remission, n	97	165	37																																																																																																																																															
Treatment-related mortality, %, (95% CI)																																																																																																																																																		
At 100 d	27 (19-36)	22 (16-28)	16 (6-30)	.34																																																																																																																																														
At 3 y	46 (40-52)	44 (36-51)	30 (16-45)	.13																																																																																																																																														
At 5 y	46 (36-56)	46 (36-54)	30 (16-45)	.13																																																																																																																																														
Relapse, %, (95% CI)																																																																																																																																																		
At 3 y	12 (6-19)	17 (12-24)	32 (19-48)	.038																																																																																																																																														
At 5 y	12 (6-19)	18 (13-25)	32 (19-48)	.033																																																																																																																																														
Disease-free survival, %, (95% CI)																																																																																																																																																		
At 3 y	42 (33-52)	39 (32-47)	38 (23-54)	.83																																																																																																																																														
At 5 y	42 (33-52)	35 (28-43)	38 (23-54)	.56																																																																																																																																														
Overall survival, no. %, (95% CI)																																																																																																																																																		
At 3 y	45 (35-55)	42 (35-50)	41 (25-57)	.86																																																																																																																																														
At 5 y	45 (35-55)	37 (30-45)	36 (21-53)	.45																																																																																																																																														
	<p>*Pointwise P value.</p>																																																																																																																																																	
	<p>Es wird dargestellt, dass die zytogenetischen Risikofaktoren bei Patienten in CR1 keinen signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatten. In CR2 war die Rezidivrate bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik signifikant erhöht. Der GvL-Effekt sei auch bei ungünstiger Zytogenetik effektiv vorhanden, die Therapieassoziierte Mortalität sei jedoch hoch. Die Autoren folgern, dass eine MUD SZT bei allen Patienten mit AML und zytogenetischen Risikofaktoren, für die kein passender, HLA-passender Geschwisterspender zur Verfügung steht, erwogen werden sollte.</p>																																																																																																																																																	
	<p>Bewertung: In dieser Arbeit wird der Einfluss zytogenetischer Risikofaktoren auf das Behandlungsergebnis der MUD SZT bei einem vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv dargestellt. Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ergeben sich aus dieser Arbeit auch aufgrund der indikationsübergreifenden Ergebnisdarstellung keine wesentlichen Hinweise.</p>																																																																																																																																																	

Autor	Kurzauswertung																																																																																																														
<p>Wade JA, Hurley CK, Takemoto SK, Thompson J, Davies SM, Fuller TC, Rodey G, Confer DL, Noreen H, Haagenson M, Kan F, Klein J, Eapen M, Spellman S, Kollman C. HLA mismatching within or outside of cross-reactive groups (CREGs) is associated with similar outcomes after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. <i>Blood</i> 2007; 109 (9): 4064-70.</p>	<p>Registeranalyse</p> <p>In dieser amerikanischen Registeranalyse wird der Einfluss des HLA-Matchings auf das Behandlungsergebnis der MUD SZT dargestellt. Die Arbeit fokussiert hierbei auf die Unterschiede eines Mismatches innerhalb (<i>minor</i>) bzw. außerhalb (<i>major</i>) von sog. <i>Cross-reactive groups</i> (CREGs). Es lagen die Daten von 2709 Spender/Empfänger-Paaren des US-amerikanischen NMDP-Registers vor (davon ALL n=637 und AML n=755). Von diesen zeigten 396 Spender/Empfänger-Paare ein Mismatch (ALL: <i>major mismatch</i>: 39, <i>minor mismatch</i>: 75 / AML: <i>major mismatch</i>: 40, <i>minor mismatch</i>: 75).</p> <p>Ergebnisse: Bei der Ergebnisdarstellung ist zu beachten, dass diese nicht getrennt für die diversen untersuchten hämato-onkologischen Entitäten erfolgte. Die Autoren stellen die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analysen dar, in denen sich zeigte, dass sich in Bezug auf das Engraftment (Anwachsen des Transplantats), die Rate des Auftretens einer GvHD und das Überleben keine signifikanten Unterschiede zwischen Spender/Empfänger-Paaren mit major oder minor Mismatch ergaben. Spender/Empfänger-Paaren mit gutem Matching zeigten jedoch ein signifikant besseres Behandlungsergebnis. Die Autoren folgern, dass die Berücksichtigung der CREG-Kompatibilität bei der Spenderauswahl nicht zu einem verbesserten Outcome führt.</p> <p>Table 4. Univariate outcomes based on the Rodey classification</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Matched, % (range)</th> <th>Minor mismatch, % (range)</th> <th>Major mismatch, % (range)</th> <th>P*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall survival</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 y</td> <td>51 (48-53)</td> <td>37 (29-45)</td> <td>37 (32-43)</td> <td>< .001</td> </tr> <tr> <td>2 y</td> <td>43 (41-45)</td> <td>28 (21-35)</td> <td>31 (26-37)</td> <td>< .001</td> </tr> <tr> <td>5 y</td> <td>36 (34-38)</td> <td>21 (15-27)</td> <td>26 (21-32)</td> <td>< .001</td> </tr> <tr> <td>Disease-free survival</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 y</td> <td>46 (43-48)</td> <td>29 (22-37)</td> <td>33 (27-39)</td> <td>< .001</td> </tr> <tr> <td>2 y</td> <td>39 (37-41)</td> <td>25 (18-32)</td> <td>27 (22-33)</td> <td>< .001</td> </tr> <tr> <td>Death in remission</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 y</td> <td>37 (35-39)</td> <td>52 (44-61)</td> <td>53 (47-59)</td> <td>< .001</td> </tr> <tr> <td>2 y</td> <td>41 (39-43)</td> <td>56 (48-64)</td> <td>56 (50-62)</td> <td>< .001</td> </tr> <tr> <td>Relapse</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 y</td> <td>17 (16-19)</td> <td>19 (13-26)</td> <td>14 (10-18)</td> <td>.344</td> </tr> <tr> <td>2 y</td> <td>20 (18-21)</td> <td>19 (13-27)</td> <td>16 (12-21)</td> <td>.385</td> </tr> <tr> <td>Grade 2-4 acute GvHD</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>100 d</td> <td>50 (48-52)</td> <td>62 (55-59)</td> <td>54 (47-62)</td> <td>.002</td> </tr> <tr> <td>Grade 3-4 acute GvHD</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>100 d</td> <td>30 (28-32)</td> <td>46 (39-52)</td> <td>41 (33-48)</td> <td>< .001</td> </tr> <tr> <td>Chronic GvHD</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2 y</td> <td>45 (43-47)</td> <td>39 (32-46)</td> <td>40 (32-48)</td> <td>.124</td> </tr> <tr> <td>Engraftment</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>28 d</td> <td>90 (88-91)</td> <td>85 (79-90)</td> <td>82 (76-88)</td> <td>.027</td> </tr> </tbody> </table> <p>*P values are the pointwise P values comparing 3 groups.</p>	Outcome	Matched, % (range)	Minor mismatch, % (range)	Major mismatch, % (range)	P*	Overall survival					1 y	51 (48-53)	37 (29-45)	37 (32-43)	< .001	2 y	43 (41-45)	28 (21-35)	31 (26-37)	< .001	5 y	36 (34-38)	21 (15-27)	26 (21-32)	< .001	Disease-free survival					1 y	46 (43-48)	29 (22-37)	33 (27-39)	< .001	2 y	39 (37-41)	25 (18-32)	27 (22-33)	< .001	Death in remission					1 y	37 (35-39)	52 (44-61)	53 (47-59)	< .001	2 y	41 (39-43)	56 (48-64)	56 (50-62)	< .001	Relapse					1 y	17 (16-19)	19 (13-26)	14 (10-18)	.344	2 y	20 (18-21)	19 (13-27)	16 (12-21)	.385	Grade 2-4 acute GvHD					100 d	50 (48-52)	62 (55-59)	54 (47-62)	.002	Grade 3-4 acute GvHD					100 d	30 (28-32)	46 (39-52)	41 (33-48)	< .001	Chronic GvHD					2 y	45 (43-47)	39 (32-46)	40 (32-48)	.124	Engraftment					28 d	90 (88-91)	85 (79-90)	82 (76-88)	.027
Outcome	Matched, % (range)	Minor mismatch, % (range)	Major mismatch, % (range)	P*																																																																																																											
Overall survival																																																																																																															
1 y	51 (48-53)	37 (29-45)	37 (32-43)	< .001																																																																																																											
2 y	43 (41-45)	28 (21-35)	31 (26-37)	< .001																																																																																																											
5 y	36 (34-38)	21 (15-27)	26 (21-32)	< .001																																																																																																											
Disease-free survival																																																																																																															
1 y	46 (43-48)	29 (22-37)	33 (27-39)	< .001																																																																																																											
2 y	39 (37-41)	25 (18-32)	27 (22-33)	< .001																																																																																																											
Death in remission																																																																																																															
1 y	37 (35-39)	52 (44-61)	53 (47-59)	< .001																																																																																																											
2 y	41 (39-43)	56 (48-64)	56 (50-62)	< .001																																																																																																											
Relapse																																																																																																															
1 y	17 (16-19)	19 (13-26)	14 (10-18)	.344																																																																																																											
2 y	20 (18-21)	19 (13-27)	16 (12-21)	.385																																																																																																											
Grade 2-4 acute GvHD																																																																																																															
100 d	50 (48-52)	62 (55-59)	54 (47-62)	.002																																																																																																											
Grade 3-4 acute GvHD																																																																																																															
100 d	30 (28-32)	46 (39-52)	41 (33-48)	< .001																																																																																																											
Chronic GvHD																																																																																																															
2 y	45 (43-47)	39 (32-46)	40 (32-48)	.124																																																																																																											
Engraftment																																																																																																															
28 d	90 (88-91)	85 (79-90)	82 (76-88)	.027																																																																																																											

