



Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V
(Methoden Krankenhausbehandlung):

**Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-
Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer
Leukämie und akuter myeloischer Leukämie bei
Erwachsenen**

8. Juli 2016

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

B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit	1
	B-7 Anhang.....	1
	B-7.1 Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens	1
	B-7.1.1 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens.....	1
	B-7.1.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens.....	8
	B-7.2 IQWiG-Auftrag zur Methode Stammzelltransplantation.....	10
	B-7.3 Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen.....	12
	B-7.4 Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen.....	13
	B-7.5 Ergebnisse der Update-Recherchen	18
	B-7.5.1 Erste Update-Recherche.....	18
	B-7.5.2 Zweite Update-Recherche.....	39
	B-7.5.3 Dritte Update-Recherche.....	118
	B-7.6 Schriftwechsel mit dem Paul-Ehrlich-Institut	188
	B-7.7 Dokumentation zum Expertengespräch der AG SZT am 3. Juli 2014	188
	B-7.7.1 Offenlegung von Interessenkonflikten der Sachverständigen	189
D	Stellungnahmeverfahren vor Beschlussfassung	191
	D-3 Anhang: Unterlagen der Stellungnahmeverfahren	191
	D-3.1 Stellungnahmeverfahren im Jahr 2010	191
	D-3.1.1 sektorspezifische Bewertung der DKG und Beschlussvorschlag	191
	D-3.1.2 Sektorspezifische Bewertung des GKV-SV und Beschlussvorschlag	194
	D-3.1.3 Stellungnahme der Patientenvertretung	198
	D-3.1.4 Stellungnahme der Bundesärztekammer	200
	D-3.2 Stellungnahmeverfahren im Jahr 2015	208
	D-3.2.1 Beschlusssentwurf	208
	D-3.2.2 schriftliche Stellungnahmen	209
	D-3.2.2.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer	209
	D-3.2.2.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	213
	D-3.2.2.3 Stellungnahme der Miltenyi Biotec GmbH.....	214
	D-3.2.3 mündliche Stellungnahmen	215
	D-3.2.3.1 Wortprotokoll der Anhörung.....	215

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-7 Anhang

B-7.1 Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens

B-7.1.1 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens

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,	PD Dr. R.	Stellungnahme zum Indikationskatalog der Deutschen Arbeitsgemeinschaft	

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Zentrum für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation, Wiesbaden	Schwerdtfeger	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, Universitätsklinikum Düsseldorf Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin	Dr. Gabriele Calaminus	Hochdosistherapie mit Stammzell oder Knochenmarksrescue	Keimzelltumore im Kindes- und Jugendalter
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	Multiplles Myelom
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Dr. Markus Thalheimer	Autologe SZT	Knochen-, Ewing- und Weichteilsarkomen im

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Klinikum, Med. Klinik und Poliklinik V Schwerpunkte: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie			Erwachsenenalter
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	Allogene SZT nach dosisreduzierter/ nicht-myeloablativer Konditionierung bei Patienten mit 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

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
			- 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
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 reduzierter Konditionierung	Akute myeloische Leukämie (AML)
		SZT mit reduzierter Konditionierung	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		SZT mit reduzierter Konditionierung	Chronisch myeloische Leukämie (CML)
			Solide Tumoren (Weichteilsarkome und Brustkrebs)
		SZT mit reduzierter Konditionierung	NHL
		SZT mit reduzierter 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)

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
		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
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	schwere aplastische Anämie
		Allogene SZT mit Geschwisterspender	Multipl. 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	Multipl. 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	Dr. Alexander Claviez	Allogene hämatopoetische	M. Hodgkin (=HD, Hodgkin-Lymphom, HL) im Kindes- und Jugendalter

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Pädiatrische Onkologie/Hämatologie/KMT-Einheit		Stammzelltransplantation	
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin, Homburg	Prof. Dr. N. Graf		Nephroblastom
Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik und Poliklinik, Abteilung und Lehrstuhl II Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Rheumatologie	Prof. Dr. Lothar Kanz	Autologe periphere Blutstammzelltransplantation	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	

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
		(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	

B-7.1.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens

Hinsichtlich der Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation bei ALL/ AML mit in-vitro Aufbereitung des Transplantates“ gingen vier Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens beim G-BA ein.

Dr. Lang, Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin in Tübingen

Die Stellungnahme bezieht sich auf die in-vitro Aufbereitung mit haploidentischen Familienspender bei ALL/AML. Es wird auf die mangelnde Verfügbarkeit kompatibler Spender hingewiesen: „Trotz der inzwischen verbesserter Möglichkeiten der weltweiten Fremdspendersuche findet sich danach immer noch für einen beträchtlichen Teil der Patienten (ca. 40%) kein passender Spender. Diese Patienten, die ohne Transplantation eine infauste Prognose haben, sollten einer haploidentischen Transplantation zugeführt werden.“ Weiterhin wird die Rate schwerer GvHD aus früheren Studien erwähnt und dass eine haploidentische Transplantation ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantates praktisch nicht durchführbar sei. Durch die in-vitro Aufbereitung werde es überhaupt möglich, Patienten einer Transplantation zuzuführen, welche sonst ohne Behandlungsalternative blieben: „Hierbei muss nochmals die Notwendigkeit der in-vitro Aufbereitung betont werden, da ansonsten mit extrem hoher Wahrscheinlichkeit eine lebensbedrohliche GvH-Reaktion provoziert werden würde.“ Die haploidentische Stammzelltransplantation sei alternativlos, da dieser Therapieform nur Patienten zugeführt werden würden, bei denen die Indikation zur Stammzelltransplantation gestellt wurde und kein passender Spender zur Verfügung steht. „Letztlich konnte die haploidentische Transplantation von einem Familienspender erst mittels der in-vitro Aufbereitungsverfahren etabliert werden. [...] Somit sind die in-vitro Aufbereitung bei HLA-Differenz zwischen Spender und Empfänger unverzichtbar und führen zu einer massiven Reduktion der akuten und chronischen GvHD-Inzidenz bei allen zu transplantierenden Krankheitsentitäten, einschließlich ALL, AML [...].“ An Nebenwirkungen wird das Non-Engraftment (Abstoßung) angegeben, dessen Rate aber durch eine erneute Stammzellgaben und Rekonditionierungsmaßnahmen auf 2% gesenkt werden konnte. Als weitere Risiken werden Infektionen (v. a. viral) genannt. Durch den prophylaktischen Einsatz von Virostatika sei dieses Risiko jedoch erheblich reduzierbar. Der oft zitierte Effekt zwischen GvHD- und GvL-Effekt sei nicht so klar wie angenommen (z.B. bei ALL).

Prof. Niederwieser, Universitätsklinik Leipzig

Der Stellungnehmende gibt an, aufgrund des geringen Zeitfensters nur eine relativ kurz gehaltenen Stellungnahme abgeben zu können, und geht u. a. auf die in-vitro Aufbereitung bei der allogenen Transplantation bei ALL und AML ein. Es wird auf die gute Prognose von Hochrisikopatienten mit AML bei haploidentischer Transplantation hingewiesen. Der Evidenzgrad der angeführten Arbeiten sei Level III. Eine haploidentische Transplantation sei nur bei Fehlen eines kompatiblen Spenders indiziert. Eine Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung sollte laut Stellungnehmendem nur stationär erfolgen.

Prof. Bader, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt

Es wird auf die haploidentische Stammzelltransplantation eingegangen: „Da in diesem Fall Spender und Empfänger im HLA-System nicht übereinstimmen, müssen die Stammzellen besonders bearbeitet werden, dass auf der einen Seite keine lebensbedrohliche Graft-versus-Host-Disease hervorgerufen wird und dass auf der anderen Seite gewährleistet werden kann, dass die transplantierten Stammzellen vom Empfänger auch angenommen werden.“ Für Patienten mit Hochrisikoformen der akuten Leukämien stelle die allogene Stammzelltransplantation die einzige kurative Behandlungsform dar. Das haploidentische Verfahren sei für Patienten ohne HLA-identischen Spender alternativlos: „Durch die stetigen Fortschritte in der Transplantationsmedizin entwickelte sich dieses Therapieverfahren jedoch zu einem Standardverfahren, das der Transplantation mit einem unverwandten Spender gleich zu setzen ist.“ Hauptvorteil sei die Vermeidung der GvHD, als Nebenwirkungen werden das Non-Engraftment oder tödlich verlaufende Infektionen angegeben. Der

Stellenwert der haploidentischen Verfahren wird für die Behandlung im Kindesalter, bei Adoleszenten und junger Erwachsenen hervorgehoben.

PD Dr. Schwertfeger, Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH Wiesbaden

Es wird kurz auf die haploidentische Transplantation eingegangen: „Die Transplantation von [...] Stammzellen haploidentischer Spender wird entsprechend wissenschaftlichen Erkenntnissen und der weltweiten Praxis als Standardverfahren einbezogen.“ Weiter wird zu der Durchführung der Stammzelltransplantation in Studien bemerkt: „Ich halte folgende Erklärung für erforderlich: Zur Verbesserung der Behandlung und der Behandlungsprotokollen sind hämatopoetische Stammzelltransplantationen wo immer möglich im Rahmen von prospektiven Studien durchzuführen. Die Behandlung innerhalb einer Studie kann aber nicht die Voraussetzung für Indikation und Anwendung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation im Einzelfall sein.

Begründung:

1. Es gibt Patienten, die aufgrund ihrer Vorgeschichte/ Behandlung die Kriterien zum Einschluss in eine Studie nicht erfüllen. Dies würde trotz klarer Indikation zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation dazu führen, dass dem Patienten die Behandlung vorenthalten wird.
2. Jeder Patient muss durch Unterschrift der Behandlung im Rahmen einer Studie (vor Einschluss in die Studie) zustimmen. Die Ablehnung, sich im Rahmen einer Studie behandeln zu lassen, darf nicht dazu führen, dass einem Patienten bei klarer Indikation für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation diese Behandlung verweigert wird.
3. Für seltene Krankheitsentitäten existieren im Allgemeinen keine Studienprotokolle. Bei Evidenz der Wirksamkeit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation kann und darf diese dem Patienten nicht vorenthalten werden“

Weiterhin wird betont, dass der Indikationskatalog der DAG-KBT dem aktuellen Wissenstand entspreche und in Deutschland eine angemessene Versorgung auf höchstem medizinischem Niveau gewährleiste.

B-7.2 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

B-7.3 Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der Stammzelltransplantation bei den Indikationen ALL und AML bei Erwachsenen (Auftrag N05-03A, Version 1.0, Stand: 30. März 2007) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar unter:

https://www.iqwig.de/download/N05-03A_Abschlussbericht_Stammzelltransplantation_be_ALL_und_AML.pdf

(abgerufen am 31. Oktober 2014)

B-7.4 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 (UA MB) Beratung im UA MB am 24.06.2005: keine abgestimmte indikationsbezogene Konkretisierung
Überprüfung erfolgt durch :	Themengruppe Stammzelltransplantation (TG SZT)

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 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.

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> <p>Überlebenszeit</p> <p>Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Therapiebedingte Komplikationen</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <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. IQWiG-Bericht Abschnitt 4.1.2, Seite 11, Tabelle 2</p> <p>Tabelle 2: Prüf- und Vergleichsinterventionen</p> <table border="1"> <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 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>															

5 Sind die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen im IQWiG-Bericht berücksichtigt worden?	Die 392 Referenzen, die in den beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen enthaltenen waren, wurden in die Literaturrecherche eingeschleust. (S. 26 des IQWiG-Berichts).
--	--

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 Spiegelstrich¹ als auftragsgemäß bearbeitet ab.

¹ Fassung vom 20.09.2005 - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, Seite 16 998 vom 24.12.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 124, S. 4 876 vom 06.07.2006

B-7.5 Ergebnisse der Update-Recherchen

Der IQWiG-Abschlussbericht berücksichtigt in der „Hauptrecherche“ Arbeiten bis Dezember 2006 und in der spezifischen Recherche bzgl. „In-vitro“ Arbeiten anscheinend bis November 2005. Um sicherzustellen, dass die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht, wurden im Verlauf der Beratungen die Durchführung von Update-Recherchen notwendig. Vor Beschlussfassung wurden insgesamt 3 Update-Recherchen vom G-BA durchgeführt und ausgewertet.

Aufgrund der gemeinsamen Betrachtung von Patienten mit ALL und AML in zahlreichen Publikationen, wurden für beide Indikationen gemeinsame Recherchen und Auswertungen vorgenommen. Publikationen zur autologen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML wurden im Rahmen der hier dargestellten Update-Recherchen nicht ausgewertet.

Die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA führte diese Update-Recherchen unter Zugrundelegung der vom IQWiG verwendeten Suchstrategie und entsprechender Eingrenzung für den Themenkomplex „In-vitro-Aufbereitung“ durch.

B-7.5.1 Erste Update-Recherche

Die 1. Update-Recherche bezieht sich auf den Zeitraum von November 2005 bis September 2008. Die Literaturrecherche ergab insgesamt 238 Dokumente.

Bei der Überprüfung der 238 Dokumente auf der Grundlage der Abstracts konnten 19 potentiell relevante Arbeiten identifiziert werden. Diese wurden anschließend auf der Grundlage des Volltextes bewertet.

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

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

Autor	Kommentar
Aversa F, Reisner Y, Martelli MF. The haploidentical option for high-risk haematological malignancies. <i>Blood Cells Mol Dis</i> 2008; 40 (1): 8-12.	Siehe Bewertungsbogen
Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, Felicini R, Falcinelli F, Velardi A, Ruggeri L, Aloisi T, Saab JP, Santucci A, Perruccio K, Martelli MP, Mecucci C, Reisner Y, Martelli MF. 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 (15): 3447-54.	Siehe Bewertungsbogen
Bethge WA, Haegele M, Faul C, Lang P, Schumm M, Bornhauser M, Handgretinger R, Kanz L. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with reduced-intensity conditioning and CD3/CD19 depletion: fast engraftment and low toxicity. <i>Exp Hematol</i> 2006; 34 (12): 1746-52.	Siehe Bewertungsbogen
Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, Chen YH, Wang JZ, Gao ZY, Zhang YC, Jiang Q, Shi HX, Lu DP. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2006; 38 (4): 291-7.	Siehe Bewertungsbogen
Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen YH, Wang Y, Han W, Chen H. Modified donor lymphocyte infusion after HLA-mismatched/haploidentical T cell-replete hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis of relapse of leukemia in patients with advanced leukemia. <i>J Clin Immunol</i> 2008; 28 (3): 276-83.	Siehe Kurzauswertung
de Lissovoy G, Hurd D, Carter S, Beatty P, Ewell M, Henslee-Downey J, Kernan N, Yanovich S, Weisdorf D. Economic analysis of unrelated allogeneic bone marrow transplantation: Results from the randomized clinical trial of T-cell depletion vs unmanipulated grafts for the prevention of graft-versus-host disease. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2005; 36 (6): 539-46.	Siehe Kurzauswertung
Marks DI, Perez WS, He W, Zhang MJ, Bishop MR, Bolwell BJ, Bredeson CN, Copelan EA, Gale RP, Gupta V, Hale GA, Isola LM, Jakubowski AA, Keating A, Klumpp TR, Lazarus HM, Liesveld JL, Maziarz RT, McCarthy PL, Sabloff M, Schiller G, Sierra J, Tallman MS, Waller EK, Wiernik PH, Weisdorf DJ. Unrelated donor transplants in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. <i>Blood</i> 2008; 112 (2): 426-34.	Siehe Bewertungsbogen
Montero A, Savani BN, Kurlander R, Read EJ, Leitman SF, Childs R, Solomon SR, Barrett AJ. Lineage-specific engraftment and outcomes after T-cell-depleted peripheral blood stem cell transplant with Flu/Cy/TBI conditioning. <i>Br J Haematol</i> 2005; 130 (5): 733-9.	Siehe Kurzauswertung
Montero A, Savani BN, Shenoy A, Read EJ, Carter CS, Leitman SF, Mielke S, Rezvani K, Childs R, Barrett AJ. T-cell depleted peripheral blood stem cell allotransplantation with T-cell add-back for patients with hematological malignancies: effect of chronic GVHD on outcome. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2006; 12 (12): 1318-25.	Siehe Bewertungsbogen

Insgesamt 6 Arbeiten wurden anhand eines Bewertungsbogens ausgewertet (siehe unten, a.). 3 Arbeiten wurden einer Kurzauswertung unterzogen. (siehe unten, b.). Unter c. sind die übrigen 10 Arbeiten wiedergegeben, die auf Basis des Volltextes als thematisch nicht relevant oder als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft wurden.

a) Auswertung anhand eines Bewertungsbogens

1	Quelle	Aversa F, Reisner Y, Martelli MF. The haploidentical option for high-risk haematological malignancies. Blood Cells Mol Dis 2008; 40 (1): 8-12 Peer review
1a	Hersteller	Institution: Department of Hematology, University of Perugia, Italy
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Die Arbeit basiert auf einer Präsentation auf einem Workshop zur haploidentischen Stammzelltransplantation in Catania vom 04.10-06.10.2007, welcher von der „Leukemia and Lymphoma Society“ gesponsert wurde
5	Indikation	Akute Leukämien: AML, ALL
6	Fragestellung Zielsetzung	Zweck der Arbeit war die Entwicklung eines neuen Konditionierungsregimes und Verbesserung der immunologischen Wiederherstellung von AML- und ALL- Patienten nach haploidentischer Transplantation mit T-Zelldepletion (CD 34-Selektion)
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	ALL: n=108 , Alter: 21 J. (4 - 51 Jahre), M:W =66/42 AML: n=147, Alter 36 J.(2-63), M:W=81/66 - alle Pat. hatten ein hohes Risiko für einen Rückfall - 50% bereits im chemoresistenten Rückfall - 88 Patienten in der 2. oder späteren CR - 57 Patienten in der 1. Remission mit ungünstigen zytogenetischen Eigenschaften, später Remission, sekundären Leukämien oder anderen ungünstigen Faktoren hatten - Angaben zum Ausmaß der HLA-Übereinstimmung bzw. Mismatch zwischen Patienten und Spendern fehlen.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Fallserie, deswegen keine ITT-Analyse oder Darstellung des Patientenflusses
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppe
Intervention		
11	Prüfintervention	Haploidentische Stammzelltransplantation mit T-Zelldepletion
12	Vergleichsintervention	keine

13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Fallserie
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Keine Angabe
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Erhebung von Anwachsen des Transplantats (Engraftment), Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD), Rezidiv (relapse), nicht-erkrankungsbedingter Sterblichkeit (non relapse mortality) und ereignisfreiem Überleben (event free survival)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine Angaben
22	Ergebnisse	<p>Engraftment: 98% (95% primär)</p> <p>Relapse: ALL 30% AML 18%</p> <p>Non Relapse Mortality: 41%</p> <p>EFS (3yr): ALL: 25% AML: 40% für ≥CR2, 50% für CR1</p> <p>GvHD: akute GvHD ≥ Grad II je nach Kohorte 0% bis 17 % chronische GvHD: keine Angabe</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe 22
24	Fazit der Autoren	Die Transplantation mit haploidentischen Spendern wird empfohlen für Patienten mit akuten Leukämien und hohem Risiko für einen Rückfall. Die langsamere immunologische Wiederherstellung stellt weiterhin ein Problem dar.
25	Abschließende Bewertung	<p>Fallserie zur allogenen SZT von Patienten mit AML oder ALL und haploidentischen Spendern. Zur GvHD-Prophylaxe wurde T-Zelldepletion mit CD 34-Selektion als Technik eingesetzt. 98 % der Transplantate wuchsen an. Die 3-Jahres-Raten für ereignisfreies Überleben lagen für ALL bei 25 % und für AML bei 40 bzw. 50 % (>= CR 2 bzw. CR 1).</p> <p>Hervorzuheben ist die hohe Fallzahl für diese Form der Transplantation.</p> <p>Aufgrund der Limitationen des Studiendesigns besitzt diese Arbeit nur eine eingeschränkte Aussagekraft; zudem bestehen Überschneidungen des Patientenkollektives mit der Publikation Aversa et al. 2005.</p> <p>Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>

1	Quelle	Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, Felicini R, Falcinelli F, Velardi A, Ruggeri L, Aloisi T, Saab JP, Santucci A, Perruccio K, Martelli MP, Mecucci C, Reisner Y, Martelli MF. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: A phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. J Clin Oncol 2005; 23 (15): 3447-54. Peer review
1a	Hersteller	Institution: - Hematology and Clinical Immunology Section, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Perugia, Italy; - Department of Immunology, Weizmann Institute, Rehovot, Israel
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Unterstützung durch: AIRC (Italian Cancer Association), Perugia Section of the AIL (Italian Leukaemia Association), AULL (Umbrian Leukaemia and Lymphoma Association), the Daniele Chianelli Foundation and the Perugia Cassa di Risparmio Foundation Interessenkonflikte werden verneint
5	Indikation	Akute Leukämien: AML, ALL
6	Fragestellung Zielsetzung	Zweck der Arbeit war die Etablierung der SZT mit haploidentischen Familienspendern bei Patienten mit AML/ALL und einem hohen Rezidivrisiko. Nach Konditionierung (Bestrahlung und Chemotherapie) wurde eine haploidentische PBSCT mit T-Zelldepletion (CD34+ Selektion) durchgeführt. Eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe erfolgte nicht.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	n=104 , Alter: 33 Jahre (9 -64 Jahre) M:W=56:48 AML: 67, ALL: 37 - alle Pat. mit hohem Risiko für ein Rezidiv - 2 Patienten mit 2 Mismatch (HLA-A,-B,-DR), alle übrigen mit 3 Mismatch
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	keine ITT-Analyse oder Darstellung des Patientenflusses
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppe
Intervention		
11	Prüfintervention	Haploidentische Transplantation und T-Zelldepletion

12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppe
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Medianer Follow-Up von 22 (1-65) Monaten
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Das Anwachsen des Transplantates (Engraftment) und die Graft-versus-Host-Reaktion GvHD wurden nach den Consensus Kriterien bewertet, die transplantationsbedingte Mortalität (TRM), die nicht-krankheitsbedingte Mortalität (non leukaemic mortality) und das ereignisfreie Überleben (EFS) werden berichtet
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine Angaben
22	Ergebnisse	<p>Engraftment: 99% (91% primär)</p> <p>Relapse: ALL: 10/37 AML: 16/67</p> <p>Non Leukemic Mortality: 38/104 (36,5%)</p> <p>DFS: 41/104 bei einem medianen Follow-Up von 22 (1 - 65) Monaten ALL:16/37 AML: 25/67</p> <p>GvHD: <u>akute GvHD</u> auswertbar: 100 Grad II: 6 Grad III/IV: 2 <u>Chronische GvHD</u> auswertbar: 70 „limited“: 2 „extensive“: 3</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe 22
24	Fazit der Autoren	Das geschilderte Verfahren stellt ein gutes Engraftment und eine geringe Inzidenz an GvHD Erkrankungen dar und ist damit eine alternative Ressource für Stammzellen bei Patienten mit akuter Leukämie und fehlendem HLA-identischen Spender.
25	Abschließende Bewertung	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppe zur allogenen SZT von Patienten mit AML oder ALL und haploidentischen Spendern. Zur GvHD-Prophylaxe wurde T-Zelldepletion mit CD 34-Selektion als Technik eingesetzt. 99 % der Transplantate wuchsen an. Die Überlebensraten für krankheitsfreies Überleben nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten (Streubereich 1 – 65 Monate) lagen für ALL bei 43 % und für AML bei 37 %. Hervorzuheben ist die hohe Fallzahl für diese Form der

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		Transplantation. Aufgrund der Limitationen des Studiendesigns besitzt diese Arbeit nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.
--	--	---

1	Quelle	Bethge WA, Haegele M, Faul C, Lang P, Schumm M, Bornhauser M, Handgretinger R, Kanz L. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with reduced-intensity conditioning and CD3/CD19 depletion: fast engraftment and low toxicity. <i>Exp Hematol</i> 2006; 34 (12): 1746-52. Peer review
1a	Hersteller	- Medical Center University of Tuebingen, Hematology/Oncology, Tuebingen, Germany - Children`s hospital, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany - Medical Center, University of Dresden, Dresden, Germany
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Kein Interessenkonflikt angegeben
5	Indikation	AML, ALL, NHL, MM
6	Fragestellung Zielsetzung	Bei Patienten mit unterschiedlichen hämatologischen Neoplasien, die nach dosisreduzierter Konditionierung und <i>in-vivo</i> Depletion (Gabe von OKT-3) wurde das allogene periphere Stammzelltransplantat eines haploidentischen Spenders mit CD3- und CD19-Antikörpern <i>in-vitro</i> depletiert.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	- n=10, Alter: 43 (27-58) Jahre, M:W = 3:7 - AML (n=4), ALL (n=3), NHL (n=2), MM (n=1) - alle Pat. mit sehr weit fortgeschrittener Hochrisikoerkrankung im Rezidiv - bei allen Pat. war zuvor bereits eine SZT erfolgt
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Fallserie, deswegen keine ITT-Analyse oder Darstellung des Patientenflusses
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt.
Intervention		
11	Prüfintervention	T-Zelldepletion mit CD3/CD19
12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Fallserie

15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Medianer Follow-Up von 435 (229 - 814) Tagen
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Anwachsen des Transplantats (Engraftment), Immunrekonstitution und Gesamtüberleben
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine Angaben
22	Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> - Engraftment bei allen Pat. nach 14 Tagen - Gesamtüberleben: 5/10 Pat. (50%) nach medianem Follow-Up - (Die Ergebnisse zur Immunrekonstitution nach 50 und 100 Tagen hier nicht dargestellt)
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<ul style="list-style-type: none"> - akute GVHD: Grad 2 (n=6), Grad 4 (n=1) - chron. GVHD: keine - Neurotoxizität bei 4/10 Pat. - Akuttoxizität: max. Grad 2-3 Mukositis
24	Fazit der Autoren	Die haploidentische SZT nach CD3/CD19-Depletion und dosisreduzierter Konditionierung ist bei Erwachsenen durchführbar und führt zu raschem Engraftment. Das Gesamtüberleben ist vergleichbar dem bei der Anwendung von in-vitro Verfahren, bei denen eine CD34-Selektion vorgenommen wird und dem von Standardrisikopatienten nach Anwendung einer allogenen SZT mit einem verwandtem Spender mit gutem Matching.
25	Abschließende Bewertung	<p>In dieser Machbarkeitsstudie wird dargelegt, dass bei Hochrisikopatienten im Rezidiv bei verschiedenen malignen hämatologischen Erkrankungen die in-vitro Konditionierung mit CD3/CD19 in Kombination mit einer dosisreduzierten Konditionierung ein rasches Engraftment, eine geringe GVHD-Rate und ein gutes Gesamtüberleben erreicht werden kann.</p> <p>Aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen (AML und ALL zusammen n=7) sowie der Tatsache, dass zusätzlich eine in-vivo Depletion mit OKT-3 durchgeführt wurde, besitzt diese Arbeit nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft bezüglich der Nutzenbewertung.</p>

1	Quelle	Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, Chen YH, Wang JZ, Gao ZY, Zhang YC, Jiang Q, Shi HX, Lu DP. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. Bone Marrow Transplant 2006; 38 (4): 291-7. Peer review
1a	Hersteller	Institution: Peking University Institute of Hematology, People's Hospital, Beijing, China
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Die Studie wurde durchgeführt im Rahmen folgender Programme: „Program for New Century Excellent Talents in Ministry of Education, National Natural Science Foundation of China, Peking University '211' Program and Foundation of Chinese Ministry of Health“.
5	Indikation	Patienten mit hämatologische Neoplasien und Indikation zur allo SZT ohne HLA-identischen verwandten oder nicht verwandten Spender
6	Fragestellung Zielsetzung	Durchführung einer haploidentischen Stammzelltransplantation, die GvHD-Prophylaxe erfolgte medikamentös (Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Kurzkurs-Methotrexat) nach einem Konditionierungsregime unter Einschluss von Antithymopzytenglobulin (ATG) ohne Anwendung von in-vitro Verfahren.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	171 Patienten mit verschiedenen hämatologischen Neoplasien, überwiegend akute Leukämien in CR <ul style="list-style-type: none"> - ALL (Standardrisiko: CR1 / CR2) n=34 - ALL (Hochrisiko: > CR2, keine CR, Ph+) n=32 - AML (Standardrisiko: CR1 / CR2) n=28 - AML (Hochrisiko: > CR2, keine CR, Ph+) n=23 - CML (chronische Phase, CP) n=22 - CML (fortgeschrittenere Stadien als CP) n=25 - MDS (RA n=1, RAEB n=6) n=7 - Alter: Median 23 (2–56) Jahre, M:W=108/63 - Ausmaß des HLA-Mismatch (A, B, DR) Gesamtkollektiv n=171 - 1 Mismatch: 39 - 2 Mismatch: 66 - 3 Mismatch: 66
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung

9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Bei Berechnung der Endpunkte Rate akuter GvHD, Rezidiv- und Überlebenswahrscheinlichkeit (LFS) wurden alle 171 eingeschlossenen Patienten berücksichtigt, für den Endpunkt Rate chronischer GvHD nur 150 Patienten, die mindestens 100 Tage nach SZT überlebten.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt.
Intervention		
11	Prüfintervention	Haploidentische Transplantation mit medikamentöser GvHD-Prophylaxe und Konditionierung unter Einschluss von ATG
12	Vergleichsinterventionen	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Prospektive Phase 2 Studie
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Medianer Follow-Up von 682 (253–1502) Tagen
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Rezidivrate (Relapse), Leukämiefreies Überleben (LFS), transplantationsbedingte Mortalität (TRM), akute und chronische GvHD, Toxizitäten wurden nach WHO Kriterien graduiert
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Angaben
22	Ergebnisse	<p>Relapse (2yr): 12% (Standardrisikogruppe) 39% (Hochrisikogruppe)</p> <p>LFS (2yr) 68% (Standardrisikogruppe) 42% (Hochrisikogruppe)</p> <p>TRM (2yr) 20% (Standardrisikogruppe) 31% (Hochrisikogruppe)</p> <p>In einer Untergruppenanalyse werden die Überlebensraten (LFS) in Abhängigkeit vom Ausmaß der HLA-Übereinstimmung dargestellt („Figure 4“ der Publikation), Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der HLA-Übereinstimmung und den Überlebensraten war weder in der Standard- noch der Hochrisikogruppe erkennbar.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Keine akute GvHD: 47/171 (27,5%)</p> <p>Akute GvHD Grad I: 51/171 (29,8%)</p> <p>Akute GvHD: Grad II: 51/171 (29,8%)</p> <p>Akute GvHD: Grad III: 9/171 (5,3%)</p> <p>Akute GvHD: Grad IV: 13/171 (7,6%)</p> <p>Chron. GvHD (>100d): 67/150 (45%), 32 limited (21%), 35 extensive (23%)</p>

<p>24</p>	<p>Fazit der Autoren</p>	<p>Fazit im Abstract</p> <p>Diese Ergebnisse zeigen, dass die Kombination aus peripher und aus Knochenmark gewonnenen Stammzellen von haploidentischen Familienspendern als gute Quelle einer allogenen Stammzelltransplantation dienen kann, ohne dass eine in-vitro T-Zelldepletion notwendig wird. Diese Ergebnisse erfordern eine Bestätigung durch weitere Studien.</p> <p>Fazit im Volltext</p> <p>In den letzten 5 Jahren haben sich erheblich Fortschritte in der allogenen Transplantationen mit HLA-differenten Spendern ohne T-Zell-Depletion ergeben. Schnelles Anwachsen, eine relativ niedrige GvHD-Inzidenz und ein guter GvL-Effekt können ohne Transplantatversagen erreicht werden. Dieses Ergebnis sollte dazu ermutigen, Transplantation mit haploidentischen Spendern ohne T-Zell-Depletion für alle Patienten vorzusehen, die eine Indikation für allogene Transplantation aufweisen. Das neue Transplantationsprotokoll erlaubt Transplantationen mit haploidentischen Familienspendern, eine Strategie, die zukünftig für Familien mit nur einem Kind in China oder bei anderen Ethnien immer wichtiger werden wird.</p>
<p>25</p>	<p>Abschließende Bewertung</p>	<p>Therapiestudie ohne Vergleichsgruppe zur allogenen SZT mit haploidentischem Spender von Patienten mit AML, ALL, CML und MDS. Zur GvHD-Prophylaxe wurden ausschließlich Medikamente, u. a. ATG eingesetzt und auf T-Zell-Depletion verzichtet.</p> <p>Wesentliche Ergebnisse der Studie: Alle Transplantate wuchsen an. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 682 Tagen(ca. 23 Monate) (Streubereich 253 – 1502 Tage, ca. 8 - 35 Monate) betrug die Wahrscheinlichkeit nach einem bzw. 2 Jahren ohne Leukämierезидив zu überleben 79 % bzw. 68% für Patienten mit Standardrisiko und 54 % bzw. 42% für Patienten mit hohem Risiko ($p < 0.0009$).</p> <p>Hervorzuheben ist die hohe Fallzahl für diese Form der Transplantation.</p> <p>Aufgrund der Limitationen des Studiendesigns besitzt diese Arbeit nur eine eingeschränkte Aussagekraft.</p> <p>Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird unterschiedlich bewertet.</p>

1	Quelle	Marks DI, Perez WS, He W, Zhang MJ, Bishop MR, Bolwell BJ, Bredeson CN, Copelan EA, Gale RP, Gupta V, Hale GA, Isola LM, Jakubowski AA, Keating A, Klumpp TR, Lazarus HM, Liesveld JL, Maziarsz RT, McCarthy PL, Sabloff M, Schiller G, Sierra J, Tallman MS, Waller EK, Wiernik PH, Weisdorf DJ. Unrelated donor transplants in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. Blood 2008; 112 (2): 426-34. Peer review
1a	Hersteller	- Adult Blood and Marrow Transplantation Unit, United Bristol Healthcare Trust, Bristol, UK - Center for international BMT Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA
2	Studientyp	Kohorten-Studien mit Vergleich verschiedener Untergruppen (Registerstudie)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Interessenkonflikte werden verneint
5	Indikation	ALL
6	Fragestellung Zielsetzung	Untersucht wurde die prognostische Bedeutung verschiedener Faktoren für das Behandlungsergebnis, darunter auch die T-Zelldepletion (TZD)
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	n=169, Alter: Median 33 (16-59) Jahre, M:W = 101/68 16 Patienten mit T-Zell depletiertem Transplantat <u>Einschlusskriterien:</u> - 16 Jahre oder älter - Unrelated Donor Stammzellentransplantation zw. 1995 und 2004 in CR1 <u>Ausschlusskriterien:</u> - Ph+ ALL - Unbekannte zytogenetische Abnormalitäten - L3 ALL - Nabelschnurbluttransplantation - Wenn der Zeitraum zwischen CR1 und Transplantation mehr als 12 Monate betrug
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Registerstudie, deswegen keine ITT-Analyse oder Darstellung des Patientenflusses

10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Bei den beiden Behandlungsgruppen bestand kein Unterschied hinsichtlich Alter des Empfängers oder Spenders, Performance Status oder Konditionierung.</p> <p>Die TZD Gruppe hatte ein längeres Zeitintervall zwischen CR1 und Transplantation (keine Zahlenangabe dazu), auch stammten etwas mehr Transplantate der TZD Gruppe aus dem Knochenmark (88% vs. 67%). Weiterhin war ein größerer Anteil der TZD Gruppe vor 2001 transplantiert worden (82% vs. 42%).</p> <p>Das Matching der TZD Gruppe war etwas schlechter (well matched; partially matched; mismatched) : 19%;44% und 38% vs. 44%; 41% und 15%</p>
Intervention		
11	Prüfintervention	Stammzelltransplantation unter Verwendung eines T-Zell depletierten Transplantats
12	Vergleichsintervention	Stammzelltransplantation unter Verwendung eines unmanipulierten Transplantats
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt.
14	Studiendesign	Retrospektive Registerstudie
15	Zahl der Zentren	Ein Register (CIBMTR), Ergebnisse aus 85 Zentren
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Medianer Follow-Up von 54 (3-133) Monaten.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Retrospektive Auswertung von Rezidiv, transplantationsbedingter Mortalität (TRM), Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD), krankheitsfreiem Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine Angaben
22	Ergebnisse	Das relative Risiko der transplantationsbedingten Mortalität betrug bei Anwendung der TZD 2.7 (95% CI 1,42-4,99). Im Hinblick auf die Gesamtsterblichkeit ergab sich ein relatives Risiko von 2,6 (95% CI 1,4-4,8). Als mögliche Kofaktoren für diese Ergebnisse werden eine längere Zeitspanne zwischen erster kompletten Remission (CR1) und Transplantation, eine höherer Anteil von Knochenmarktransplantaten vs. peripheren Blutstammzellen und eine überwiegende (82%) Durchführung der Transplantationen vor 2001 genannt. Durch eine Multivarianzanalyse konnte gezeigt werden, dass das ebenfalls schlechtere Matching unter den TZD-transplantierten ein eigenständiger Kofaktor war. Diese Ergebnisse beziehen sich auf 16 mit TZD behandelte Patienten.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe 22

24	Fazit der Autoren	Die transplantationsbedingte Mortalität ist der Hauptgrund eines Therapieversagens. Die Auswahl von unverwandten Spendern mit gutem Matching sollte die TRM verringern und die Resultate verbessern. [...] Die hohe TRM- Rate bei den TZD Patienten war interessant und unerwartet und wird nicht in allen Serien bestätigt.
25	Abschließende Bewertung	<p>Registeranalyse zur allogenen Transplantation von ALL-Patienten mit nicht verwandtem Spender, u. a. zum Stellenwert von TZD, die ein signifikant erhöhtes Risiko für TRM durch TZD ergab.</p> <p>Aufgrund der Limitationen des Studiendesigns, insbesondere aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs mit einer offensichtlichen Differenz des Ausmaßes der HLA-Übereinstimmung in den verglichenen Kollektiven, besitzt diese Arbeit eine eingeschränkte Aussagekraft.</p> <p>Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>

1	Quelle	Montero A, Savani BN, Shenoy A, Read EJ, Carter CS, Leitman SF, Mielke S, Rezvani K, Childs R, Barrett AJ. T-cell depleted peripheral blood stem cell allotransplantation with T-cell add-back for patients with hematological malignancies: effect of chronic GVHD on outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12 (12): 1318-25 Peer review
1a	Hersteller	Stem Cell Allotransplantation Section, Hematology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute and Department of Transfusion Medicine, Warren Grant Magnusson Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Keine Angaben zu Interessenskonflikten, Studie wurde zwischen 1997 und 2004 am National Institute of Health durchgeführt
5	Indikation	Hämatologische Malignome (AML; ALL; CML; MDS und andere)
6	Fragestellung Zielsetzung	Bei Patienten mit verschiedenen hämatologischen malignen Erkrankungen wurde vor Durchführung einer allogenen SZT mit HLA-identischem Geschwisterspender eine CD34-Selektion und T-Zell Depletion durchgeführt. Außer bei Patienten mit steroidpflichtiger GvHD wurde an den Tagen 45 und 100 Spender T-Zellen infundiert (T-cell add back). Untersucht wird die Kinetik der T-Zell-Rekonstitution in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, u. a. der Grunderkrankung oder dem Auftreten einer GvHD. (Zeitraum: 1997-2004)
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	n=138, Alter: 34 (10-56) Jahre, M:W = 76/62 Pat. mit AML (n=38) und ALL (n=21) Hochrisiko/ Standardrisiko: 1:1,26
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Fallserie, deswegen keine ITT-Analyse oder Darstellung des Patientenflusses
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt.
Intervention		
11	Prüfintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit T-Zelldepletion
12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Fallserie
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum.