Autor	Kurzauswertung
	 <p>Figure 1. Posttransplantation outcome in the HLA-DRB1 matched patients based on HLA-A and HLA-B match status. (A) Probability of developing grades II to IV acute GvHD. The log-rank test from Kaplan-Meier of major versus minor mismatch did not detect a significant difference ($P = .474$). (B) Kaplan-Meier survival of the DRB1-matched patients according to HLA-A and HLA-B match status. The log-rank test from Kaplan-Meier of major versus minor mismatch did not detect a significant difference ($P = .469$).</p> <p>Bewertung: Diese Analyse belegt, dass <i>CREG-Matching</i> für das Behandlungsergebnis nach allogener SZT mit nicht verwandtem Spender ohne Bedeutung ist und deshalb kein Kriterium für die Spenderauswahl darstellt. Gleichzeitig wurde die prognostische Bedeutung eines HLA-Mismatch bestätigt.</p>
<p>Wahlin A, Billstrom R, Bjor O, Ahlgren T, Hedenus M, Hoglund M, Lindmark A, Markevarn B, Nilsson B, Sallerfors B, Brune M. Results of risk-adapted therapy in acute myeloid leukaemia. A long-term population-based follow-up study. <i>Eur J Haematol</i> 2009; 83 (2): 99-107.</p>	<p>Kohortenstudie</p> <p>In dieser schwedischen Studie (vom Studientyp am ehesten Kohortenstudie) wird über die Behandlungsergebnisse bei 279 Patienten mit <i>de novo</i> oder sekundärer AML (dies entspricht 77% aller Betroffenen in der Bevölkerung, mittleres Alter 51 [18-60] Jahre) im Zeitraum 1997-2003 berichtet. Die Patienten wurden risikostratifiziert mit Chemotherapie, Familien- ($n=59$) oder Fremdspender ($n=24$) SZT bzw. bei Kontraindikationen zur allogenen SZT mit einer autologen SZT ($n=36$) therapiert.</p> <p>Ergebnisse: Gesamt- und Rezidivfreies Überleben nach einem medianen Follow-up von 90 Monaten werden berichtet, hierbei werden die Ergebnisse jedoch nicht nach Behandlungsmodalität differenziert dargestellt, eine weitergehende Darstellung erfolgt daher nicht. Die Autoren betonen, dass die Ergebnisse dieser Studie kaum einem Selektionsbias unterliegen und dass eine risikoadaptierte Therapie mit dem Ziel einer zeitnahen allogenen SZT bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko durch Todesfälle während der Induktion, eine therapierefraktären Verlauf und frühe Rezidive erschwert wird.</p> <p>Bewertung: Auch aufgrund der nicht ausreichend getrennten Ergebnisdarstellung ergeben sich aus dieser Arbeit keine wesentlichen Hinweise für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Wandt H. Akute myeloische Leukämie: Bei älteren Patienten ist eine allogene Stammzelltransplantation sowohl mit Familienspender wie auch mit unverwandtem Spender gleich erfolgreich. [Acute myeloid leukemia: In older patients allogeneic stem cell transplantation equally successful with family donors as well as unrelated donors]. Med Klin 2009; 104 (5): 398-9.</p>	<p>Rezension/Journal Club</p> <p>In diesem Artikel („Journal Club“ einer med. Fachzeitschrift) werden die Ergebnisse der Studie von Schetelig et al. (2008) zusammengefasst dargestellt.</p> <p>Siehe Bewertungsbogen zu Schetelig et al. 2008</p>

2 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

2.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer Inzidenz von 3 bis 4 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr. Wenn immer möglich, ist das Behandlungsziel die Kuration. Dazu kann eine allogene Transplantation mit einem nicht verwandten Spender bei ausgewählten Patienten einen entscheidenden Beitrag leisten.

2.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung

Im Gegensatz zu chronischen Leukämieformen, die einen längeren Verlauf haben und z.T. lange Zeit wenig aggressiv sein können, gibt es bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) in diesem Sinne kein rein zuwartendes oder rein supportives Behandlungskonzept. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb von Wochen bis Monaten zum Tode. Eine rasche Diagnosestellung und Einleitung der Therapie sind daher entscheidend für die Prognose.