16	Randomisierung	Keine Randomisierung										
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.										
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung										
19	Beobachtungsdauer	Medianer Follow-Up von 47 (8,5-99) Monaten										
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Rezidiv, transplantationsbedingte Mortalität (TRM), Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) und Gesamtüberleben (OS)										
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine Angaben										
22	Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> - Engraftment bei 136/138 Pat. nach 10-18 Tagen - nach einem medianen Follow-Up von 47 Monaten (8,5-99 Monate) überlebten 84/138 Patienten, 54 verstarben - hiervon verstarben 25 Pat. nach einem medianen Zeitraum von 108 (23-952) Tagen an behandlungsbedingten Komplikationen (TRM) - nach einem medianen Zeitraum von 166 (29-1805) Tagen kam es bei 42/138 Pat. zu einem Rezidiv 										
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<ul style="list-style-type: none"> - Akuttoxizität: max. Grad 3 Stomatitis (n=1) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>akute GvHD Grad 0-1</td> <td>83 Pat. (61%)</td> </tr> <tr> <td>akute GvHD Grad 2-4</td> <td>53 Pat. (39%)</td> </tr> <tr> <td>chron. GvHD: keine</td> <td>45 Pat. (39%)</td> </tr> <tr> <td>chron. GvHD: limitiert</td> <td>42 Pat. (36%)</td> </tr> <tr> <td>chron. GvHD: ausgeprägt</td> <td>29 Pat (25%)</td> </tr> </table> <p style="margin-left: 40px;">Angaben zur chron. GVHD beziehen sich auf 116 Patienten („at risk“)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als Variablen, die das Outcome beeinflussen können wurden das Vorliegen einer Hochrisikokonstellation, die LC30 (Leukozytenzahl am Tag 30) und das Vorliegen einer chron. GVHD identifiziert 	akute GvHD Grad 0-1	83 Pat. (61%)	akute GvHD Grad 2-4	53 Pat. (39%)	chron. GvHD: keine	45 Pat. (39%)	chron. GvHD: limitiert	42 Pat. (36%)	chron. GvHD: ausgeprägt	29 Pat (25%)
akute GvHD Grad 0-1	83 Pat. (61%)											
akute GvHD Grad 2-4	53 Pat. (39%)											
chron. GvHD: keine	45 Pat. (39%)											
chron. GvHD: limitiert	42 Pat. (36%)											
chron. GvHD: ausgeprägt	29 Pat (25%)											
24	Fazit der Autoren	Die T-Zell depletierte Transplantation von peripheren Blutstammzellen mit frühem Add-Back von Spenderlymphozyten (DLI) führt zu vergleichbaren Raten der chron. GvHD im Vergleich zu nicht depletierten Transplantaten. Jedoch ist die Mortalität der chron. GvHD bei Pat. nach T-Zelldepletion und DLI geringer, zudem hat die GvHD bei Standardrisikopatienten einen protektiven Effekt in Bezug auf das Auftreten eines Rezidives.										
25	Abschließende Bewertung	<p>In dieser Arbeit mit einer hohen Zahl von Patienten und einem langen Follow-Up erfolgte keine getrennte Auswertung nach den verschiedenen Krankheitsbildern, die Entitäten AML und ALL stellen jedoch 43% der untersuchten Patienten dar, so dass sich aus dieser Arbeit Hinweise bezüglich der untersuchten Indikationen ergeben können. Die Autoren schildern, dass die Rate des Auftretens einer chron. GvHD mit der Rate bei der Anwendung eines nicht in-vitro aufbereiteten Transplantats vergleichbar ist.</p> <p>Aufgrund der genannten Limitationen besitzt diese Arbeit nur eine</p>										

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		eingeschränkte Aussagekraft bezüglich der Nutzenbewertung.
--	--	--

b) Kurzauswertung

Autor	Kurzauswertung
<p>Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen YH, Wang Y, Han W, Chen H. Modified donor lymphocyte infusion after HLA-mismatched/haploidentical T cell-replete hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis of relapse of leukemia in patients with advanced leukemia. J Clin Immunol 2008; 28 (3): 276-83.</p>	<p>Vermutlich spätere Untergruppenauswertung der gleichen Studie wie Nr. 623; ausgewertet wurden die Daten von 29 Patienten, die zur Rezidivprophylaxe nach allogener SZT bei nicht-HLA-identischem Spender wegen fortgeschrittener Leukämie DLI erhalten hatten, die Autoren vermuten einen positiven Effekt im Sinne einer Reduktion der Rezidivrate, was sich aufgrund des fehlenden Vergleichskollektivs nicht belegen lässt. nicht relevant</p>
<p>de Lissovoy G, Hurd D, Carter S, Beatty P, Ewell M, Henslee-Downey J, Kernan N, Yanovich S, Weisdorf D. Economic analysis of unrelated allogeneic bone marrow transplantation: Results from the randomized clinical trial of T-cell depletion vs unmanipulated grafts for the prevention of graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 2005; 36 (6): 539-46.</p>	<p>Beschreibt eine gesundheitsökonomische Analyse zu einer Phase 3 Studie zum Vergleich T-Zelldepletion versus medikamentöse GvHD-Prophylaxe bei unmanipulierten Transplantaten bei allogener Transplantation mit nicht-verwandten Spendern bei Leukämiepatienten (Wagner et al. 2005, im IQWiG-Bericht berücksichtigt). Das Ergebnis der Kostenanalyse ergab keinen Unterschied, die höheren Kosten für die Behandlung von Infektionen in der T-Zell-Depletion-Gruppe wurde ausgeglichen durch die höheren Kosten für die Behandlung der akuten GvHD in der Kontrollgruppe, die durchschnittlichen bzw. medianen Behandlungskosten in der Kontrollgruppe lagen um ca. 7.000 bzw. 3.000 USD niedriger (alle Behandlungskosten in den ersten 6 Monaten), diese Differenz war aber nicht signifikant, aufgrund der fast identischen Überlebensraten ergab sich auch kein Unterschied in der Kosteneffektivität (Kosten im Vergleich zum Ausmaß der Überlebensverlängerung).</p> <p>Diese gesundheitsökonomische Analyse ist für die Nutzenbewertung primär nicht relevant, die zugrundeliegende Studie (klinische Daten) wurde im IQWiG Bericht bereits ausführlich berücksichtigt.</p>
<p>Montero A, Savani BN, Kurlander R, Read EJ, Leitman SF, Childs R, Solomon SR, Barrett AJ. Lineage-specific engraftment and outcomes after T-cell-depleted peripheral blood stem cell transplant with Flu/Cy/TBI conditioning. Br J Haematol 2005; 130 (5): 733-9.</p>	<p>Diese Arbeit untersucht die prognostische Bedeutung von gemischtem versus vollem Chimärismus bei myeloablativer allogener Transplantation von HLA-identischen Geschwisterspendern. Eine T-Zelldepletion mittels CD34+ Selektion wurde durchgeführt. Diese Publikation kann für eine Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da die in-vitro Aufbereitung nicht im Fokus dieser Studie steht.</p>

c) Übrige Publikationen, die auf Basis des Volltextes als thematisch nicht relevant oder als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft wurden

Autor	Kommentar
Alyea EP. Modulating graft-versus-host disease to enhance the graft-versus-leukemia effect. Best Practice and Research: Clinical Haematology 2008; 21 (2): 239-50.	Narrativer Review ohne eigene Daten, keine Hinweise auf neue Studien. Nicht relevant.
Aversa F. Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia in adults: experience in Europe and the United States. Bone Marrow Transplant 2008; 41 (5): 473-81.	Narrativer Review ohne eigene Daten, keine Hinweise auf neue Studien. Nicht relevant.
Barrett AJ, Le Blanc K. Prophylaxis of acute GVHD: manipulate the graft or the environment? Best Practice and Research: Clinical Haematology 2008; 21 (2): 165-76.	Narrativer Review ohne eigene Daten, keine Hinweise auf neue Studien. Nicht relevant.
Hale GA. Perspective on the role of haploidentical transplantation in the management of hematologic malignancies: Why do it? Current Hematologic Malignancy Reports 2007; 2 (3): 202-7.	Narrativer Review ohne eigene Daten, keine Hinweise auf neue Studien. Nicht relevant.
Holler E. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: GvHD prevention and treatment. Best Pract Res Clin Haematol 2007; 20 (2): 281-94.	Narrativer Review ohne eigene Daten, keine Hinweise auf neue Studien. Nicht relevant.
Kennedy-Nasser AA, Bollard CM. T cell therapies following hematopoietic stem cell transplantation: Surely there must be a better way than DLI? Bone Marrow Transplant 2007; 40 (2): 93-104.	Narrativer Review ohne eigene Daten, keine Hinweise auf neue Studien. Nicht relevant.
Koh L-P, Rizzieri DA, Chao NJ. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Using Mismatched/Haploidentical Donors. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13 (11): 1249-67.	Narrativer Review ohne eigene Daten, keine Hinweise auf neue Studien. Nicht relevant.
Reisner Y, Martelli MF. From 'megadose' haploidentical hematopoietic stem cell transplants in acute leukemia to tolerance induction in organ transplantation. Blood Cells Mol Dis 2008; 40 (1): 1-7.	Narrativer Review ohne eigene Daten, keine Hinweise auf neue Studien. Nicht relevant.
Wanko SO, Chao NJ. Non-pharmacologic approaches to graft-versus-host prevention. Blood Rev 2005; 19 (4): 203-11.	Narrativer Review ohne eigene Daten, keine Hinweise auf neue Studien. Nicht relevant.
Xiao-Jun H, Lan-Ping X, Kai-Yan L, Dai-Hong L, Huan C, Wei H, Yu-Hong C, Jing-Zhi W, Yao C, Xiao-Hui Z, Hong-Xia S, Dao-Pei L. HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for chronic myeloid leukemia: Improved outcomes in patients in accelerated phase and blast crisis phase. Ann Med 2008; 40 (6): 444-55.	In dieser Arbeit ist die in-vitro Aufbereitung keine Prüf- oder Vergleichsintervention, andere Indikation (CML). Nicht relevant, siehe [623] und [1032].

B-7.5.2 Zweite Update-Recherche

Im Laufe der Beratungen zur In-vitro-Aufbereitung bei allogenen Stammzelltransplantationen bei ALL bzw. AML hat sich herausgestellt, dass der therapeutische Stellenwert dieser Form der GvHD-Prophylaxe im Vergleich zu medikamentösen Alternativen zu bewerten ist. Besonders die „In-vivo-T-Zell-Depletion“ (z. B. durch ATG) stellt eine mögliche therapeutische Alternative dar.

Gerade bei der sogenannten haploidentischen Stammzelltransplantation kommt der ausreichenden GvHD-Prophylaxe eine große Bedeutung für den Erfolg der Therapie zu, weshalb der In-vitro-Aufbereitung von den Anwendern dieser Stammzelltransplantationsmethode ein wesentlicher Stellenwert zugeschrieben wird.

Daher wurde bei der zweiten Update-Recherche eine Ergänzung der Suchstrategie vorgenommen. Als zusätzlicher Suchbegriff wurde allgemein „GvHD-Prophylaxis“ eingefügt. Im Sinne einer möglichst breiten Erfassung von Studien erfolgte keine zeitliche Begrenzung und eine Präzisierung der Indikationen mit dem Suchbegriff „hematologic neoplasms“. Der Schwerpunkt lag bei dieser Zusatz-Recherche auf der Anwendung der GvHD-Prophylaxe bei haploidentischen Transplantationen.

Die zweite Update-Recherche bezieht sich auf den Zeitraum vom 30.09.2008 bis 18.07.2011; die ergänzende Recherche erfolgte ohne zeitliche Begrenzung. Die Literaturrecherche ergab insgesamt 525 Dokumente; zusätzlich wurden 6 Publikationen per Handsuche identifiziert.

Bei der Überprüfung der 531 Dokumente auf der Grundlage der Abstracts konnten 95 potentiell relevante Arbeiten identifiziert werden. Diese wurden anschließend auf der Grundlage des Volltextes bewertet.

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

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

Autor	Kommentar
Anasetti C, Beatty PG, Storb R, Martin PJ, Mori M, Sanders JE, Thomas ED, Hansen JA. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. <i>Hum Immunol</i> 1990; 29 (2): 79-91. PM:2249952	Siehe Kurzauswertung
Ashfaq K, Yahaya I, Hyde C, Andronis L, Barton P, Bayliss S, Chen YF. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systematic review. <i>Health Technol Assess</i> 2010; 14 (54): 1-174. http://www.hta.ac.uk/1789	Siehe Bewertungsbogen
Besien KV, Kunavakkam R, Rondon G, de Lima M, Artz A, Oran B, Giralt S. Fludarabine-Melphalan Conditioning for AML and MDS: Alemtuzumab Reduces Acute and Chronic GVHD without Affecting Long-Term Outcomes. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2009; 15 (5): 610-7.	Siehe Kurzauswertung
Bethge WA, Faul Ch, Bornhäuser M, Stuhler G, Beelen DW, Lang P, Stelljes M, Vogel W, Hägele M, Handgretinger R, Kanz L. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: An update <i>Blood Cells, Molecules, and Diseases</i> 40 (2008) 13–19	Siehe Bewertungsbogen
Chang YJ, Huang XJ. Use of G-CSF-stimulated marrow in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation settings: A comprehensive review. <i>Clin Transplant</i> 2011; 25 (1): 13-23.	Siehe Kurzauswertung
Chang YJ, Zhao XY, Huo MR, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Huang XJ . Influence of lymphocyte recovery on outcome of haploidentical transplantation for hematologic malignancies. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2009; 88 (6): 322-30. PM:19910746	Siehe Kurzauswertung
Chen HR, Ji SQ, Wang HX, Yan HM, Zhu L, Liu J, Xue M, Xun CQ. Humanized anti-CD25 monoclonal antibody for prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD) in haploidentical bone marrow transplantation without ex vivo T-cell depletion. <i>Exp Hematol</i> 2003; 31 (11): 1019-25. PM:14585364	Siehe Kurzauswertung
Chen PM, Chiou TJ, Hsieh RK, Tzeng CH, Wang WS, Yen CC, Tung SL, Liu JH. Bone marrow transplantation with HLA partially matched related donors. <i>Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)</i> 1996; 58 (6): 385-91. PM:9068204	Siehe Kurzauswertung
Chen XH, Gao L, Zhang X, Gao L, Zhang C, Kong P-Y, Liu H, Peng X-G, Sun A-H, Qi D, Gong Y, Wang Q-Y. HLA-haploidentical blood and bone marrow transplantation with anti-thymocyte globulin: Long-term comparison with HLA-identical sibling transplantation. <i>Blood Cells Mol Dis</i> 2009; 43 (1): 98-104.	Siehe Kurzauswertung
Chen Y, Liu K, Xu L, Chen H, Liu D, Zhang X, Shi H, Han W, Wang Y, Zhao T, Wang J, Wang J, Huang X. HLA-mismatched hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion for myelodysplastic syndrome. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2010; 45 (8): 1333-9. PM:20062100	Siehe Kurzauswertung
Ciceri F, Bonini C, Stanghellini MT, Bondanza A, Traversari C, Salomoni M, Turchetto L, Colombi S, Bernardi M, Peccatori J, Pescarollo A, Servida P, Magnani Z, Perna SK, Valtolina V, Crippa F, Callegaro L, Spoldi E, Crocchiolo R, Fleischhauer K, Ponzoni M, Vago L, Rossini S, Santoro A, Todisco E, Apperley J, Olavarria E,	Siehe Kurzauswertung

Autor	Kommentar
<p>Slavin S, Weissinger EM, Ganser A, Stadler M, Yannaki E, Fassas A, Anagnostopoulos A, Bregni M, Stampino CG, Bruzzi P, Bordignon C. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. <i>Lancet Oncology</i> 2009; 10 (5): 489-500.</p>	
<p>Ciceri F, Labopin M, Aversa F, Rowe JM, Bunjes D, Lewalle P, Nagler A, Di Bartolomeo P, Lacerda JF, Lupo Stanghellini MT, Polge E, Frassoni F, Martelli MF, Rocha V. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. <i>Blood</i> 2008; 112 (9): 3574-81. PM:18606875</p>	Siehe Bewertungsbogen
<p>Ciurea SO, Saliba R, Rondon G, Pessoa S, Cano P, Fernandez-Vina M, Qureshi S, Worth LL, McMannis J, Kebriaei P, Jones RB, Korbling M, Qazilbash M, Shpall EJ, Giralt S, de Lima M, Champlin RE, Gajewski J. Reduced-intensity conditioning using fludarabine, melphalan and thiotepa for adult patients undergoing haploidentical SCT. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2010; 45 (3): 429-36. PM:19668237</p>	Siehe Kurzauswertung
<p>Claxton DF, Ehmann C, Rybka W. Control of advanced and refractory acute myelogenous leukaemia with sirolimus-based non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. <i>Br J Haematol</i> 2005; 130 (2): 256-64. PM:16029454</p>	Siehe Kurzauswertung
<p>Cutler C, Antin JH. Sirolimus immunosuppression for graft-versus-host disease prophylaxis and therapy: An update. <i>Curr Opin Hematol</i> 2010; 17 (6): 500-4</p>	Siehe Kurzauswertung
<p>Devine SM, Carter S, Soiffer RJ, Pasquini MC, Hari PN, Stein A, Lazarus HM, Linker C, Stadtmauer EA, Alyea EP 3rd, Keever-Taylor CA, O'Reilly RJ Low risk of chronic graft-versus-host disease and relapse associated with T cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia in first remission: results of the blood and marrow transplant clinical trials network protocol 0303. Biol Blood Marrow Transplant. 2011, 17:1343-1351</p>	Siehe Bewertungsbogen
<p>Di Ianni M, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Castellino F, Bonifacio E, Del Papa B, Zei T, Ostini RI, Cecchini D, Aloisi T, Perruccio K, Ruggeri L, Balucani C, Pierini A, Sportoletti P, Aristei C, Falini B, Reisner Y, Velardi A, Aversa F, Martelli MF. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. <i>Blood</i> 2011; 117 (14): 3921-8. PM:21292771</p>	Siehe Kurzauswertung
<p>Dong L, Wu T, Zhang M-J, Gao Z-Y, Lu D-P. CD3⁺ Cell Dose and Disease Status Are Important Factors Determining Clinical Outcomes in Patients Undergoing Unmanipulated Haploidentical Blood and Marrow Transplantation after Conditioning Including Antithymocyte Globulin. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2007; 13 (12): 1515-24.</p>	Siehe Kurzauswertung
<p>Drobyski WR, Klein J, Flomenberg N, Pietryga D, Vesole DH, Margolis DA, Keever-Taylor CA. Superior survival associated with transplantation of matched unrelated versus one-antigen-mismatched unrelated or highly human leukocyte antigen-disparate haploidentical family donor marrow grafts for the treatment of hematologic malignancies: establishing a treatment algorithm for recipients of alternative donor grafts. <i>Blood</i> 2002; 99 (3): 806-14. PM:11806980</p>	Siehe Kurzauswertung
<p>Eissens DN, Schaap NPM, Preijers FWMB, Dolstra H, Van Cranenbroek B, Schattenberg AVM, Joosten I, Vanr Meer AD.</p>	Siehe Kurzauswertung

Autor	Kommentar
CD3 ⁺ /CD19 ⁺ -depleted grafts in HLA-matched allogeneic peripheral blood stem cell transplantation lead to early NK cell cytolytic responses and reduced inhibitory activity of NKG2A. <i>Leukemia</i> 2010; 24 (3): 583-91.	
Federmann B, Bornhauser M, Kordelas L, Beelen DW, Stuhler G, Schwerdtfeger R, Stelljes M, Behre G, Christopheit M, Faul C, Vogel W, Handgretinger R, Kanz L, Bethge WA. Results of a Phase II Study of Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation (HHCT) in Adults Using Reduced Intensity Conditioning and CD3/CD19-Depleted Grafts: Clinical Outcome and Immune Reconstitution. <i>Blood</i> 2009	Siehe Kurzauswertung
Federmann B, Hägele M, Pfeiffer M, Wirths S, Schumm M, Faul C, Vogel W, Handgretinger R, Kanz L, Bethge WA. Immune reconstitution after haploidentical hematopoietic cell transplantation: impact of reduced intensity conditioning and CD3/CD19 depleted grafts. <i>Leukemia</i> (2011) 25, 121–129	Siehe Bewertungsbogen
Guo M, Sun Z, Sun Q-Y, Han Q, Yu C-L, Wang D-H, Qiao J-H, Chen B, Sun W-J, Hu K-X, Liu G-X, Liu B, Zhao RC, Ai H. A Modified Haploidentical Nonmyeloablative Transplantation without T Cell Depletion for High-Risk Acute Leukemia: Successful Engraftment and Mild GVHD. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2009; 15 (8): 930-7. PM:19589482	Siehe Kurzauswertung
Hale GA. Perspective on the role of haploidentical transplantation in the management of hematologic malignancies: why do it? <i>Curr Hematol Malig Rep</i> 2007; 2 (3): 202-7. PM:20425370	Siehe Kurzauswertung
Huang X-J, Liu D-H, Liu K-Y, Xu L-P, Chen H, Han W, Chen Y-H, Zhang X-H, Lu D-P. Treatment of Acute Leukemia with Unmanipulated HLA-Mismatched/Haploidentical Blood and Bone Marrow Transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2009; 15 (2): 257-65.	Siehe Bewertungsbogen
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. <i>Clin Cancer Res</i> 2009; 15 (14): 4777-83. http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/15/14/4777	Siehe Kurzauswertung
Ji SQ, Chen HR, Wang HX, Yan HM, Zhu L, Liu J, Xue M, Xun CQ. G-CSF-primed haploidentical marrow transplantation without ex vivo T cell depletion: an excellent alternative for high-risk leukemia. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2002; 30 (12): 861-6. PM:12476277	Siehe Kurzauswertung
Ji SQ, Chen HR, Yan HM, Wang HX, Liu J, Zhu PY, Xiao MH, Xun CQ. Anti-CD25 monoclonal antibody (basiliximab) for prevention of graft-versus-host disease after haploidentical bone marrow transplantation for hematological malignancies. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2005; 36 (4):	Siehe Kurzauswertung
Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai HL, Bolanos-Meade J, Morris LE, Crilley PA, O'Donnell PV, Rossiter N, Huff CA, Brodsky RA, Matsui WH, Swinnen LJ, Borrello I, Powell JD, Ambinder RF, Jones RJ, Fuchs EJ. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2010; 16 (4): 482-9. PM:19925877	Siehe Bewertungsbogen

Autor	Kommentar
<p>Kim HJ, Min WS, Cho BS, Eom KS, Kim YJ, Min CK, Lee S, Cho SG, Jin JY, Lee JW, Kim CC. Successful prevention of acute graft-versus-host disease using low-dose antithymocyte globulin after mismatched, unrelated, hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2009; 15 (6): 704-17.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Kim HJ, Min WS, Kim YJ, Kim DW, Lee JW, Kim CC. Haplotype mismatched transplantation using high doses of peripheral blood CD34+ cells together with stratified conditioning regimens for high-risk adult acute myeloid leukemia patients: a pilot study in a single Korean institution. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2005; 35 (10): 959-64. PM:15778730</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Kim HJ, Min WS, Park YH, Kim YJ, Seok L, Kim DW, Lee JW, Kim CC. Megadose CD34+ hemopoietic stem cell transplantation for patients with high risk acute myeloid leukemia who have no HLA matched donor -a pilot study of a full haplotype mismatch transplantation. <i>Korean J Intern Med</i> 2004; 19 (4): 243-9. PM:15683113</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Kodera Y, Nishida T, Ichinohe T, Saji H. Human leukocyte antigen haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Indications and tentative outcomes in Japan. <i>Semin Hematol</i> 2005; 42 (2): 112-8.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Kolb HJ, Bender-Gotze C, Holler E, Mittermuller J, Grosse-Wilde H, Wank R, Eckstein R, Scholz S, Haas RJ, Mempel W. Improved survival following HLA-incompatible bone marrow transplantation. Munich Cooperative Group of Bone Marrow Transplantation. <i>Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch</i> 1989; 116 (3-4): 421-5. PM:2480284</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Kolb HJ, Guenther W, Gyurkocza B, Hoetzel F, Simoes B, Falk C, Schleuning M, Ledderose G. Tolerance and chimerism. <i>Transplantation</i> 2003; 75 (9 Suppl): 26S-31S. PM:12819487</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Kopp HG, Wirths S, Faul C, Bethge W, Scheduling S, Brugger W, Kanz L, Vogel W. Long-term results after transplantation of CD34+ selected (CellPro) versus unselected peripheral blood progenitor cells (PBPC) from related allogeneic donors. J Cancer Res Clin Oncol. 2010 Dec;136(12):1921-7.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Kurokawa T, Ishiyama K, Ozaki J, Yamashita Y, Iwaki N, Saito C, Arahata M, Kaya H, Yoshida T. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation to adults with hematologic malignancies: analysis of 66 cases at a single Japanese center. <i>Int J Hematol</i> 2010; 91 (4): 661-9. PM:20390388</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Lacerda JF, Martins C, Carmo JA, Lourenco F, Juncal C, Rodrigues A, Vilalobos I, Moura MC, Ligeiro D, Martinho A, Lacerda JM. Haploidentical stem cell transplantation with purified CD34 cells after a chemotherapy-alone conditioning regimen. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2003; 9 (10): 633-42. PM:14569559</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Lee KH, Lee JH, Lee JH, Kim DY, Kim SH, Shin HJ, Lee YS, Kang YA, Seol M, Ryu SG. Hematopoietic cell transplantation from an HLA-mismatched familial donor is feasible without ex vivo-T cell depletion after reduced-intensity conditioning with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2009; 15 (1): 61-72. PM:19135944</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>London S. Uniform depletion works in stem cell transplants. <i>Oncology Report</i> 2010; (JANUARY-FEBRUARY): 25</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>

Autor	Kommentar
<p>Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, Huff CA, Matsui W, Bolan˜os-Meade J, Borrello I, Powell JD, Harrington E, Warnock S, Flowers M, Brodsky RA, Sandmaier BM, Storb RF, Jones RJ, Fuchs EJ. HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 2008; 14:641-650.</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p>Malladi RK, Peniket AJ, Littlewood TJ, Towilson KE, Pearce R, Yin J, Cavenagh JD, Craddock C, Orchard KH, Olavarria E, McQuaker G, Collin M, Marks DI. Alemtuzumab markedly reduces chronic GVHD without affecting overall survival in reduced-intensity conditioning sibling allo-SCT for adults with AML. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2009; 43 (9): 709-15. PM:19029965</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>Nakane T, Nakamae H, Koh H, Nakamae M, Hayashi Y, Nishimoto M, Yoshimura T, Inoue E, Inoue A, Aimoto R, Aimoto M, Terada Y, Koh K-R, Yamane T, Hino M. Reduced-intensity conditioning by fludarabine/busulfan without additional irradiation or T-cell depletion leads to low non-relapse mortality in unrelated bone marrow transplantation. <i>Int J Hematol</i> 2011; 93 (4): 509-16</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Ogawa H, Ikegame K, Kaida K, Yoshihara S, Fujioka T, Taniguchi Y, Tamaki H, Inoue T, Hasei H, Iiboshi Y, Tazuke Y, Kawakami M, Kim EH, Soma T, Inoue T, Kawase I. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. <i>Exp Hematol</i> 2008; 36 (1): 1-8. PM:17920757</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Ogawa H, Ikegame K, Yoshihara S, Kawakami M, Fujioka T, Masuda T, Taniguchi Y, Hasei H, Kaida K, Inoue T, Kim EH, Kawase I. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2006; 12 (10): 1073-84. PM:17084371</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Pasquini MC, Devine S, Medizabal A, Baden LR, Wingard JR, Lazarus HM, Appelbaum FR, Keever-Taylor CA, Horowitz MM, Carter S, O'Reilly RJ, Soiffer RJ on behalf of BMT CTN. Comparative outcomes of donor graft CD34+Selection and Immune suppressive therapy as graft-vs-Host disease prophylaxis for patients with acute myeloid leukemia in complete remission undergoing HLA-Matched sibling allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>J Clin Oncol.</i> 2012; 30(26): 3194-201</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p>Perruccio K, Bonifazi P, Topini F, Tosti A, Bozza S, Aloisi T, Carotti A, Aversa F, Martelli MF, Romani L, Velardi A. Thymosin alpha 1 to harness immunity to pathogens after haploidentical hematopoietic transplantation. <i>Ann N Y Acad Sci</i> 2010; 1194 153-61.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Potter V, Moore J. Randomised trials of graft versus host disease prophylaxis in haemopoietic stem cell transplantation. <i>Reviews on Recent Clinical Trials</i> 2008; 3 (2): 130-8. http://www.ingentaconnect.com/content/ben/rrct/2008/00000003/0000002/ar t00008</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>

Autor	Kommentar
<p>Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: Systematic review and meta-analysis. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2009; 43 (8): 643-53.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Ringhoffer M, Wiesneth M, Harsdorf S, Schlenk RF, Schmitt A, Reinhardt PP, Moessner M, Grimminger W, Mertens T, Reske SN, Dohner H, Bunjes D. CD34 cell selection of peripheral blood progenitor cells using the CliniMACS device for allogeneic transplantation: clinical results in 102 patients. <i>Br J Haematol</i> 2004; 126 (4): 527-35. PM:15287946</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p>Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, Gasparetto C, Sullivan KM, Horwitz M, Chute J, Smith C, Gong JZ, Lagoo A, Niedzwiecki D, Dowell JM, Waters-Pick B, Liu C, Marshall D, Vredenburgh JJ, Gockerman J, Decastro C, Moore J, Chao NJ. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. <i>J Clin Oncol</i> 2007; 25 (6): 690-7. PM:17228020</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Shaw BE, Apperley JF, Russell NH, Craddock C, Liakopoulou E, Potter MN, Wynn R, Gibson B, Pearce RM, Kirkland K, Lee J, Madrigal JA, Cook G, Byrne JL. Unrelated donor peripheral blood stem cell transplants incorporating pre-transplant in-vivo Alemtuzumab are not associated with any increased risk of significant acute or chronic graft-versus-host disease. <i>Br J Haematol</i> 2011; 153 (2): 244-52.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Shimazaki C, Ochiai N, Uchida R, Okano A, Fuchida S, Ashihara E, Inaba T, Fujita N, Maruya E, Nakagawa M. Non-T-cell-depleted HLA haploidentical stem cell transplantation in advanced hematologic malignancies based on the feto-maternal microchimerism. <i>Blood</i> 2003; 101 (8): 3334-6. PM:12480695</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Soiffer RJ, LeRademacher J, Ho V, Kan F, Artz A, Champlin RE, Devine S, Isola L, Lazarus HM, Marks DI, Porter DL, Waller EK, Horowitz MM, Eapen M. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. <i>Blood</i> 2011; 117 (25): 6963-70. http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/117/25/6963.full.pdf+html</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Tuve S, Gayoso J, Scheid C, Radke J, Kiani A, Serrano D, Platzbecker U, Rodriguez-Macias G, Wermke M, Holtick U, Balsalobre P, Middeke JM, Shayegi N, Chemnitz JM, Krause A, Gruner N, Fussel M, Schetelig J, Thiede C, Ehninger G, Hallek M, Diez-Martin JL, Bornhauser M. Haploidentical bone marrow transplantation with post-grafting cyclophosphamide: Multicenter experience with an alternative salvage strategy. <i>Leukemia</i> 2011; 25 (5): 880-3.</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p>von dem Borne PA, Starrenburg CW, Halkes SJ, Marijt WA, Fibbe WE, Falkenburg JH, Willemze R. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with donor T-cell depletion using alemtuzumab added to the graft ('Campath in the bag'). <i>Curr Opin Oncol</i> 2009; 21 (Suppl 1): S27-S29. PM:19561408</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>von Reyn Cream L, Ehmann WC, Rybka WB, Claxton DF. Sirolimus in unmanipulated haploidentical cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2008; 42 (11): 765-6.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p>Wang Y, Chen F, Han Y, Fu Z-Z, Tang X-W, Miao M, Qiu H-Y, Jin Z-M, Sun A-N, Wu D-P. Partially Matched Related Hematopoietic Stem Cell Transplantation without Ex Vivo T Cell Depletion Compared with</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>

Autor	Kommentar
Matched Unrelated Transplantation in Adult Patients with Hematologic Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15 (10): 1258-64.	
Willems E, Baron F, Baudoux E, Wanten N, Seidel L, Vanbellinghen J-F, Herens C, Gothot A, Frère P, Bonnet C, Hafraoui K, Vanstraelen G, Fillet G, Beguin Y. Non-myeloablative transplantation with CD8-depleted or unmanipulated peripheral blood stem cells: A phase II randomized trial. Leukemia 2009; 23 (3): 608-10.	Siehe Kurzauswertung
Xiao-Jun H, Lan-Ping X, Kai-Yan L, Dai-Hong L, Yu W, Huan C, Yu-Hong C, Wei H, Jing-Zhi W, Yao C, Xiao-Hui Z, Hong-Xia S, Feng-Rong W, Fei-Fei T. 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.	Siehe Kurzauswertung
Xu L-P, Liu K-Y, Liu D-H, Chen H, Han W, Chen Y-H, Wang Y, Huang X-J. The inferiority of G-PB to rhG-CSF-mobilized blood and marrow grafts as a stem cell source in patients with high-risk acute leukemia who underwent unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical transplantation: A comparative analysis. Bone Marrow Transplant 2010; 45 (6): 985-92.	Siehe Kurzauswertung
Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, Yoshida T, Hayashi S, Ogawa H, Shimazaki C, Takahashi S, Kasai M, Wake A, Nishimura M, Tokunaga K, Gondo H, Takae Y, Harada M, Mineishi S. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two- or three-loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies. Bone Marrow Transplant 2004; 33 (3): 279-89.	Siehe Bewertungsbogen
Zhang C, Zhang X, Chen X-H, Gao L, Gao L, Kong P-Y, Peng X-G, Sun A-H, Wang Q-Y. Factors influencing engraftment in HLA-haploidentical/mismatch related transplantation with combined granulocyte-colony stimulating factor-mobilized peripheral blood and bone marrow for patients with leukemia. Transfusion and Apheresis Science 2011; 44 (3): 249-55.	Siehe Kurzauswertung

Insgesamt 13 Arbeiten wurden anhand eines Bewertungsbogens ausgewertet (siehe unten, a.). 51 Arbeiten wurden einer Kurzauswertung unterzogen (siehe unten, b.). Unter c. sind die übrigen 31 Arbeiten wiedergegeben, die auf Basis des Volltextes als thematisch nicht relevant oder als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft wurden.