2.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Die akute myeloische Leukämie stellt ein heterogenes Krankheitsbild dar, dessen Prognose sich durch den zytogenetischen Befund der Tumorzellen und weitere Risikofaktoren begründet. Weiterhin bestimmen das Ansprechen auf die initiale Therapie und die Dauer der erreichten Remission die Prognose. Hieraus wird ersichtlich, dass die Behandlung der akuten Leukämien einen Therapieansatz erfordert, der die Heterogenität der Erkrankung, den Verlauf und patientenindividuelle Aspekte wie Vor- und Begleiterkrankungen und den Allgemeinzustand berücksichtigt.

Standard der *initialen* Behandlung der akuten Leukämien ist eine Induktionschemotherapie, mit der bei Erwachsenen im Alter bis zu ca. 60 Jahren in 60 bis 70 % eine Remission erreicht werden kann. Anschließend ergeben sich in Abhängigkeit des Behandlungsansprechens und prognostischer Faktoren folgende Behandlungsalternativen für die Konsolidierung:

- Konsolidierungs- und Erhaltungskemotherapie
- Stammzelltransplantation (allogen oder autolog).

Die allogene Stammzelltransplantation stellt eine mögliche Behandlungsform bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie dar. Aufgrund der aktuellen Erkenntnislage sind die günstigsten Behandlungsergebnisse bei Gewinnung des Stammzelltransplantats von einem HLA-identischen Familienspender, in der Regel Geschwisterspender, zu erzielen. Die Notwendigkeit einer allogenen Transplantation mit einem nicht verwandten Spender kann sich ergeben, wenn einerseits eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation auf Grundlage der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse angezeigt ist, andererseits aber ein geeigneter Familienspender nicht verfügbar ist.

Alternative Therapiestrategien mit wissenschaftlich gesichertem Nutzen im Hinblick auf die Langzeitüberlebensrate bei Patienten mit AML sind die alleinige medikamentöse Therapie oder die autologe Stammzelltransplantation.

Welche dieser Behandlungsmöglichkeiten im Einzelfall zu bevorzugen ist, hängt von zahlreichen Faktoren ab, die die Grunderkrankung und den Zustand des Patienten betreffen. Geeignete Kandidaten für allogene Transplantation sind vorzugsweise Patienten in einem guten Allgemeinzustand ohne Komorbidität, die aufgrund ungünstiger prognostischer Merkmale ein hohes AML-Rückfallrisiko aufweisen.

2.4 Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

Hinweise, die eine geschlechterspezifische Betrachtung der zu beurteilenden Therapieform notwendig machen, liegen nicht vor. Die Faktoren Alter und Allgemeinzustand spielen bei der Indikationsstellung eine erhebliche Rolle, da sie die Anwendbarkeit der verschiedenen Therapieverfahren einschränken können.

Die Frage der allogenen Transplantation mit einem nicht verwandten Spender stellt sich nur, wenn kein geeigneter Familienspender verfügbar ist. Aufgrund der deutlichen Ausweitung der Register freiwilliger Stammzellspender in Europa und den USA kann die Mehrzahl der Fremdspendersuchen erfolgreich abgeschlossen werden. Da die Häufigkeit der HLA-Muster in den einzelnen Ethnien verschieden ist, sind Patienten, deren Familien nicht aus Europa stammen (im englischen Schrifttum „Nicht-Kaukasier“) benachteiligt.

Die Lebensqualität wird wesentlich bestimmt durch den Erfolg der Behandlung (Erreichen einer Remission und damit in der Regel Beschwerdefreiheit) und die Toxizität der Therapie. Als Behandlungsziel ist deshalb anzustreben, mit möglichst geringer Toxizität eine dauerhafte Remission zu erreichen. Neben teilweise hoher Akuttoxizität ist allogene SZT mit nicht verwandtem Spender besonders durch eine hohe Rate chronischer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankungen (cGvHD) belastet. Die schwere Verlaufsform (extensive cGvHD) persistiert bei der Mehrzahl der Patienten lebenslang, ist regelhaft mit einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden (u. a. ausgeprägte rheumatologische Beschwerden, Ernährungsstörungen), ist therapeutisch nur sehr schwer zu beeinflussen und ist aufgrund der fehlenden Rekonstitution des Immunsystems mit einem deutlich erhöhten Risiko für tödliche Infektionen verbunden. Erst durch die Möglichkeit zur hochauflösenden HLA-Typisierung bei verbreiteter Spenderauswahl sowie Einführung von ATG in die Konditionierung ist es gelungen, das Risiko einer extensiven cGvHD nach allogener SZT mit nicht verwandtem Spender signifikant zu senken, so dass sich die Auswirkungen auf die Lebensqualität günstig entwickelt haben müssten. Wie auch im IQWiG-Bericht dargestellt, wurde in den großen AML-Studien der Endpunkt Lebensqualität nicht erfasst, so dass belastbare Aussagen schwierig sind.

3 Zusammenfassende Bewertung

Die akute myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Wochen bis Monate zum Tode führt. Standard der initialen Behandlung der AML ist eine Induktionschemotherapie. In Abhängigkeit des Behandlungsansprechens und des Vorliegens von Risikofaktoren wird im Anschluss über die weitere Therapie entschieden. Die Chemotherapie kann fortgeführt oder eine Stammzelltransplantation (SZT) erwogen werden. Bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren stellt die Stammzelltransplantation die einzige auf Heilung abzielende Therapiemaßnahme dar. Das Transplantat kann hierbei von einem Familien- oder Fremdspender (allogene SZT) oder dem Patienten selbst (autologe SZT) stammen. Für eine allogene Stammzelltransplantation werden immunologisch gut passende (HLA-angepasste) Familienspender bevorzugt, diese sind jedoch nur für etwa 25% der Patienten verfügbar. Eine Stammzelltransplantation mit einem immunologisch gut passenden nicht verwandten Spender stellt eine alternative Therapieoption dar.

Notwendigkeit einer allogenen Transplantation mit nicht verwandtem Spender bei AML

Die Notwendigkeit einer Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender ergibt sich bei AML-Patienten, die einerseits über keinen ausreichend HLA-kompatiblen Familienspender verfügen, bei denen aber andererseits eine allogene Stammzelltransplantation die Behandlungsmethode mit der größten Wahrscheinlichkeit oder sogar die einzige Chance für eine Langzeitremission darstellt.