a) Auswertung anhand eines Bewertungsbogens

1	Quelle	Ashfaq K, Yahaya I, Hyde C, Andronis L, Barton P, Bayliss S, Chen YF. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systematic review. Health Technol Assess 2010; 14 (54): 1-174. http://www.hta.ac.uk/1789 Peer review Ja
2	Dokumententyp	HTA-Bericht
3	Bezugrahmen	HTA-Bericht aus dem NIHR Health Technology Assessment Programme. Ergebnisse dieses HTA-Programms beeinflussen direkt Entscheidungen des NICE und des NSC (national screening committee)
4	Erkrankung / Indikation	Akute Leukämien (ALL und AML)
5	Fragestellung / Technologie	Das HTA fasst die beste verfügbare Evidenz zu insgesamt 12 verschiedenen „Entscheidungsproblemen“ bei der Versorgung von Patienten mit akuten Leukämien mit Stammzelltransplantationen zusammen. Es werden Studien mit einem „Donor vs. no Donor-Vergleich“ oder RCTs berücksichtigt. Die Methodik der Studienrecherche sowohl für die Bewertung des klinischen Nutzens der jeweiligen Methoden sowie die Bewertung der Kosteneffektivität ist detailliert und nachvollziehbar dargestellt. Zwei Bewertungsaspekte des HTA sind für die AG-Beratung relevant, da sie unmittelbar den Beratungsgegenstand betreffen: 1. Vergleich der autologen Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien mit und ohne Purging 2. T-Zelldepletion im Vergleich zum Belassen von T-Zellen bei der allogenen Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien
6	Methodik	Im HTA werden detaillierte Darstellungen zur Methodik (berücksichtigte Datenbanken, Recherchestrategien, berücksichtigter Zeitraum, Ein- und Ausschlusskriterien für systematische Reviews und Primärstudien, Darstellung der Studienqualität usw.) vorgenommen.
7	Ergebnisse	Autologe Stammzelltransplantation im Vergleich mit und ohne Purging: Es wurden zwei systematische Reviews ausgewertet, die ihrerseits lediglich retrospektive Studien ausgewertet haben. Eine retrospektive Studie (Miller et al.) berichtete von einem verbesserten Gesamtüberleben und einem verbesserten krankheitsfreien Überleben in der Purging-Gruppe im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation ohne Purging, allerdings ohne Angaben zur statistischen Signifikanz zu machen. Die anderen Studien zeigten diesen Effekt nicht. Das Fazit des HTA lautet: Für dieses Entscheidungsproblem fehlt es an Evidenz. Die Zahl durchgeführter autologer Stammzelltransplantationen ist bei akuten Leukämien in den letzten Jahren rückläufig. Generell zeigt eine autologe Stammzelltransplantation keinen Vorteil gegenüber anderen Behandlungsoptionen bei akuten Leukämien, daher haben Studien zur Erforschung von Purgingmethoden bei autologer Stammzelltransplantation keine Priorität

		<p>Allogene Stammzelltransplantation im Vergleich mit und ohne T-Zell-Depletion:</p> <p>Zu dieser Fragestellung wurde ein systematischer Review ausgewertet. Drei Primärstudien wurden identifiziert, unter anderem ein RCT (Wagner et al.). Bei allogener Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender konnte kein Unterschied zwischen einer T-Zelldepletion und einer medikamentösen GvHD-Prophylaxe mit Methotrexat und Cyclosporin für den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ gefunden werden. Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden in den Primärstudien nicht ausgewertet.</p> <p>Fazit des HTA: Es ist für dieses Entscheidungsproblem das Fehlen von Evidenz offensichtlich. Mehr Forschung in Form von RCTs mit guten Design und adäquater statistischer Power sind erforderlich.</p> <p>Zu beiden Fragestellungen wurden aufgrund fehlender Daten innerhalb des HTA keine Kosten-Nutzenbewertungen vorgenommen.</p>
8	Ökonomische Evaluation	NEIN
8.1	Methodik der ökonomischen Evaluation	Nicht relevant
8.2	Ergebnisse der ökonomischen Evaluation	Nicht relevant
9	Fazit der Autoren	Siehe Abschnitt 7
10	Abschließende Bewertung	<p>Dieses methodisch hochwertige HTA umfasst den Zeitraum des IQWiG-Berichts sowie der ersten Update-Recherche der AG Stammzelltransplantation zu den beiden für die Methodenbewertung relevanten Beratungsthemen. Da für die hier betrachteten Fragestellungen bis auf ein RCT lediglich zwei Primärstudien und hauptsächlich retrospektive Studien berücksichtigt werden konnten, besitzt der HTA diesbezüglich eine eingeschränkte Aussagekraft.</p> <p>In-vitro-Aufbereitung von Transplantaten bei</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. allogener 2. autologer Stammzelltransplantation <p>bei akuten Leukämien (AML und ALL)</p> <p>Das Fazit des HTA stimmt inhaltlich mit dem Fazit des IQWiG-Berichtes überein. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>

1	Quelle	Bethge WA, Faul Ch, Bornhäuser M, Stuhler G, Beelen DW, Lang P, Stelljes M, Vogel W, Hägele M, Handgretinger R, Kanz L. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: An update Blood Cells, Molecules, and Diseases 40 (2008) 13–19 Peer review Ja
1a	Hersteller	Oncology, Medical Center, University of Tuebingen, Otfried-Mueller Strasse 10, 72076 Tuebingen, Germany
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	kein relevanter Interessenkonflikt
5	Indikation	maligne hämatologische Erkrankungen (79% AML/ALL)
6	Fragestellung Zielsetzung	Haploidente Stammzelltransplantation mit CD3/CD19-depletierten Transplantaten und nicht-myeloablativer Konditionierung mit Darstellung klinischer Endpunkte und Infektionen
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • hämatologische Erkrankungen (18-60 J) mit Hochrisiko • allogene Transplantation vom verwandten Spender/-in (mismatch in ≥ 2 Loci) • nicht-myeloablative Konditionierung (reduced intensity conditioning RIC) • CD3/CD19 depletierte Transplantate
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Erwartete Fallzahl: 40
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	29 untersuchte Patienten/-innen (Altersmedian 42 Jahre): 79 % AML / ALL 21% NHL, MM, CML
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt.
Intervention		
11	Prüfintervention	Stammzelltransplantation (verwandt-Spende, Mismatch in mindest. 2 Loci) mit nicht-myeloablativer Konditionierung (Fludarabin,Thiotepa, Melphalan, OKT-3; Transplantat: periphere,G-CSF-mobilisierte Blutstammzellen, die in vitro CD3/CD19 depletiert waren (CliniMACS); Medikamentöse GvHD-Prophylaxe mit MMF erfolgte, wenn CD3-T-Zellen im Transplantat $\geq 5 \times 10^4$ Zellen/kg waren.

12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	prospektive Kohortenstudie (Phase I/II)
15	Zahl der Zentren	5
16	Randomisierung	keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	112 – 1271 Tage (Median 241 Tage)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Erhebung von Daten über Immunrestitution, Engraftment, Graft-versus-Host-Reaktion, infektiösen Komplikationen, Treatment-Related-Mortality (TRM) und Overall-Survival
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine
22	Ergebnisse	<p>31% der Patientinnen und Patienten überlebten im beobachteten Zeitraum, die Kaplan-Meier-Überlebens-Schätzung ergab 35% auf 1 Jahr. Das Engraftment erfolgte schnell (Tag 12 Median Granulozyten > 500/µl). Eine Transplantatabstoßung wurde beobachtet. Eine akute GVHD Grad II – IV trat bei 48%, eine chronische GVHD bei 10% auf. 20 der 29 Patienten verstarben, 12 an einem Rezidiv, 7 an Infektionen und einer an GvHD.</p> <p><u>Detail:</u></p> <p>9/29 Pat (31%) Gesamtüberleben im beobachteten Zeitraum (Median 241 days); Tod durch Infektionen (24%), GvHD (3%) und Rezidiv (41%)</p> <p>Kaplan-Meier-Überlebens-Schätzung von 35 % auf 1 Jahr.</p> <p>Engraftment im Mittel an Tag 12 (>500 Neutrophile/mikroliter) bzw 11 (>20000 Thrombozyten/mikroliter)</p> <p>TRM in den ersten 100 Tagen: 20 % (Grund: GvHD oder infektiöse Komplikationen)</p> <p>Eine akute GVHD II-IV trat bei 14 Patientinnen und Patienten auf (48%), davon 10 Patienten Grad II. eine chronische GVHD bei 3 (10 %) auf.</p>

23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Infektiöse Komplikationen, GvHD
24	Fazit der Autoren	Die Autoren schlussfolgern, dass CD3/CD19-depletierte Transplantate neben CD34 positiven Stammzellen auch Zellen enthalten, die das Transplantatgeschehen bei haploidenter Spende positiv beeinflussen. Dabei spielen die natürlichen Killerzellen (NK) und dendritische Zellen eine wichtige Rolle, da durch eine schnelle Erholung der NK das Abwehrsystem in der frühen Phase nach SZT aufrechterhalten und Komplikationen von Infektionen verringert werden können. Allerdings sahen sie eine höhere GvHD-Rate als sie nach CD34+ Selektion erwartet wird. Dosisintensitäts-reduzierte Konditionierung und CD3/CD19-depletierte Transplantate ermöglicht die haploidentische Transplantation bei älteren oder umfangreich vorbehandelten Patienten. Eine genauere Bewertung von Immunrestitution, Wirksamkeit und Langzeitergebnis ist erst bei längerer Nachbeobachtung möglich.
25	Abschließende Bewertung	In dieser prospektiven Phase-II-Studie werden zellbiologischen Aspekte und deren Auswirkung auf patientenrelevante klinische Endpunkte in Patientinnen und Patienten, die die nach dosisreduzierter Konditionierung ein in-vitro CD3/CD19-depletiertes Transplantate erhielten, aufgezeigt. Geprüft wurde eine neuere Form der GVHD-Prophylaxe bei haploidentischen Spendern. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Durch die Tatsache, dass ein großer Anteil (79%) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an einer AML oder ALL litten (Beratungsthema), vermag diese Studie trotz fehlender entitätendifferenzierter Darstellung Anhaltspunkte für den therapeutischen Stellenwert der TZD zur GVHD Prophylaxe bei AML und ALL zu liefern. Aufgrund der geringen Patientinnen- und Patientenzahl sowie des fehlenden vergleichenden Charakters der Studie ist die Aussagekraft der Publikation zum Vergleich mit anderen Methoden zur GVHD Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation limitiert.

1	Quelle	Ciceri F, Labopin M, Aversa F, Rowe JM, Bunjes D, Lewalle P, Nagler A, Bartolomeo PD, Lacerda JF, Stanghellini MTL, Polge E, Frassoni F, Martelli MF, Rocha V. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation <i>Blood</i> , 2008, 112:3574-3581 Peer review Ja
1a	Hersteller	insges. 49 Zentren in Europa
2	Studientyp	Nicht eindeutig zuzuordnen: Registerstudie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	verantwortlich: Fabio Ciceri, San Raffaele Scientific Institute, Mailand, Italien Quelle der untersuchten Daten: Registerstudie der European Blood an Marrow Transplantation Group (EBMT)
5	Indikation	Akute Leukämien mit Hochrisiko
6	Fragestellung Zielsetzung	Transplantationsergebnisse von AML- und ALL-Patienten und -Patientinnen nach haploidenter Stammzelltransplantation mit CD34-selektierten-Transplantaten
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Untersuchte Patienten/-innen: <ul style="list-style-type: none"> • de novo akute Leukämie • Haploidenter Spender/-in mit mismatch in mindest. 2 Loci in – A, -B oder –DRB1 • Periphere Stammzellen • in-vitro-T-Zell-Depletion mit kommerziell verfügbaren Verfahren • keine medikamentöse GvHD-Prophylaxe nach Transplantation
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	keine Fallzahlplanung, konsekutiv
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	266 Patienten/-innen (16-66 Jahre) AML n=173, davon in CR n=86, ALL n=93, davon in CR 61
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppen
Intervention		
11	Prüfintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit CD34-selektierten-Transplantaten von haploidentischen Verwandtenspendern/-innen (2 – 4 HLA-mismatch) nach myeloablativer Konditionierung (verschiedene Protokolle), zu ca. 94 % zusätzlich Gabe von ATG im Rahmen der Konditionierung
12	Vergleichsintervention	keine

13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Retrospektive Register-Studie
15	Zahl der Zentren	49
16	Randomisierung	keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	AML: Median 47 Monate ALL: Median 29 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Erhebung von Daten über Rekonstitution, GvHD, transplantationsbedingte Mortalität, Relapse, Überlebensraten und ereignisfreies Überleben
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine
22	Ergebnisse	<p>Inzidenz der akuten GVHD Grad II – IV 5-18% und chronischer GVHD von 10-19% sowie 2-Jahresraten für leukämiefreies Überleben von 29 % für AML-Pat. und 23 % für ALL-Pat. zeigt die Studie den Stellenwert der in-vitro T-Zell Depletion bei haploidenten Verwandtenspenden bei AML und ALL auf.</p> <p>Detail:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transplantat wuchs bei 91 % an (Engraftment der Neutrophilen) • Kumulative Inzidenz <u>Transplantationsbedingter Mortalität nach 24 Monaten</u>: AML: CR1 36%, CR2 54%, Non-CR 66%, ALL: CR1 61%, CR2 23%, Non-CR 44 % • Kumulative Inzidenz <u>Leukämisches Rezidiv</u> (nach 24 Monaten): AML: CR1 16%, CR2 23%, Non-CR 32%, ALL: CR1 26%, CR2 27%, Non-CR 49 % • Kumulative Inzidenz <u>Ereignisfreies Überleben</u> (nach 24 Monaten): AML: CR1 48%, CR2 21%, Non-CR 1%, ALL: CR1 13%, CR2 30%, Non-CR 7 % • kumulative Inzidenzen <u>akute GvHD II-IV</u> bis d 100: AML: 5% , ALL: 18% • kumulative Inzidenzen <u>chron. GvHD II-IV</u>: AML: 10% , ALL: 19%
23	Unerwünschte	Transplantationsbedingte Mortalität und GvHD sind primäre

	Therapiewirkungen	Endpunkte. Auf die Darstellung der infektiösen Komplikationen wird verzichtet, da die Dokumentation in den vielen Zentren nicht einheitlich und daher nicht vergleichbar war.
24	Fazit der Autoren	Die Autoren schlussfolgern, dass die T-Zell-Depletion mittels CD34-Selektion bei haploidenter Stammzelltransplantation als Alternative dienen kann, wenn ein HLA-passender Spender/-in fehlt (v.a. bei AML in der 1. Remission).
25	Abschließende Bewertung	AML/ALL Multicenterregisterstudie mit retrospektivem Design zur Untersuchung der allogenen Stammzelltransplantation mit CD34-selektierten-Transplantaten von haploidenten mismatch-Verwandtenspendern und -spenderinnen nach myeloablativer Konditionierung. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Patientinnen- und Patientenzahl ist mit 266 recht hoch. Aufgrund ihres retrospektiven und nicht-vergleichenden Charakters kann die Studie nur Anhaltspunkte für den Nutzen der in vitro T Zell Depletion mittels CD34 Selektion bei bestimmten Patienten- und Patientinnengruppen liefern.

1	Quelle	<u>Devine SM, Carter S, Soiffer RJ, Pasquini MC, Hari PN, Stein A, Lazarus HM, Linker C, Stadtmauer EA, Alyea EP 3rd, Keever-Taylor CA, O'Reilly RJ.</u> Low risk of chronic graft-versus-host disease and relapse associated with T cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia in first remission: results of the blood and marrow transplant clinical trials network protocol 0303. Biol Blood Marrow Transplant. 2011, 17:1343-1351 Peer review Ja
1a	Hersteller	insges. 8 Zentren in den USA
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	verantwortlich: Medicine Department of Ohio State University, Columbus, Ohio, USA Sponsoren: National Heart, Lung, and Blood Institute and the National Cancer Institute; Miltenyi Biotec.
5	Indikation	AML (in CR1 und CR2)
6	Fragestellung Zielsetzung	Transplantationserfolg in AML Patienten und Patientinnen nach allogener Geschwister-Stammzelltransplantation mit T-Zell-Depletion mittels CD34-Selektion
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Untersuchte Patienten/-innen: <ul style="list-style-type: none"> • AML in CR1 (84%) oder CR2 (16%), keine Promyelozytenleukämie oder M4eo • 18 - 65 Jahre • HLA-identischer Geschwister-Spender/-in
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	44 Patienten/-innen (21-59 J)
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppen
Intervention		
11	Prüfintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit T-Zell-depletierten Transplantaten (mittels CD34-Selektion mit CliniMACS) von Geschwisterspendern/-innen mit folgenden Punkten: <ul style="list-style-type: none"> • myeloablative Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung von 13,75 Gy, hyperfraktioniert (1,25 Gy in 11 Fraktionen über 4 Tage) und Thiotepa 10 mg/kg und Cyclophosphamid 120 mg/kg • in-vitro-T-Zell-Depletion mittels CD34-Selektion • medikamentöse GvHD-Prophylaxe mit ATG 2,5 mg/kg Tag -4 • keine medikamentöse GvHD-Prophylaxe nach Transplantation

12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Prospektive, nicht-vergleichende Kohortenstudie, Phase II
15	Zahl der Zentren	8
16	Randomisierung	keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	bis 51 Monate (Median: 34 Monate)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Erhebung von Daten über GvHD, Rezidiv, Überlebensraten und ereignisfreiem Überleben
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine
22	Ergebnisse	<p>Kumulative Inzidenzen der akuten GVHD II-IV 22,7% und chronischer GVHD nach 2 Jahren, 19% sowie 3-Jahres-Überlebensraten von 60% respektive 38% und Rezidivraten von 17% respektive 57% nach 36 Monaten für Patientinnen und Patienten in erster respektive zweiter Komplettremission</p> <p>Detail:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transplantat wuchs bei allen 44 Patienten/-innen an (100%) • kumulative Inzidenzen <u>akute GvHD</u> bis d 100: Grad 2-4: 22,7% , Grad 3-4: 4,5% • kumulative Inzidenz <u>chron. GvHD</u> nach 24 Monaten: 19%, extensive cGvH 6,8 % • <u>ereignisfreies Überleben</u>: CR1: 73% (12 Mon) , 58% (36 Mon) CR2: 29% (12 Mon) , 29% (36 Mon) • <u>Überlebensrate</u>: CR1: 81% (12 Mon) , 60% (36 Mon) CR2: 57% (12 Mon) , 38% (36 Mon) • <u>Rezidivraten nach 36 Monaten</u>: CR1: 17% CR2: 57%
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Infektiöse Komplikationen sind dargestellt (77% aller Patientinnen und Patienten hatten mindst. eine Infektion nach der Transplantation)</p> <p>Post-Transplantations-Lymphom: 1 Patient</p> <p>Toxizitäten sind tabellarisch dargestellt.</p>

24	Fazit der Autoren	<p>Allogene Stammzelltransplantation bei AML nach myeloablativer Konditionierung und in vitro-T-Zell-Depletion mittels CD34-Selektion führt zu niedrigeren Rezidivraten bei Patienten und Patientinnen, die vor der Transplantation in CR1 waren bei geringer Inzidenz chron. GvHD.</p> <p>Einheitliche T-Zell-Depletionsmethode kann an mehreren Zentren durchgeführt werden.</p> <p>Vergleichende, prospektive Studie ist geplant.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Einarmige prospektive Phase 2 Multicenterstudie, die die allogene Stammzelltransplantation mit CD34-depletierten Transplantaten in Kombination mit single dose ATG, Cyclophosphamid und myeloablativer Ganzkörperbestrahlung untersucht. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Aufgrund der geringen Patientinnen- und Patientenzahl sowie des fehlenden vergleichenden Charakters der Studie ist die Aussagekraft der Publikation zum Vergleich mit anderen Methoden zur GVHD Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation limitiert.</p>

1	Quelle	Federmann B, Haegele M, Pfeiffer M, Wirths S, Schumm M, Faul C, Vogel W, Handgretinger R, Kanz L, Bethge WA. Immune reconstitution after haploidentical hematopoietic cell transplantation: impact of reduced intensity conditioning and CD3/CD19 depleted grafts Leukemia (2011) 25, 121–129 Peer review Ja
1a	Hersteller	Oncology, Medical Center, University of Tuebingen, Otfried-Mueller Strasse 10, 72076 Tuebingen, Germany
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Kein Interessenkonflikt angegeben
5	Indikation	maligne hämatologische Erkrankungen (86% AML/ALL)
6	Fragestellung Zielsetzung	Immunrestitution nach haploidenter Stammzelltransplantation mit CD3/CD19-depletierten Transplantaten und nicht-myeloablativer Konditionierung mit Darstellung klinischer Endpunkte und Infektionen
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Alter 18 – 65 Jahre • hämatologische Erkrankungen mit hohem Risiko • unzureichendes Ansprechen auf Chemotherapie oder Rezidiv nach autologer SZT • kein HLA-kompatibler verwandter oder nicht verwandter Spender • CR oder PR mit nicht mehr als 10 % Blasten im Knochenmark
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	28 untersuchte Patienten/-innen (Altersmedian 45 Jahre): 86 % AML / ALL 14% NHL, MM, CML
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt.
Intervention		
11	Prüfintervention	Stammzelltransplantation (verwandte Spenderinnen und Spender, Mismatch in minst. 2 HLA-Loci) mit nicht-myeloablativer Konditionierung; Transplantat: periphere, Blutstammzellen, die in vitro CD3/CD19 depletiert waren (CliniMACS); Medikamentöse GvHD-Prophylaxe mit MMF erfolgte, wenn CD3-T-Zellen im Transplantat $\geq 5 \times 10^4$ Zellen/kg waren.

12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	prospektive Kohortenstudie (Phase II)
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	611 – 1809 Tage (Median 748 Tage)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Erhebung von Daten über Immunrestitution, Engraftment, Graft-versus-Host-Reaktion, infektiösen Komplikationen, Non-Relaps-Mortality und Overall-Survival (1 und 2 Jahre)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine
22	Ergebnisse	<p>32% der Patientinnen und Patienten überlebten im beobachteten Zeitraum, die Kaplan-Meier-Überlebens-Schätzung ergab 54% auf 1 Jahr und 31% auf 2 Jahre. Das Engraftment der Neutrophilen lag im Median an Tag 12 (> 500/µl). Ein Rezidiv trat bei 8 Transplantieren auf. Eine akute GVHD Grad II-IV trat bei 54%, eine chronische GVHD bei 18% auf. Tod durch Infektionen erlitten 10 Patienten bzw. Patientinnen.</p> <p>Detail:</p> <p>9/28 Pat (32%) überleben im Beobachtungszeitraum, davon 8 in kompletter Remission und 1 in partieller Remission.</p> <p>Kaplan-Meier-Überlebens-Schätzung von 54% auf 1 Jahr und 31% auf 2 Jahre</p> <p>Engraftment im Mittel an Tag 12 (>500 Neutrophile/Mikroliter) bzw. 11 (>20000 Thrombozyten/Mikroliter)</p> <p>Rezidiv bei 8 Patienten/-innen</p> <p>Nichtrezidivmortalität 2/28 (7%) bis Tag 100 und 11/28 (39%) für den beobachteten Gesamtzeitraum.</p> <p>Eine akute GVHD trat bei 15 (54%), eine chronische GVHD bei 5 (18%) auf.</p> <p>Tod durch Infektionen bei 10 Patienten/-innen</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Infektiöse Komplikationen und GvHD

24	Fazit der Autoren	<p>CD3/CD19-depletierte Transplantate enthalten neben CD34 positiven Stammzellen auch CD34-negative Progenitoren, natürliche Killerzellen (NK), dendritische und andere das Transplantatgeschehen begünstigende Zellen, die in ihrer Gesamtheit und insbesondere durch eine schnelle Erholung der NK das Abwehrsystem in der frühen Phase nach SZT aufrechterhalten und Komplikationen von Infektionen zu verringern helfen. Die T- und B-Zell Rekonstitution begann verzögert, erfolgte dann aber schnell.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>In dieser prospektiven Phase-II-Studie werden zellbiologischen Aspekte und deren Auswirkung auf patientenrelevante klinische Endpunkte in Patienten und Patientinnen, die die nach dosisreduzierter Konditionierung ein in-vitro CD3/CD19-depletiertes Transplantate erhielten, aufgezeigt. Geprüft wurde demnach eine neuere Form der GVHD-Prophylaxe. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Tatsache, dass ein großer Anteil (86%) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an einer AML oder ALL litt (Beratungsthema), vermag diese Studie trotz fehlender entitätendifferenzierter Darstellung Anhaltspunkte für den therapeutischen Stellenwert der TZD zur GVHD Prophylaxe liefern.</p> <p>Aufgrund der geringen Patientinnen- und Patientenzahl sowie des fehlenden vergleichenden Charakters der Studie ist die Aussagekraft der Publikation zum Vergleich mit anderen Methoden zur GVHD Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation limitiert.</p> <p>Es handelt sich um eine Folgepublikation bei längerer Nachbeobachtung mit überlappendem Patientenkollektiv zu Bethge et al., 2008</p>

1	Quelle	Federmann B, Bornhauser M, Meisner D, Kordelas L, Beelen DW, Stuhler G, Stelljes M, Schwerdtfeger R, Christopeit M, Behre G, Faul C, Vogel W, Schumm M, Handgretinger R, Kanz L, Bethge WA. Haploidentical allogenic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. Hematologica 2012 Peer review Ja
1a	Hersteller	Oncology, Medical Center, University of Tuebingen, Otfried-Mueller-Straße 10, 72076 Tübingen, Germany
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Institutional grant der UNI Tübingen (AKF Programm); potentieller Interessenkonflikt: zwei Autoren bekunden Honorare und Forschungsgelder der Firmen Hoffmann La Roche, Novartis, Celgene einerseits und Miltenyi Biotech GmbH andererseits.
5	Indikation	Maligne hämatologische Erkrankungen (AML: 38; ALL:8) (75% AML/ALL).
6	Fragestellung Zielsetzung	Transplantationserfolg nach allogener SZT mit haploidentischem Spender und CD3/CD19 Depletion und OKT 3 Gabe.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	-61 Erwachsene, Altersmedian 46 years (range 19-65), 23 Patientinnen, 38 Patienten (AML: 38; ALL:8) (75% AML/ALL) -Hochrisiko Kollektiv: refraktär (n=18), ungünstige Zytogenetik (n=6), komplette Remission $\geq 2=9$, chemosensitives Rezidive in partieller Remission (n=4) oder Rezidiv nach vorheriger SZT (allogeneic=15, autologous=8, both=1). -At haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, 30 patients were in complete remission and 31 in partial remission. -Karnofsky-Index >60 -weniger als 10% Blasten im KM
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Ja, Kalkulation mit nQuery 4.0; erwartete TRM/NRM von 25% bis Tag 100 Posttransplantationen = Fallzahl=60
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	61 Patienten, Altersmedian 46;. -Diagnosen: AML (n=38), ALL (n=8), Non-Hodgkin-Lymphoma (n=6), Multiples Myelom (n=4), CML (n=3), CLL (n=1) und Myelodysplastisches Syndrom (n=1).
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt.
Intervention		
11	Prüfintervention	Haploidentische SZT (Verwandte Spender mit wenigstens 2 Loci mismatch, bei 38 Patienten KIR (killer cell immunoglobuline like receptor) mismatch mit CD3/CD19 in-vitro Depletion und nicht-myeloablativer Konditionierung (Fludarabin, Thiotepa, Melphalan, OKT3).

		<p>Medikamentöse GvHD-Prophylaxe mit MMF erfolgte, wenn T-Zellen im Transplantat $\geq 5 \times 10^4$ CD3-Zellen/kg waren.</p> <p>Bei Rezidiv oder Progression Gabe von DLI</p> <p>Grafts contained a median of 7.0×10^6 (range, 3.2-22) CD34+ cells/kg, 4.2×10^4 (range, 0.6-44) CD3+ T cells/kg and 2.7×10^7 (range, 0.00-37.3) CD56+ cells/kg</p>
12	Vergleichsinterventionen	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Prospektiv Phase II
15	Zahl der Zentren	Multizentrisch: 7
16	Randomisierung	nein
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	nein
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Medianer Follow-Up 869 Tage (range: 181-1932)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Primär: Behandlungsassoziierte 100-Tage-Mortalität
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Sekundär: Engraftment, Toxizität, Infektionen, Immunrekonstitution, GvHD, Rezidivrate, ereignis-freies-Überleben
22	Ergebnisse	<p>Time-to-Engraftment: Median 12 Tage bis zum Erreichen von >500 Granulozyten/μL (range 9-50) und 11 Tage bis zum Erreichen von >20000 Thrombozyten/μL (range 7-38). 4 sekundäre Transplantatabstoßungen. 11 Patienten erhielten DLI Infusionen, 10 Pat. wegen Rezidiv bzw. gemischten Chimärismus, 1 Pat. spezifische T-Zellen wegen Virusreaktivierung, Fludarabine-assoziierte Neurotoxizität in 4 Fällen</p> <p>Inzidenz von Grad II-IV akuter GvHD and chronischer GvHD war 46% bzw. 18% (n=11, limitiert n=7, extensiv n=4).</p> <p>Nicht-Rezidiv-Mortalität zum Tag 100 war 23%, and 42% zum 2-Jahres-Zeitpunkt. Die kumulative Rezidiv-Inzidenz war 31% zum 2-Jahres-Zeitpunkt.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Überlebens-Schätzung für das 1-Jahres- und 2-Jahres-Überleben mit einem medianen Follow-up von 869 Tagen (range 181-1932) lag bei 41% bzw. 28%.</p> <p>Das ereignisfreie Überleben lag für den 1- bzw. 2-Jahreszeitpunkt bei 34% bzw. 25%.</p> <p>Das geschätzte krankheitsspezifische Gesamtüberleben zum 2-Jahreszeitpunkt lag für AML Patienten bei 32%. Von den 8 ALL-Patienten überlebte nur einer.</p> <p>Analysis of Kaplan-Meier estimated overall survival in different subgroups:</p>

		<p>Figure 2</p> <p>Plot A: % Survival vs Months post haplo-HSCT. Legend: AML (dashed line), ALL (dotted line), NHL (solid line). p=0.305.</p> <p>Plot B: % Survival vs Months post haplo-HSCT. Legend: CR (solid line), PR (dashed line). p=0.371.</p>
23	<p>Unerwünschte Therapiewirkungen</p>	<p>Infektiöse Komplikationen und GvHD</p>
24	<p>Fazit der Autoren</p>	<p>Die Autoren schlussfolgern, dass diese neue Strategie der CD3/CD19 Depletion eine haploidentische SZT auch mit Transplantaten geringeren CD34-Gehalts und einem intensitätsreduzierten Regime bei Hochrisikopatienten ohne passenden Spender mit einer schnellen Immunrekonstitution und einer akzeptablen Toxizitätsrate erlaubt. Die frühe Rekonstitution natürlicher Killerzellen könnte das Engraftment sowie den GVL Effekt begünstigen.</p>
25	<p>Abschließende Bewertung</p>	<p>In dieser prospektiven Phase-II-Studie wird die Strategie der CD3/CD19-Depletion und deren Auswirkung auf patientenrelevante klinische Endpunkte in Hochrisiko-Patienten, die nach dosisreduzierter Konditionierung ein in-vitro CD3/CD19-depletiertes Transplantat eines haploidentischen Spenders erhielten, aufgezeigt. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Tatsache, dass ein großer Anteil (75%) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an einer AML oder ALL litt (Beratungsthema), trägt dazu bei, dass diese Studie wichtige Anhaltspunkte für den therapeutischen Stellenwert diese Form der TZD zur GVHD Prophylaxe zu liefern vermag, auch wenn aufgrund der geringen Patientinnen- und Patientenzahl sowie des fehlenden vergleichenden Charakters der Studie die Aussagekraft der Publikation zum Vergleich mit anderen Methoden zur GVHD Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation limitiert ist.</p> <p>Es handelt sich um eine Folgepublikation bei längerer Nachbeobachtung und größerer Patientenzahl zum teilweise selben Patientenkollektiv wie Bethge et al., 2008 und Federmann et al., 2011</p>

1	Quelle	Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, Chen YH, Zhang YC, Lu DP. Treatment of Acute Leukemia with Unmanipulated HLA-Mismatched/Haploidentical Blood and Bone Marrow Transplantation). Biol Blood Marrow Transplant 15:257-265, 2009 Peer review Ja
1a	Hersteller	Institution: Institute of Hematology, Peking University, Beijing, China
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Fallserie von insgesamt 250 konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit akuter Leukämie, monozentrisch am Institut für Hämatologie in Peking eingeschlossen. Es handelt sich um eine Folgeauswertung der Studie Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, Chen YH, Wang JZ, Gao ZY, Zhang YC, Jiang Q, Shi HX, Lu DP. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. Bone Marrow Transplant 2006; 38 (4): 291-7. Diese wurde im Rahmen der ersten Update-Recherche zur In-vitro-Aufbereitung ausgewertet. Es wurden keine Interessenskonflikte angegeben.
5	Indikation	ALL und AML mit Indikationsstellung zur Stammzelltransplantation
6	Fragestellung Zielsetzung	Bericht über das Outcome von 250 Patienten mit akuter Leukämie (AML und ALL), die in das sogenannte GIAC-Protokoll mit haploidentischer Transplantation eingeschlossen wurden. GIAC steht für: G = Gabe von G-CSF zur Mobilisation peripherer Stammzellen beim Spender I = Intensivierte Immunsuppression A = Gabe von ATG zur GvHD-Prophylaxe C = kombinierte Gabe von peripheren und Knochenmarkstammzellen.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Patienten mit akuten Leukämien, die für eine allogene SZT geeignet sind, für die aber HLA-identische Familien- oder Fremdspender sowie Nabelschnurblutstammzellen nicht verfügbar sind. Patienten mit unkontrollierter Infektionskrankheit oder schweren Leber-, Nieren-, Herz- oder Lungenerkrankungen wurden ausgeschlossen. Patientencharakteristika: Age (years) 25.1(2-56) Gender male 154 female 96 HLA-mismatched loci of A, B, and DR 1 40 (16%)

		<p>2 105 (42%) 3 105 (42%) AML 108 (100%) Standard risk 74 (68.5%) CR1 67 CR2 7 High risk 34 (31.5%) CR3/>CR3 11 NR 21 Ph+(CR+NR) 2 ALL 142 (100%) Standard risk 87 (61.3%) CR1 82 CR2 5 High risk 55 (38.7%) CR3/>CR3 17 NR 19 Ph+(CR+NR) 19 Donor/recipient gender female-male 85 female-female 63 male-male 72 male-female 30 Donor Mother 108 (43.2%) Father 47 (18.8%) Child 15 (6.0%) Sibling 77 (30.8%) Uncle or aunt 3 (1.2%) CR1 : erste komplette Remission; NR: keine Remission; Ph+:Philadelphia chromosome positive.</p>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	konsekutiver Einschluss von 250 einwilligenden Patienten. Keine Fallzahlplanung.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Alle 250 Patienten wurden ausgewertet; keine Dropouts.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine vergleichende Studie!
Intervention		
11	Prüfintervention	Haploidentische Transplantation mit medikamentöser GvHD-Prophylaxe und Konditionierung unter Einschluss von ATG. Das Konditionierungsprotokoll bestand aus Cytarabin 8 g/m ² , Busulfan 9,6 mg/m ² , Cyclophosphamid 3,6 g/m ² Semustin 250 mg/m ² . und ATG (entweder Kaninchen-ATG 10 mg/kg. oder Schweine-ATG 100 mg/kg) Die Posttransplantations-GvHD-Prophylaxe bestand aus Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Kurzkurs-Methotrexat. Als Transplantat wurden G-CSF mobilisierte periphere Stammzellen und

		ein ebenfalls nach G-CSF-Gabe gewonnenes Knochenmarkstransplant eingesetzt. Modifizierte Donorlymphozyteninfusion zur Behandlung eines Rezidivs nach Transplantation in 17 Fällen (10 ALL, 7 AML).								
12	Vergleichsintervention	Entfällt.								
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt.								
14	Studiendesign	Prospektive Fallserie Phase 2 Studie ohne Vergleichsgruppe								
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum								
16	Randomisierung	Entfällt.								
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.								
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung								
19	Beobachtungsdauer	Mediane Nachbeobachtungszeit für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben: 1112 Tage (442 – 2437 Tage) Kumulative Inzidenz der akuten GvHD: 100 Tage Kumulative Inzidenz der chronischen GvHD: 550 Tage								
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Ausgewertet wurden akute und chronische GvHD, Infektionsraten und transplantatassoziierte Toxizität, Rezidivrate, Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS),								
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt.								
22	Ergebnisse	<p>Engraftment: Voller Spender-Chimärismus wurde bei 249 von 250 Patienten erreicht.</p> <p>Akute GvHD kumulative Inzidenz nach 100 Tagen: 45,8 % (Grad 2-4) und 13,4 % (Grad 3-4). 12 von 15 Patienten, die eine akute GvHD Grad 4 entwickelten, verstarben; die übrigen 3 Patienten erholten sich und die GvHD bildete sich für die gesamte Dauer der Nachbeobachtung (217, 941 bzw. 958 Tage) komplett zurück. 4 von 11 Patienten mit akuter GvHD Grad 3 verstarben; die übrigen 7 erholten sich.</p> <p>Chronische GvHD kumulative Inzidenz nach 100 Tagen: 42,4 % (14,3 % extensive GvHD). Kumulative Inzidenz nach 3 Jahren: 53,9 % (extensive GvHD 22,6 %).</p> <p>Rezidive Das Rezidiv-Risiko beträgt nach drei Jahren</p> <table border="0"> <tr> <td>Standard-Risiko AML</td> <td>11,9 %</td> </tr> <tr> <td>Standard-Risiko-ALL</td> <td>24,3 %</td> </tr> <tr> <td>Hochrisiko-AML</td> <td>20,2 %</td> </tr> <tr> <td>Hochrisiko-ALL</td> <td>48,5 %</td> </tr> </table> <p>Von den insgesamt 45 Patienten mit Relapse erhielten 17 Patienten eine Donorlymphozyteninfusion; 7 dieser Patienten erreichten</p>	Standard-Risiko AML	11,9 %	Standard-Risiko-ALL	24,3 %	Hochrisiko-AML	20,2 %	Hochrisiko-ALL	48,5 %
Standard-Risiko AML	11,9 %									
Standard-Risiko-ALL	24,3 %									
Hochrisiko-AML	20,2 %									
Hochrisiko-ALL	48,5 %									