Indikationen für allogene Stammzelltransplantation bei AML

Aufgrund der aktuellen Datenlage sind diese Voraussetzungen gegeben bei AML-Patienten im Alter bis zu ca. 60 Jahren, die eine erste komplette Remission (1. CR) erreichen und bei denen eine Hochrisikokonstellation besteht, insbesondere aufgrund prognostisch ungünstiger zytogenetischer Marker. Bei Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden oder die primär keine CR erreichen, ist anhand der zahlreichen durch prospektive klinische Studien oder große Registeranalysen gesicherten unabhängigen Prognosefaktoren im Einzelfall zu entscheiden, ob sich eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung für die allogene Stammzelltransplantation ergibt, oder ob alternative Behandlungen wie die autologe Stammzelltransplantation, die konventionelle Chemotherapie oder eine rein palliative Therapie angezeigt sind. Die Prognosefaktoren betreffen patienteneigene Merkmale wie Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität, krankheitsbezogene Merkmale wie Karyotyp, Remissionsstatus bzw. Blastenanteil im Knochenmark, Umfang der Vorbehandlung u. a. und spenderbezogene Merkmale wie Ausmaß der HLA-Übereinstimmung u. a..

Um ein günstiges Behandlungsergebnis der allogenen SZT mit nicht verwandtem Spender zu gewährleisten, sollten aktuelle Studienergebnisse zur GvHD-Prophylaxe – insbesondere in Hinblick auf den Einsatz von ATG – und zu Konditionierungsprotokollen Berücksichtigung finden.

Die derzeit vorliegenden Daten sprechen dafür, bei Patienten ohne HLA-kompatiblen Familienspender, die nach dem 1. Kurs Induktionstherapie noch einen eindeutig erhöhten Blastenanteil im Knochenmark aufweisen oder die nach 2 Kursen Induktionstherapie keine CR/CRi erreichen, nach 2 Kursen Induktionstherapie ohne weitere Vorbehandlung allogene Transplantation mit einem nicht verwandten Spender zu transplantieren. Hierbei sollte ein Konditionierungsprotokoll zur Anwendung kommen, welches für diese Indikation geprüft wurde und mit günstigen Behandlungsergebnissen verbunden ist.

Einschluss von Patienten in klinische Studien

Zur allogenen Stammzelltransplantation, ob mit Familienspendern oder nicht verwandten Spendern, sind noch wesentliche Fragen ungeklärt und es besteht weiterhin erheblicher Optimierungsbedarf. So ist insbesondere der Nutzen einer allogenen Stammzelltransplantation bei älteren Patienten (im Alter ab 60 Jahren) noch nicht ausreichend gesichert. Auch zur weiteren Verminderung der Toxizität sind Fortschritte bei der Konditionierung und der supportiven Therapie anzustreben. In diesem Zusammenhang muss u. a. geklärt werden, bei welchen Patienten günstigere Behandlungsergebnisse durch dosisreduzierte Konditionierung erzielt werden können. Bei Patienten, die sich vor der allogenen SZT nicht in kompletter Remission befinden, gibt es bislang nur bei primär therapierefraktärer AML und wenig umfangreicher Vorbehandlung ein Protokoll mit befriedigenden Behandlungsergebnissen. Die übrigen Patienten mit refraktärer / rezidivierender AML profitieren in der großen Mehrzahl bislang nicht von einer Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation. Aufgrund dieser Situation wird empfohlen, AML-Patienten möglichst in klinische Studien einzuschließen, insbesondere wenn keine Behandlung verfügbar ist, die mit einer hohen Heilungschance verbunden ist. Durch klinische Studien können wichtige Erkenntnisse für die Fortentwicklung der Behandlung gewonnen werden.

III. ANHANG

1 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Arbeitsgemeinschaft der leitenden Hämatologen und Onkologen im Krankenhaus (ADHOK) Schwarzwald-Baar Klinikum GmbH, Villingen-Schwenningen	Prof. Dr. Wolfram Brugger		Aggressive Non-Hodgkin Lymphome mit intermediär-hohem (2 Risikofaktoren) bzw. Hochrisiko-Kriterien (3 Risikofaktoren) gemäß alters-abhängigem internationalen Prognoseindex in erster Remission.
Arbeitsgemeinschaft der leitenden Hämatologen und Onkologen im Krankenhaus (ADHOK) Diakonie-Klinikum Stuttgart, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Schmerztherapie	Prof. Dr. Else Heidemann		Keimzelltumoren mit Hochrisiko-Kriterien
			Leukämien, die sonst nicht therapierbar sind
ALL-REZ BFM Studienzentrale Charité - Berlin Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie	Prof. Dr. Dr. G. Henze Dr. A. v. Stackelberg (Studienkoordinator)	Autologe SZT	Akute lymphatische Leukämie (ALL) in CR2 nach Hochrisiko ZNS-Rezidiv
Deutsche CLL-Studiengruppe – DCLLSG Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hämatologische Abteilung, Hamburg	PD Dr. P. Dreger	Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Chronische lymphatische Leukämie (CLL)
Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH, Zentrum für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation, Wiesbaden	PD Dr. R. Schwerdtfeger	Stellungnahme zum Indikationskatalog der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation	
Elterninitiative leukämie- und tumorkranker Kinder Würzburg e.V.	Christel Lochner	Bezug auf den Antrag des VdAK vom 29.04.04	
Heinrich Heine Universität,	Dr. Gabriele Calaminus	Hochdosistherapie mit	Keimzelltumore im Kindes- und Jugendalter

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Universitätsklinikum Düsseldorf Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin		Stammzell oder Knochenmarksrescue	
Johannes Gutenberg-Universität Mainz Klinikum III. Medizinische Klinik und Poliklinik	PD Wolfgang Herr, Dr. Karin Kolbe	Allogene Blutstammzelltransplantation mit verwandten oder nicht verwandten gesunden Spendern	Metastasiertes Nierenzellkarzinom (RCC)
Klinik für Knochenmarktransplantation und Hämatologie/Onkologie GmbH, Idar-Oberstein	Prof. Dr. Dr. A. A. Fauser, PD Dr. N. Basara	SZT mit nicht verwandtem Spender	Akute myeloische Leukämie (AML)
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main Klinik für Kinderheilkunde III Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie	Prof. Dr. Peter Bader	Haploidentisches Stammzelltransplantationsverfahren	
Klinikum der Universität München Kinderklinik und Poliklinik	Dr. Monika Führer	Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	schwere aplastische Anämie
Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III - Grosshadern	Prof. Dr. H.J. Kolb		unspezifisch
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie	PD Dr. Michael Koenigsmann	Autologe SZT	Multiples Myelom
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Klinikum, Med. Klinik und Poliklinik V Schwerpunkte: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie	Dr. Markus Thalheimer	autologe Blutstammzelltransplantation	Knochen-, Ewing- und Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Kinderheilkunde Hämatologie – Onkologie (in Ergänzung zur Stellungnahme Prof. Kremens, Essen)	Prof. Dr. U. Bode PD Dr. G. Fleischhack	Autologe SZT	primitiv neuroektodermale Tumore des Hirns im Kinder- und Jugendalter
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus – Dresden, Med. Klinik und Poliklinik I	Prof. Dr. Martin Bornhäuser	Allogene SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	AML und MDS
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus - Dresden, Med. Klinik und Poliklinik I	Dr. Johannes Schetelig	Allogene SZT	chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Universitätsklinikum Essen, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für pädiatrische Hämatologie/ Onkologie und Endokrinologie	Prof. Dr. Bernhard Kremens	Autologe SZT	Kinder und Jugendliche: Neuroblastom / High risk Gruppe
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	akute myeloische Leukämie (AML) hier: Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre
		Autologe SZT	akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre
		Nicht myeloablative SZT (allogen)	akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre
			Non-Hodgkin Lymphome im Kindes- und Jugendalter: - Rezidiv/Progress während/nach front-line Therapie - refraktäres vitales Restlymphom nach front-line Therapie
Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Innere Medizin I, Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie	Prof. Dr. J. Finke	Allogene SZT, insbes. von nicht verwandten Spendern	ältere Patienten mit nicht in Remission befindlicher akuter myeloischer Leukämie oder Myelodysplasie