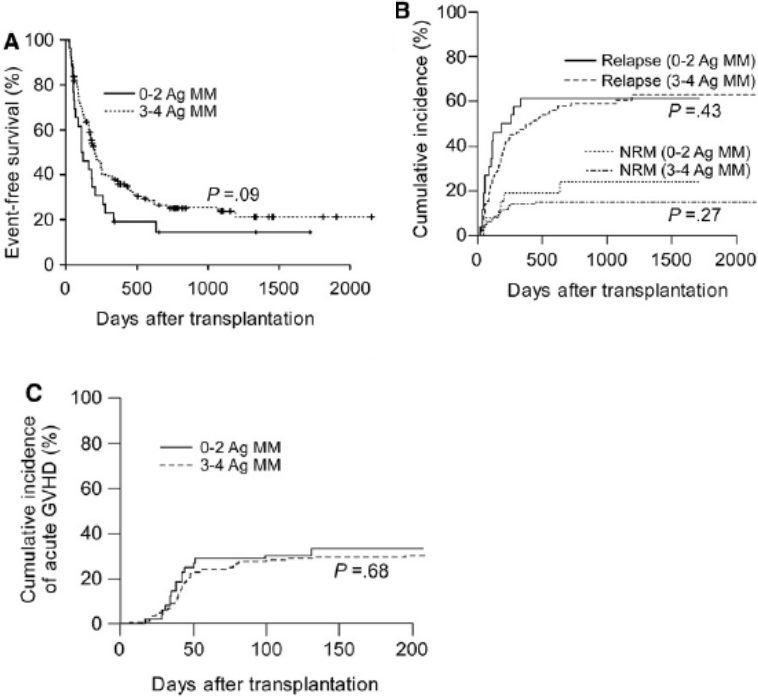
		<p>danach eine Komplettremission, die bis zum Ende der Beobachtungsdauer anhielt.</p> <p>Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Insgesamt lebten am Ende des Beobachtungszeitraums 148 von 250 Patienten (AML: 73; ALL: 75); 141 waren über den gesamten Zeitraum krankheitsfrei. Bei 7 Patienten mit Rezidiv wurde Krankheitsfreiheit bis zum Ende des Beobachtungszeitraums durch Donor-Lymphozyten-Infusion erreicht.</p> <p>Wahrscheinlichkeit für Krankheitsfreies Überleben nach 3 Jahren:</p> <table> <tr> <td>Standard-Risiko-AML:</td> <td>70,7 %</td> </tr> <tr> <td>Standard-Risiko-ALL:</td> <td>59,7 %</td> </tr> <tr> <td>Hochrisiko-AML:</td> <td>55,9 %</td> </tr> <tr> <td>Hochrisiko-ALL:</td> <td>24,8 %</td> </tr> </table> <p>Gesamtüberleben:</p> <p>Wahrscheinlichkeit für Gesamtüberleben nach 3 Jahren:</p> <table> <tr> <td>Standard-Risiko-AML:</td> <td>72,5 %</td> </tr> <tr> <td>Standard-Risiko-ALL:</td> <td>65,0 %</td> </tr> <tr> <td>Hochrisiko-AML:</td> <td>55,9 %</td> </tr> <tr> <td>Hochrisiko-ALL:</td> <td>26,5 %</td> </tr> </table> <p>Die teilweise bestehende Differenz zwischen krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben war bedingt durch Patienten, die nach Donor-Lymphozyten-Infusion Langzeitremissionen erreicht hatten. Die ungünstigeren Überlebensraten bei ALL-Patienten waren durch eine höhere Rezidivrate begründet.</p>	Standard-Risiko-AML:	70,7 %	Standard-Risiko-ALL:	59,7 %	Hochrisiko-AML:	55,9 %	Hochrisiko-ALL:	24,8 %	Standard-Risiko-AML:	72,5 %	Standard-Risiko-ALL:	65,0 %	Hochrisiko-AML:	55,9 %	Hochrisiko-ALL:	26,5 %
Standard-Risiko-AML:	70,7 %																	
Standard-Risiko-ALL:	59,7 %																	
Hochrisiko-AML:	55,9 %																	
Hochrisiko-ALL:	24,8 %																	
Standard-Risiko-AML:	72,5 %																	
Standard-Risiko-ALL:	65,0 %																	
Hochrisiko-AML:	55,9 %																	
Hochrisiko-ALL:	26,5 %																	
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Feld 22																
24	Fazit der Autoren	<p>Die Gesamtergebnisse der Studie zeigen in Bezug auf die transplantationsassoziierte Mortalität und das krankheitsfreie Überleben gute Ergebnisse im Vergleich zu denen, die bei Patienten in ähnlichem Krankheitsstadium nach haploidentischer Transplantation mit In-vitro-Aufbereitung zu erwarten wären. Die hohe Rate an Engraftment, die relativ niedrige GvHD-Inzidenz und das hohe Gesamtüberleben zeigen, dass eine Verwendung von haploidentischen Transplantaten / Transplantaten mit HLA-Mismatch aus unmanipuliertem Blut und Knochenmark möglich ist. In Zukunft könnten eine weitere Reduktion der Rezidivrate und anderer Komplikationen zu einer weiteren Verbesserung der Behandlungsergebnisse führen.</p>																
25	Abschließende Bewertung	<p>Therapiestudie ohne Vergleichsgruppe zur allogenen SZT mit haploidentischem Spender von Patienten mit AML und ALL. Zur GvHD-Prophylaxe wurden ausschließlich Medikamente eingesetzt und auf in-vitro T-Zell-Depletion verzichtet.</p> <p>Im Ergebnis zeigt die Studie ein akzeptables transplantationsassoziiertes Mortalitäts- und GvHD-Risiko bei der Verwendung von haploidentischen Transplantaten ohne In-vitro-Aufbereitung. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Da alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an einer AML oder ALL litten, entsprach das Kollektiv vollständig dem Beratungsthema, so dass die Studienergebnisse Anhaltspunkte für einen therapeutischen Stellenwert der rein medikamentösen GVHD-Prophylaxe bei AML und ALL geben. Aufgrund des fehlenden</p>																

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		<p>vergleichenden Charakters der Studie ist die Aussagekraft der Publikation zum Vergleich mit anderen Methoden zur GVHD Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation limitiert.</p> <p>Hervorzuheben ist die hohe Fallzahl für diese Form der Transplantation.</p> <p>Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.</p>
--	--	---

1	Quelle	Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai HL, Bolanos-Meade J, Morris LE, Crilley PA, O'Donnell PV, Rossiter N, Huff CA, Brodsky RA, Matsui WH, Swinnen LJ, Borrello I, Powell JD, Ambinder RF, Jones RJ, Fuchs EJ. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2010; 16 (4): 482-9. PM:19925877 Peer review Ja
1a	Hersteller	4 US-amerikanische Stammzelltransplantationszentren: Baltimore, Atlanta, Philadelphia und Seattle
2	Studientyp	Retrospektive gepoolte Auswertung von 3 prospektiven Phase-II-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Es handelt sich um IIT (investigator initiated trial). Drittmittel wurden vom Nationalen Gesundheitsinstitut (NIH) und einer Fachgesellschaft (Leukemia und Lymphoma Society of America) zur Verfügung gestellt
5	Indikation	Patienten ohne HLA-identischen Familien- oder Fremdspender mit hämatologischer Neoplasie und ungünstiger Prognose, für die eine Behandlung mit autologer SZT oder myeloablativer allogener SZT nicht in Betracht kommt, oder die ein Rezidiv nach einer solchen Behandlung entwickelt haben.
6	Fragestellung Zielsetzung	Gemeinsam ausgewertet werden die Ergebnisse eines Therapieprotokolls, welches in ähnlicher Form in drei Phase 2-Studien erprobt wurde, in dem bei allogener Stammzelltransplantation mit haploidentischem Familienspender Cyclophosphamid an Tag 3 oder an den Tagen 3 plus 4 nach allogener SZT zur GvHD-Prophylaxe verabreicht wird. Ziel der vorliegenden Auswertung war, unter dieser GvHD-Prophylaxe den Einfluss des Ausmaßes der HLA-Differenzen auf das Behandlungsergebnis zu bestimmen. Dabei handelt es sich um eine Folgepublikation von Luznik et al., 2008, ID 2899, die nur 68 Patienten einschloss.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Eingeschlossen wurden Patienten mit hämatologischer Neoplasie und ungünstiger Prognose, für die eine Behandlung mit autologer SZT oder myeloablativer allogener SZT nicht in Betracht kommt, oder die ein Rezidiv nach einer solchen Behandlung entwickelt haben. Die Patienten mussten einen Karnofsky-Index von mindestens 60 aufweisen, es durften zwar klinisch relevante Organinsuffizienzen bestehen, allerdings nicht endgradig, u. a. Bilirubin maximal 3 mg/dl oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion minimal 35 % und FEV1 minimal 40 %. Eingeschlossen wurden 185 Patienten, Medianes Alter 50 Jahre (1-71 Jahre). Die häufigsten Diagnosen waren AML (n=49), NHL (n=43) Hodgkin-Lymphom (n=25) und ALL (n=16). Es handelt sich ausschließlich um Patienten mit ungünstiger Prognose, wie z. B. prognostisch ungünstigem Karyotyp in erster Therapielinie oder fortgeschrittenere Krankheitsstadien. 27 5 der Patienten waren nach Stammzelltransplantation rezidiert.

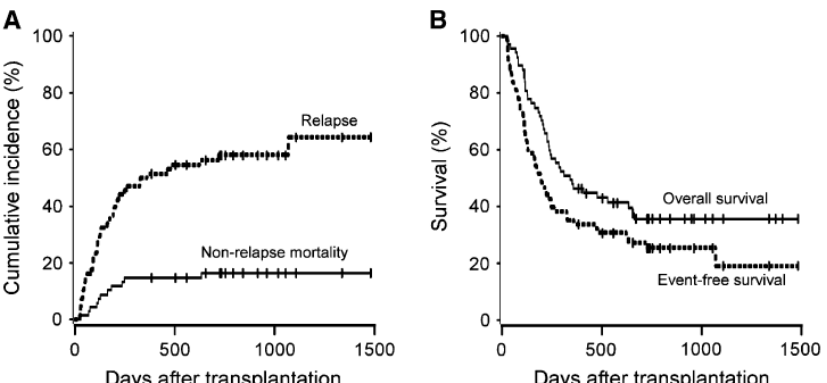
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlschätzung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Eingeschlossen wurden 185 Patienten
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Die Patienten wurden aufgeteilt nach dem Ausmaß der HLA-Differenzen: 26 Pat. wiesen 0 – 2 Antigendifferenzen auf, bei den restlichen 159 waren es 3 oder 4 Antigendifferenzen. Bezüglich der aufgelisteten Patientenmerkmale Alter, Geschlechtsverteilung, Diagnosen u. a. zeigten sich keine signifikanten oder auffälligen Differenzen.
Intervention		
11	Prüfintervention	Die 185 Patienten stammten aus 3 Phase 2-Studien, deren Behandlungsplan weitgehend vergleichbar war. Die Konditionierung bestand aus Cyclophosphamid 14,5 mg/ kg Tag -6 und -5, Fludarabin 30 mg/m ² Tag -6 bis -2 und Ganzkörperbestrahlung 2 Gy Tag -1. Nach allogener SZT erhielten die Patienten Cyclophosphamid 50 mg/kg entweder nur Tag 3 (n=48) oder Tag 3 und 4 (n=137), zusätzlich MMF, Tacrolimus und G-CSF. Es wurden nicht manipulierte Knochenmarkpräparate als Transplantat verabreicht.
12	Vergleichsintervention	Entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
14	Studiendesign	Keine Vergleichsgruppe, retrospektive Auswertung 3 prospektiver Phase 2-Studien ohne Vergleichsarm
15	Zahl der Zentren	2 verschiedene Protokolle in den 4 teilnehmenden Zentren (siehe Feld Nr. 10)
16	Randomisierung	Keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Nachbeobachtung Median 20 Monate bei Patienten ohne Ereignis (Tod oder Rezidiv) und Median 6 Monate bei allen Patienten.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Einfluss des Ausmaßes der HLA-Differenz auf folgende Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - akute GvHD Grad II-IV - Transplantatversagen - Nicht-rezidivbedingte Mortalität (NRM) - Ereignisfreies Überleben (EFS)

21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	
22	Ergebnisse	<p>Das ereignisfreie Überleben (EFS) nach einem Jahr betrug 35 %. Die nicht rezidivbedingte Sterblichkeit (NRM) nach einem Jahr lag bei 15 %. 16 % der Patienten entwickelten ein Transplantatversagen, 31 % eine aGvHD Grad II-IV und 15,5 % eine cGvHD.</p> <p>Es zeigten sich für die untersuchten Endpunkte keine Unterschiede in Abhängigkeit vom Ausmaß der HLA-Differenz, insbesondere ergab sich kein Hinweis auf einen Nachteil im EFS für Patienten mit mehr als 2 HLA-Antigen-Differenzen, die Ergebnisse für Patienten mit mehr als 2 HLA-Antigendifferenzen waren sogar etwas günstiger. (Abbildungen siehe unten). Verschieden modellierte Multivarianzanalysen zeigten für den Endpunkt EFS ungünstigere Ergebnisse für Patienten im Alter > 60 Jahre und für die Konstellation weibliche Spenderin / männlicher Patient.</p> <p>Behandlungsergebnis entsprechend dem Ausmaß der HLA-Differenzen: Ereignisfreies Überleben EFS (A), kumulative Rezidivrate und Rate an nicht-rezidiv-bedingter Sterblichkeit (B) und kumulative Inzidenz von akuter GvHD Grad II – IV (C). Bewertet wurden Antigendifferenzen auf HLA-A, -B, -C und DRB1, bei A und B in beiden Richtungen, bei C nur in GvH-Richtung. Abbildungen aus der Originalpublikation.</p> 
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Feld 22
24	Fazit der Autoren	<p>Die Autoren schlussfolgern, dass diese Untersuchung einen Hinweis darauf gibt, dass das Ausmaß der HLA-Differenzen bei diesem Protokoll nicht mehr sehr relevant ist, so dass Spender nach anderen Kriterien ausgewählt werden können. So könnten z. B. Spender mit einem besonders intensiven Transplantat gegen Tumor Effekt ausgewählt werden, z. B. entsprechend der KIR-Konstellation (Konstellation Immunglobulin-ähnlicher Rezeptoren).</p>

25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um die kumulative Auswertung der Behandlungsergebnisse von Patienten aus 3 Phase 2-Studien, die mit allogener Transplantation bei haploidentischem verwandten Spender behandelt worden waren. Diese 3 Studienprotokolle prüften eine neue Form der GvHD-Prophylaxe mit Cyclophosphamidgabe nach allogener SZT bei Verzicht auf T-Zell-Depletion. Durch die gemeinsame Auswertung war es möglich, Daten von 185 Patienten zu analysieren. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass diese Ergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar sind.</p> <p>Durch die Tatsache, dass ein Teil (35%) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an einer AML oder ALL litt (Beratungsthema), vermag diese Studie trotz fehlender entitätendifferenzierter Darstellung Anhaltspunkte für den therapeutischen Stellenwert der rein medikamentösen GVHD Prophylaxe mit Cyclophosphamid-Gabe nach Transplantation bei AML und ALL zu liefern. Aufgrund der geringen Patientinnen- und Patientenzahl sowie des fehlenden vergleichenden Charakters der Studie ist die Aussagekraft der Publikation zum Vergleich mit anderen Methoden zur GVHD Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation limitiert..</p>
----	--------------------------------	---

1	Quelle	Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, Huff CA, Matsui W, Bolan̄os-Meade J, Borrello I, Powell JD, Harrington E, Warnock S, Flowers M, Brodsky RA, Sandmaier BM, Storb RF, Jones RJ, Fuchs EJ. HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 2008; 14:641-650. Peer review Ja
1a	Hersteller	2 US-amerikanische Stammzelltransplantationszentren: Baltimore und Seattle
2	Studientyp	retrospektive gepoolte Auswertung von 2 prospektiven Phase-II-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Es handelt sich um IIT (investigator initiated trial). Drittmittel wurden vom Nationalen Gesundheitsinstitut (NIH), einem pharmazeutischen Unternehmen (Astellas Pharma Inc., Hersteller von Tacrolimus) und einer Fachgesellschaft (Leukemia und Lymphoma Society of America) zur Verfügung gestellt
5	Indikation	Patienten ohne HLA-identischen Familien- oder Fremdspender mit hämatologischer Neoplasie und ungünstiger Prognose, für die eine Behandlung mit autologer SZT oder myeloablativer allogener SZT nicht in Betracht kommt.
6	Fragestellung Zielsetzung	2 gemeinsam ausgewertete Phase 2 Studien zur weiteren Erprobung eines in einer Phase 1/2 Studie entwickelten Protokolls mit Gabe von Cyclophosphamid nach Transplantation zur GvHD-Prophylaxe bei allogener Knochenmarktransplantation mit haploidentischem Familienspender.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Eingeschlossen wurden Patienten mit hämatologischer Neoplasie und ungünstiger Prognose, für die eine Behandlung mit autologer SZT oder myeloablativer allogener SZT nicht in Betracht kommt. Die Patienten mussten einen Karnofsky-Index von mindestens 60 aufweisen, es durften zwar klinisch relevante Organinsuffizienzen bestehen, allerdings nicht endgradig, u. a. Bilirubin maximal 3 mg/dl oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion minimal 35 % und FEV1 minimal 40 %. Eingeschlossen wurden 68 Patienten, Medianes Alter 46 Jahre (1- 71 Jahre). Die häufigsten Diagnosen waren AML (n=27), Hodgkin-Lymphom (n=13) und Non-Hodgkin-Lymphom (n=10). 46 % der Patienten waren an einer AML oder ALL (n=4) erkrankt. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit ungünstiger Prognose, wie z. B. prognostisch ungünstigem Karyotyp, 23 % der Pat. waren refraktär auf Chemotherapie und 31 % mit autologer Stammzelltransplantation vorbehandelt.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlschätzung
9	Anzahl der eingeschlossenen	Eingeschlossen wurden 68 Patienten

	Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppe
Intervention		
11	Prüfintervention	Die 68 Patienten stammten aus 2 Phase 2-Studien, deren Behandlungsplan weitgehend vergleichbar war. Die Konditionierung bestand aus Cyclophosphamid 14,5 mg/ kg Tag -6 und -5, Fludarabin 30 mg/m ² Tag -6 bis -2 und Ganzkörperbestrahlung 2 Gy Tag -1. Nach allogener SZT erhielten die Patienten Cylophosphamid 50 mg/kg entweder nur Tag 3 (Seattle, n=28) oder Tag 3 und 4 (Baltimore, n=40), zusätzlich MMF, Tacrolimus und G-CSF. Es wurden nicht manipulierte Knochenmarkpräparate als Transplantat verabreicht.
12	Vergleichsintervention	Keine Vergleichsgruppe
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Nein
14	Studiendesign	Keine Vergleichsgruppe, 2 Phase 2-Studien
15	Zahl der Zentren	2 Zentren, Differenz in der Dauer und Dosierung des Cyclophosphamid nach allogener SZT (siehe Feld 11)
16	Randomisierung	Keine Randomisation
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine Randomisation
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug bei überlebenden Patienten 745 Tage.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Endpunkte waren Rate von Pat. mit Transplantatversagen bzw. dauerhaftem Transplantatengraftment, Inzidenz und Schweregrad der GvHD, nicht rezidivbedingte Mortalität (NRM), Rezidivwahrscheinlichkeit, ereignisfreies Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS).
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	
22	Ergebnisse	<p>9 von 66 Patienten (13 %) entwickelten ein Transplantatversagen, davon zeigten 8 eine autologe Regeneration der Hämatopoese.</p> <p>Die Rate akuter GvHD Grad II-IV war 34 % und Grad III/IV war 6 %. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit einer und zwei Cyclophosphamidgaben. Die Rate extensiver chronischer GvHD nach einem Jahr betrug bei Pat. mit einer Cyclophosphamidgabe 25 % und mit zwei Gaben 5 % (p=0,05).</p> <p>Die NRM nach einem Jahr betrug 15 % bei einer Rezidivwahrscheinlichkeit von 51 % nach einem und 58 % nach 2 Jahren (siehe Abb. unten).</p> <p>Die 2-Jahresrate für EFS betrug 26 % und für OS 36 % (siehe Abb. unten). 42 Patienten waren im Beobachtungszeitraum verstorben, davon 31 nach Rezidiv/Progress. GvHD verursachte nur 2 Todesfälle und 4 Patienten verstarben an Infektionen ohne GvHD oder</p>

		<p>Rezidiv/Progress.</p> <p>(A) Rezidivrate (relapse) und nicht rezidivbedingte Sterblichkeit (non-relapse mortality). (B) Gesamtüberleben (overall survival) und ereignisfreies Überleben (event-free survival)</p>  <p>A</p> <p>Cumulative incidence (%)</p> <p>Days after transplantation</p> <p>Relapse</p> <p>Non-relapse mortality</p> <p>B</p> <p>Survival (%)</p> <p>Days after transplantation</p> <p>Overall survival</p> <p>Event-free survival</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Feld 22
24	Fazit der Autoren	<p>Die hohe Rezidivrate sehen die Autoren im Zusammenhang mit dem Einschluss von Patienten mit besonders ungünstiger Prognose. Andererseits könne nicht ausgeschlossen werden, dass der Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt durch die Cyclophosphamidgabe vermindert wird oder das Konditionierungsprotokoll zu stark dosisreduziert war. Als Vorteil dieses Protokolls sehen sie die akzeptable Rate von letaler GvHD und Transplantatversagen und dass haploidentische Spender für die Mehrzahl der Patienten schnell verfügbar sind.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Gemeinsame Auswertung von zwei Phase 2-Studien zur Erprobung eines neuen Protokolls für allogene Transplantation mit haploidentischem Spender. Geprüft wurde eine neue Form der GvHD-Prophylaxe mit Cyclophosphamidgabe nach allogener SZT bei Verzicht auf T-Zell-Depletion. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass diese Ergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar sind.</p> <p>Durch die Tatsache, dass ein Anteil (46%) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an einer AML oder ALL litt (Beratungsthema), vermag diese Studie trotz fehlender entitätendifferenzierter Darstellung Anhaltspunkte für den therapeutischen Stellenwert der rein medikamentösen GVHD Prophylaxe mit Cyclophosphamid-Gabe nach Transplantation bei AML und ALL zu liefern. Aufgrund der geringen Patientinnen- und Patientenzahl sowie des fehlenden vergleichenden Charakters der Studie ist die Aussagekraft der Publikation zum Vergleich mit anderen Methoden zur GVHD Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation limitiert.</p>

1	Quelle	<p>Pasquini MC, Devine S, Medizabal A, Baden LR, Wingard JR, Lazarus HM, Appelbaum FR, Keever-Taylor CA, Horowitz MM, Carter S, O'Reilly RJ, Soiffer RJ on behalf of BMT CTN. Comparative outcomes of donor graft CD34+Selection and Immune suppressive therapy as graft-vs-Host disease prophylaxis for patients with acute myeloid leukemia in complete remission undergoing HLA-Matched sibling allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2012; 30(26): 3194-201</p> <p>Peer review Ja</p>
1a	Hersteller	Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN)
2	Studientyp	Retrospektiver Vergleich – auf Basis von definierten Einschlusskriterien - von dem Kollektiv einer prospektiven Phase-II-Studie mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv einer Phase-III-Studie (Auswertung erfolgte anhand von Primärdaten)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	<p>The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network is supported in part by grant #U01HL069294 from the National Heart, Lung, and Blood Institute and the National Cancer Institute. The BMT CTN 0303 clinical trial was done with additional support by Miltenyi Biotec.</p>
5	Indikation	AML in CR 1 oder 2
6	Fragestellung Zielsetzung	Wertigkeit der in vitro TZD mit ATG in reduzierter Dosis in der Konditionierung und ohne GVHD-Prophylaxe nach der Transplantation hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei allogener SZT mit HLA gematchtem Geschwisterspender bei AML durch Vergleich zu einer rein medikamentösen GVHD Prophylaxe
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einschluss in BMT CTN 0101 mit allogener SZT und ausschließlich unmanipulierten Transplantaten (immunsuppressive Therapie, IST) [Wingard et al 2010] oder Einfluß in BMT CTN 0303 und TZD [Devine et al 2011] und 2. ab 18 Jahre und 3. Die Transplantation erfolgte bei AML in erster oder zweiter Remission und 4. HLA-identischer Geschwisterspender <p>Die Zytogenetik zum Diagnosezeitpunkt wurde gemäß der CALGB/SWOG Kriterien eingeteilt in favorable, intermediate und unfavorable risk</p>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	enfällt
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und	84 Patienten in der „IST-Kohorte“ vs. 44 Patienten in der „TZD-Kohorte“

	ohne ausgewertete Daten.	
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Signifikante Differenzen: TZD-Kohorte 36% männliche Patienten vs. 56% in der IST-Kohorte TZD-Kohorte 100% Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung vs. 50% in der IST-Kohorte Krankheitsstatus (CR1 und CR2) vor Tx in beiden Gruppen vergleichbar.</p>
Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Als „TZD (T-Zell-Depletion)-Kohorte“ bezeichnet (44 Pat): siehe „Devine SM, Carter S, Soiffer RJ, Pasquini MC, Hari PN, Stein A, Lazarus HM, Linker C, Stadtmauer EA, Alyea EP 3rd, Keever-Taylor CA, O'Reilly RJ Low risk of chronic graft-versus-host disease and relapse associated with T cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia in first remission: results of the blood and marrow transplant clinical trials network protocol 0303. Biol Blood Marrow Transplant. 2011”</p> <p>Einarmige, Multizenter (8) Phase II Studie, die Therapieergebnisse bei Pat. mit AML in CR 1 oder 2 untersucht, die das in vitro CD34 selektionierte und T-Zell-depletierte allogene Stammzelltransplantat eines HLA-identischen Geschwisterspenders erhielten.</p> <p>Wesentliche Charakteristika der Studie sind im Folgenden aufgeführt: Einheitliches myeloablatives Konditionierungsprotokoll: - Ganzkörperbestrahlung 1375 Gy - Thiotepa 10 mg/kg - Cyclophosphamid 120 mg/kg - ATG am Tag -4 2,5 mg/kg - GVHD-Prophylaxe: Miltenyi CliniMACS CD34 Selection - 2% der Pat erhielten Wachstumsfaktor zur Neutrophilenerholung</p>
12	Vergleichsintervention	<p>Als „IST (Immunsuppressive Therapie)-Kohorte“ bezeichnet (84 Pat.): siehe „Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. John R. Wingard et al Blood, 9 December 2010 _ Vol 116, Number 242010“</p> <p>Eine randomisierte doppelblinde Multicenter (18) Phase III Studie, die Fluconazole versus Voriconazole für die Prävention invasiver Pilzinfektionen bei allogenen transplantierten Patienten mit hämatopoetischen Neoplasien untersucht; als Vergleichsintervention wurde die Teilmenge der Patienten aus dem Gesamtkollektiv ausgewählt, die die unter 7 aufgeführten Einschlusskriterien erfüllte.</p> <p>Wesentliche Charakteristika der Studie sind im Folgenden aufgeführt: -myeloablatives Konditionierungsprotokoll - 50% d Pat erhielten Ganzkörperbestrahlung, 50% erhielten stattdessen eine Busulfan-basierte Konditionierung -GVHD Prophylaxe: Calcineurin-Inhibitor-basierte Regime -36% der Pat erhielten Wachstumsfaktor zur Neutrophilenerholung -8% der Pat. erhielten ATG in der Konditionierung</p>
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	nein

14	Studiendesign	post hoc durchgeführte, komparative Analyse zweier prospektiver Therapiestudien			
15	Zahl der Zentren	Beide verglichenen Studien waren multizentrisch: 18 Zentren bei Wingard (IST-Kohorte), 8 Zentren bei Devine (TZD-Kohorte)			
16	Randomisierung	nein			
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.			
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung			
19	Beobachtungsdauer	IST-Kohorte: 48 Monate (range 10-69) TZD-Kohorte: 34 Monate (range 12-52)			
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, GVHD freies Überleben, kumulative Inzidenzen von Neutrophilen-Engraftment und Thrombozyten-Erholung			
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Differenzierung zwischen primärem und sekundären Endpunkten bei retrospektivem Vergleich			
22	Ergebnisse	Ergebnis	IST-Kohorte	TZD-Kohorte	signifikant
		kum. Inzidenz Neutrophilen-Engraftment Tag 28	96%	100%	nein
		Thrombozytenerholung Tag 100	88%	98%	nein
		Peripherer Chimerismus >90% Tag 100	85%	88%	nein
		Kum Inzidenz Grad 2-4 akute GVHD Tag 100	39%	23%	nein
		Kum Inzidenz Grad 3-4 akute GVHD Tag 100	9,5%	4,5%	nein
		2-Jahres Kum Inzidenz chron, GVHD	50%	19%	0,001
		Anteil der überlebenden Pat., die am Tag 365 noch immunsuppressive Therapie benötigten	54%	12 %	K. A.
		2-Jahres-Rezidiv-Inzidenz	27%	24%	nein
		2-Jahres-Rezidiv-Inzidenz bei Transplantation in CR1	24%	17%	nein
		2-Jahres-Rezidiv-Inzidenz bei Transplantation in CR2	39%	57%	nein
		2-Jahres kum. Inzidenz TRM	19%	21%	nein
		2-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit	65%	59%	nein

		2-Jahres Wahrscheinlichkeit für DFS	54%	55%	nein	
		Kombinierter Endpunkt 2-Jahres GVHD-freies Überleben	19%	42%	0,006	
		mind 1 Infektion innerhalb des ersten posttransplant. Lebensjahres	68%	73%	nein	
		Vorkommen lebensbedrohlicher oder fataler Infektion	4%	9%	k. A.	
		Gesamtmortalität während Nachbeobachtung	50%	39%	k. A.	
		2-Jahres-Gesamtmortalität	35%	36%	nein	
		Anteil der Todesfälle durch leukämisches Rezidiv	52%	36%	k. A.	
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe 22				
24	Fazit der Autoren	Die TZD war assoziiert mit einem höheren GVHD-freien-Überleben zum Zweijahreszeitpunkt. Die Ergebnisse zeigen, dass eine möglichst vollständige in vitro TZD mittels CD 34 Selektion die GvHD-Inzidenz mindern könnte, ohne gleichzeitig eine höhere Rate an Rezidiven oder eine Minderung des krankheitsfreien Überlebens bei AML Patienten in CR nach allogener Geschwisterspende hervorzurufen. Die Schwächen der Studie sind sowohl der fehlende prospektive Charakter als auch die Unterschiede in der Geschlechterverteilung und Bestrahlungshäufigkeiten zwischen den Kohorten. Weitere klinische Forschung ist notwendig, um zu präzisieren, bei welchen Konstellationen („settings“) TZD angewandt werden sollte.				
25	Abschließende Bewertung	Komparative post hoc Analyse zweier innerhalb des Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network durchgeführten prospektiven Therapiestudien aus 2010 [Wingard et al.] und 2011 [Devine et al] zur AML, die die allogene Stammzelltransplantation mit HLA gematchtem Geschwisterspender und in vitro CD34-Selektion zur GVHD-Prophylaxe in Kombination mit dosisreduziertem ATG in der Konditionierung und myeloablativem Protokoll vergleicht mit einer rein medikamentösen GVHD Prophylaxe. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Aufgrund des fehlenden prospektiven Charakters der Studie als auch den Unterschieden in Konditionierung und Bestrahlungshäufigkeiten zwischen den Kohorten ist die Aussagekraft der Publikation limitiert.				

1	Quelle	<u>Ringhoffer M, Wiesneth M, Harsdorf S, Schlenk RF, Schmitt A, Reinhardt PP, Moessner M, Grimminger W, Mertens T, Reske SN, Döhner H, Bunjes D.</u> CD34 cell selection of peripheral blood progenitor cells using the CliniMACS device for allogeneic transplantation: clinical results in 102 patients. <u>Br J Haematol.</u> 2004, Aug;126(4):527-35 Peer review Ja
1a	Hersteller	Universität Ulm
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	verantwortlich: Donald Bunjes MD PhD, Department of Internal Medicine III, BMT Unit, University of Ulm, Robert-Koch-Str. 8, 89081 Ulm, Germany Sponsoren: Deutsche Krebshilfe
5	Indikation	Hämatologische Erkrankungen
6	Fragestellung Zielsetzung	Klinische Resultate peripherer Stammzelltransplantation mit T-Zell-Depletion mittels CD34-Selektion in Patienten und Patientinnen mit hohem GvHD-Risiko
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Untersuchte Patienten/-innen: <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische Erkrankungen mit hohem Risiko für GvHD nach Transplantation, insgesamt 102 Patienten, davon 38 mit AML und 14 Pat mit ALL • 17 - 63 Jahre • Mindestens 1 Risikofaktor für GvHD, definiert folgendermaßen: mismatched Familien-Spender/-in, haploidente/r Spender/-in, nicht-verwandte/r Spender/-in oder Patienten- bzw. Patientinnenalter > 45 J • Haploidenter Spender (>= 2 HLA Loci mismatch bei 17 Pat) • Verschiedene Konditionierungsprotokolle • in-vitro-T-Zell-Depletion mittels CD34-Selektion (CliniMACS) • zusätzliche medikamentöse GvHD-Prophylaxe war kein Ausschlusskriterium (mit CicloA u/o Steroiden) • ATG als Abstoßungsprophylaxe war möglich (bei 75 von 102 Pat)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	102 Patienten/-innen (Median 44 J)

10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppen, aber teilweise getrennte Darstellung anhand einiger Merkmale
Intervention		
11	Prüfintervention	Allogene Stammzelltransplantation mit T-Zell-depletierten Transplantaten (mittels CD34-Selektion mit CliniMACS) in Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Risiko für GvHD
12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Prospektive Kohortenstudie
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	bis 50 Monate (Median: 21 Monate)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Erhebung von Daten über GvHD, Chimärismus, Immunrestitution, transplant-related-Mortality (transplantationsassoziierte Mortalität), Relapse und Überlebensraten
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine
22	Ergebnisse	<p>Bei Patienten mit haploidentischen Spendern betrug die Rate akuter GvHD Grad II 26%. Chronische GvHD (Mediane Nachbeobachtung 625d) trat bei 78 % bei Patienten mit haploidentem/r Spender/in (vs. 15% bei Pat. mit HLA-id. Geschwisterspendern bzw. 40 % bei Pat. mit nicht verw. Spendern) auf. Transplantationsassoziierte Mortalität TRM lag mit 72 % bei haploidentem/r Spender/in am höchsten (vs. 31% bei Pat. mit HLA-id. Geschwisterspendern bzw. 25 % bei Pat. mit nicht verw. Spendern). Die Rezidivraten betrug 18 % in der Standard- und 19 % Hochrisikogruppe (vs. 0% in low risk group).</p> <p>Detail:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transplantat wuchs bei 95 Patienten/-innen an (93%) • Darstellung der <u>signifikanten</u> Ergebnisse: <ol style="list-style-type: none"> 1) Transplantat-Versagen: 30% bei mismatch-unrelated-donor (vs. durchschnittlichem Wert von 3 - 6 % bei anderen Spenderformen) 2) Chronische GvHD (Median followup 625d): 78 % bei haploidenter Spende (vs. 15% bei Pat. mit HLA-id. Geschwisterspendern bzw. 40 % bei Pat. mit nicht verw. Spendern) 3) Rate akuter GvHD Grad II 26 % bei haploid. Spender, kein Fall mit akuter GvHD > II

		<p>4) Patienten und Patientinnen, die mehr als 1.3×10^4 CD3+ T-Zellen bekommen haben, hatten ein höheres Risiko für cGvHD (keine näheren Prozentangaben)</p> <p>5) Transplantationsassoziierte Mortalität TRM (Median followup 625d): 72 % bei haploidenter Spende vs. 25-31% bei anderen Spenderformen</p> <p>6) Die Rezidivraten betrug 18 % in der Standard- und 19 % Hochrisikogruppe (vs. 0% in low risk group).</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Im Rahmen der primären Endpunkte mit Darstellung von endpunktrelevanten Infektionen und CMV-Reaktivierung
24	Fazit der Autoren	<p>Die Autoren ziehen das Fazit, dass die TZD eine effektive Methode zur Vermeidung der akuten GVHD darstelle. Es sei jedoch eine hohe Anzahl an behandlungsassoziiertes Sterblichkeit durch Infektionen zu verzeichnen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • TZD ist eine effektive Methode zur Prävention von akuter GvHD > Grad II • TZD ist eine moderate Methode zur Kontrolle von chron. GvHD bei passendem Familien- und nicht-verwandtem Spender/in • Hohe Inzidenz von Infektionen und transplantationsassoziiertes Mortalität TRM infolge von verzögerter Immunrekonstitution
25	Abschließende Bewertung	<p>Prospektive Kohortenstudie zur Untersuchung der allogenen Stammzelltransplantation mit CD34-selektierten-Transplantaten. Beschrieben sind allerdings uneinheitliche Konditionierungsprotokolle, in manchen Fällen eine zusätzliche medikamentöse GvHD-Prophylaxe (mit CicloA u/o Steroiden) oder ATG als GvHD-Prophylaxe (bei 75 von 102 Pat), welches die Deutung der Ergebnisse erschwert. Die Publikation weist im Hinblick auf die große Heterogenität der Patienten, Spender bzw. Spenderin und Konditionierungsprotokolle keine Grundlage für eine Generalisierbarkeit der Untersuchungsergebnisse auf. Die Schlussfolgerungen der Autoren auf profitierende Patienten- und Patientinnenuntergruppen sind plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse prinzipiell auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Für die Untergruppe der Patienten mit haploidentischem Spender ergibt sich eine inakzeptabel hohe Rate an therapiebedingter Sterblichkeit überwiegend durch Infektionen (77%). Durch die Tatsache, dass ein großer Anteil (52%) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an einer AML oder ALL litten (Beratungsthema), vermag diese Studie trotz fehlender entitätendifferenzierter Darstellung bei den anderen Untergruppen (besser HLA-adaptierter Familenspender oder nicht verwandter Spender) Anhaltspunkte für den therapeutischen Stellenwert der TZD zur GVHD Prophylaxe bei AML und ALL zu liefern. Aufgrund der geringen Patientinnen- und Patientenzahl sowie vergleichenden Charakters der Studie ist die Aussagekraft der Publikation zum Vergleich mit anderen Methoden zur GVHD Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation limitiert.</p>

1	Quelle	<p>Tuve S, Gayoso J, Scheid C, Radke J, Kiani A, Serrano D, Platzbecker U, Rodriguez-Macias G, Wermke M, Holtick U, Balsalobre P, Middeke JM, Shayegi N, Chemnitz JM, Krause A, Gruner N, Fussel M, Schetelig J, Thiede C, Ehninger G, Hallek M, Diez-Martin JL, Bornhauser M. Haploidentical bone marrow transplantation with post-grafting cyclophosphamide: Multicenter experience with an alternative salvage strategy. <i>Leukemia</i> 2011; 25 (5): 880-3.</p> <p>Peer review Ja</p>
1a	Hersteller	Fallsammlung deutscher Stammzelltransplantationszentren
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Fallsammlung deutscher Transplantationszentren, Interessenskonflikte wurden verneint
5	Indikation	Patienten mit Indikation für allogene Stammzelltransplantation ohne HLA-identischen Familien- oder Fremdspender
6	Fragestellung Zielsetzung	<p>Zur T-Zell-Depletion stellen die Autoren fest. „T-Zell Depletion des Transplantats vermindert signifikant Inzidenz und Schweregrad der GvHD, aber mit dem Nachteil einer erhöhten Rate von Transplantatabstoßungen, Infektionen und Rezidiven. Demzufolge konnte durch T-Zell-Depletion des Transplantats eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse nach allogener Stammzelltransplantation mit HLA-differenten (HLA-mismatched) Spendern nicht nachgewiesen werden“ (deutsche Übersetzung).</p> <p>Ziel ihrer Studie ist es deshalb, den Nutzen eines dosisreduzierten Konditionierungsprotokolls ohne T-Zell-Depletion des Transplantats bei allogener Stammzelltransplantation mit haploidentischem Spender und Gabe von Cyclophosphamid zur GvHD-Prophylaxe nach Transplantation nachzuweisen. Vorlage war das Protokoll von Luznik et al. aus Seattle / Baltimore</p>
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien waren hämatologische Neoplasien mit ungünstiger Prognose, Patienten ohne HLA-kompatiblen Familien- oder Fremdspender ohne Eignung für dosisintensivere Therapie</p> <p>18 Patienten mit hämatologischen Neoplasien und sehr ungünstiger Prognose wurden eingeschlossen, medianes Alter 49 Jahre, davon 9 AML (5 mit Zytopenie nach Rezidivtherapie, 1 mit therapierefraktärem Rezidiv, 1 mit molekularem Rezidiv und 2 mit Transplantatversagen nach allogener Stammzelltransplantation) und 2 mit ALL (1. bzw. 2.CR) (AML/ALL 11 von 18 = 61 %)</p>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Einschluss von 18 Pat. ohne Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	18
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine vergleichende Studie!

Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Haploidentische Transplantation mit medikamentöser GvHD-Prophylaxe unter Einschluss von Cyclophosphamid nach allogener Stammzelltransplantation.</p> <p>Das Konditionierungsprotokoll bestand aus Cyclophosphamid 14,5 mg/kg Tag -6 und -5, Fludarabin 30 mg/m², Tag -6 bis -2 und Ganzkörperbestrahlung 2 Gy (n=11). 7 Pat. erhielten statt Ganzkörperbestrahlung Busulfan 3,2mg/m² Tag -3 intravenös. Ein Patient erhielt Treosulfan und Etoposid. Zur GvHD-Prophylaxe erhielten die Patienten entweder Tag 3 und 4 (n=15) oder nur Tag 3 Cyclophosphamid 50 mg/kg. Anschließend wurde die GvHD-Prophylaxe mit Mycophenolat Mofetil plus CsA oder Tacrolimus fortgesetzt.</p> <p>Als allogenes Transplantat wurde Knochenmark von einem haploidentischen Familienspender eingesetzt (3 bis 5 von 10 HLA-Mismatch).</p>
12	Vergleichsintervention	Entfällt.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt.
14	Studiendesign	Retrospektive Fallsammlung ohne Vergleichsgruppe
15	Zahl der Zentren	Multicenter, aber Zahl der Zentren nicht angegeben
16	Randomisierung	Entfällt.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Mediane Nachbeobachtung 12 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Ausgewertet wurden Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), Anzahl Rezidive und GvHD
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt.
22	Ergebnisse	<p>Bei einer medianen Nachbeobachtung von 12 Monaten leben 16 der 18 Patienten. Eine Patientin (AML) verstarb nach 21 Monaten am Rezidiv und 1 Patientin (ALL) verstarb Tag 15 an einer VOD (veno-occlusive disease). Alle Patienten bis auf den VOD-Fall zeigten ein zeitgerechtes Engraftment der Hämatopoese. Die Einjahresrate für OS war 94 % und für PFS 86 %. Von den 16 lebenden Patienten hatten 3 ein Rezidiv entwickelt, davon ein AML-Patient, der aber nach Donorlymphozyten-Infusion eine hämatologische komplette Remission (CR) erreichte. 5 Patienten (29%) entwickelten eine akute GvHD > Grad I, davon 4 Grad II und 1 Patient Grad IV (Kolon). Eine nicht steroidpflichtige, limitierte chronische GvHD wurde bei 6 von 17 Patienten (35 %) beobachtet, eine extensive chronische GvHD trat nicht auf.</p> <p>Von den 9 AML-Patienten war nur einer verstorben, die anderen sind in CR (davon einer nach DLI). Mediane Dauer der Remission ist 16 Monate (4 bis 24 Monate). Einer der beiden ALL-Pat. verstarb im 1. Monat nach KMT, die andere ALL-Pat. lebt 8 Monate nach KMT, hat aber ein rezidiv entwickelt.</p> <p>Therapieschema (Abb. aus Originalpublikation):</p>

		<p>Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) der 18 eingeschlossenen Patienten (Abb. aus Originalpublikation):</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Feld 22
24	Fazit der Autoren	<p>Trotz der begrenzten Patientenzahl und noch kurzen Nachbeobachtung bestätigen die Autoren die klinische Anwendbarkeit des Luznik-Protokolls ohne Transplantatversagen mit akzeptabler Mortalität und Morbidität bei umfangreich vorbehandelten Patienten mit hämatologischen Neoplasien. Besonders attraktiv erscheint Ihnen das Protokoll für Patienten ohne hämatologische Regeneration nach aggressiver Chemotherapie oder bei Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des optimalen Ansprechens nur ein haploidentischer Spender verfügbar ist. Als besonderen Vorteil dieses Protokolls betonen sie die fehlende Notwendigkeit einer „aufwendigen und kostspieligen ex vivo Manipulation des Transplantats“. Angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums spreche das günstige Behandlungsergebnis für einen wirksamen Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt des Protokolls. Aufgrund der</p>

		geringen Toxizität eigne sich das Protokoll bei Hochrisiko-Leukämie oder –Lymphom als Therapieoption nach umfangreicher Vorbehandlung.
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine retrospektive Fallsammlung mit begrenzter Aussagekraft (nur 18 Patienten, Anteil an AML/ALL. 61%, nur 12 Monate Nachbeobachtung, Verzerrung durch Nichterfassung ungünstiger Verläufe ist – wie bei allen retrospektiven Fallsammlungen – nicht auszuschließen). Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt und ist deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p> <p>Durch die Tatsache, dass ein großer Teil (61%) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an einer AML oder ALL litt (Beratungsthema), vermag diese Studie trotz fehlender entitätendifferenzierter Darstellung Anhaltspunkte für den therapeutischen Stellenwert der rein medikamentösen GVHD Prophylaxe mit Cyclophosphamid-Gabe nach Transplantation bei AML und ALL zu liefern. Aufgrund der sehr geringen Patientinnen- und Patientenzahl, des heterogenen Patientenkollektivs, der unterschiedlichen HLA-Kompabilitäten, der unterschiedlichen Behandlungsregimes, der sehr begrenzten Nachbeobachtung, des retrospektiven Einschlusses der Patienten/innen und des fehlenden vergleichenden Charakters der Studie ist die Aussagekraft der Publikation zum Vergleich mit anderen Methoden zur GVHD Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation äußerst limitiert.</p>

1	Quelle	<p>Wang Y, Chen F, Han Y, Fu Z-Z, Tang X-W, Miao M, Qiu H-Y, Jin Z-M, Sund D-P, Wu D-P. Partially Matched Related Hematopoietic Stem Cell Transplantation without Ex Vivo T Cell Depletion Compared with Matched Unrelated Transplantation in Adult Patients with Hematologic Malignancies. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 15:1258-1264, 2009.</p> <p>Peer review Ja</p>
1a	Hersteller	Institution: Department of Hematology, First affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, China
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	<p>Monozentrische Studie, Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, People's Republic of China.</p> <p>Die Studie wurde mit chinesischen öffentlichen Fördermitteln finanziert. Ansonsten wurden keine Aussagen zu möglichen Interessenskonflikten gemacht.</p>
5	Indikation	Siehe Feld 7
6	Fragestellung Zielsetzung	<p>Retrospektive Auswertung von 88 im Zeitraum von Juli 2003 bis Juni 2008 konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, die eine Stammzelltransplantation entweder von einem partiell HLA-kompatiblen verwandten Spender (PMRD, partially matched related donor, n = 36) oder von einem HLA-identischen nichtverwandten Spender (MUD, matched unrelated donor, n = 52) erhalten haben. Die Auswertung verglich die Behandlungsergebnisse der Transplantation nach Spendertyp.</p>

Population																																																																																																										
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Table 1. Characteristics of patients and grafts</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>PMRD Grafts</th> <th>MUD Grafts</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recipients, n</td> <td>36</td> <td>52</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median age, years (range)</td> <td>24 (18-47)</td> <td>26 (18-49)</td> <td>.516</td> </tr> <tr> <td>Sex, male/female</td> <td>21/15</td> <td>39/13</td> <td>.099</td> </tr> <tr> <td>Diagnosis</td> <td></td> <td></td> <td>.281</td> </tr> <tr> <td> Acute myelogenous leukemia</td> <td>8</td> <td>15</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Acute lymphocytic leukemia</td> <td>13</td> <td>22</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Chronic myelogenous leukemia</td> <td>11</td> <td>14</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Non-Hodgkin lymphoma</td> <td>4</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Disease status</td> <td></td> <td></td> <td>.186</td> </tr> <tr> <td> CR with low risk</td> <td>14</td> <td>23</td> <td></td> </tr> <tr> <td> CR with high risk</td> <td>18</td> <td>28</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Refractory/relapsed</td> <td>4</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Graft type</td> <td></td> <td></td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td> PBSCs alone</td> <td>0</td> <td>45</td> <td></td> </tr> <tr> <td> BM alone</td> <td>23</td> <td>7</td> <td></td> </tr> <tr> <td> BM + PBSCs</td> <td>13</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cell dose</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> CD34⁺ × 10⁶/kg</td> <td>5.7 (3.4-9.3)</td> <td>4.9 (2.4-18.3)</td> <td>.714</td> </tr> <tr> <td> CD3⁺ × 10⁷/kg</td> <td>9.6 (2.9-36.7)</td> <td>29.6 (10.7-62.3)</td> <td><.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>PMRD indicates partially matched related donor; MUD, matched unrelated donor; CR, complete remission; PBSCs, peripheral blood stem cells; BM, bone marrow.</p> <p>Table 2. Characteristics of PMRD graft recipients</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Quantity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recipients, n</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Donor/recipient relationship</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mother/child</td> <td>23 (63.9%)</td> </tr> <tr> <td> Father/child</td> <td>1 (2.8%)</td> </tr> <tr> <td> Child/mother</td> <td>2 (5.6%)</td> </tr> <tr> <td> Child/father</td> <td>4 (11.1%)</td> </tr> <tr> <td> Siblings</td> <td>6 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>HLA disparity in the graft-versus-host direction at HLA-A, -B, and -DR</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>1 (2.8%)</td> </tr> <tr> <td> 2</td> <td>16 (44.4%)</td> </tr> <tr> <td> 3</td> <td>19 (52.8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>PMRD indicates partially matched related donor.</p>	Characteristic	PMRD Grafts	MUD Grafts	P	Recipients, n	36	52		Median age, years (range)	24 (18-47)	26 (18-49)	.516	Sex, male/female	21/15	39/13	.099	Diagnosis			.281	Acute myelogenous leukemia	8	15		Acute lymphocytic leukemia	13	22		Chronic myelogenous leukemia	11	14		Non-Hodgkin lymphoma	4	1		Disease status			.186	CR with low risk	14	23		CR with high risk	18	28		Refractory/relapsed	4	1		Graft type			<.001	PBSCs alone	0	45		BM alone	23	7		BM + PBSCs	13	0		Cell dose				CD34 ⁺ × 10 ⁶ /kg	5.7 (3.4-9.3)	4.9 (2.4-18.3)	.714	CD3 ⁺ × 10 ⁷ /kg	9.6 (2.9-36.7)	29.6 (10.7-62.3)	<.001	Characteristic	Quantity	Recipients, n	36	Donor/recipient relationship		Mother/child	23 (63.9%)	Father/child	1 (2.8%)	Child/mother	2 (5.6%)	Child/father	4 (11.1%)	Siblings	6 (16.7%)	HLA disparity in the graft-versus-host direction at HLA-A, -B, and -DR		1	1 (2.8%)	2	16 (44.4%)	3	19 (52.8%)
Characteristic	PMRD Grafts	MUD Grafts	P																																																																																																							
Recipients, n	36	52																																																																																																								
Median age, years (range)	24 (18-47)	26 (18-49)	.516																																																																																																							
Sex, male/female	21/15	39/13	.099																																																																																																							
Diagnosis			.281																																																																																																							
Acute myelogenous leukemia	8	15																																																																																																								
Acute lymphocytic leukemia	13	22																																																																																																								
Chronic myelogenous leukemia	11	14																																																																																																								
Non-Hodgkin lymphoma	4	1																																																																																																								
Disease status			.186																																																																																																							
CR with low risk	14	23																																																																																																								
CR with high risk	18	28																																																																																																								
Refractory/relapsed	4	1																																																																																																								
Graft type			<.001																																																																																																							
PBSCs alone	0	45																																																																																																								
BM alone	23	7																																																																																																								
BM + PBSCs	13	0																																																																																																								
Cell dose																																																																																																										
CD34 ⁺ × 10 ⁶ /kg	5.7 (3.4-9.3)	4.9 (2.4-18.3)	.714																																																																																																							
CD3 ⁺ × 10 ⁷ /kg	9.6 (2.9-36.7)	29.6 (10.7-62.3)	<.001																																																																																																							
Characteristic	Quantity																																																																																																									
Recipients, n	36																																																																																																									
Donor/recipient relationship																																																																																																										
Mother/child	23 (63.9%)																																																																																																									
Father/child	1 (2.8%)																																																																																																									
Child/mother	2 (5.6%)																																																																																																									
Child/father	4 (11.1%)																																																																																																									
Siblings	6 (16.7%)																																																																																																									
HLA disparity in the graft-versus-host direction at HLA-A, -B, and -DR																																																																																																										
1	1 (2.8%)																																																																																																									
2	16 (44.4%)																																																																																																									
3	19 (52.8%)																																																																																																									
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	konsekutiver Einschluss von 88 einwilligenden erwachsenen Patienten in die retrospektive Auswertung. Keine Fallzahlplanung.																																																																																																								
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	87 Patienten waren auswertbar für das Engraftment (1 MUD-Patient verstarb 2 Tage nach Transplantation); 2 PMRD-Patienten zeigten vor Engraftment bereits einen Leukämieprogress. 85 Patienten wurden bzgl. <u>GvHD</u> ausgewertet; 3 Dropouts (2 PMRD, 1 MUD) Alle 88 Patienten wurden bzgl. Gesamtüberleben bzw. krankheitsfreies Überleben ausgewertet.																																																																																																								
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Die beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar, allerdings war der Anteil an Stammzelltransplantaten aus Knochenmark in der Gruppe „partiell HLA-kompatibler verwandter Spender“ höher als in der Gruppe „HLA-identischer nichtverwandter Spender“.																																																																																																								
Intervention																																																																																																										
11	Prüfintervention	Verwendung von Transplantaten partiell HLA-kompatibler verwandter Spender (PMRD).																																																																																																								
12	Vergleichsinterventio	Verwendung von Transplantaten HLA-identischer nichtverwandter																																																																																																								

	n	<p>Spender (MUD)</p> <p>Das Konditionierungsprotokoll für AML-Patienten war: Cytarabin 8 g/m², Busulfan 9,6 mg/m², Cyclophosphamid 3,6 g/m² Semustin 250 mg/m², und ATG 10 mg/kg. Die GvHD-Prophylaxe bestand aus Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Kurzkurs-Methotrexat.</p> <p>Patienten mit NHL und ALL erhielten statt Busulfan und Cytarabin eine Ganzkörperbestrahlung (8 Gy, Lungenabschirmung bei 6,5 Gy)</p>
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt.
14	Studiendesign	Retrospektive Auswertung
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum
16	Randomisierung	Entfällt.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Gesamtkohorte betrug 30 Monate (6 – 67 Monate)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Ausgewertet wurden akute und chronische GvHD, Infektionsraten und transplantatassoziierte Toxizität, Rezidivrate, Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS),
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt.
22	Ergebnisse	<p>Engraftment:</p> <p>Wurde bei 87 von 88 Patienten ausgewertet; ein MUD-Transplantatempfänger verstarb innerhalb von 2 Tagen nach Transplantation. 2 Patienten in der PMRD-Gruppe zeigten einen Progress der Leukämie vor dem Zeitpunkt des erwarteten Engraftment. Alle anderen Patienten erreichten ein Engraftment der Granulozytopoese, ohne dass sich eine signifikante Differenz beim Anteil der Patienten mit Engraftment zwischen der MUD- und der PMRD-Gruppe zeigte (p=0,17). Auch die Zeit bis zur Regeneration der Granulo- und Thrombozyten war in beiden Gruppen vergleichbar. Drei Patienten aus der PMRD-Gruppe verstarben vor Thrombozyten-Engraftment und wurden für diesen Endpunkt aus der Analyse ausgeschlossen. Ein Patient der PMRD-Gruppe zeigte ein Transplantatversagen am Tag 45, das sich aber durch Donorlymphozyteninfusionen dauerhaft zurückbildete. Alle Patienten mit hämatologischem Engraftment entwickelten einen kompletten Donorchimärisums.</p> <p>Akute GvHD:</p> <p>Auswertung von 85 Patienten. Kumulative Inzidenz nach 100 Tagen: PMRD: 41 % (Grad 2-4) bzw. 15 % (Grad 3-4) MUD: 33 % (Grad 2-4) bzw. 16 % (Grad 3-4). Die Differenz war nicht signifikant (p=0,34).</p> <p>Chronische GvHD:</p> <p>kumulative Inzidenz nach mehr als 100 Tagen bei 69 Patienten (überlebend und in Remission): 48 % (PMRD) bzw. 32 % (MUD),</p>

		<p>p=0,18. Der Anteil an „extensive“ GvHD war in beiden Gruppen vergleichbar (16 % bzw. 14 %), p=0,99.</p> <p>TRM (transplantatassoziierte Mortalität) / Rezidiv /</p> <p>Insgesamt starben 31 Patienten an transplantatassoziiierter Mortalität:</p> <p>Infektionen: n = 18</p> <p>GvHD: n = 11</p> <p>Andere Toxizitäten: n = 2</p> <p>Die TRM-Rate betrug in der PMRD-Gruppe 42 % (95% KI 26 % - 58 %) und in der MUD-Gruppe 31 % (95% KI 18 % - 44 %).</p> <p>9 Patienten (4 in der PMRD- und 5 in der MUD-Gruppe) rezidierten.</p> <p>Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Das mediane Followup für diesen Endpunkt betrug 30 Monate (6-67 Monate). Insgesamt verstarben 39 Patienten.</p> <p>Wahrscheinlichkeit für Krankheitsfreies Überleben nach 3 Jahren:</p> <p>MUD: 50 %</p> <p>PMRD: 38 %</p> <p>Gesamtüberleben:</p> <p>Wahrscheinlichkeit für Gesamtüberleben nach 3 Jahren:</p> <p>MUD: 54 %</p> <p>PMRD: 45 %</p> <p>Die Differenz der Wahrscheinlichkeiten des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens zwischen den beiden Gruppen ist jeweils nicht signifikant (p=0,12 bzw. p=0,11).</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Feld 22
24	Fazit der Autoren	<p>Unter Berücksichtigung der begrenzten Aussagekraft retrospektiver Studien, haben die Autoren im Ergebnis gezeigt, dass Stammzelltransplantationen mit PMRD-Transplantaten ohne In-vitro-Aufbereitung im Vergleich MUD-Transplantaten nicht mit ungünstigeren Behandlungsergebnissen verbunden sind. Im Lichte kontinuierlicher Verbesserungen ist die Durchführung von PMRD-Stammzelltransplantationen bei Fehlen eines HLA-identischen Geschwisterspenders eine akzeptable Behandlungsmöglichkeit.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Retrospektive Auswertung einer monozentrischen Studie zur allogenen SZT mit partiell HLA-kompatiblen Spendern von Patienten mit AML, ALL, NHL und CML. Zur GvHD-Prophylaxe wurden ausschließlich Medikamente, u. a. ATG in der Konditionierung eingesetzt und auf in-vitro T-Zell-Depletion verzichtet. Vorteil für die Vergleichbarkeit beider Gruppe ist die identische Konditionierung und GvHD-Prophylaxe und die Behandlung über einen Zeitraum von nur 5 Jahren im selben Zentrum. Der wesentliche Unterschied bei der Behandlung besteht deshalb nur in der Art des allogenen Stammzelltransplantats. Es handelt sich um konsekutive Patienten, also Kohorten,</p> <p>Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Durch die Tatsache, dass ein</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		<p>großer Anteil (65 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an einer AML oder ALL litt (Beratungsthema), vermag diese Studie trotz fehlender entitätendifferenzierter Darstellung Anhaltspunkte für den therapeutischen Stellenwert der rein medikamentösen GVHD Prophylaxe bei AML und ALL zu liefern. Aufgrund der geringen Patientinnen- und Patientenzahl, des nicht randomisierten Vergleichs von Pat. mit haploidentischen versus nicht verwandten Spendern und des fehlenden Vergleichs mit anderen Methoden zur GvHD-Prophylaxe wie TZD ist die Aussagekraft der Publikation limitiert.</p>
--	--	---

1	Quelle	Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, Yoshida T, Hayashi S, Ogawa H, Shimazaki C, Takahashi S, Kasai M, Wake A, Nishimura M, Tokunaga K, Gondo H, Takaue Y, Harada M, Mineishi S. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two- or three-loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies. Bone Marrow Transplant 2004; 33 (3): 279-89. Peer review Ja
1a	Hersteller	20 verschiedene Zentren in Japan
2	Studientyp	Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Verantwortlich: Dr S Yamasaki, Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan supported by: Japanisches Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales
5	Indikation	maligne hämatologische Erkrankungen (Hochrisiko)
6	Fragestellung Zielsetzung	Ausmaß der GvHD: <u>in-vitro-CD34-selektionierte vs. nicht-manipulierte Transplantate</u> in allogenen transplantierten Patienten und Patientinnen mit verwandtem Spender bzw. Spenderin
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Untersuchte Patienten/-innen: <ul style="list-style-type: none"> • hämatologische Erkrankungen mit Hochrisiko, > 16 J. • allogene Transplantation vom verwandten/-r Spender bzw. Spenderin • Mismatch in 2 oder 3 Loci • CD34+selektionierte (n=32) oder nicht-manipulierte Transplantate (n=18) • medikamentöse GvHD-Prophylaxe (nach unterschiedlichen Protokollen; FK506 oder CYA oder Prednisolon allein) (n=49) • AML (n=17) und ALL (n=6)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	50 Patienten/-innen
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Patientinnen und Patienten-, Spenderinnen- und Spender- und Transplantatdaten sowie Behandlungscharakteristika sind in tabellarischer Form dargestellt. Bei der Behandlung bestehen deutliche Differenzen, so wurden z. B. in der Gruppe mit nicht manipuliertem Transplantat 7 von 18 Pat. (39 %) myeloablativ konditioniert, während es in der Gruppe der Pat. mit CD34+ Selektion 24 von 32 (75 %) waren. ATG erhielten nur wenige Pat.: 7 von 18 in der Gruppe mit nicht

		manipuliertem Transplantat und 12 von 32 in der Gruppe mit CD34+ Selektion.
Intervention		
11	Prüfintervention	Stammzelltransplantation (verwandte Spenderinnen und Spender, Mismatch in 2-3 Loci) mit myeloablativen als auch dosisreduzierten Konditionierungsprotokollen; teilweise mit Ganzkörperbestrahlung oder ATG; GvHD-Prophylaxe nach unterschiedlichen Protokollen; allogenes Transplantat: periphere, G.CSF-mobilisierte Blutstammzellen, n=32 (64%) mit in vitro CD34-Selektion (CliniMACS, Isolex)
12	Vergleichsintervention	wie 11, aber Transplantat nicht manipuliert (n=18 bzw. 36 %)
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Retrospektive, vergleichende Kohortenstudie
15	Zahl der Zentren	20
16	Randomisierung	keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	keine Angabe
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Erhebung von Daten über Rekonstitution, Transplantatversagen, Graft-versus-Host-Reaktion, infektiösen Komplikationen und ereignisfreiem Überleben
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine
22	Ergebnisse	<p>Bei den Inzidenzen der GVHD Grad II – IV zeigten sich Unterschiede: nicht-manipulierte 64 % vs. CD34-selektionerte 28 % (p=0,022); die Gabe von ATG korrelierte mit einer niedrigeren GvHD-Inzidenz. Bezüglich der Rekonstitution von Neutrophilen und Thrombozyten ergab sich kein Unterschied der Vergleichsgruppen. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bezüglich der 100-Tage-Treatment-related Mortality (unmanipuliert 56% vs. manipuliert 44%). Das 1-Jahres-progressionsfreie Überleben betrug für Empfänger manipulierter Transplantate 17,6% und für Empfänger nicht-manipulierter Transplantate 22,2% (p=0,63). Die Wahrscheinlichkeit für das 1 Jahres-Gesamtüberleben betrug für Empfänger manipulierter Transplantate 17,9% und für Empfänger nicht-manipulierter Transplantate 26,7% (p=0,93). 56% der Pat verstarben innerhalb eines Jahres, 30% an Infektionen</p> <p>Detail:</p> <p><u>Rekonstitution von Neutrophilen und Thrombozyten:</u> kein Unterschied zwischen CD34-selektionierten und nicht-manipulierten Transplantaten</p> <p><u>Transplantatversagen und –abstoßung:</u> Insgesamt 10% aller untersuchten Patienten und Patientinnen, alle mit</p>

		<p>CD34-selektionierten Transplantaten</p> <p><u>Akute GvHD Grad 2-4</u></p> <p>nicht-manipulierte 64 % vs. CD34-selektionierte 28 % (p=0,022); Gabe von ATG korrelierte mit einer niedrigeren GvHD-Inzidenz</p> <p><u>Chronische GvHD</u></p> <p>1 von 8 auswertbaren Pat. mit limitierter cGvHD in der Gruppe mit nicht manipuliertem Transplantat</p> <p>2 von 17 auswertbaren Pat. in der Gruppe mit CD34+ Selektion mit cGvHD, davon jeweils 1 mit limitierter und 1 mit extensiver Form</p> <p><u>1-J- progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS):</u></p> <p>nicht manipuliertes Transplantat versus CD 34+ Selektion</p> <p>1 Jahr PFS: 22,2 % vs. 17,6 %, p=0,63</p> <p>1 Jahr OS: 26,7 % vs. 16,9 %, p=0,93</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Infektiöse Komplikationen
24	Fazit der Autoren	Trotz der geringen Fallzahl sehen die Autoren Hinweise darauf, dass eine CD34-Selektion mit einer niedrigeren Inzidenz akuter GvHD-verbunden ist, ohne dass sich dies in einen Vorteil im progressionsfreien Überleben oder Gesamtüberleben (mediane Beobachtungszeitraum 1 Jahr) übertragen hat. Hauptproblem bleiben infektiologisch bedingte Frühodesfälle. Die Autoren stellen fest, dass der Stellenwert der Transplantatmanipulation im Zusammenhang mit GvHD-Prophylaxe und Konditionierungsprotokoll in prospektiven klinischen Studien geprüft werden muss.
25	Abschließende Bewertung	Die retrospektive, vergleichende Multizenter-Kohortenstudie untersuchte patientenrelevante Endpunkte beim Vergleich von in-vitro-CD34-selektionierten versus nicht-manipulierten Transplantaten in allogenen transplantierten Patientinnen und Patienten mit verwandtem Spender bzw. Spenderin und einen Mismatch in 2 oder 3 HLA-Loci. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Durch die Tatsache, dass ein Anteil (46 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an einer AML oder ALL litt (Beratungsthema), vermag diese Studie trotz fehlender entitätendifferenzierter Darstellung Anhaltspunkte für den therapeutischen Stellenwert der rein medikamentösen GVHD Prophylaxe bei AML und ALL zu liefern. Aufgrund der geringen Patientinnen- und Patientenzahl, des heterogenen Behandlungsregimes und des nicht randomisierten Vergleichs von rein medikamentöser GvHD-Prophylaxe und TZD ist die Aussagekraft der Publikation limitiert.

b) Kurzauswertung

Autor	Kurzauswertung
<p>Anasetti C, Beatty PG, Storb R, Martin PJ, Mori M, Sanders JE, Thomas ED, Hansen JA. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. Hum Immunol 1990; 29 (2): 79-91. PM:2249952</p>	<p>Registeranalyse bzw. retrospektive Kohortenstudie an 1248 Patienten, die zwischen 1975 und 1986 im Zentrum Seattle/USA allogent transplantiert worden waren. Ca. 25 % der Patienten waren an einer AML/ALL erkrankt. Alle Patienten erhielten medikamentöse GvHD-Prophylaxe. Untersucht wurde die prognostische Bedeutung von HLA-Differenzen zwischen Spender und Patient. Es zeigte sich, dass sowohl die Inzidenz akuter GvHD als auch die Überlebensraten bei HLA-identischen Konstellationen günstiger waren, während die Rezidivrate höher lag. Eine Untergruppenanalyse bei Standardrisikopatienten ergab, dass Patienten mit nur einem HLA-mismatch eine vergleichbare Überlebensrate aufwiesen, wie Patienten mit HLA-identischen Spendern</p> <p>Wichtiger Beitrag zur Priorisierung der Spenderauswahl aus den Anfängen der Behandlung mit allogener SZT, aber kein Bezug zum Beratungsthema TZD bzw. In-vitro-Aufbereitung. Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<p>Besien KV, Kunavakkam R, Rondon G, de Lima M, Artz A, Oran B, Giralt S. Fludarabine-Melphalan Conditioning for AML and MDS: Alemtuzumab Reduces Acute and Chronic GVHD without Affecting Long-Term Outcomes. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15 (5): 610-7.</p>	<p>Retrospektive Kohortenstudie zum Stellenwert von Alemtuzumab vor allogener Transplantation. Verglichen wurde eine Kohorte mit 95 Patienten vom Universitätsklinikum Chicago mit einer Kohorte von 59 Patienten vom MD Anderson Krebszentrum in Texas. Alle Patienten waren an einer AML oder einem MDS erkrankt und die Spender waren verwandt oder nicht verwandt mit nicht mehr als einem HLA-Mismatch. Die Konditionierung bestand bei allen Patienten aus Fludarabin und Melphalan. Zur GvHD-Prophylaxe wurde Tacrolimus verabreicht. Der entscheidende Unterschied bestand darin, dass die Patienten in Chicago zusätzlich Alemtuzumab und die Patienten am MD Anderson mit nicht verwandtem Spender zusätzlich ATG erhielten. Der Vergleich zeigte, dass in der Alemtuzumabgruppe signifikant weniger akute GvHD Grad II bis IV und chronische GvHD beobachtet wurde. Die Überlebenszeiten waren vergleichbar.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Chang YJ, Huang XJ. Use of G-CSF-stimulated marrow in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation settings: A comprehensive review. Clin Transplant 2011; 25 (1): 13-23.</p>	<p>Systematische Übersichtsarbeit zur allogenen SZT mit G-CSF stimuliertem Knochenmark (GBMT), alleine oder in Kombination mit G-CSF stimulierten peripheren Blutstammzellen (PBSCT). Dieser Ansatz wird verglichen mit der Gabe von nicht stimuliertem Knochenmark (SSBMT) oder PBSCT. Abgesehen von einer australischen Studie bilden nicht randomisierte Vergleichsstudien die Grundlage der Arbeit, darunter auch zahlreiche Studien zu allogener SZT mit haploidentischen Spendern. Beim Vergleich mit SSBMT zeigte sich für GBMT bei HLA-identischen Spendern eine schnellere Regeneration der Granulozyten und Thrombozyten und eine geringere Rate an chronischer GvHD. Die kombinierte Gabe von GBMT und PBSCT in Kombination mit ATG soll bei haploidentischen Spendern zu vergleichbaren Ergebnissen wie bei HLA-identischen Spendern führen. Bei Patienten mit haploidentischen Spendern zeigte sich bei Verwendung von GBMT im Vergleich zu PBSCT eine niedrigere Rate an Transplantatversagen und nicht rezidivbedingter Mortalität.</p>