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Universitätsklinikum Heidelberg Medizinische Klinik V der Abteilung für Innere Medizin	Prof. Dr. A.D. Ho, Dr. Ute Hegenbart	Allogene SZT	Multipl. Myelom
Universitätsklinikum Leipzig Medizinische Klinik II Fachabteilung Hämatologie/Onkologie	Prof. Dr. Dietger Niederwieser	SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	Akute myeloische Leukämie (AML)
		SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	Chronisch myeloische Leukämie (CML)
			Solide Tumoren (Weichteilsarkome und Brustkrebs)
		SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	NHL
		SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	Multipl. Myelom
		nicht myeloablative SZT (autolog)	Solide Tumoren (Brustkrebs)
			Akute myeloische Leukämie (AML) und in vitro Aufbereitung
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Akute myeloische Leukämie (AML)
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Akute lymphatische Leukämie refraktäres Rezidiv
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediären Malignitätsgrad
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Hodgkin Lymphom
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Multipl. Myelom

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	schwere aplastische Anämie
		Allogene SZT mit Geschwisterspender	Multiples Myelom (alle Stadien)
		Autologe SZT	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		Autologe SZT	Chronische myeloische Leukämie
		in vitro-Aufbereitung	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		In vitro-Aufbereitung	Chronisch myeloische Leukämie (CML)
		Mehrfachtransplantation sowohl auto/auto als auch auto/allo	Multiples Myelom
		Mehrfachtransplantation	Non-Hodgkin Lymphom
		Allogene SZT mit unverwandten Spender	chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
		Autologe SZT	chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie Pädiatrische Onkologie/Hämatologie/KMT-Einheit	Dr. Alexander Claviez	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)	M. Hodgkin (=HD, Hodgkin-Lymphom, HL) im Kindes- und Jugendalter
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin, Homburg	Prof. Dr. N. Graf		Nephroblastom

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik und Poliklinik, Abteilung und Lehrstuhl II Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Rheumatologie	Prof. Dr. Lothar Kanz	Autologe periphere Blutstammzelltrans- plantation	Therapierefraktäre Autoimmunerkrankungen, insbesondere Kollagenosen (SLE, Systemsklerose, Myositiden), Vaskulitiden (M. Wegener, M. Behcet, Churg-Strauss-Syndrom, Panarteriitis nodosa, Takayasu-Arteriitis, rezidivierende Polychondritis, kryoglobulinämische Vaskulitis, mikroskopische Polychondritis, kryoglobulinämische Vaskulitis, mikroskopische Polyangiitis) sowie extrem therapieresistente Fälle von juveniler Arthritis oder Rheumatoider Arthritis, bei denen selbst Biologika versagen.
Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Abteilung 1 Hämatologie/Onkologie und Allgemeine Pädiatrie	Prof. Dr. Dr. Dietrich Niethammer	in vitro-Aufbereitung (HLA-nichtidentische (haploidentische) Familienspender)	ALL, AML, CML (sowie MDS und nichtmalignen Erkrankungen)
		in vitro-Aufbereitung (HLA- idente Fremdspender)	Akute myeloische Leukämie (AML)
		in vitro-Aufbereitung (HLA idente Fremdspender)	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		in vitro-Aufbereitung (autologe SZT)	
Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik Pädiatrische Onkologie	Prof. Dr. P.-G. Schlegel	Bezug auf den Antrag des VdAK vom 29.04.04 sowie des Gutachtens zum Antrag KC-Onkologie 3665/2003	

2 IQWiG-Auftrag zur Methode Stammzelltransplantation

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 Abs. 2 SGB V

über eine Beauftragung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

vom 15.03.2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung am 15.03.2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen wie folgt zu beauftragen:

Auftrag an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 17.08.2004 beschlossen, die Methode Stammzelltransplantation daraufhin zu überprüfen, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Der Antrag auf Überprüfung der Methode ist in der Anlage beigefügt.

Die Beratung wurde am 11.11.2004 öffentlich angekündigt. Der beigefügte Fragenkatalog diente Interessierten zur Strukturierung ihrer Stellungnahmen. Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind ebenfalls beigefügt.

I. Auftragsgegenstand

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Identifizierung und methodische Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Hinblick auf Nutzen und Risiken, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, der Methode Stammzelltransplantation bei den im Antrag vom 29.04.2004 genannten Indikationen vornehmen. Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses bilden, ob die Methode Stammzelltransplantation für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Sofern für die Bearbeitung des Auftrages eine Priorisierung der einzelnen Indikationen und Fragestellungen erforderlich sind, werden diese der G-BA in der Besetzung gem. § 91 Abs. 7 SGB V noch beschließen und zur Verfügung stellen.

II. Weitere Auftragspflichten:

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen verpflichtet

- a) die Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus zu beachten, ggf. bei veränderter Beschlusslage im Gemeinsamen Bundesausschuss die dann gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Abgabetermin:

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis zum 30.09.2005 erfolgen. Bei indikationsbezogener Bearbeitung des Auftrages sollen die jeweils bearbeiteten Indikationen umgehend dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Verfügung gestellt werden.

Anlagen zum Auftrag an das IQWiG:

Antrag auf Überprüfung der Methode Stammzelltransplantation vom 29.04.2004

Fragenkatalog zur Einholung von Stellungnahmen

Beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangene Stellungnahmen

Berlin, den 15.03.2005

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende



Dr. jur. R. Hess

3 Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen

siehe Appendix A:

Abschlussbericht "Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen", [Auftrag N05-03A], Version 1.0, 30. März 2007

(Dokument: Appendix-A_SZT_AML-ALL_N05-03A_Abschlussbericht.pdf; Anhang H des Abschlussberichts (Dokumentation der Stellungnahmen) aufgrund des Dateiumfangs (46 Megabyte) nicht beigefügt; letzterer ist abrufbar unter der unten angegebenen Internetadresse)

Alternativ: Der Abschlussbericht ist abrufbar auf der Webseite www.IQWiG.de. Hierzu in die Suchfunktion die Auftrags-Nr. eingeben: N05-03A.