Autor	Kurzauswertung
	Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.
<p>Chang YJ, Zhao XY, Huo MR, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Huang XJ . Influence of lymphocyte recovery on outcome of haploidentical transplantation for hematologic malignancies. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2009; 88 (6): 322-30. PM:19910746</p>	<p>Retrospektive Kohorten-Studie. Offensichtlich gleiches Patientenkollektiv der Universitätsklinik Peking wie Huang, Xu et al. 2009 und Huang, Liu et al. 2009. Ausgewertet wurde die prognostische Bedeutung der Geschwindigkeit der Lymphozytenregeneration nach allogener SZT mit haploidentischen Spendern ohne TZD, gemessen an der Lymphozytenkonzentration im Blut an Tag 30 nach SZT. Patienten mit schnellerer Lymphozytenregeneration wiesen signifikant höhere Überlebensraten auf.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Chen HR, Ji SQ, Wang HX, Yan HM, Zhu L, Liu J, Xue M, Xun CQ. Humanized anti-CD25 monoclonal antibody for prophylaxis of graft-vs-host disease (GVHD) in haploidentical bone marrow transplantation without ex vivo T-cell depletion. <i>Exp Hematol</i> 2003; 31 (11): 1019-25. PM:14585364</p>	<p>Eine Phase 2 Studie in die nur 13 Patienten mit AML, ALL oder CML eingeschlossen wurden. Sie erhielten das allogene Stammzelltransplantat eines haploidentischen Spenders. Zur GvHD-Prophylaxe wurde außer Cyclosporin A, Methotrexat und Mycophenolat-Mofetil noch Basilixumab eingesetzt. Die Behandlungsergebnisse lassen einen günstigen Effekt von Basilixumab auf das Anwachsen des Transplantats, die Inzidenz und den Schweregrad akuter und chronischer GvHD möglich erscheinen.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Chen PM, Chiou TJ, Hsieh RK, Tzeng CH, Wang WS, Yen CC, Tung SL, Liu JH. Bone marrow transplantation with HLA partially matched related donors. <i>Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)</i> 1996; 58 (6): 385-91. PM:9068204</p>	<p>Pilotstudie mit 10 Patienten, davon 2 AML, die das unmanipulierte Knochenmarktransplantat eines haploidentischen Familienspenders nach myeloablativer Konditionierung erhielten. Nach 36 Monaten medianer Nachbeobachtung überlebten 5 Patienten.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Chen XH, Gao L, Zhang X, Gao L, Zhang C, Kong P-Y, Liu H, Peng X-G, Sun A-H, Qi D, Gong Y, Wang Q-Y. HLA-haploidentical blood and bone marrow transplantation with anti-thymocyte globulin: Long-term comparison with HLA-identical sibling transplantation. <i>Blood Cells Mol Dis</i> 2009; 43 (1): 98-104.</p>	<p>Nicht randomisierte, retrospektive, vergleichende Kohortenstudie des chinesischen Militärhospitals in Peking. Eingeschlossen wurden 107 Leukämiepatienten (AML n=30, ALL n=27) bis zum Alter von 58 Jahren, die im Zeitraum von August 2003 bis September 2005 das Transplantat eines HLA-identischen Geschwisterspenders (n=51) oder eines haploidentischen Familienspenders (n=56) erhalten hatten. Die Patienten erhielten ein myeloablatives Konditionierungsprotokoll mit Busulfan oder Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid. Alle Patienten erhielten eine GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil. Pat. mit haploidentischem Spender (n=56) erhielten zusätzlich ATG. Zur Transplantation wurde bei Patienten mit haploidentischem Spender G-CSF stimuliertes Knochenmark plus periphere Blutstammzellen eingesetzt, bei Patienten mit HLA-identischem Geschwisterspender nur periphere Blutstammzellen.</p> <p>Der Vergleich von Patienten mit HLA-identischen Geschwisterspendern (sib) und Patienten mit haploidentischen Spendern (haplo) ergab für haplo ein höheres Risiko für akute GvHD \geq Grad II (13,7 % vs. 26,8 %, $p < 0,05$) bei einer nicht signifikanten Differenz für chronische GvHD (nach 2 Jahren 31,3 vs. 23,2 %, $p > 0,05$). Für behandlungsbedingte Mortalität</p>

Autor	Kurzauswertung
	<p>und Rezidivrate ergaben sich keine signifikanten Differenzen. Nach 2 Jahren betrug die Rate für rezidivfreies Überleben 76 % (sib) versus 68 % (haplo), $p > 0,05$ und für das Gesamtüberleben 80 % versus 70 % ($p > 0,05$). Dabei betrug die 2-Jahresüberlebensrate für frühe und mittlere Leukämiestadien 83 % (sib) vs. 57 % (haplo) und 33 % (sib) vs. 20 % (haplo) für fortgeschrittene Stadien (p jeweils $> 0,05$).</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Chen Y, Liu K, Xu L, Chen H, Liu D, Zhang X, Shi H, Han W, Wang Y, Zhao T, Wang J, Wang J, Huang X. HLA-mismatched hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion for myelodysplastic syndrome. Bone Marrow Transplant 2010; 45 (8): 1333-9. PM:20062100</p>	<p>Anderer Erstautor und anderes Patientenkollektiv als Chen et al. 2009</p> <p>Klinische Studie der Phase 2 in die 36 Patienten mit fortgeschrittenem MDS (nach FAB-Klassifikation) eingeschlossen wurden, die das allogene Transplantat eines haploidentischen Spenders erhielten. 16 Patienten wiesen nach WHO-Kriterien eine AML auf. Zur Konditionierung erhielten die Patienten Busulfan, Cyclophosphamid und ATG. Die Patienten erhielten G-CSF-stimuliertes Knochenmark und periphere Blutstammzellen ohne in vitro Manipulation. Die GvHD-Prophylaxe bestand aus Cyclosporin A und Kurzkursmethotrexat. Die Inzidenz akuter GvHD \geq Grad II betrug 60 % und die kumulative Inzidenz chronischer GvHD 56 %. Die 2-Jahresrate für rezidivfreies Überleben betrug 65 %.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Ciceri F, Bonini C, Stanghellini MT, Bondanza A, Traversari C, Salomoni M, Turchetto L, Colombi S, Bernardi M, Peccatori J, Pescarollo A, Servida P, Magnani Z, Perna SK, Valtolina V, Crippa F, Callegaro L, Spoldi E, Crocchiolo R, Fleischhauer K, Ponzoni M, Vago L, Rossini S, Santoro A, Todisco E, Apperley J, Olavarria E, Slavin S, Weissinger EM, Ganser A, Stadler M, Yannaki E, Fassas A, Anagnostopoulos A, Bregni M, Stampino CG, Bruzzi P, Bordignon C. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. Lancet Oncology 2009; 10 (5): 489-500.</p>	<p>Klinische Studie der Phase 1/2 in die 54 Patienten mit fortgeschrittener hämatologischer Neoplasie eingeschlossen wurden. 50 dieser Patienten erhielten CD34-selektionierte Stammzellen nach myeloablativer Konditionierung (die anderen 4 waren vor geplanter allogener SZT verstorben). 28 Patienten erhielten ab Tag 28 T-Zellen, die gentechnologisch mit einem Herpes-Simplex-Thymidinkinase-Selbstmordgen infiziert worden waren. 22 dieser Patienten erreichten eine T-Zell-Rekonstitution ($CD3+ > 100/\mu l$), im Median an Tag 75. 10 Patienten entwickelten nach T-Zellinfusion eine akute und ein Patient eine extensive chronische GvHD, so dass sie Ganciclovir zur Aktivierung des Selbstmordgens erhielten. Danach bildete sich die GvHD, bei einigen Patienten unter zusätzlicher Gabe von Steroiden oder Mycophenolat Mofetil zurück. Nach dieser Machbarkeitsstudie wird eine Phase 3-Studie initiiert, um den Nutzen dieses neuen Therapieansatzes bewerten zu können.</p> <p>Pilotstudie zur Entwicklung einer neuen Methode der TZD, keine indikationsspezifische Auswertung.</p>
<p>Ciurea SO, Saliba R, Rondon G, Pesoa S, Cano P, Fernandez-Vina M, Qureshi S, Worth LL, McMannis J, Kebriaei P, Jones RB, Korbling M, Qazilbash M, Shpall EJ, Giral S, de Lima M,</p>	<p>Phase 2-Studie, in die 28 Patienten mit fortgeschrittener Leukämie, davon 22 mit AML/MDS und 3 mit ALL eingeschlossen wurden. Es wurde ein Konditionierungsprotokoll mit Melphalan, Thiotepa, Fludarabin und ATG eingesetzt. Zusätzlich wurde eine TZD durchgeführt. Das allogene Transplantat stammte von haploidentischen</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Champlin RE, Gajewski J. Reduced-intensity conditioning using fludarabine, melphalan and thiotepa for adult patients undergoing haploidentical SCT. Bone Marrow Transplant 2010; 45 (3): 429-36. PM:19668237</p>	<p>Spendern. Die präliminären Ergebnisse lassen die Möglichkeit zu, dass mit diesem Regime günstige Behandlungsergebnisse bei AML/MDS-Patienten erzielt werden können, bei denen der Blastenanteil im Knochenmark vor Transplantation < 15 % betrug. Sämtliche Patienten mit einem höheren Blastenanteil verstarben.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Claxton DF, Ehmann C, Rybka W. Control of advanced and refractory acute myelogenous leukaemia with sirolimus-based non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. Br J Haematol 2005; 130 (2): 256-64. PM:16029454</p>	<p>Phase 2-Studie, in die 23 Patienten mit fortgeschrittener AML eingeschlossen wurden. Es wurde ein Konditionierungsprotokoll mit Cyclophosphamid, Fludarabin, Sirolimus, Tacrolimus und Kurzkursmethotrexat eingesetzt. 5 Patienten mit haploidentischen Spendern erhielten zusätzlich ATG. Die präliminären Ergebnisse lassen die Möglichkeit zu, dass mit diesem Regime günstige Behandlungsergebnisse erzielt werden können.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Cutler C, Antin JH. Sirolimus immunosuppression for graft-versus-host disease prophylaxis and therapy: An update. Curr Opin Hematol 2010; 17 (6): 500-4</p>	<p>Narrative Übersichtsarbeit zur Gabe von Sirolimus zur GvHD-Prophylaxe und –Therapie bei allogener SZT. Erwähnt werden u. a. 2 klinische Studien der Phase 2, in denen Sirolimus zur GvHD-Prophylaxe eingeschlossen wurde. Während die Kombination Sirolimus und Tacrolimus mit eher enttäuschenden Ergebnissen verbunden war, zeigten sich Hinweise auf Nutzen der Kombination Sirolimus plus Mycophenolat Mofetil.</p> <p>Übersichtsarbeit zur GvHD-Prophylaxe mit ausgewählten Medikamenten ohne eigene Daten.</p>
<p>Di Ianni M, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Castellino F, Bonifacio E, Del Papa B, Zei T, Ostini RI, Cecchini D, Aloisi T, Perruccio K, Ruggeri L, Balucani C, Pierini A, Sportoletti P, Aristei C, Falini B, Reisner Y, Velardi A, Aversa F, Martelli MF. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. Blood 2011; 117 (14): 3921-8. PM:21292771</p>	<p>Eine Phase 1/2-Studie, die als neues Konzept zur GvHD-Prophylaxe die Infusion von CD4+ und CD25+ T-regulatorischen T-Zellen (TREG) in Kombination mit konventionellen T-Zellen untersucht. Die TREG wurden am Tag 4 vor SZT infundiert. Das allogene Transplantat stammte von haploidentischen Spendern. 28 Patienten wurden eingeschlossen, 22 hatten eine AML und 5 eine ALL. Alle waren vor SZT in CR. Das Transplantat wurde durch CD34-Selektion T-Zell-depletiert. Zusätzlich erhielten die Patienten am Tag 0 „normale“ T-Zellen, die vor G-CSF-Gabe vom Spender gewonnen worden waren. Auf medikamentöse GvHD-Prophylaxe wurde verzichtet. Die Studie untersuchte die T- und NK-Zell-Regeneration nach allogener SZT. Obwohl nur 2 Patienten eine akute GvHD erlitten, verstarben beide an dieser Komplikation. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 12 Monaten überlebten 12 der 26 Patienten rückfallfrei.</p> <p>Neuer experimenteller Ansatz zur Weiterentwicklung der TZD in Kombination mit der Gabe von TREG.</p>
<p>Dong L, Wu T, Zhang M-J, Gao Z-Y, Lu D-P. CD3⁺ Cell Dose and Disease Status Are Important Factors Determining Clinical Outcomes in Patients Undergoing Unmanipulated Haploidentical Blood and Marrow Transplantation after Conditioning</p>	<p>Trotz anderer Autoren wahrscheinlich gleiche Phase 2 Studie wie Huang X-J, Liu D-H et al. 2009</p> <p>Phase 2 Studie mit 157 Leukämiepatienten, davon 41 mit AML und 54 mit ALL. Es wurde ein Konditionierungsprotokoll mit Cytarabin, Busulfan, Cyclophosphamid, Me-CCNU und ATG eingesetzt. Zur GvHD-Prophylaxe erhielten die Patienten zusätzlich Cyclosporin, Kurzkurs-Methotrexat und</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Including Antithymocyte Globulin. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13 (12): 1515-24.</p>	<p>Mycophenolat-Mofetil. Das allogene Stammzelltransplantat stammte von haploidentischen Familienspendern. Das nicht in vitro manipulierte Transplantat bestand aus G-CSF-stimuliertem Knochenmark plus peripheren Blutstammzellen. Patienten, deren CD3+T-Zellen über dem Median lagen, wiesen eine signifikant geringere therapieassoziierte Sterblichkeit bei tendenziell weniger Infektionen und weniger akuter GvHD mit einer signifikant höheren Überlebensrate (leukämiefreies Überleben nach 2 Jahren 75 % vs. 55 %, p=0,0115) bei einem Trend zu weniger Rezidiven auf.</p> <p>Die Ergebnisse zeigen, dass CD3-positive T-Zellen bei allogener SZT mit haploidentischem Spender zu einem günstigeren Ergebnis beitragen könnten, so dass eine möglichst totale TZD eher ungünstig sein könnte.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da eine Auswertung derselben Studiengruppe aus dem gleichen Zeitraum mit ausschließlich relevantem Patientenkollektiv (ALL und AML) berücksichtigt wurde [Huang X-J, Liu D-H et al. 2009].</p>
<p>Drobyski WR, Klein J, Flomenberg N, Pietryga D, Vesole DH, Margolis DA, Keever-Taylor CA. Superior survival associated with transplantation of matched unrelated versus one-antigen-mismatched unrelated or highly human leukocyte antigen-disparate haploidentical family donor marrow grafts for the treatment of hematologic malignancies: establishing a treatment algorithm for recipients of alternative donor grafts. Blood 2002; 99 (3): 806-14. PM:11806980</p>	<p><u>Retrospektive Kohortenstudie</u> eines US-amerikanischen Zentrums (Milwaukee, Wisconsin). Verglichen wurden Patienten mit hämatologischen Neoplasien (ca. 60 % AML/ALL), die mit allogener SZT behandelt worden waren nach Art des Spenders: haploidentischer Familienspender (n=48) versus HLA-identischer nicht verwandter Spender (n=81) versus nicht verwandter Spender ohne HLA-Identität (n=58). Bei allen Patienten wurde das Transplantat mit TZD behandelt. Die Überlebensraten waren bei HLA-identischen Spendern günstigster (p=0,01) als in den anderen beiden Kohorten. Ursache war eine höhere transplantationsassoziierte Mortalität bei Pat. mit haploid. verwandten und nicht HLA-id. nicht verw. Spendern. Außerdem war die Rezidivrate bei Pat. mit haploidentischem Spendern höher. Entsprechend empfehlen die Autoren bei Patienten ohne HLA-identischen Familienspender vorzugsweise HLA-identische nicht verwandte Spender einzusetzen.</p> <p>Diese Studie bestätigt die übliche Priorisierung bei der Spenderauswahl.</p>
<p>Eissens DN, Schaap NPM, Preijers FWMB, Dolstra H, Van Cranenbroek B, Schattenberg AVM, Joosten I, Vanr Meer AD. CD3⁺/CD19⁺-depleted grafts in HLA-matched allogeneic peripheral blood stem cell transplantation lead to early NK cell cytolytic responses and reduced inhibitory activity of NKG2A. Leukemia 2010; 24 (3): 583-91.</p>	<p>Randomisierte Phase 2-Studie zum Vergleich von 2 Verfahren zur T-Zell-Depletion, in die 23 Patienten mit hämatologischen Neoplasien eingeschlossen wurden, davon 12 mit AML und 5 mit ALL. Nach myeloablativer Konditionierung erhielten die Patienten ein allogenes peripheres Blutstammzellpräparat. Bei 11 Patienten stammte das Transplantat von einem HLA-identischen Geschwisterspender und bei 12 von einem nicht verwandten Spender. Je nach Randomisation erhielten die Patienten ein in vitro CD34-selektiertes oder ein CD3- und CD19-depletiertes Transplantat. Die Studie untersucht die NK-Zell-Repopulation nach den beiden Verfahren zur TZD und stellt fest, dass die CD3/CD19-Depletion mit einer schnelleren Erholung der NK-Zellaktivität verbunden ist. Bei kleiner Fallzahl ergaben sich für klinische Endpunkte wie GvHD oder Rezidivrate keine relevanten Unterschiede.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige</p>

Autor	Kurzauswertung
	Studien gefunden wurden.
<p>Federmann B, Bornhauser M, Kordelas L, Beelen DW, Stuhler G, Schwerdtfeger R, Stelljes M, Behre G, Christopeit M, Faul C, Vogel W, Handgretinger R, Kanz L, Bethge WA. Results of a Phase II Study of Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation (HHCT) in Adults Using Reduced Intensity Conditioning and CD3/CD19-Depleted Grafts: Clinical Outcome and Immune Reconstitution. Blood 2009</p>	<p>Posterabstract einer prospektiven Phase II Multicenterstudie. 60 erwachsene (Altersmedian 45, Spannweite 19-61) high-risk Patienten mit AML (n=37), ALL (n=8) (Anteil AML/ALL 75%) und anderen hämatologischen Neoplasien erhielten nach einer dosisreduzierten Chemotherapie ein CD3/CD19-depletiertes Stammzelltransplantat eines haploidentischen Spenders. Wenn das Transplantat weniger als 5×10^4 CD3⁺ Zellen/kg enthielt, wurde keine Immunsuppression durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Transplantation waren 30 Patienten in CR und 30 Patienten in PR. Die Rate der Grad II-IV akute gvhd lag bei 47% und die Rate der chronischen gvhd bei 15%. OS 30% (18 von 60 Patienten bei einem follow-up range von 21-1542 Tage). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven-Schätzungen für das 1-Jahres-Überleben lagen für AML bei 40% und bei ALL bei 38%. 14 Patienten starben an Infektionen. Die non-relapse-Sterblichkeit lag am Tag 100 bei 25%. Die Autoren berichten von einer frühen Rekonstitution der natürlichen Killerzellpopulation bei verlangsamer T- und B-Zell Rekonstitution, die jedoch verglichen mit einem Vorgehen mit CD34-Selektion schneller ist.</p>
<p>Guo M, Sun Z, Sun Q-Y, Han Q, Yu C-L, Wang D-H, Qiao J-H, Chen B, Sun W-J, Hu K-X, Liu G-X, Liu B, Zhao RC, Ai H. A Modified Haploidentical Nonmyeloablative Transplantation without T Cell Depletion for High-Risk Acute Leukemia: Successful Engraftment and Mild GVHD. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15 (8): 930-7. PM:19589482</p>	<p>Phase 2-Studie mit 33 Leukämiepatienten, davon 14 AML und 16 ALL. Alle erhielten ein allogenes Präparat peripherer Blutstammzellen von einem haploidentischen Spender. Die Konditionierung bestand aus Ganzkörperbestrahlung 2 Gy, Fludarabin, Cyclophosphamid, Cytarabin und ATG. Zur GvHD-Prophylaxe erhielten die Patienten Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und einen CD25-Antikörper. Die 3-Jahresrate für rezidivfreies Überleben betrug 57,2 %.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Hale GA. Perspective on the role of haploidentical transplantation in the management of hematologic malignancies: why do it? Curr Hematol Malig Rep 2007; 2 (3): 202-7. PM:20425370</p>	<p>Narrative Übersichtsarbeit zur allogenen SZT mit haploidentischen Spendern. Es wird darauf hingewiesen, dass in den USA aktuell (Jahr 2007) keine Methode der TZD durch die FDA zugelassen ist und TZD bei haploidentischen Spendern nur in von der zuständigen Ethikkommission und der FDA genehmigten Studien durchgeführt werden darf. Beschrieben werden Ergebnisse nicht vergleichender Studien zu verschiedenen Methoden der TZD.</p> <p>Übersichtsarbeit ohne eigene zusätzliche klinische Daten, oder Hinweise auf weiterführende klinische Studien.</p>
<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. http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/15/14/4777</p>	<p><u>Retrospektive vergleichende Kohortenstudie:</u> Ausgewertet wurden Daten von 297 Patienten, die an der Universitätsklinik Peking zwischen Januar 2004 und Dezember 2009 allogenen mit dem Transplantat eines nicht verwandten Spenders (MUD) (n=78) oder eines haploidentischen Familienspenders (haplo) (n=219) allogenen transplantiert worden waren. Patienten der haplo-Gruppe wurden in einer klinischen Studie behandelt, deren Auswertung mehrfach publiziert wurde. 92 Patienten (MUD=25 und halo=67) waren an einer AML und 90 (MUD=18, haplo=72) an einer ALL erkrankt. Patienten in der MUD-Gruppe waren älter (Median 30 vs. 25 Jahre, p=0,016), waren später transplantiert worden (Zeitraum ab Diagnose 8 versus 6 Monate, p=0,006) und wiesen häufiger eine ABO-</p>

Autor	Kurzauswertung
	<p>Inkompatibilität auf ($p=0,005$). Konditionierung und GvHD-Prophylaxe waren in beiden Gruppen fast identisch (Konditionierung mit Cytarabin, Busulfan, Cyclophosphamid, Me-CCNU und ATG, GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Kurzкурс-Methotrexat). Als Transplantat erhielt die haplo-Gruppe G-CSF-stimuliertes Knochenmark plus periphere Blutstammzellen, die MUD-Gruppe überwiegend periphere Blutstammzellen (88%), der Rest Knochenmark. Akute GvHD Grad II-IV trat in der haplo-Gruppe signifikant häufiger auf (47,5 vs. 31 %, $p=0,033$), während die Differenz für chronische GvHD nicht signifikant war (54,5 vs. 40 %, $p=0,17$). Die 2-Jahresrate für nicht rezidivbedingte Sterblichkeit war vergleichbar (haplo 20 % vs. MUD 18 %, $p=0,98$). Die 4 Jahresraten für Gesamtüberleben betragen für haplo vs. MUD 74 % vs. 74 % ($p=0,98$) und für rezidivfreies Überleben 67 % vs. 61 % ($p=0,74$). Bei Auswertung der Untergruppen nach Krankheitsstatus bzw. Rezidivrisiko ergaben sich ebenfalls keine Differenzen. Bei Diagnose AML und ALL waren die Überlebenszeiten identisch (HR 0,98 bzw. 1,00). Die Autoren gehen von vergleichbaren Ergebnissen für haplo und MUD aus, halten aber prospektiv randomisierte Studien für notwendig, um zu gesicherten Erkenntnissen zu gelangen.</p> <p>Vergleichende Kohortenstudie mit günstigen Ergebnissen für allogene SZT mit haploidentischen Spendern und nicht in vitro manipuliertem Transplantat.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da Studie derselben Studiengruppe mit größerem relevanten Patientenkollektiv berücksichtigt wurde [Huang X-J, Liu D-H et al. 2009].</p>
<p>Ji SQ, Chen HR, Wang HX, Yan HM, Zhu L, Liu J, Xue M, Xun CQ. G-CSF-primed haploidentical marrow transplantation without ex vivo T cell depletion: an excellent alternative for high-risk leukemia. Bone Marrow Transplant 2002; 30 (12): 861-6. PM:12476277</p>	<p>Die Auswertung des Kollektivs von 15 Patienten (AML=2, ALL=10, CML=3) wird dargestellt, die in Ji et al. 2005 als Vergleichsgruppe gedient hatte. Der wesentliche Unterschied bestand auf den Verzicht von Basilixumab zur GvHD-Prophylaxe. Die 2-Jahresrate für rezidivfreies Überleben betrug 60 % und war damit eher günstiger als in der Basilixumabgruppe.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Ji SQ, Chen HR, Yan HM, Wang HX, Liu J, Zhu PY, Xiao MH, Xun CQ. Anti-CD25 monoclonal antibody (basiliximab) for prevention of graft-versus-host disease after haploidentical bone marrow transplantation for hematological malignancies. Bone Marrow Transplant 2005; 36 (4):</p>	<p>Offensichtlich spätere Auswertung der gleichen Phase 2-Studie wie Chen et al. 2003. Jetzt waren 38 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, davon 10 mit AML, 16 mit ALL und der Rest mit CML. Die Ergebnisse dieser Patienten, die zwischen 2000 und 2002 eingeschlossen worden waren, wurden mit denen von 15 Patienten verglichen, die ebenfalls allogene mit haploidentischem Spender transplantiert worden waren, allerdings vor 2000 und ohne Gabe von Basilixumab. Der Vergleich zeigte eine signifikant niedrigere Rate akuter GvHD Grad II-IV. Die 2-Jahresüberlebensrate in der Basilixumab-Gruppe betrug 52,6 %, in der Vergleichsgruppe wurde sie nicht angegeben.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Kim HJ, Min WS, Cho BS, Eom</p>	<p>Retrospektive vergleichende Kohortenstudie, in die 103 AML-</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>KS, Kim YJ, Min CK, Lee S, Cho SG, Jin JY, Lee JW, Kim CC. Successful prevention of acute graft-versus-host disease using low-dose antithymocyte globulin after mismatched, unrelated, hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2009; 15 (6): 704-17.</p>	<p>Patienten eingeschlossen worden waren, die allogene mit einem nicht verwandten Spender transplantiert worden waren. Die Auswertung von Patienten mit nicht HLA-identischem Fremdspender zeigte, dass bei Patienten, die ATG erhalten hatten im Vergleich zu Patienten ohne ATG die Rate schwerer akuter GvHD Grad III/IV und die nicht rezidivbedingte Sterblichkeit signifikant gesenkt werden konnte, so dass die Gesamtüberlebensrate signifikant günstiger war. Bestätigt den bereits durch Phase 3-Studien gesicherten Nutzen der Gabe von ATG bei allogener SZT mit nicht verwandtem Spender, auch für die Untergruppe mit HLA-mismatch.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Kim HJ, Min WS, Kim YJ, Kim DW, Lee JW, Kim CC. Haplotype mismatched transplantation using high doses of peripheral blood CD34+ cells together with stratified conditioning regimens for high-risk adult acute myeloid leukemia patients: a pilot study in a single Korean institution. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2005; 35 (10): 959-64. PM:15778730</p>	<p>Fallserie von 11 AML-Patienten zur haploidentischen allogenen SZT, wahrscheinlich einschließlich der 4 bereits 2004 berichteten Fälle (Kim et al. 2004). Es wurden verschiedene Konditionierungsprotokolle, verschiedene Protokolle zur GvHD-Prophylaxe eingesetzt. Eine in vitro TZD des Stammzelltransplantats wurde bei Spendern mit mehr als 1 HLA-Mismatch (n=8) durchgeführt. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 6 Monaten überlebten 4 Patienten.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Kim HJ, Min WS, Park YH, Kim YJ, Seok L, Kim DW, Lee JW, Kim CC. Megadose CD34+ hemopoietic stem cell transplantation for patients with high risk acute myeloid leukemia who have no HLA matched donor-- a pilot study of a full haplotype mismatch transplantation. <i>Korean J Intern Med</i> 2004; 19 (4): 243-9. PM:15683113</p>	<p>Fallserie von 4 Patienten mit CD34-positiver rezidivierender oder refraktärer AML, die das allogene Transplantat eines haploidentischen Spenders nach myeloablativer Konditionierung erhielten. Es wurde eine in vitro TZD durch CD34-Selektion durchgeführt. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 94 Tagen überlebten 2 Patienten.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Kodera Y, Nishida T, Ichinohe T, Saji H. Human leukocyte antigen haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Indications and tentative outcomes in Japan. <i>Semin Hematol</i> 2005; 42 (2): 112-8.</p>	<p>Registeranalyse des japanischen Transplantationsregisters mit Darstellung der Aktivitäten zur allogenen SZT in Japan (mehr als 50 % AML / ALL). Im Kapitel zu alternativen Stammzellquellen werden auch Daten von Patienten mit haploidentischen Spendern dargestellt, sowohl mit TZD als auch rein medikamentöser GvHD-Prophylaxe einschließlich Tacrolimus. Letztere Form der GvHD-Prophylaxe erhielten Patienten, deren Transplantat von der Mutter stammte und bei denen ein Mikrochimärismus nicht vererbter mütterlicher Antigene (NIMA) oder ein Mikrochimärismus vererbter väterlicher Antigene in der Mutter (IPA) nachweisbar war. Die Behandlungsergebnisse in dieser Untergruppe waren vergleichbar mit denen, die einen HLA-identischen Geschwisterspender oder nicht verwandten Spender hatten.</p>
<p>Kolb HJ, Bender-Gotze C, Holler E, Mittermuller J, Grosse-Wilde H, Wank R, Eckstein R, Scholz S, Haas RJ, Mempel W. Improved survival following HLA-incompatible bone marrow transplantation.</p>	<p>„Historische“ Fallserie mit 16 Patienten, davon 4 AML und 3 ALL, die von 1978 bis 1984 mit allogener SZT bei haploidentischem Spender behandelt wurden. Es wurden verschiedene Protokolle zur Konditionierung und GvHD-Prophylaxe eingesetzt. Eine in vitro Behandlung des allogenen Knochenmarkstransplantates wird nicht erwähnt. Bei 10</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Munich Cooperative Group of Bone Marrow Transplantation. Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch 1989; 116 (3-4): 421-5. PM:2480284</p>	<p>Patienten wuchs das Transplantat zeitgerecht an und 4 Patienten überlebten 2 Monate bis 2 Jahre. Alle überlebenden Patienten gehörten zu der Serie der 9 zuletzt transplantierten Patienten, die ein einheitliches Protokoll mit Ganzkörperbestrahlung 12 Gy, Cyclophosphamid 200 mg/kg und einer GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin A und Kurzkursmethotrexat erhalten hatten. Dieses Protokoll wird von den Autoren für weitere klinische Studien empfohlen.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Kolb HJ, Guenther W, Gyurkocza B, Hoetzi F, Simoes B, Falk C, Schleuning M, Ledderose G. Tolerance and chimerism. Transplantation 2003; 75 (9 Suppl): 26S-31S. PM:12819487</p>	<p>Beschrieben wird u. a. eine Phase 1/2-Studie zur allogenen Transplantation mit haploidentischen Spendern. Zur Diagnose wird nur mitgeteilt, dass 36 Patienten, u. a. mit „Leukämie“ eingeschlossen wurden. Es wurde ein neues Verfahren der TZD mit CD6-, CD4- und CD8-depletierten peripheren Blutstammzellen erprobt. Die 2-Jahresüberlebensrate betrug 23,4 % bei hoher Rate an Rezidiven (56 %) und therapiebedingter Sterblichkeit (36 %).</p>
<p>Kopp HG, Wirths S, Faul C, Bethge W, Scheding S, Brugger W, Kanz L, Vogel W. Long-term results after transplantation of CD34+ selected (CellPro) versus unselected peripheral blood progenitor cells (PBPC) from related allogeneic donors. J Cancer Res Clin Oncol. 2010 Dec;136(12):1921-7.</p>	<p>Prospektive, vergleichende Kohortenstudie des Universitätsklinikum Tübingen zum Stellenwert der CD34-Selektion bei allogener Transplantation bei hämatologischen Erkrankungen, wobei 80% der untersuchten Patienten an AML/ALL erkrankt waren. Spender waren ausschließlich Geschwister (HLA-ident oder –mismatched). Verglichen wurde zwei Kohorten, die aus jeweils 25 Patienten bestanden. Randomisiert wurde biologisch, in Abhängigkeit von der Stammzell-Mobilisierung im Spender. Transplantate von Spendern mit mehr als 1% CD34-Zellen im Apherese-Produkt zusätzlich CD34-selektioniert und den Patienten transplantiert (Gruppe A). Bei Spendern, die weniger gut mobilisiert haben (weniger als 1% CD-34 Zellen im Apherese-Produkt), wurde das Transplantat dem Patienten unmanipuliert infundiert (Gruppe B).</p> <p>Es kamen verschiedene Konditionierungsprotokolle zum Einsatz; alle Patienten erhielten nach der Tx eine medikamentöse Prophylaxe mit Cyclosporin, einige zusätzlich mit Methotrexat oder ATG.</p> <p>In beiden Gruppen erfolgte das Engraftment schnell. Ergebnisse CD34-selektioniert vs. nicht-manipuliert Akute GvHD Grad II-IV: 0% vs 24%; chronische GvHD: 35% vs 65 %; Relaps: 44% vs 16%; rezidivfreies Überleben: 32% vs 40%</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Kurokawa T, Ishiyama K, Ozaki J, Yamashita Y, Iwaki N, Saito C, Arahata M, Kaya H, Yoshida T. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation to adults with hematologic malignancies: analysis of 66 cases at a single Japanese center. Int J Hematol 2010; 91 (4): 661-9. PM:20390388</p>	<p>Phase 2-Studie zur allogenen SZT mit haploidentischem Spender, in die 66 Patienten, davon 32 mit AML/ALL eingeschlossen wurden. Eingesetzt wurden periphere Blutstammzellen oder Knochenmark ohne TZD. Zur Konditionierung erhielten die Patienten Ganzkörperbestrahlung 2 Gy in Kombination mit Busulfan, Melphalan und ATG. Die GvHD-Prophylaxe bestand aus Tacrolimus in Kombination mit Prednison. Es traten 6 Transplantatversagen auf, 23 Patienten entwickelten eine akute GvHD Grad 2 bis 4 (ca. 35 %), davon war eine tödlich. 10 Patienten entwickelten eine chronische</p>

Autor	Kurzauswertung
	GvHD, davon nur 2 in der extensiven Form. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 4 Jahren betrug die Überlebensrate nach 6 Jahren 29,3 %.
<p>Lacerda JF, Martins C, Carmo JA, Lourenco F, Juncal C, Rodrigues A, Vilalobos I, Moura MC, Ligeiro D, Martinho A, Lacerda JM. Haploidentical stem cell transplantation with purified CD34 cells after a chemotherapy-alone conditioning regimen. Biol Blood Marrow Transplant 2003; 9 (10): 633-42. PM:14569559</p>	<p>Fallserie mit 14 Patienten, davon 11 mit fortgeschrittener AML, die das allogene Stammzelltransplantat eines haploidentischen Spenders erhielten. Periphere Blutstammzellen wurden durch CD34-Selektion T-Zell depletiert. Zur Konditionierung wurde Thiotepa, Fludarabin, Melphalan und ATG eingesetzt. Die GvHD-Prophylaxe bestand aus Cyclosporin und Prednison. Bei einer medianen Nachbeobachtung von fast 4 Jahren überlebten 6 Patienten, davon waren 4 vor Transplantation in Remission.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Lee KH, Lee JH, Lee JH, Kim DY, Kim SH, Shin HJ, Lee YS, Kang YA, Seol M, Ryu SG. Hematopoietic cell transplantation from an HLA-mismatched familial donor is feasible without ex vivo-T cell depletion after reduced-intensity conditioning with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15 (1): 61-72. PM:19135944</p>	<p>Es handelt sich um ein anderes Autorenteam und ein anderes Studienprotokoll als Kim et al. 2005, auch wenn beide aus Seoul, Südkorea kommen.</p> <p>Phase 2 Studie, in die 31 Patienten eingeschlossen wurden, die allogene mit einem haploidentischen Spender transplantiert wurden. Bis auf zwei Patienten mit SAA waren alle Patienten an einer hämatologischen Neoplasie, überwiegend in fortgeschrittenem Krankheitsstadium erkrankt, davon 16 AML und 5 ALL, der Rest MDS. Zur Konditionierung erhielten die Patienten Busulfan, Fludarabin und ATG. Das Transplantat bestand aus nicht manipulierten G-CSF mobilisierten peripheren Blutstammzellen. Die GvHD-Prophylaxe bestand aus Cyclosporin und Kurzkursmethotrexat. Bei 28 Patienten wuchs das Spendertransplantat an. Ein akute GvHD Grad II – IV trat bei 19 % der Patienten auf. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 18,2 Monaten überlebten 18 Patienten (53 %), 4 Patienten (13 %) starben an behandlungsbedingten Komplikationen.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>London S. Uniform depletion works in stem cell transplants. Oncology Report 2010; (JANUARY-FEBRUARY): 25</p>	<p>Kongressbericht. Berichtet wird über den Vortrag zu einer Phase-2-Multicenter-Studie zur allogenen SZT mit HLA-identischen Geschwisterspendern mit TZD als GvHD-Prophylaxe, prospektiv, 44 Patienten, Altersmedian 48,5, alle in Remission einer AML (84% in der ersten CR; bis auf 2 Pat hatten alle ein mittleres bis hohes Rezidivrisiko); HLA identischer Geschwisterspender; periphere Blutstammzellen wurden durch CD34-Selektion T-Zell depletiert (Ex-vivo-T-Zell-Depletion), myeloablative Konditionierung, keine medikamentöse GVHD Prophylaxe. 100-Tage-Inzidenz einer Grad II-IV GVHD: 21%, Kumulative Inzidenz einer akuten Grad III-IV GVHD: 5%. 1 Jahres kumulative Inzidenz chronische GVHD insgesamt: 18%, kumulativ nur extensive chronische GVHD: 8%. Medianer Follow-up 1,3 Jahre. 6 Monate krankheitsfreies Überleben (DFS): 81%, 12 Monate DFS 74%. Führende Todesursachen: Rezidiv 43%, Infektionen 21%, idiopathisches Pneumonie-Syndrom 14%.</p> <p>Protokoll der Studie "Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Protocol 0303", vollständige Publikation erschienen: Devine et al. 2011</p>