4 Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen

Annahmeverfahren für IQWiG-Berichte

IQWiG-Bericht	Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen
Auftraggeber:	G-BA gem. § 91 Abs. 2 SGB V Beschluss vom 15.03.2005
Inhaltliche Vorbereitung	Unterausschuss Methodenbewertung Beratung im UA Methodenbewertung am 24.06.2005: keine abgestimmte indikationsbezogene Konkretisierung
Überprüfung erfolgt durch :	TG Stammzelltransplantation

Formale Prüfung

Auftragsgegenstand:

„Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Identifizierung und methodische Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Hinblick auf Nutzen und Risiken, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, der Methode Stammzelltransplantation bei den im Antrag vom 29.04.2004 genannten Indikationen vornehmen. Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses bilden, ob die Methode Stammzelltransplantation für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Sofern für die Bearbeitung des Auftrages eine Priorisierung der einzelnen Indikationen und Fragestellungen erforderlich sind, werden diese der G-BA in der Besetzung gem. § 91 Abs. 7 SGB V noch beschließen und zur Verfügung stellen.“

Weitere Auftragspflichten:

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen verpflichtet

- a) die Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus, ggf. bei veränderter Beschlusslage im Gemeinsamen Bundesausschuss die dann gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,

- c) den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschuss für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

Ergänzungen:

Es wurde keine abgestimmte indikationsbezogene Konkretisierung vorgenommen. Das IQWiG hat an den Gesprächen auf AG-Ebene und des UA Methodenbewertung teilgenommen (UA-Sitzung 24.06.2005).

Fragestellung:

1 Nutzenbewertung

1.1 Methode/Indikation/Population

Lt. Auftrag:

Folgende Methoden sollten bewertet werden

1. Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei AML und refraktärem Rezidiv bei ALL
2. Autologe Stammzelltransplantation bei ALL
3. Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei ALL und AML
4. Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML und ALL

Für alle Verfahren und Indikationen sollten nur erwachsene Patienten berücksichtigt werden (Vorgabe UA).

IQWiG-Bericht, Seite 9, Abschnitt 2, Tabelle 1

Tabelle 1: Prüfinerventionen bei ALL und AML

Prüfinervention	Erkrankung
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	ALL/AML
Autologe Stammzelltransplantation	ALL
Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation	ALL/AML
Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL/AML

Einbezogen wurden nur Studien, die ausschließlich oder zu mindestens 80 % erwachsene Patienten einschlossen (IQWiG-Bericht Seite 14, Abschnitt 4.1.8, Tabelle 3)

	<p>Fazit der TG:</p> <p>Der Bericht entspricht mit folgender Einschränkung dem Auftrag: Die Auftragsbearbeitung geht bei der Bewertung von allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spender über den Auftrag hinaus, da bei ALL durch das IQWiG die Begrenzung auf das Krankheitsstadium „refraktäres Rezidiv“ nicht nachvollzogen wurde. Laut Auftrag war die Prüfung nur in Kombination mit nicht myeloablativer Konditionierung oder In-vitro-Aufbereitung bezüglich des Krankheitsstadiums nicht eingeschränkt.</p> <p>Die Einschränkung der Bewertung auf Erwachsene entspricht der Beratung des UA Methodenbewertung am 09.08.2005.</p>
<p>1.2 Behandlungszeitpunkt</p>	<p>Lt. Auftrag: bis auf allogene SZT mit nicht verwandtem Spender bei refraktärem Rezidiv der ALL keine Eingrenzung</p> <p>IQWiG-Bericht</p> <p>Eine Eingrenzung auf bestimmte Krankheitsstadien wurde nicht vorgenommen.</p> <p>Fazit der TG:</p> <p>Der Bericht entspricht mit Ausnahme der unter 1.1 benannten Abweichung bei ALL dem Auftrag.</p>
<p>1.3 Endpunkte</p>	<p>Lt. Auftrag: Im Auftrag erfolgte keine Eingrenzung.</p> <p>IQWiG-Bericht Abschnitt 4.1.3 Zielgrößen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlebenszeit • Krankheitsfreies Überleben • Therapiebedingte Komplikationen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität <p>Fazit der TG:</p> <p>Im Ergebnisteil des IQWiG-Berichts werden die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Rezidivrate und Therapiekomplicationen betrachtet. Zur Lebensqualität waren in den ausgewählten Studien laut IQWiG-Bericht keine Angaben enthalten.</p>

<p>1.4 Risikofaktoren</p>	<p>Lt. Auftrag: Im Auftrag erfolgte keine Eingrenzung.</p> <p>IQWiG-Bericht</p> <p>Der IQWiG-Bericht enthält Ausführungen zu Lebensalter und Zytogenetik.</p> <p>Fazit der TG:</p> <p>Ausführungen zu zwei relevanten Risikofaktoren sind im IQWiG-Bericht enthalten.</p>															
<p>1.5 Vergleichsinterventionen</p>	<p>Lt. Auftrag: Im Auftrag erfolgte keine Eingrenzung.</p> <p>IQWiG-Bericht Abschnitt 4.1.2, Seite 11, Tabelle 2</p> <p>Tabelle 2: Prüf- und Vergleichsinterventionen</p> <table border="1" data-bbox="715 723 1394 949"> <thead> <tr> <th>Prüfintervention</th> <th>Vergleichsintervention</th> <th>Erkrankung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender</td> <td>Konventionelle Chemotherapie</td> <td>ALL / AML</td> </tr> <tr> <td>Autologe Stammzelltransplantation</td> <td>Konventionelle Chemotherapie</td> <td>ALL</td> </tr> <tr> <td>Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation</td> <td>Konventionelle Chemotherapie oder eine myeloablative Form der allogenen Stammzelltransplantation</td> <td>ALL / AML</td> </tr> <tr> <td>Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats</td> <td>Stammzelltransplantation ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats</td> <td>ALL / AML</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fazit der TG:</p> <p>Das IQWiG hat Vergleichsinterventionen festgelegt und dazu eine Aussage getroffen.</p> <p>Ein Teil der Themengruppe macht darauf aufmerksam, dass das IQWiG bei Patienten mit refraktärer AML/ALL auch Publikationen ohne Vergleichsinterventionen ausgewertet hat, in denen über das Gesamtüberleben von mindestens 2 Patienten nach allogener Transplantation berichtet wurde.</p>	Prüfintervention	Vergleichsintervention	Erkrankung	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	Konventionelle Chemotherapie	ALL / AML	Autologe Stammzelltransplantation	Konventionelle Chemotherapie	ALL	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation	Konventionelle Chemotherapie oder eine myeloablative Form der allogenen Stammzelltransplantation	ALL / AML	Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	Stammzelltransplantation ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL / AML
Prüfintervention	Vergleichsintervention	Erkrankung														
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	Konventionelle Chemotherapie	ALL / AML														
Autologe Stammzelltransplantation	Konventionelle Chemotherapie	ALL														
Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation	Konventionelle Chemotherapie oder eine myeloablative Form der allogenen Stammzelltransplantation	ALL / AML														
Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	Stammzelltransplantation ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL / AML														
<p>2 Ist die Fragestellung zum Nutzen beantwortet?</p> <p><i>Identifizierung und methodische Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Hinblick auf Nutzen und Risiken (aus Auftragsgegenstand)</i></p>	<p>Die Auswahl der Literatur wird in Abschnitt 4 des IQWiG-Berichts (Seite 11 ff) detailliert dargelegt.</p> <p>Als relevante Literatur wurden vom IQWiG überwiegend kontrollierte Studien ausgewählt. Lediglich zur Fragestellung „allogene Transplantation bei Patienten mit refraktärer AML/ALL“ wurden auch Publikationen berücksichtigt, in denen über das Gesamtüberleben von mindestens 2 Patienten nach allogener Transplantation berichtet wurde (siehe Punkt 1.5).</p> <p>Der Bericht enthält Aussagen zu den Ergebnissen der methodischen Bewertung im Hinblick auf Nutzen und Risiken der vom IQWiG als relevant angesehenen Literatur.</p>															