Autor	Kurzauswertung																		
<p>Malladi RK, Peniket AJ, Littlewood TJ, Towlson KE, Pearce R, Yin J, Cavenagh JD, Craddock C, Orchard KH, Olavarria E, McQuaker G, Collin M, Marks DI. Alemtuzumab markedly reduces chronic GVHD without affecting overall survival in reduced-intensity conditioning sibling allo-SCT for adults with AML. Bone Marrow Transplant 2009; 43 (9): 709-15. PM:19029965</p>	<p>Retrospektive Registerstudie, 88 Patienten mit AML und dosisreduzierter Konditionierung vor SZT durch HLA-identischen Geschwisterspender. Vergleich GVHD in Gruppe mit in-vivo-T-Zell-Depletion mit Alemtuzumab (=A=monoklonaler humanisierter an CD52 bindender Antikörper) (n=51) und Gruppe ohne Alemtuzumab (n=37). 2-Jahres-OS beider Gruppen gleich (60%), 5-Jahres-OS beträgt 61% mit A. und 53% ohne A. 2-Jahres-Rezidiv-Rate ist 35% mit A. und 19% ohne A. Die Grad II-IV akute GVHD 14% mit A. und 22% ohne A. Die ext. chronische GVHD 4% mit A und 47% ohne A (signifikant p=0,001). Gruppe ohne Alemtuzumab war zum Transplantationszeitpunkt in einem möglicherweise insgesamt fortgeschrittenerem Krankheitsstatus</p> <table border="1" data-bbox="639 712 1235 1025"> <thead> <tr> <th>Disease status at transplant</th> <th>Ohne A</th> <th>Mit A</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>32 (86 %)</td> <td>48 (94 %)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>1 (3 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Primary refractory</td> <td>2 (5 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Progression</td> <td>1 (3 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Relapse</td> <td>1 (3 %)</td> <td>3 (6 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Autoren vermuten, dass Alemtuzumab nützlich zur Reduktion der Rate extensiver chronischer GvHD sein könnte unter Inkaufnahme eines erhöhten Infektionsrisikos. Sie selbst sehen ein hohes Verzerrungspotenzial bei dieser retrospektiven Auswertung und raten deshalb vom routinemäßigen Einsatz von Alemtuzumab ab, bevor nicht das Ergebnis randomisierter Studien verfügbar ist.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>	Disease status at transplant	Ohne A	Mit A	CR	32 (86 %)	48 (94 %)	PR	1 (3 %)	0	Primary refractory	2 (5 %)	0	Progression	1 (3 %)	0	Relapse	1 (3 %)	3 (6 %)
Disease status at transplant	Ohne A	Mit A																	
CR	32 (86 %)	48 (94 %)																	
PR	1 (3 %)	0																	
Primary refractory	2 (5 %)	0																	
Progression	1 (3 %)	0																	
Relapse	1 (3 %)	3 (6 %)																	
<p>Marks DI, Aversa F, Lazarus HM. Alternative donor transplants for adult acute lymphoblastic leukaemia: A comparison of the three major options. Bone Marrow Transplant 2006; 38 (7): 467-75.</p>	<p>Narrativer Review mit Präsentation eigener Daten, der die unterschiedlichen Quellen von Stammzellmaterial (haploidentischer Spender, Nabelschnurblut, nichtverwandter Spender, Knochenmark oder periphere Blutstammzellen) zur allogenen SZT bei ALL vergleicht. Bei haploidentischer. SZT werden – mutmaßlich aus dem eigenen Register – Behandlungsergebnisse von verschiedenen Kohorten mit unterschiedlichen Verfahren der T-Zell-Depletionsverfahren dargestellt (n=65 zw. 1993 und 2000): siehe u. g. Tabelle.</p> <p>Alle 65 Pat. erhielten Ganzkörperbestrahlung, Thiotepa, Cyclophosphamide oder Fludarabine und ATG und die in obenstehender Tab. aufgeführten Modifikationen zur in vitro TZD ohne Zugabe weiterer Medikamente zur GVHD Prophylaxe nach SZT. Das Transplantat wuchs bei 59 Patienten (=91%) an und 4 Patienten entwickelten eine GvHD Grad 3-4. Die kumulative Inzidenz therapiebedingter Mortalität betrug 45 %. .Bei einer medianen Nachbeobachtung von 42 Monaten betrug die 5-Jahresrate für krankheitsfreies Überleben bei Patienten in CR1 vor Transplantation(n=19) 28 %, bei CR ≥ 2 (n=23) 23 % und bei fehlender CR (n=23) 5 %. Die Autoren schlussfolgern, dass allogene haploidentische TZD möglicherweise eine Therapieoption für ALL-Patienten in CR, nicht aber für Patienten in fortgeschritteneren</p>																		

Autor	Kurzauswertung																								
	<p>Krankheitsstadien ist.</p> <p>Der Review gibt Hinweise auf TZD als Therapieoption für ALL-Patienten in kompletter Remission in frühen Krankheitsstadien. Allerdings ist der betrachtete Zeitraum sehr lang (7 Jahre) und es haben sich Während des betrachteten Zeitraums sowohl Konditionierungsschemata als auch CD34-Depletionsmethoden geändert, so dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist. Ferner erfolgte die Ergebnisdarstellung nicht differenziert nach den Transplantatmodifikationen (nur T-Zell-depletiert, T-Zell-depletiert und CD34-selektioniert oder nur CD34 selektioniert)</p> <p>Table 2 Mismatched HSCT programme for high-risk ALL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1993–95 (n = 11)</th> <th>1995–98 (n = 11)</th> <th>1999–2000 (n = 43)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Years No. patients</td> <td>1993–95 (n = 11)</td> <td>1995–98 (n = 11)</td> <td>1999–2000 (n = 43)</td> </tr> <tr> <td>Haematopoietic stem cell source</td> <td>Marrow</td> <td>Marrow plus blood</td> <td>Blood only</td> </tr> <tr> <td>T-cell depletion methods</td> <td>Soybean agglutinin E-rosette (Ceprate SC)</td> <td>E-rosette + CD 34 selection (Ceprate SC)</td> <td>CD34 Selection (CliniMacs)</td> </tr> <tr> <td>Conditioning</td> <td>S.F. TBI, thiotepea, CY, rabbit ATG</td> <td>S.F. TBI, thiotepea, fludarabine, rabbit ATG</td> <td>S.F. TBI, thiotepea, fludarabine, rabbit ATG</td> </tr> <tr> <td>G-CSF after transplant</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: ALL = acute lymphoblastic leukaemia; ATG = anti-thymocyte globulin; CY = cyclophosphamide; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; HCST = haematopoietic stem cell transplantation.</p>		1993–95 (n = 11)	1995–98 (n = 11)	1999–2000 (n = 43)	Years No. patients	1993–95 (n = 11)	1995–98 (n = 11)	1999–2000 (n = 43)	Haematopoietic stem cell source	Marrow	Marrow plus blood	Blood only	T-cell depletion methods	Soybean agglutinin E-rosette (Ceprate SC)	E-rosette + CD 34 selection (Ceprate SC)	CD34 Selection (CliniMacs)	Conditioning	S.F. TBI, thiotepea, CY, rabbit ATG	S.F. TBI, thiotepea, fludarabine, rabbit ATG	S.F. TBI, thiotepea, fludarabine, rabbit ATG	G-CSF after transplant	Yes	Yes	No
	1993–95 (n = 11)	1995–98 (n = 11)	1999–2000 (n = 43)																						
Years No. patients	1993–95 (n = 11)	1995–98 (n = 11)	1999–2000 (n = 43)																						
Haematopoietic stem cell source	Marrow	Marrow plus blood	Blood only																						
T-cell depletion methods	Soybean agglutinin E-rosette (Ceprate SC)	E-rosette + CD 34 selection (Ceprate SC)	CD34 Selection (CliniMacs)																						
Conditioning	S.F. TBI, thiotepea, CY, rabbit ATG	S.F. TBI, thiotepea, fludarabine, rabbit ATG	S.F. TBI, thiotepea, fludarabine, rabbit ATG																						
G-CSF after transplant	Yes	Yes	No																						
<p>Nakane T, Nakamae H, Koh H, Nakamae M, Hayashi Y, Nishimoto M, Yoshimura T, Inoue E, Inoue A, Aimoto R, Aimoto M, Terada Y, Koh K-R, Yamane T, Hino M. Reduced-intensity conditioning by fludarabine/busulfan without additional irradiation or T-cell depletion leads to low non-relapse mortality in unrelated bone marrow transplantation. <i>Int J Hematol</i> 2011; 93 (4): 509-16</p>	<p>Retrospektive Kohortenstudie, 31 Pat, Altersmedian 53, 31 Pat. insg.; davon 11 mit AML und 9 mit ALL. Alle Patienten erhielten eine allogene Knochenmarktransplantation von einem nicht verwandten Spender, bei 25 war der Spender HLA-identisch (& Allele), bei 6 bestand ein HLA-Mismatch. Alle Patienten erhielten eine dosisreduzierte Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan. Die GvHD-Prophylaxe bestand aus Kurzкурс-Methotrexat und Cyclosporin A. Bei 2 Patienten versagte das Transplantat. Akute GvHD Grad 2-4 entwickelten 13 Patienten (42%). Eine chronische GvHD entwickelten 15 von 25 auswertbaren Patienten, davon 7 in der extensiven Form (60 % bzw. 28 %). Die nicht rezidivbedingte Sterblichkeit nach 2 Jahren lag bei 10 %. Die 2-Jahresraten für OS und EFS betragen 62 % bzw. 53 %.</p> <p>Die Autoren sehen ihre Daten aufgrund der relativ niedrigen nicht rezidivbedingten Sterblichkeit als Hinweis, dass eine in vitro TZD zur GvHD-Prophylaxe bei allogener SZT mit nicht verwandten Spendern eher nicht notwendig sei, verweisen aber auf die Notwendigkeit prospektiver Studien. Aufgrund der nicht nach Krankheitsentitäten (insb. AML und ALL) differenzierten Ergebnisdarstellung können keine weitergehenden Aussagen in Bezug auf die Fragestellung einer rein medikamentösen GvHD-Prophylaxe getroffen werden.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>																								
<p>Ogawa H, Ikegame K, Kaida K, Yoshihara S, Fujioka T, Taniguchi Y, Tamaki H, Inoue T, Hasei H, Iiboshi Y, Tazuke Y, Kawakami M, Kim EH, Soma T, Inoue T, Kawase I. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. <i>Exp Hematol</i> 2008; 36</p>	<p>Prospektive Phase II Studie mit 30 konsekutiv behandelten Patienten mit hämatologischen Neoplasien (darunter AML n=4, ALL n=9), die eine rein medikamentöse GvHD-Prophylaxe erhielten (Tacrolimus, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil und Methylprednison). Es wurde eine myeloablative Konditionierung mit Cyclophosphamid 120 mg /kg und Ganzkörperbestrahlung 8-10 Gy, teilweise in Kombination mit weiteren Medikamenten eingesetzt. Bei allen Patienten konnte ein Engraftment erreicht werden. Bei 17 Patienten trat keine akute GvHD auf, 2 entwickelten eine aGvHD Grad 1 und 11 eine GvHD Grad 2-3 (kumulative Inzidenz 37,9 %). Die</p>																								

Autor	Kurzauswertung
(1): 1-8. PM:17920757	therapieassoziierte Mortalität (TRM) lag bei 23.3%. Die Rezidivrate nach 3 Jahren betrug 20.9%, die Überlebenswahrscheinlichkeit 49.9%. Die Autoren folgern, dass mit der angewendeten medikamentösen GvHD-Prophylaxe eine akzeptable Suppression einer schweren GvHD gelang, während der Graft versus Leukämie Effekt erhalten werden konnte. Daten zum Gesamtüberleben werden nicht angegeben. Die Ergebnisse zum Auftreten einer GvHD sind offenbar nicht krankheitsdifferenziert errechnet.
<p>Ogawa H, Ikegame K, Yoshihara S, Kawakami M, Fujioka T, Masuda T, Taniguchi Y, Hasei H, Kaida K, Inoue T, Kim EH, Kawase I. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12 (10): 1073-84. PM:17084371</p>	<p>Phase 2 Studie der Arbeitsgruppe Ogawa et al. aus Osaka, Japan zur Fragestellung der rein medikamentösen GvHD-Prophylaxe bei haploidentischer SZT bei hämatologischen Malignomen (AML n=7, ALL n=3). Die 26 eingeschlossenen Patienten erhielten eine Konditionierung mit Fludarabin, Busulfan, und ATG sowie eine GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus und Methylprednisolon. 25 der 26 Patienten (96,2%) erreichten ein Engraftment. 57.7% der Patienten zeigten keine GvHD, 19.2% eine Grad II Reaktion. Zum Zeitpunkt der Publikation waren 61.5% der Patienten noch in kompletter Remission am Leben, 15.4% starben an transplantationsassoziierten Komplikation, 23.1% starben aufgrund der fortschreitenden Erkrankung. Die Autoren folgern, dass mit der angewendeten medikamentösen GvHD-Prophylaxe eine akzeptable Suppression einer schweren GvHD gelang. Mutmaßlich zeitlich frühere Auswertung zur selben Studie wie Ogawa et al. 2008</p>
<p>Perruccio K, Bonifazi P, Topini F, Tosti A, Bozza S, Aloisi T, Carotti A, Aversa F, Martelli MF, Romani L, Velardi A. Thymosin alpha 1 to harness immunity to pathogens after haploidentical hematopoietic transplantation. Ann N Y Acad Sci 2010; 1194 153-61.</p>	<p>Dargestellt werden erste Ergebnisse einer Phase 2-Studie zur subkutanen Gabe von Thymosin alpha1 (Ta1) nach allogener Stammzelltransplantation sowohl mit HLA-identischen als auch haploidentischen Spendern. Ta1 stimuliert dendritische Zellen und soll so die Immunabwehr insbesondere bei Aspergillusinfektionen verbessern. Eingeschlossen wurden 14 Patienten, davon 6 mit haploidentischen Spendern und 8 mit HLA-identischen Spendern. Angaben zur Diagnose und zu weiteren Patientenmerkmalen fehlen. Die Angaben im Abschnitt „supporting information“ lassen vermuten, dass die Patienten mit haploidentischem Spender nach einem Protokoll von Aversa behandelt worden waren, welches die Kombination einer Ganzkörperbestrahlung mit 8 Gy, Thiotepa, Fludarabin, ATG und Ex-vivo TZD vorsah. Ein Patient in der Gruppe mit HLA-id. Spendern entwickelte eine nicht tödliche Aspergillusinfektion und sämtliche Pat. mit haploidentischen Spendern entwickelten eine nicht tödliche Infektion. Schwerpunkt der Ergebnisdarstellung sind Ergebnisse zu Regeneration des Immunsystems mit Untersuchung der verschiedenen T-Zell-Fraktionen und der Zytokinproduktion. Nach Bewertung der Autoren lässt sich aktuell nur feststellen, dass die Ta1-Anwendung sicher ist und die Regeneration des Immunsystems beeinflussen könnte.</p> <p>Untersuchtes neues Medikament betrifft die supportive Therapie zur Infektionsprophylaxe. Kein unmittelbarer Bezug zum Beratungsthema</p>
<p>Potter V, Moore J. Randomised trials of graft versus host disease prophylaxis in haemopoietic stem cell transplantation. Reviews on</p>	<p>Review zu GVHD-Prophylaxe-Studien seit 1986; erwähnt u. a. ATG, T Zell Depletion, Alemtuzumab. Systematisch ausgewertet wurden 11 Phase 3-Studien zum Stellenwert von Cyclosporin (die jüngste aus 2000) in Kombination mit</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Recent Clinical Trials 2008; 3 (2): 130-8. http://www.ingentaconnect.com/content/ben/rrct/2008/00000003/00000002/art00008</p>	<p>Methotrexat und Prednisolon und 3 Phase 3-Studien (die jüngste aus 2001) zu Tacrolimus Im Vergleich zu Cyclosporin +/-, Methotrexat. Die Autoren kommen zu dem Fazit, dass weitere Studien für die Vermeidung des GvHD einerseits und die Erhaltung des GvL Effekts andererseits vonnöten seien.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: Systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant 2009; 43 (8): 643-53.</p>	<p><u>Systematischer Review mit Metaanalyse</u>, in den 13 Studien bzw. 16 Publikation zur GvHD-Prophylaxe einbezogen wurden. Alle Studien betrafen allogene SZT mit HLA-angepassten verwandten oder nicht verwandten Spendern. 6 Studien untersuchten die Zugabe von Methotrexat (MTX) zu Calcineurininhibitoren, 5 die Zugabe von Steroiden zu verschiedenen Regimen und 3 den Vergleich von Cyclosporin A (CsA) und Tacrolimus. Primärer Endpunkt war „all cause mortality“(ACM), also Mortalität bzw. Gesamtüberleben. Für diesen Endpunkt ergab sich für keinen der Vergleiche eine signifikante Differenz. Allerdings zeigte sich für den sekundären Endpunkt Inzidenz akuter GvHD für MTX plus CsA im Vergleich zu CsA alleine und für MTX-Tacrolimus und Vergleich zu MTX-CsA ein signifikanter Vorteil. Von den Autoren werden MTX-CsA und Tacrolimus-MTX für die GvHD-Prophylaxe empfohlen, mit einer Überlegenheit von Tacrolimus-MTX in der Reduktion der Rate akuter GvHD.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, weil aktuellere Studien vorliegen, die in diesem Review nicht berücksichtigt werden konnten</p>
<p>Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, Gasparetto C, Sullivan KM, Horwitz M, Chute J, Smith C, Gong JZ, Lagoo A, Niedzwiecki D, Dowell JM, Waters-Pick B, Liu C, Marshall D, Vredenburgh JJ, Gockerman J, Decastro C, Moore J, Chao NJ. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. J Clin Oncol 2007; 25 (6): 690-7. PM:17228020</p>	<p>Phase 2 Studie mit 49 Patienten (davon 19 mit Standardrisiko) mit hämatologischen Malignomen (davon „Leukämie/Myelodysplasia“ n=29), die das allogene Stammzelltransplantation eines haploidentischen Familienspenders erhielten, davon n=29 mit nur 3 von 6 identischen HLA-Loki.. Alle Patienten erhielten eine dosisreduzierte Konditionierung mit Alemtuzumab, Fludarabin und Cyclophosphamid. Zur GvHD-Prophylaxe wurden außerdem Mycophenolat Mofetil und teilweise zusätzlich Cyclosporin eingesetzt. Eine in-vitro Aufbereitung erfolgte nicht. 3 Patienten entwickelten ein primäres und 4 ein sekundäres Transplantatversagen. Die Rate akuter GvHD Grad 2 – 4 betrug nur 16 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 2,9 Jahre. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug im Gesamtkollektiv 31 %, bei Standardrisikopatienten 63 %.</p>
<p>Shaw BE, Apperley JF, Russell NH, Craddock C, Liakopoulou E, Potter MN, Wynn R, Gibson B, Pearce RM, Kirkland K, Lee J, Madrigal JA, Cook G, Byrne JL. Unrelated donor peripheral blood stem cell transplants incorporating pre-transplant in-vivo Alemtuzumab are not associated with any increased risk of significant acute or chronic graft-versus-host disease. Br J Haematol 2011; 153 (2): 244-52.</p>	<p>Retrospektive Registeranalyse aus GB mit 306 Leukämiepatienten (ALL 111, AML 105, Rest CML), die mit allogener SZT von HLA identischen (10/10) nicht verwandten Spendern, myeloablativer Konditionierung (> 90 % Ganzkörperbestrahlung) und in-vivo Alemtuzumab vor Transplantation behandelt worden waren. Verglichen wurde SZT mittels Knochenmark (KM) n=184 und periphereren Blutstammzellen (PBSZ) n=122. Die Gesamtrate akuter GvHD Grad 2-4 betrug 23 %, das Risiko war bei PBSZ im Vergleich zu Knochenmark signifikant höher. Die Rate chronischer GvHD lag bei 48 % nach 5 Jahren ohne signifikante Differenz zwischen PBSZ und KM. Die Überlebensraten nach 8 Jahren betrugen 54 % (KM) bzw. 52 % (PBSZ), p=0,571 und die Rate</p>

Autor	Kurzauswertung
	<p>für PFS 32% (KM) bzw. 42 % (PBZT), p=0,225. Die Autoren bewerten die in vivo Gabe von Aletuzumab als Alternative zur in vitro TZD mit günstigen Behandlungsergebnissen, sowohl bei Einsatz von KM als auch PBSZ. Eine Differenzierung der Ergebnisse erfolgte allerdings nicht auf Krankheitsbasis. Selbstbenannte Studienlimitation: Variation der Alemtuzumab- und Ciclosporindosis in den unterschiedlichen Behandlungszentren. Aufgrund der nicht nach Krankheitsentitäten (insb. AML und ALL) differenzierten Ergebnisdarstellung können keine weitergehenden Aussagen in Bezug auf die Fragestellung einer rein medikamentösen GvHD-Prophylaxe getroffen werden.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Shimazaki C, Ochiai N, Uchida R, Okano A, Fuchida S, Ashihara E, Inaba T, Fujita N, Maruya E, Nakagawa M. Non-T-cell-depleted HLA haploidentical stem cell transplantation in advanced hematologic malignancies based on the fetomaternal microchimerism. Blood 2003; 101 (8): 3334-6. PM:12480695</p>	<p>Fallserie mit 5 Patienten mit hämatologischen Malignomen (darunter ALL n=1), bei denen eine haploidentische SZT ohne in-vitro Aufbereitung vorgenommen wurde (GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus und "Minidose" Methotrexat). Die verwandten Spender wurden wegen des Nachweises eines fetomaternalen Mikrochimärismus ausgewählt.</p> <p>Aufgrund der geringen Fallzahl der dieses Bewertungsverfahrens betreffenden Krankheitsentität ALL können aus dieser Fallserie keine weitergehenden Aussagen abgeleitet werden.</p>
<p>Soiffer RJ, LeRademacher J, Ho V, Kan F, Artz A, Champlin RE, Devine S, Isola L, Lazarus HM, Marks DI, Porter DL, Waller EK, Horowitz MM, Eapen M. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. Blood 2011; 117 (25): 6963-70. http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/117/25/6963.full.pdf+html</p>	<p>Retrospektive Registeranalyse des CIBMTR aus den USA. Insgesamt wurden 1676 Pat mit hämatologischen Erkrankungen (AML 541, ALL 64) und allogener Stammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierung mit Fludarabin und einem Alkylanz (Melphalan, Cyclophosphamid oder Busulfan) eingeschlossen. 792 Patienten hatten HLA-identische Geschwisterspender, 884 HLA-angepasste nichtverwandte Spender (7-8 von 8 Allelen identisch). Fragestellung der Analyse war der Vergleich von in vivo T-Zell-Depletion mit ATG (n= 584), Alemtuzumab (n=213) beide Medikamente zusätzlich zur konventionellen GvHD-Prophylaxe und ausschließlich konventioneller GvHD-Prophylaxe (KGP) ohne in vivo oder in vitro TZD (n=879). Die konventionelle GvHD-Prophylaxe bestand meist aus Cyclosporin A oder Tacrolimus jeweils in Kombination mit Kurzkurs-Methotrexat. Ergebnis: Akute Grad II-IV GVHD war signifikant seltener bei Alemtuzumab im Vergleich zu mit ATG oder KGP (19% versus 38% versus 40%; p<0,0001). Das Vorkommen der chronischen GVHD nach 3 Jahren zeigte dieselbe Ergebniskonstellation mit folgender Prozentverteilung: 24% versus 40% versus 52%, p<0,0001. Das Rezidivrisiko nach 3 Jahren war bei KGP signifikant niedriger im Vergleich zu Alemtuzumab oder ATG (38% versus 49% versus 51%, p<0,0001). Das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren war am bei KGP signifikant günstiger im Vergleich zu ATG oder Alemtuzumab (39% versus 30% versus 25%, p<0,0001 bzw. 0,0002). Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren war bei KGP mit 46% signifikant günstiger als bei ATG (38%), sonst ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Alemtuzumab 50%).</p> <p>Die Autoren mahnen aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos zur</p>

Autor	Kurzauswertung
	<p>Vorsicht bei der Gabe von Medikamenten zur in vivo TZD. Sie fordern zur Klärung der optimalen Strategie zur GvHD-Prophylaxe bei allogener dosisreduzierter SZT prospektive Studien.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>von dem Borne PA, Starrenburg CW, Halkes SJ, Marijt WA, Fibbe WE, Falkenburg JH, Willemze R. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with donor T-cell depletion using alemtuzumab added to the graft ('Campath in the bag'). Curr Opin Oncol 2009; 21 (Suppl 1): S27-S29. PM:19561408</p>	<p>Studie mit 86 Pat. mit malignen hämatologischen Erkrankungen und überwiegend hohem Rezidivrisiko, davon 7 mit AML und 7 mit ALL. Altersmedian 55. 59 Patienten erhielten das Transplantat eines verwandten Spenders und 27 das Transplantat eines nicht-verwandten Spenders. Konditionierung dosisreduziert mit Fludarabine, Busulphan und ATG, Besonderheit des Protokolls war eine T-Zell-Depletion mit Alemtuzumab, welches sowohl im Rahmen der Konditionierung intravenös also auch in den Beutel mit dem Stammzellpräparat gegeben wurde (Campath in the bag). Donor Lymphozythen Infusionen (DLI) wurden bei klinisch oder molekularer persistierender Erkrankung oder unzureichendem Spenderchimärismus gegeben. 4 Fälle eines primären Transplantatversagens. 9 Patienten entwickelten eine akute GVHD, 2 Patienten eine limitierte chronische GVHD. 6-Monats-krankheitsbedingte-Mortalität durch Rezidiv bei 6 von 86. <u>Nach DLI</u> betrug die Inzidenz der akuten Grad I-II GVHD 39% und Grad III-IV 22%. Chronisch-limitierte GVHD 30%, chronisch-extensive GVHD: 23%. GVHD assoziierte Mortalität 10%. Gesamtüberleben nach 3 Jahren 40% bei Transplantation mit verwandtem und 45% mit nichtverwandtem Spender.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>von Reyn Cream L, Ehmann WC, Rybka WB, Claxton DF. Sirolimus in unmanipulated haploidentical cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2008; 42 (11): 765-6.</p>	<p>Letter to the Editor zur <u>retrospektiven Auswertung einer Fallserie</u>. 17 Pat. mit malignen hämatologischen Erkrankungen und ungünstiger Prognose (8 AML, ALL), die eine allogene SZT mit nicht manipulierten Stammzellen eines haploidentischen Spenders erhielten und ein nicht myeloablatives Konditionierungsregime aus Fludarabine, Cyclophosphamid und ATG. Zur GvHD-Prophylaxe wurden Sirolimus, Tacrolimus und Kurzkursmethotrexat eingesetzt. Altersmedian 56. Eine akute GVHD entwickelten 14 Patienten (82%), davon n=3 Grad 3. Nur 2 der 17 Patienten überlebten länger als 1 Jahr (1076+ und 1543+ Tage).</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>
<p>Willems E, Baron F, Baudoux E, Wanten N, Seidel L, Vanbellingen J-F, Herens C, Gothot A, Frère P, Bonnet C, Hafraoui K, Vanstraelen G, Fillet G, Beguin Y. Non-myeloablative transplantation with CD8-depleted or unmanipulated peripheral blood stem cells: A phase II randomized trial. Leukemia 2009; 23 (3): 608-10.</p>	<p>Randomisierte Phase II Studie: 53 Patienten insg. mit malignen hämatologischen Erkrankungen, Altersmedian 57., Stratifiziert nach SZT mit CD 8 depletierten (n=25) oder unmanipulierten (n=28) peripheren Stammzellen und nicht-myeloablativer Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung, Fludarabine, Cyclosporine und Mycophenolat. Die Überlebensraten waren in beiden Kollektiven identisch.</p> <p>Für das Beratungsthema ist diese Studie nicht zu verwerfen, da nur 3 Pat mit AML eingeschlossen worden waren, diese befinden sich alle im "unmanipulierten Arm" der Studie. Außerdem stammte das Transplantat von .HLA-identischen</p>

Autor	Kurzauswertung
	Geschwisterspendern oder nicht verwandten Spendern mit unterschiedlichem Ausmaß an HLA-Übereinstimmung, so dass eine Aussage zu allogenen Transplantationen bezogen auf einen bestimmten Spendertyp nicht abgeleitet werden kann.
<p>Xiao-Jun H, Lan-Ping X, Kai-Yan L, Dai-Hong L, Yu W, Huan C, Yu-Hong C, Wei H, Jing-Zhi W, Yao C, Xiao-Hui Z, Hong-Xia S, Feng-Rong W, Fei-Fei T. 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>vergleichende Kohortenstudie der Universitätsklinik Peking. Bei den Patienten mit haploidentischen Spendern handelt es sich wahrscheinlich um das gleiche Kollektiv, welches in den Publikationen von Huang, Xu et al. 2009, Huang, Liu et al. 2009 und Xu et al. 2010 ausgewertet wurde. Schwerpunkt dieser Publikation ist der Vergleich der Behandlungsergebnisse nach allogener Transplantation mit haploidentischem Spender (PMRD, n=219) versus nicht verwandtem Spender (unrelated, n=78). Eingeschlossen wurden 297 konsekutive Patienten (Altersmedian zwischen 25 und 30) mit malignen hämatologischen Erkrankungen (AML 92, ALL 90). In beiden Gruppen wurde ein fast identisches Konditionierungsregime mit Cytarabine, Busulfan, Cyclophosphamid CCNU und ATG eingesetzt. Zur GvHD-Prophylaxe erhielten die Patienten Cyclosporin A, Mycophenolate Mofetil und Kurzkurs-Methotrexat. Alle Patienten mit haploidentischen Spendern erhielten Knochenmark und periphere Blutstammzellen, Patienten mit nicht verwandtem Spender nur Blutstammzellen. Bei Rezidiv erhielten die Patienten Donorlymphozyteninfusionen.</p> <p>Siehe u. g. Tabelle</p> <p>Bei allen Patienten, die bis Tag 28 überlebten, wuchs das Transplantat an. Die Rate akuter GvHD Grad 2-4 war bei PMRD höher (47,5 vs. 31 %, p=0,033). Die Rate therapiebedingter Todesfälle nach 2 Jahren war vergleichbar (20 % vs. 18 %, p=0,98). Auch die Raten für LFS und OS waren vergleichbar 74 % vs. 74 % (p=0,98) und 67 % vs. 61,5 % (p=0,74).</p> <p>Die Autoren schlussfolgern, dass die Behandlungsergebnisse bei allogener SZT mit haploidentischen und nicht verwandten Spendern vergleichbar sind, dies aber noch in einer randomisierten Studie geprüft werden sollte.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da eine Auswertung derselben Studiengruppe aus dem gleichen Zeitraum mit ausschließlich relevantem Patientenkollektiv (ALL und AML) berücksichtigt wurde [Huang X-J, Liu D-H et al. 2009].</p>