<p>3 Hat das IQWiG Erweiterungen der Fragestellung vorgenommen und in die Empfehlung einbezogen? (ggf. Begründung)</p>	<p>Das IQWiG hat die Überprüfung der allogenen SZT mit nicht-verwandtem Spender auf die Gesamtindikation ALL erweitert (siehe 1.1).</p>
<p>4 Beachtung der Verfahrensregeln des Ausschusses des Krankenhaus, ggf. bei veränderter Beschlusslage im Gemeinsamen Bundesausschuss Beachtung der dann gültigen Verfahrensordnung (aus Auftragspflichten)</p>	<p>Ob bzw. inwieweit die Verfahrensregeln bzw. die Verfahrensordnung beachtet worden sind, wird im IQWiG-Bericht nicht explizit erwähnt. Es wird jedoch auf die in der Verfahrensordnung definierten Evidenzstufen verwiesen.</p> <p>Es liegen keine Hinweise auf Verstöße des IQWiG gegen die Verfahrensordnung vor.</p>
<p>5 Sind die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen im IQWiG-Bericht berücksichtigt worden?</p>	<p>Die 392 Referenzen, die in den beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen enthaltenen waren, wurden in die Literaturrecherche eingeschleust. (S. 26 des IQWiG-Berichts).</p>

Ergebnis der formalen Prüfung

Die Themengruppe nimmt den Bericht des IQWiG zum Auftrag des G-BA „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ entsprechend § 15 Abs. 1 Nr. b VerfO dritter Spiegelstrich als auftragsgemäß bearbeitet ab.

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

1 Einleitung

Der Teil C dieses Berichtes befasst sich mit der sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext.

2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext

Die Schwere der Erkrankung sowie die Belastungen, die sich im Zusammenhang mit der Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender ergeben, bedingen, dass diese Behandlung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erfolgt.

3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der allogenen Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Anwendung der Stammzelltransplantation sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Bei der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender ist zusätzlich der Aufwand für die Fremdspendersuche zu berücksichtigen. Grundsätzlich kommt eine allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender erst dann in Frage, wenn kein geeigneter Familienspender zur Verfügung steht.

Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Vor dem Hintergrund des komplexen Behandlungsgeschehens und der ständigen Weiterentwicklung der Stammzelltransplantation erwartet der Gemeinsame Bundesausschuss aus einem solchen Bewertungsansatz in diesem Fall jedoch keine Aussagen, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung maßgeblich zu beeinflussen, zumal keine auf den deutschen Versorgungskontext übertragbaren Arbeiten hierzu vorlagen. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei dieser seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

D Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO

1 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V

Der Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 03.11.2011 die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 03.11.2011) sowie der Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung mit den zugehörigen Tragenden Gründen übermittelt. Die Bundesärztekammer (BÄK) hat mit Schreiben vom 30.11.2011 eine Stellungnahme abgegeben (siehe D-3).

2 Würdigung der Stellungnahmen

Die BÄK nimmt in ihrer Stellungnahme wie folgt Stellung: „Die Bundesärztekammer begrüßt den Beschlussentwurf, die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen als Methode, die für die Versorgung erforderlich ist, einzustufen und in der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung entsprechend zu verankern. Es bestehen keine Änderungshinweise“.

Dementsprechend resultiert aus der Stellungnahme der BÄK kein Anpassungsbedarf.

3 Anhang



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V zu einem Beschlussentwurf
zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei
akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen

Berlin, 29.11.2011

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 03.11.2011 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgefordert, eine Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu einem Beschlussentwurf zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen abzugeben.

Die Überprüfung der Methode gemäß § 137c Abs. 1 SGB V war im April 2004 von den Krankenkassen beantragt worden.

Der G-BA hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im März 2005 mit der methodischen Bewertung von Stammzelltransplantationen bei verschiedenen Indikationen, darunter der akuten myeloischen Leukämie bei Erwachsenen, beauftragt und den hierzu am 30.03.2007 vorgelegten Abschlussbericht des IQWiG in seine Beratungen einbezogen.

Das IQWiG hatte zu diesem Zeitpunkt festgestellt, dass der Stellenwert der Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender bisher ungeklärt sei, da keine Studien hätten identifiziert werden können, die eine allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen. Es hätten sich aber Hinweise auf einen Vorteil der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei „therapierefraktären AML-Patientinnen und -Patienten“ gezeigt.

Im Zuge einer Update-Recherche ergaben sich weitere Erkenntnisse aus Studien, die zwar das Fortbestehen eines Forschungsbedarfs nicht aufhoben, den G-BA aber jetzt zu der Schlussfolgerung veranlassen, die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei AML als Verfahren einzustufen, das für die Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sei.

Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer begrüßt den Beschlussentwurf, die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen als Methode, die für die Versorgung erforderlich ist, einzustufen und in der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung entsprechend zu verankern.

Es bestehen keine Änderungshinweise.

Berlin, 29.11.2011

I. A.



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Bereichsleiter im Dezernat 3

E Gesamtbewertung im Versorgungskontext

Die akute myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen ist - mit einer Inzidenz von 2 bis 4 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr – eine lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Wochen bis Monate zum Tode führt. Standard der initialen Behandlung der AML ist eine Induktionschemotherapie. In Abhängigkeit des Behandlungsansprechens und des Vorliegens von Risikofaktoren wird im Anschluss über die weitere Therapie entschieden. Die Chemotherapie kann fortgeführt oder eine Stammzelltransplantation (SZT) erwogen werden. Bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren stellt die Stammzelltransplantation die Therapiemaßnahme mit der höchsten Heilungschance dar. Das Transplantat kann hierbei von einem Familien- oder Fremdspender (allogene SZT) oder dem Patienten selbst (autologe SZT) stammen. Für eine allogene Stammzelltransplantation werden immunologisch gut passende (HLA-angepasste) Familienspender bevorzugt, diese sind jedoch nur für etwa 25 % der Patienten verfügbar. Eine Stammzelltransplantation mit einem immunologisch gut passenden nicht verwandten Spender stellt eine alternative Therapieoption dar.

Eine Bewertung des Nutzens der allogenen SZT mit nicht-verwandtem Spender konnte auf Basis des IQWiG-Abschlussberichtes nur eingeschränkt erfolgen, da das Institut zur Beantwortung der Fragestellung keine Studien in die Bewertung einbezogen hat. Begründet wurde dies damit, dass keine Studien identifiziert werden konnten, die eine allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen. Registerdaten des europäischen Stammzellregisters EBMT wurden dargestellt und diskutiert, jedoch letztlich nicht in die Bewertung einbezogen. Im Fazit folgert das IQWiG, dass der Stellenwert der Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender bisher ungeklärt sei. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer refraktären AML (hierbei wurden primär refraktäre Verläufe mit Induktionsversagen und refraktäre Rezidive eingeschlossen) fanden sich laut IQWiG Hinweise für einen Vorteil der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei „therapie-refraktären AML-Patienten“. Wesentliche Unterschiede in Bezug auf den Spendertyp (verwandt versus nicht-verwandt) hätten sich dabei nicht gezeigt.

Der IQWiG-Abschlussbericht berücksichtigt in der „Hauptrecherche“ Arbeiten bis Dezember 2006. Aufgrund des langen Zurückliegens dieser Literaturrecherche wurde eine Update-Recherche durchgeführt um sicherzustellen, dass die Bewertung aufgrund des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgt. Die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA führte diese Update-Recherche unter Nutzung der vom IQWiG verwendeten Suchstrategie und entsprechender Eingrenzung für den Themenkomplex „allogene SZT mit nicht-verwandtem Spender“ für den Zeitraum von Juli 2006 bis September 2009 durch. Die Literaturrecherche ergab insgesamt 261 Dokumente. Zusätzlich wurden 5 Publikationen aufgrund der Handsuche ergänzt. Insgesamt konnten 39 potentiell relevante Arbeiten identifiziert werden. Diese wurden anschließend auf der Grundlage des Volltextes bewertet.

Für die Bewertung im G-BA wurde durch die Update-Recherche und aufgrund der fortlaufend aktualisierten Handsuche weitere Evidenz gefunden und einbezogen. Dabei ergaben sich entscheidende neue Erkenntnisse, die erst nach Fertigstellung des IQWiG-Berichts veröffentlicht worden waren:

- Die deutschen Studiengruppen *AMLCG* und *AMLSG* haben die Ergebnisse zweier methodisch hochwertiger, vergleichender (nach Spenderverfügbarkeit) Studien veröffentlicht. Hieraus ließ sich ableiten, dass Patientinnen und Patienten mit AML mit bestimmten zytogenetischen Merkmalen („Hochrisiko AML“) im Alter bis zu 60 Jahren von einer allogenen Stammzelltransplantation in erster kompletter Remission profitieren und dass diese bei Fehlen eines HLA-kompatiblen verwandten Spenders auch mit dem Transplantat eines nicht verwandten Spenders mit vergleichbaren Ergebnissen durchgeführt werden kann. Diesen Ergebnissen wird insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Daten im deutschen Versorgungskontext prospektiv erhoben wurden, eine besondere Bedeutung eingeräumt.
- In einem 2008 veröffentlichten, methodisch hochwertigen, systematischen Review wurden die Therapieoptionen bei AML durch die amerikanische Fachgesellschaft *ASBMT* untersucht (Oliansky DM et al., *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 137-180, 2008). Eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung in erster kompletter Remission wird bei Patienten < 55 Jahre mit „Hochrisiko Zytogenetik“ ohne Einschränkung auf Familienspender empfohlen. In zweiter kompletter Remission mit Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) wird bei allen Patienten mit HLA-identischem Familienspender eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. In anderen Fallkonstellationen in zweiter kompletter Remission ist eine Überlegenheit zur Behandlung mit einer autologen Stammzelltransplantation nicht gesichert. Grundsätzlich wird ausgeführt, dass die allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender in diesen Fällen zu empfehlen sei. Sollte dieser jedoch nicht verfügbar sein, so könnten auch mit dem Transplantat eines nicht verwandten Spenders äquivalente Behandlungsergebnisse erreicht werden.
- In verschiedenen, teilweise prospektiv durchgeführten Studien und Registeranalysen zeigte sich, dass bei der Gesamtgruppe transplantierte Patientinnen und Patienten mit AML die Ergebnisse einer allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem und nicht verwandtem Spender bei HLA-Identität von Patient und Spender weitgehend vergleichbar waren. Die zahlenmäßig größte Registerstudie der EBMT, in die Behandlungsergebnisse von 1.333 Patienten mit AML und MDS nach allogener Stammzelltransplantation im Alter über 50 Jahren eingingen (Altersmedian 56 Jahre), zeigte, dass die Verwendung eines Transplantats von einem nicht-verwandten Spender einen zwar signifikanten aber weniger ausgeprägten ungünstigen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat als ein prognostisch ungünstiger Karyotyp oder ein erhöhter Blastenanteil im Knochenmark vor Transplantation.

Bei der Bewertung sektorspezifischer Aspekte zeigte sich, dass die Schwere der Erkrankung sowie die Belastungen, die sich im Zusammenhang mit der Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender bei akuter myeloischer Leukämie ergeben, eine Behandlung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bedingen. In Bezug auf die Bewertung der Wirtschaftlichkeit lagen dem Gemeinsamen Bundesausschuss keine entsprechenden, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbaren Evaluationen vor. In der Gesamtschau musste daher auf eine dezidierte Bewertung der Wirtschaftlichkeit verzichtet werden.

Um eine optimale Behandlungsqualität zu gewährleisten und einen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn zur weiteren Verbesserung der AML-Therapie zu ermöglichen, wird empfohlen, Patientinnen und Patienten mit AML die Teilnahme an rekrutierenden, in der Regel multizentrischen Studien deutscher oder europäischer Studiengruppen vorzuschlagen, soweit sie die jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Der Gemeinsame Bundesausschuss empfiehlt außerdem, die Behandlungsergebnisse für Registerauswertungen zur Verfügung zu stellen

Zusammenfassend ist für die Situation bei AML festzustellen, dass für einige, anhand krankheits- und patientenbezogener Merkmale abgrenzbare Untergruppen von AML-Patienten belegt werden konnte, dass bei fehlender Verfügbarkeit eines weitgehend oder vollständig HLA-identischen Familienspenders (in der Regel Geschwister) eine allogene Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten, weitgehend oder vollständig HLA-identischen Spender die Behandlungsoption mit der größten Wahrscheinlichkeit darstellt, langfristig rezidivfrei zu überleben. Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei AML-Patienten/innen muss deshalb als Therapieoption für GKV-Versicherte erhalten bleiben. Bei der Einbeziehung der Patientinnen und Patienten in die Entscheidungsfindung zur Behandlung ist eine Bezugnahme auf die aktuelle Datenlage geboten und über die Risiken und Behandlungsalternativen aufzuklären.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V folgende Entscheidung:

Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender ist bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB V) erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.