Autor	Kurzauswertung																																																																																																																								
	<p>Table 2. Multivariate analysis of acute GVHD, chronic GVHD, nonrelapse mortality, relapse, and survival</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="284 398 826 421">Outcome</th> <th data-bbox="826 398 1295 421">Hazard ratio (95% CI)*</th> <th data-bbox="1295 398 1359 421">P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="284 427 529 450">Acute graft-versus-host disease</td> <td data-bbox="826 427 1008 450"></td> <td data-bbox="1295 427 1359 450"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 450 450 472">PMRD vs unrelated</td> <td data-bbox="826 450 1008 472">1.72 (1.01-2.94)</td> <td data-bbox="1295 450 1359 472">0.046</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 472 600 495">Other significant risk factors (<i>P</i> < 0.2)</td> <td data-bbox="826 472 1008 495"></td> <td data-bbox="1295 472 1359 495"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 495 434 517">ABO blood group</td> <td data-bbox="826 495 1008 517"></td> <td data-bbox="1295 495 1359 517">0.067 †</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 517 386 539">Matched</td> <td data-bbox="826 517 1008 539">1.00</td> <td data-bbox="1295 517 1359 539"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 539 466 562">Minor mismatched</td> <td data-bbox="826 539 1008 562">0.68 (0.42-1.09)</td> <td data-bbox="1295 539 1359 562">0.11</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 562 466 584">Major mismatched</td> <td data-bbox="826 562 1008 584">1.24 (0.86-1.78)</td> <td data-bbox="1295 562 1359 584">0.25</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 584 545 607">Chronic graft-versus-host disease</td> <td data-bbox="826 584 1008 607"></td> <td data-bbox="1295 584 1359 607"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 607 450 629">PMRD vs unrelated</td> <td data-bbox="826 607 1008 629">1.15 (0.71-1.86)</td> <td data-bbox="1295 607 1359 629">0.58</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 629 513 651">Non-relapse related mortality</td> <td data-bbox="826 629 1008 651"></td> <td data-bbox="1295 629 1359 651"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 651 450 674">PMRD vs unrelated</td> <td data-bbox="826 651 1008 674">1.01 (0.51-2.01)</td> <td data-bbox="1295 651 1359 674">0.98</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 674 600 696">Other significant risk factors (<i>P</i> < 0.2)</td> <td data-bbox="826 674 1008 696"></td> <td data-bbox="1295 674 1359 696"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 696 322 719">Age</td> <td data-bbox="826 696 1008 719">1.02 (1.00-1.05)</td> <td data-bbox="1295 696 1359 719">0.071</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 719 370 741">Diagnosis</td> <td data-bbox="826 719 1008 741"></td> <td data-bbox="1295 719 1359 741">0.015 †</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 741 545 763">Acute myelogenous leukemia</td> <td data-bbox="826 741 1008 763">1.00</td> <td data-bbox="1295 741 1359 763"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 763 513 786">Acute lymphoid leukemia</td> <td data-bbox="826 763 1008 786">0.80 (0.40-1.60)</td> <td data-bbox="1295 763 1359 786">0.53</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 786 513 808">Chronic myeloid leukemia</td> <td data-bbox="826 786 1008 808">0.47 (0.23-0.98)</td> <td data-bbox="1295 786 1359 808">0.044</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 808 513 831">Myelodysplasia syndrome</td> <td data-bbox="826 808 1008 831">1.19 (0.45-3.11)</td> <td data-bbox="1295 808 1359 831">0.73</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 831 561 853">Time from diagnosis to transplant</td> <td data-bbox="826 831 1008 853">1.01 (1.00-1.02)</td> <td data-bbox="1295 831 1359 853">0.053</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 853 338 875">Relapse</td> <td data-bbox="826 853 1008 875"></td> <td data-bbox="1295 853 1359 875"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 875 450 898">PMRD vs unrelated</td> <td data-bbox="826 875 1008 898">0.44 (0.22-1.10)</td> <td data-bbox="1295 875 1359 898">0.082</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 898 600 920">Other significant risk factors (<i>P</i> < 0.2)</td> <td data-bbox="826 898 1008 920"></td> <td data-bbox="1295 898 1359 920"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 920 497 943">Standard risk vs high risk</td> <td data-bbox="826 920 1008 943">0.44 (0.22-0.89)</td> <td data-bbox="1295 920 1359 943">0.022</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 943 370 965">Diagnosis</td> <td data-bbox="826 943 1008 965"></td> <td data-bbox="1295 943 1359 965">0.081 †</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 965 513 987">Acute lymphoid leukemia</td> <td data-bbox="826 965 1008 987">1.00</td> <td data-bbox="1295 965 1359 987"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 987 545 1010">Acute myelogenous leukemia</td> <td data-bbox="826 987 1008 1010">0.74 (0.36-1.53)</td> <td data-bbox="1295 987 1359 1010">0.42</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1010 513 1032">Chronic myeloid leukemia</td> <td data-bbox="826 1010 1008 1032">0.28 (0.11-0.78)</td> <td data-bbox="1295 1010 1359 1032">0.01</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1032 513 1055">Myelodysplasia syndrome</td> <td data-bbox="826 1032 1008 1055">0.00 (0.00)</td> <td data-bbox="1295 1032 1359 1055">0.98</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1055 561 1077">Time from diagnosis to transplant</td> <td data-bbox="826 1055 1008 1077">1.01 (1.00-1.02)</td> <td data-bbox="1295 1055 1359 1077">0.026</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1077 402 1099">Overall survival</td> <td data-bbox="826 1077 1008 1099"></td> <td data-bbox="1295 1077 1359 1099"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1099 450 1122">PMRD vs unrelated</td> <td data-bbox="826 1099 1008 1122">0.72 (0.21-2.46)</td> <td data-bbox="1295 1099 1359 1122">0.60</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1122 600 1144">Other significant risk factors (<i>P</i> < 0.2)</td> <td data-bbox="826 1122 1008 1144"></td> <td data-bbox="1295 1122 1359 1144"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1144 497 1167">Standard risk vs high risk</td> <td data-bbox="826 1144 1008 1167">0.65 (0.39-1.08)</td> <td data-bbox="1295 1144 1359 1167">0.095</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1167 370 1189">Diagnosis</td> <td data-bbox="826 1167 1008 1189"></td> <td data-bbox="1295 1167 1359 1189">0.034 ‡</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1189 513 1211">Acute lymphoid leukemia</td> <td data-bbox="826 1189 1008 1211">1.00</td> <td data-bbox="1295 1189 1359 1211"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1211 545 1234">Acute myelogenous leukemia</td> <td data-bbox="826 1211 1008 1234">0.98 (0.55-1.73)</td> <td data-bbox="1295 1211 1359 1234">0.94</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1234 513 1256">Chronic myeloid leukemia</td> <td data-bbox="826 1234 1008 1256">0.38 (0.18-0.78)</td> <td data-bbox="1295 1234 1359 1256">0.008</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1256 513 1279">Myelodysplasia syndrome</td> <td data-bbox="826 1256 1008 1279">0.92 (0.36-2.37)</td> <td data-bbox="1295 1256 1359 1279">0.87</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 1279 561 1301">Time from diagnosis to transplant</td> <td data-bbox="826 1279 1008 1301">1.01 (1.00-1.02)</td> <td data-bbox="1295 1279 1359 1301">0.026</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="284 1301 1359 1323">*The hazard ratio is for PMRD transplantation compared with unrelated transplantation.</p> <p data-bbox="284 1323 1359 1346">† Two degrees of freedom test.</p> <p data-bbox="284 1346 1359 1368">‡ Three degrees of freedom test.</p>	Outcome	Hazard ratio (95% CI)*	P	Acute graft-versus-host disease			PMRD vs unrelated	1.72 (1.01-2.94)	0.046	Other significant risk factors (<i>P</i> < 0.2)			ABO blood group		0.067 †	Matched	1.00		Minor mismatched	0.68 (0.42-1.09)	0.11	Major mismatched	1.24 (0.86-1.78)	0.25	Chronic graft-versus-host disease			PMRD vs unrelated	1.15 (0.71-1.86)	0.58	Non-relapse related mortality			PMRD vs unrelated	1.01 (0.51-2.01)	0.98	Other significant risk factors (<i>P</i> < 0.2)			Age	1.02 (1.00-1.05)	0.071	Diagnosis		0.015 †	Acute myelogenous leukemia	1.00		Acute lymphoid leukemia	0.80 (0.40-1.60)	0.53	Chronic myeloid leukemia	0.47 (0.23-0.98)	0.044	Myelodysplasia syndrome	1.19 (0.45-3.11)	0.73	Time from diagnosis to transplant	1.01 (1.00-1.02)	0.053	Relapse			PMRD vs unrelated	0.44 (0.22-1.10)	0.082	Other significant risk factors (<i>P</i> < 0.2)			Standard risk vs high risk	0.44 (0.22-0.89)	0.022	Diagnosis		0.081 †	Acute lymphoid leukemia	1.00		Acute myelogenous leukemia	0.74 (0.36-1.53)	0.42	Chronic myeloid leukemia	0.28 (0.11-0.78)	0.01	Myelodysplasia syndrome	0.00 (0.00)	0.98	Time from diagnosis to transplant	1.01 (1.00-1.02)	0.026	Overall survival			PMRD vs unrelated	0.72 (0.21-2.46)	0.60	Other significant risk factors (<i>P</i> < 0.2)			Standard risk vs high risk	0.65 (0.39-1.08)	0.095	Diagnosis		0.034 ‡	Acute lymphoid leukemia	1.00		Acute myelogenous leukemia	0.98 (0.55-1.73)	0.94	Chronic myeloid leukemia	0.38 (0.18-0.78)	0.008	Myelodysplasia syndrome	0.92 (0.36-2.37)	0.87	Time from diagnosis to transplant	1.01 (1.00-1.02)	0.026
Outcome	Hazard ratio (95% CI)*	P																																																																																																																							
Acute graft-versus-host disease																																																																																																																									
PMRD vs unrelated	1.72 (1.01-2.94)	0.046																																																																																																																							
Other significant risk factors (<i>P</i> < 0.2)																																																																																																																									
ABO blood group		0.067 †																																																																																																																							
Matched	1.00																																																																																																																								
Minor mismatched	0.68 (0.42-1.09)	0.11																																																																																																																							
Major mismatched	1.24 (0.86-1.78)	0.25																																																																																																																							
Chronic graft-versus-host disease																																																																																																																									
PMRD vs unrelated	1.15 (0.71-1.86)	0.58																																																																																																																							
Non-relapse related mortality																																																																																																																									
PMRD vs unrelated	1.01 (0.51-2.01)	0.98																																																																																																																							
Other significant risk factors (<i>P</i> < 0.2)																																																																																																																									
Age	1.02 (1.00-1.05)	0.071																																																																																																																							
Diagnosis		0.015 †																																																																																																																							
Acute myelogenous leukemia	1.00																																																																																																																								
Acute lymphoid leukemia	0.80 (0.40-1.60)	0.53																																																																																																																							
Chronic myeloid leukemia	0.47 (0.23-0.98)	0.044																																																																																																																							
Myelodysplasia syndrome	1.19 (0.45-3.11)	0.73																																																																																																																							
Time from diagnosis to transplant	1.01 (1.00-1.02)	0.053																																																																																																																							
Relapse																																																																																																																									
PMRD vs unrelated	0.44 (0.22-1.10)	0.082																																																																																																																							
Other significant risk factors (<i>P</i> < 0.2)																																																																																																																									
Standard risk vs high risk	0.44 (0.22-0.89)	0.022																																																																																																																							
Diagnosis		0.081 †																																																																																																																							
Acute lymphoid leukemia	1.00																																																																																																																								
Acute myelogenous leukemia	0.74 (0.36-1.53)	0.42																																																																																																																							
Chronic myeloid leukemia	0.28 (0.11-0.78)	0.01																																																																																																																							
Myelodysplasia syndrome	0.00 (0.00)	0.98																																																																																																																							
Time from diagnosis to transplant	1.01 (1.00-1.02)	0.026																																																																																																																							
Overall survival																																																																																																																									
PMRD vs unrelated	0.72 (0.21-2.46)	0.60																																																																																																																							
Other significant risk factors (<i>P</i> < 0.2)																																																																																																																									
Standard risk vs high risk	0.65 (0.39-1.08)	0.095																																																																																																																							
Diagnosis		0.034 ‡																																																																																																																							
Acute lymphoid leukemia	1.00																																																																																																																								
Acute myelogenous leukemia	0.98 (0.55-1.73)	0.94																																																																																																																							
Chronic myeloid leukemia	0.38 (0.18-0.78)	0.008																																																																																																																							
Myelodysplasia syndrome	0.92 (0.36-2.37)	0.87																																																																																																																							
Time from diagnosis to transplant	1.01 (1.00-1.02)	0.026																																																																																																																							
<p>Xu L-P, Liu K-Y, Liu D-H, Chen H, Han W, Chen Y-H, Wang Y, Huang X-J. The inferiority of G-PB to rhG-CSF-mobilized blood and marrow grafts as a stem cell source in patients with high-risk acute leukemia who underwent unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical transplantation: A comparative analysis. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2010; 45 (6): 985-92.</p>	<p>Es handelt sich um die Auswertung einer <u>klinischen Studie der Phase 2</u> der Universitätsklinik Peking zur allogenen haploidentischen Transplantation. Der Kontrollarm ist identisch mit der ausgewerteten Studie von Huang X-J, Liu D-H et al. 2009. Die Besonderheit dieser Publikation ist, dass die Daten der Patienten (n=109, rekrutiert von 11/2001 bis 10/2008), die protokollgemäß als allogenes Transplantat G-CSF-stimuliertes Knochenmark plus periphere Blutstammzellen erhalten hatten mit Daten von Patienten (n=14, rekrutiert von 8/2005 bis 2/2008) einer parallel laufenden Phase 2-Studie verglichen wurden, die nach dem gleichen Protokoll behandelt wurden aber nur periphere Blutstammzellen erhalten hatten, da ihre Spender die Knochenmarkentnahme ablehnten oder dafür nicht geeignet waren. Die Phase 2-Studie zur alleinigen Gabe von peripheren Blutstammzellen war nach Aufnahme von 14 Patienten wieder geschlossen worden, nachdem 2 Transplantatversagen aufgetreten waren.</p> <p><u>Ein nicht aufzuklärender Widerspruch</u> zur Publikation von Huang X-J, Liu D-H et al. 2009 ergibt sich bezüglich der Anzahl der rekrutierten Patienten, denn dort wurde über 250 Patienten berichtet, die von 11/2001 bis 5/2007 rekrutiert worden waren. In dieser Publikation wurden für den Kontrollarm aber nur 109 Patienten berücksichtigt, obwohl der Zeitraum der Rekrutierung bis 10/2008 ging.</p> <p>Alle Patienten in beiden Kollektiven hatten einen haploidentischen Spender und waren an einer akuten</p>																																																																																																																								

Autor	Kurzauswertung
	<p>Leukämie erkrankt. Der Vergleich zeigte, dass die Behandlungsergebnisse nach alleiniger Transplantation mit peripheren Blutstammzellen ungünstiger waren, mit einer signifikant höheren Rate an nicht rezidivbedingter Sterblichkeit und einem Trend zu einer geringeren Überlebensrate. Der Vergleich deutet darauf hin, dass es günstiger sein könnte, bei haploidentischen Spendern als Transplantat periphere Blutstammzellen plus G-CSF stimuliertes Knochenmark einzusetzen.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da Studie derselben Studiengruppe mit größerem relevanten Patientenkollektiv berücksichtigt wurde [Huang X-J, Liu D-H et al. 2009].</p>
<p>Zhang C, Zhang X, Chen X-H, Gao L, Gao L, Kong P-Y, Peng X-G, Sun A-H, Wang Q-Y. Factors influencing engraftment in HLA-haploidentical/mismatch related transplantation with combined granulocyte-colony stimulating factor-mobilized peripheral blood and bone marrow for patients with leukemia. <i>Transfusion and Apheresis Science</i> 2011; 44 (3): 249-55.</p>	<p>Retrospektive Kohortenstudie des chinesischen Militärhospitals in Peking, wahrscheinlich spätere Auswertung des gleichen, haploidentisch transplantiertes Patientenkollektivs wie Chen et al. 2009. Jetzt, insg 104 Pat. mit malignen hämatologischen Erkrankungen, Altersmedian 28,4, , davon 24 mit AML und 40 mit ALL, die eine SZT eines haploidentischen Spenders erhielten. Konditionierung entweder mit Ara-c/CY/TBI/ATG/Cyclophosphamid (40 Pat) oder Ara-c/CY/CCNU/Bu/ATG. GVHD Prophylaxe mit Cyclosporine A, Methotrexat und MMF (Mycophenolat Mofetil). Alle Patienten erhielten als Transplantat G-CSF stimuliertes Knochenmark und periphere Blutstammzellen ohne TZD. Akute GVHD 26,9%, kumulative. Inzidenz der chronischen GVHD: 16,3% . Bei allen Patienten wuchs das Transplantat n. Die Ergebnisse wurden nicht krankheitsdifferenziert ausgewertet.</p> <p>Gegenstand der Analyse waren Prognosefaktoren für die Regeneration der Hämatopoese, ohne dass solche identifiziert werden konnten. Angaben zu klinisch relevanten Endpunkten wie OS oder DFS fehlen.</p> <p>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da höherwertige Studien gefunden wurden.</p>

c) Übrige Publikationen, die auf Basis des Volltextes als thematisch nicht relevant oder als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft wurden

Autor	Kommentar
Aversa F. New forms of transplantation: Haploidentical transplants. Bone Marrow Transplant 2001; 28 (SUPPL. 1): S16-S17	Narrativer Review, nicht relevant
Aversa F, Berneman ZN, Locatelli F, Martelli MF, Reisner Y, Tabilio A, Velardi A, Vuk-Pavlovic S. Fourth international workshop on haploidentical transplants, Naples, Italy, July 8-10, 2004. Blood Cells Mol Dis 2004; 33 (3): 159-75.	Narrativer Review, nicht relevant
Bishop MR, Henslee-Downey PJ, Anderson JR, Romond EH, Marciniak E, Yankey R, Reeves M, Thompson JS. Long-term survival in advanced chronic myelogenous leukemia following bone marrow transplantation from haploidentical related donors. Bone Marrow Transplant 1996; 18 (4): 747-53. PM:8899190	Beschreibt allogene SZT mit haploidentischen Spendern und TZD, allerdings ausschließlich bei CML.
Bunjes D. The current status of T-cell depleted allogeneic stem-cell transplant in adult patients with AML. Cytotherapy 2001; 3 (3): 175-88.	Narrativer Review, nicht relevant
Champlin R, Hesdorffer C, Lowenberg B, Martelli MF, Mertelsmann RH, Reisner Y, Schmitz N. Haploidentical 'megadose' stem cell transplantation in acute leukemia: Recommendations for a protocol agreed upon at the Perugia and Chicago meetings. Leukemia 2002; 16 (3): 427-8.	Publikation von Empfehlungen zur Entwicklung eines Protokolls für allogene SZT mit haploidentischem Spender. Es werden Einschlusskriterien formuliert. Als Verfahren zur TZD wird CD34-Selektion empfohlen.
Fuchs EJ, Huang XJ, Miller JS. HLA-haploidentical stem cell transplantation for hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16 (1 Suppl): S57-S63. PM:19892024	Narrative Übersichtsarbeit, nicht relevant
Grullich C, Ziegler C, Finke J. Rabbit anti T-lymphocyte globulin induces apoptosis in peripheral blood mononuclear cell compartments and leukemia cells, while hematopoietic stem cells are apoptosis resistant. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15 (2): 173-82. PM:19167677	Grundlagenforschung, nicht relevant
Guinan EC, Boussiotis VA, Neuberg D, Brennan LL, Hirano N, Nadler LM, Gribben JG. Transplantation of anergic histoincompatible bone marrow allografts. N Engl J Med 1999; 340 (22): 1704-14. PM:10352162	75% des betrachteten Patientenkollektivs waren pädiatrisch, keine Relevanz, da Beratungsthema Erwachsene.
Gyurkocza B, Rezvani A, Storb RF. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. Expert Rev Hematol 2010; 3 (3): 285-99. PM:20871781	Narrative Übersichtsarbeit zur allogenen SZT. Zum Thema allogener SZT mit haploidentischen Spendern werden verschiedene Methoden der GvHD-Prophylaxe beschrieben, sowohl in vitro TZD des Transplantates, als auch rein medikamentöse GvHD-Prophylaxe wie die Gabe von Cyclophosphamid nach SZT.

Autor	Kommentar
<p>Huang X-J. HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: A field in which Chinese doctors are making great contributions. Chin Med J (Engl) 2010; 123 (10): 1235-40. http://www.cmj.org/Periodical/PDF/201052040442640.pdf</p>	<p>Narrative Übersichtsarbeit, keine Relevanz.</p>
<p>Huang X-J, Han W, Xu L-P, Chen Y-H, Liu D-H, Lu J, Chen H, Zhang Y-C, Jiang Q, Liu K-Y, Lu D-P. A novel approach to human leukocyte antigen-mismatched transplantation in patients with malignant hematological disease. Chin Med J (Engl) 2004; 117 (12): 1778-85.</p>	<p>Keine Relevanz (chinesischer Text mit englischer Folgepublikation)</p>
<p>Kanda J, Chao NJ, Rizzieri DA. Haploidentical transplantation for leukemia. Curr Oncol Rep 2010; 12 (5): 292-301. PM:20602183</p>	<p>Narrative Übersichtsarbeit, nicht relevant.</p>
<p>Kline RM, Stiehm ER, Cowan MJ. Bone marrow 'boosts' following T cell-depleted haploidentical bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1996; 17 (4): 543-8.</p>	<p>Die Publikation analysiert die allogene SZT mit haploidentischen Spendern und TZD pädiatrischer Patienten, aber nur bei nicht malignen hämatologischen Erkrankungen (SAA und SCID)</p>
<p>Kuang P, Dong T, Wang L, Wei X, Liu T. Tacrolimus versus cyclosporine A for prevention of graft versus host disease after stem cell transplantation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (7): CD009208.</p>	<p>Cochrane Review zum Vergleich Cyclosporin A versus Tacrolimus zur GvHD-Prophylaxe bei allogener SZT. Es wird nur das Protokoll mit dem Methodenteil vorgestellt, Ergebnisse werden noch nicht präsentiert. Nicht relevant</p>
<p>Lauter A, Strumpf A, Platzbecker U, Schetelig J, Wermke M, Radke J, Kiani A, Wunderlich G, Thiede C, Ehninger G, Kotzerke J, Bornhauser M. 188Re anti-CD66 radioimmunotherapy combined with reduced-intensity conditioning and in-vivo T cell depletion in elderly patients undergoing allogeneic haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol 2010; 148 (6): 910-7. PM:19995390</p>	<p>Kein unmittelbarer Bezug zur Fragestellung GvHD-Prophylaxe, nicht relevant</p>
<p>Liu D, Huang X, Liu K, Xu L, Chen H, Han W, Chen Y, Zhang X, Jiang Q. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for treatment of hematological malignancies in children. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14 (4): 469-77. PM:18342790</p>	<p>Untersuchung zu pädiatrischen Patienten</p>
<p>Locatelli F, Pende D, Maccario R, Mingari MC, Moretta A, Moretta L. Haploidentical hemopoietic stem cell transplantation for the treatment of high-risk leukemias: how NK cells make the difference. Clin Immunol 2009; 133 (2): 171-8. PM:19481979</p>	<p>Nicht relevant, Kinder</p>
<p>Martelli MF, Reisner Y. Haploidentical 'megadose' CD34⁺ cell transplants for patients with acute leukemia. Leukemia 2002;</p>	<p>Workshopbericht aus dem Jahr 2002 zum Thema haploidentische SZT mit CD-34 Megadosis.</p>

Autor	Kommentar
16 (3): 404-5.	Narrative Arbeit ohne eigene klinische Daten oder Hinweise auf klinische Studien
<p>Maury S, Lemoine FM, Hicheri Y, Rosenzweig M, Badoual C, Cherai M, Beaumont J-L, Azar N, Dhedin N, Sirvent A, Buzyn A, Rubio M-T, Vigouroux S, Montagne O, Bories D, Roudot-Thoraval F, Vernant J-P, Cordonnier C, Klatzmann D, Cohen JL. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell depletion improves the graft-versus-tumor effect of donor lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Science Translational Medicine 2010; 2 (41): http://stm.sciencemag.org/content/2/41/41ra52.full.pdf</p>	Andere Fragestellung, nicht relevant
<p>Nonn M, Herr W, Khan S, Todorova M, Link I, Thies J, Distler E, Kaltwasser M, Hoffmann J, Huber C, Hartwig UF. Selective depletion of alloreactive T lymphocytes using patient-derived nonhematopoietic stimulator cells in allograft engineering. Transplantation 2008; 86 (10): 1427-35. PM:19034014</p>	Grundlagenforschung, nicht relevant
<p>Poire X, van Besien K. Alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Expert Opinion on Biological Therapy 2011; 11 (8): 1099-111.</p>	Narrativer Review, nicht relevant
<p>Rahman MM, Madlambayan GJ, Cogle CR, McFadden G. Oncolytic viral purging of leukemic hematopoietic stem and progenitor cells with Myxoma virus. Cytokine Growth Factor Rev 2010; 21 (2-3): 169-75. PM:20211576</p>	Grundlagenforschung, nicht relevant
<p>Rezvani AR, Storb R. Using allogeneic stem cell/T-cell grafts to cure hematologic malignancies. Expert Opinion on Biological Therapy 2008; 8 (2): 161-79.</p>	Narrativer Review, nicht relevant
<p>Ruggeri A, Ciceri F, Gluckman E, Labopin M, Rocha V. Alternative donors hematopoietic stem cells transplantation for adults with acute myeloid leukemia: Umbilical cord blood or haploidentical donors? Best Pract Res Clin Haematol 2010; 23 (2): 207-16. PM:20837332</p>	Narrativer Review, nicht relevant
<p>Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: An update. Blood 2010; 115 (19): 3861-8. http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/repint/115/19/3861</p>	Narrative Übersichtsarbeit zur Immunrekonstitution nach allogener SZT Ein kurzer Abschnitt beschäftigt sich mit haploidentischen Spendern. Hier wird TZD als bevorzugte Methode der GvHD-Prophylaxe geschildert. Die Autoren stellen fest, Protokolle ohne TZD seien mit einer deutlich höheren Rate an akuter GvHD verbunden, ohne auf prospektiv vergleichende Studien verweisen zu können.
<p>Spitzer TR. Haploidentical stem cell transplantation: the always present but overlooked donor. Hematology Am Soc Hematol</p>	Narrativer Review aus dem Jahr 2005 zur SZT mit haploidentischem Spender. Hierbei werden verschiedene Transplantationsstrategien

Autor	Kommentar
Educ Program 2005; 390-5. PM:16304409	("Megadosis"-SZT, T-Zelldepletion, medikamentöse GvHD-Prophylaxe) vorgestellt.
Stern M, Ruggeri L, Mancusi A, Bernardo ME, de Angelis C, Bucher C, Locatelli F, Aversa F, Velardi A. Survival after T cell-depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor. Blood 2008; 112 (7): 2990-5. PM:18492955	Betrifft nicht die Fragstellung, nicht relevant
Styczynski J, Rochnowska M, Debski R, Hulek E, Krenska A, Górnicka H, Wojtylak P, Wysocki M. Haploidentical allogeneic haematopoietic cell transplantation using CD3/CD19 depletion and myeloablative conditioning: A case report and a review of the literature. Wspolczesna Onkologia 2009; 13 (6): 292-6. http://www.termedia.pl/magazine.php?magazine&#95;id=3&article&#95;id=13994&magazine&#95;subpage=FULL&#95;TEXT	Kinder, nicht relevant
Symons HJ, Fuchs EJ. Hematopoietic SCT from partially HLA-mismatched (HLA-haploidentical) related donors. Bone Marrow Transplant 2008; 42 (6): 365-77. PM:18679375	Narrativer Review aus dem Jahr 2008 zur SZT mit haploidentischem Spender. Hierbei werden verschiedene Transplantationsstrategien ("Megadosis"-SZT, BM vs PSCT, Transplantatmanipulation, dosisreduzierte Konditionierung, T-Cell Add-back) vorgestellt.
Theurich S, Fischmann H, Shimabukuro-Vornhagen A, Skoetz N, Chemnitz JM, Holtick U, Scheid C, Beyersmann J, von Bergwelt BM. Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell/bone marrow transplantation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (6): CD009159.	Cochrane Review zum Vergleich medikamentöse Standard-GvHD-Prophylaxe plus versus minus ATG bei allogener SZT. Es wird nur das Protokoll mit dem Methodenteil vorgestellt, Ergebnisse werden noch nicht präsentiert. Nicht relevant
Yoshihara T, Okada K, Kobayashi M, Kikuta A, Kato K, Adachi N, Kikuchi A, Ishida H, Hirota Y, Kuroda H, Nagatoshi Y, Inukai T, Koike K, Kigasawa H, Yagasaki H, Tokuda K, Kishimoto T, Nakano T, Fujita N, Goto H, Nakazawa Y, Kanegane H, Matsuzaki A, Osugi Y, Hasegawa D, Uoshima N, Nakamura K, Tsuchida M, Tanaka R, Watanabe A, Yabe H. Outcome of non-T-cell-depleted HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation from family donors in children and adolescents. Int J Hematol 2007; 85 (3): 246-55. PM:17483063	Phase 2 Studie zur haploidentischen SZT ohne T-Zelldepletion bei Kindern und Jugendlichen (Alter der Patienten mit hämatologischen Malignomen 0-19 Jahre, AML n=20, ALL n=32). Kinder sind nicht das Beratungsthema

B-7.5.3 Dritte Update-Recherche

Vor Beschlussfassung wurde eine dritte Update-Recherche durchgeführt. Diese bezieht sich auf den Zeitraum vom 01.06.2011 bis 11.06.2014. Die Literaturrecherche ergab insgesamt 504 Dokumente; zusätzlich wurde 1 Publikation per Handsuche identifiziert.

Bei der Überprüfung der 505 Dokumente auf der Grundlage der Abstracts konnten 68 potentiell relevante Arbeiten identifiziert werden. Diese wurden anschließend auf der Grundlage des Volltextes bewertet.

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

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

Autor	Kommentar
Bacchetta R, Lucarelli B, Sartirana C, Gregori S, Lupo Stanghellini MT, Miqueu P, Tomiuk S, Hernandez-Fuentes M, Gianolini ME, Greco R, Bernardi M, Zappone E, Rossini S, Janssen U, Ambrosi A, Salomoni M, Peccatori J, Ciceri F, Roncarolo MG. Immunological Outcome in Haploidentical-HSC Transplanted Patients Treated with IL-10-Anergized Donor T Cells. <i>Frontiers in Immunology</i> 2014; 5: 16.	Siehe Kurzauswertung
Bader P, Soerensen J, Jarisch A, Ponstingl E, Krenn T, Faber J, Durken M, Reinhardt H, Willasch A, Esser R, Bonig H, Koehl U, Klingebiel T . Rapid immune recovery and low TRM in haploidentical stem cell transplantation in children and adolescence using CD3/CD19-depleted stem cells. <i>Best Practice and Research: Clinical Haematology</i> 2011; 24 (3): 331-7.	Siehe Kurzauswertung
Baron F, Labopin M, Niederwieser D, Vigouroux S, Cornelissen JJ, Malm C, Vindelov LL, Blaise D, Janssen JJWM, Petersen E, Socie G, Nagler A, Rocha V, Mohty M. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. <i>Leukemia</i> 2012; 26 (12): 2462-8.	Siehe Kurzauswertung
Baron F, Labopin M, Blaise D, Lopez-Corral L, Vigouroux S, Craddock C, Attal M, Jindra P, Goker H, Socie G, Chevallier P, Browne P, Sandstedt A, Duarte RF, Nagler A, Mohty M. Impact of in vivo T-cell depletion on outcome of AML patients in first CR given peripheral blood stem cells and reduced-intensity conditioning allo-SCT from a HLA-identical sibling donor: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2014; 49 (3): 389-96.	Siehe Bewertungsbogen
Bartolomeo PD, Santarone S, De Angelis G, Picardi A, Cudillo L, Cerretti R, Adorno G, Angelini S, Andreani M, De Felice L, Rapanotti MC, Sarmati L, Bavaro P, Papalinetti G, Di Nicola M, Papola F, Montanari M, Nagler A, Arcese W. Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies. <i>Blood</i> 2013; 121 (5): 849-57.	Siehe Kurzauswertung
Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, Morris LE, Solomon SR. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. <i>J Clin Oncol</i> 2013; 31 (10): 1310.	Siehe Bewertungsbogen

Autor	Kommentar
Bayraktar UD, de Lima M, Saliba RM, Maloy M, Castro-Malaspina HR, Chen J, Rondon G, Chiattonne A, Jakubowski AA, Boulad F, Kernan NA, O'Reilly RJ, Champlin RE, Giralt S, Andersson BS, Papadopoulos EB. Ex vivo T cell-depleted versus unmodified allografts in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2013; 19 (6): 898-903.	Siehe Bewertungsbogen
Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, Devine SM, Wingard JR, Aljitawi OS, Cutler CS, Jagasia MH, Ballen KK, Eapen M, O'Donnell PV. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: Results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. <i>Blood</i> 2011; 118 (2): 282-8.	Siehe Kurzauswertung
Buhlmann L, Buser AS, Cantoni N, Gerull S, Tichelli A, Gratwohl A, Stern M. Lymphocyte subset recovery and outcome after T-cell replete allogeneic hematopoietic SCT. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2011; 46 (10): 1357-62.	Siehe Kurzauswertung
Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El Cheikh J, Sarina B, Granata A, Mauro E, Faucher C, Mohty B, Harbi S, Chabannon C, Carlo-Stella C, Santoro A, Blaise D. Bone Marrow Compared with Peripheral Blood Stem Cells for Haploidentical Transplantation with a Nonmyeloablative Conditioning Regimen and Post-transplantation Cyclophosphamide. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2014; 20 (5): 724-9.	Siehe Kurzauswertung
Cho B-S, Yoon J-H, Shin S-H, Yahng S-A, Lee S-E, Eom K-S, Kim Y-J, Lee S, Min C-K, Cho S-G, Kim D-W, Lee J-W, Min W-S, Park C-W, Kim H-J. Comparison of Allogeneic Stem Cell Transplantation from Familial-Mismatched/Haploidentical Donors and from Unrelated Donors in Adults with High-Risk Acute Myelogenous Leukemia. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2012; 18 (10): 1552-63.	Siehe Kurzauswertung
Ciceri F, Bregni M, Peccatori J. Innovative platforms for haploidentical stem cell transplantation: the role of unmanipulated donor graft. <i>J Cancer</i> 2011; 2: 339-40.	Siehe Kurzauswertung
Ciurea SO, Mulanovich V, Jiang Y, Bassett R, Rondon G, McMannis J, de Lima M, Shpall EJ, Champlin RE. Lymphocyte Recovery Predicts Outcomes in Cord Blood and T Cell-Depleted Haploidentical Stem Cell Transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2011; 17 (8): 1169-75.	Siehe Kurzauswertung
Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, Bayraktar UD, Jiang Y, Bassett R, Wang SA, Konopleva M, Fernandez-Vina M, Montes N, Bosque D, Chen J, Rondon G, Alatrash G, Alousi A, Bashir Q, Korblyng M, Qazilbash M, Parmar S, Shpall E, Nieto Y, Hosing C, Kebriaei P, Khouri I, Popat U, de Lima M, Champlin RE. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. <i>Biology of Blood & Marrow Transplantation</i> 2012; 18 (12): 1835.	Siehe Bewertungsbogen
Craddock C, Nagra S, Peniket A, Brookes C, Buckley L, Nikolousis E, Duncan N, Tauro S, Yin J, Liakopoulou E, Kottaridis P, Snowden J, Milligan D, Cook G, Tholouli E, Littlewood T, Peggs K, Vyas P, Clark F, Cook M, Mackinnon S, Russell N. Factors predicting long-term survival after T-cell depleted reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. <i>Haematologica</i> 2010; 95 (6): 989.	Siehe Kurzauswertung
Di Ianni M, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Del Papa B, Perruccio K, Ruggeri L, Sportoletti P, Rosati E, Marconi P, Falini B, Reisner Y,	Siehe Kurzauswertung

Autor	Kommentar
Velardi A, Aversa F, Martelli MF. Immunoselection and clinical use of T regulatory cells in HLA-haploidentical stem cell transplantation. Best Practice and Research: Clinical Haematology 2011; 24 (3): 459-66.	
Dong L, Wu T, Gao Z-Y, Zhang M-J, Kann F, Spellman SR, Tan X-Y, Zhao Y-L, Wang J-B, Lu D-P, Miklos D, Petersdorf E, Fernandez-Vina M, Lee SJ. The Outcomes of Family Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Hematologic Malignancies Are Not Associated with Patient Age. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17 (8): 1205-13.	Siehe Bewertungsbogen
Eefting M, Halkes CJM, de Wreede LC, Van Pelt CM, Kersting S, Marijt EWA, von dem Borne PA, Willemze R, Veelken H, Falkenburg JHF. Myeloablative T cell-depleted alloSCT with early sequential prophylactic donor lymphocyte infusion is an efficient and safe post-remission treatment for adult ALL. Bone Marrow Transplant 2014; 49 (2): 287-91.	Siehe Kurzauswertung
Geyer MB, Ricci AM, Jacobson JS, Majzner R, Duffy D, van de Ven C, Ayello J, Bhatia M, Garvin JH, George D, Satwani P, Harrison L, Morris E, Semidei-Pomales M, Schwartz J, Alobeid B, Baxter-Lowe LA, Cairo MS. T cell depletion utilizing CD34+ stem cell selection and CD3+ addback from unrelated adult donors in paediatric allogeneic stem cell transplantation recipients. Br J Haematol 2012; 157 (2): 205-19.	Siehe Kurzauswertung
Goldberg JD, Linker A, Kuk D, Ratan R, Jurcic J, Barker JN, Castro-Malaspina H, Giralt S, Hsu K, Jakubowski AA, Jenq R, Koehne G, Papadopoulos EB, van den Brink MRM, Young JW, Boulad F, Kernan NA, O'Reilly RJ, Prockop SE, Yahalom J, Heller G, Perales M-A. T Cell-Depleted Stem Cell Transplantation for Adults with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Long-Term Survival for Patients in First Complete Remission with a Decreased Risk of Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19 (2): 208-13.	Siehe Kurzauswertung
Gonzalez-Llano O, Rodriguez-Romo LN, Mancias-Guerra MC, Tarin-Arzaga L, Jaime-Perez JC, Herrera-Garza JL, Cantu-Rodriguez OG, Gutierrez-Aguirre CH, Garcia-Sepulveda RD, Garcia-Marin AY, Villarreal-Martinez L, Salazar-Riojas MR, Gomez-Almaguer D. Feasibility of an outpatient HLA haploidentical stem cell transplantation program in children using a reduced-intensity conditioning regimen and CD3-CD19 depletion. Hematology 2014; 19 (1): 10-7.	Siehe Kurzauswertung
Lang P, Teltschik H-M, Feuchtinger T, Muller I, Pfeiffer M, Schumm M, Ebinger M, Schwarze CP, Gruhn B, Schrauder A, Albert MH, Greil J, Urban C, Handgretinger R. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. Br J Haematol 2014; 165 (5): 688-98.	Siehe Kurzauswertung
Munchel A, Kesserwan C, Symons HJ, Luznik L, Kasamon YL, Jones RJ, Fuchs EJ. Nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high dose, post-transplantation cyclophosphamide. Pediatr Rep 2011; 3 (Suppl 2): e15.	Siehe Bewertungsbogen
Palma J, Salas L, Carrion F, Sotomayor C, Catalan P, Paris C, Turner V, Jorquera H, Handgretinger R, Rivera GK. Haploidentical stem cell transplantation for children with high-risk leukemia. Pediatric Blood and Cancer 2012; 59 (5): 895-901.	Siehe Kurzauswertung
Peccatori J, Forcina A, Clerici D, Crocchiolo R, Vago L, Stanghellini MT, Noviello M, Messina C, Crotta A, Assanelli A, Markt S, Olek S, Mastaglio S, Giglio F, Crucitti L, Lorusso A, Guggiari E, Lunghi F, Carrabba M, Tassara M, Battaglia M, Ferraro A, Carbone MR,	Siehe Bewertungsbogen

Autor	Kommentar
<p>Oliveira G, Roncarolo MG, Rossini S, Bernardi M, Corti C, Marcatti M, Patriarca F, Zecca M, Locatelli F, Bordignon C, Fleischhauer K, Bondanza A, Bonini C, Ciceri F. Sirolimus-based Graft-versus-Host Disease prophylaxis promotes the in vivo expansion of regulatory T cells and permits peripheral blood stem cell transplantation from haploidentical donors. <i>Leukemia</i> 2014; (epub ahead of print).</p>	
<p>Perez-Martinez A, Gonzalez-Vicent M, Valentin J, Aleo E, Lassaletta A, Sevilla J, Vicario JL, Ramirez M, Diaz MA. Early Evaluation of immune reconstitution following allogeneic CD3/CD19 depleted grafts from alternative donors in childhood acute leukemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 2012; 47: 1419-1427.</p>	Siehe Kurzauswertung
<p>Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, van Lint MT, Geroldi S, Luchetti S, Ballerini F, Miglino M, Valardo R, Bacigalupo A. Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation and Posttransplantation Cyclophosphamide for Hematologic Malignancies after Myeloablative Conditioning. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2013; 19 (1): 117-22.</p>	Siehe Kurzauswertung
<p>Raiola AM, Dominietto A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatici A, Bregante S, van Lint MT, Valardo R, Ghiso A, Gobbi M, Carella AM, Signori A, Galaverna F, Bacigalupo A. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2014; (epub ahead of print).</p>	Siehe Bewertungsbogen
<p>Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, Noriega V, Potter V, Streetly M, Mclornan D, Kazmi M, Marsh J, Kwan J, Huang G, Getzendaner L, Lee S, Guthrie KA, Mufti GJ, O'Donnell P. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2014; 20 (6): 890-5.</p>	Siehe Bewertungsbogen
<p>Schuster FR, Meisel R, Fuhrer M, Reuther S, Hauer J, Tischer J, Feuchtinger T, Laws H-J, Kolb H-J, Borkhardt A. Anti-leukaemic activity of a novel haploidentical-transplantation approach employing unmanipulated bone marrow followed by CD6-depleted peripheral blood stem cells in children with refractory/relapsed acute leukaemia. <i>Br J Haematol</i> 2013; 162 (6): 802-7.</p>	Siehe Kurzauswertung
<p>Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, Morris LE, Bashey A. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. <i>Biology of Blood & Marrow Transplantation</i> 2012; 18 (12): 1859.</p>	Siehe Kurzauswertung
<p>Veys P, Wynn RF, Ahn KW, Samarasinghe S, He W, Bonney D, Craddock J, Cornish J, Davies SM, Dvorak CC, Duerst RE, Gross TG, Kapoor N, Kitko C, Krance RA, Leung W, Lewis VA, Steward C, Wagner JE, Carpenter PA, Eapen M. Impact of immune modulation with in vivo T-cell depletion and myeloablative total body irradiation conditioning on outcomes after unrelated donor transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> 2012; 119 (25): 6155-61.</p>	Siehe Kurzauswertung
<p>Wang Y, Liu D-H, Xu L-P, Liu K-Y, Chen H, Chen Y-H, Han W, Zhang X-H, Huang X-J. Haploidentical/Mismatched Hematopoietic Stem Cell Transplantation without In Vitro T Cell Depletion for T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2012; 18 (5):</p>	Siehe Kurzauswertung

Autor	Kommentar
716-21.	
Wang Y, Liu D-H, Liu K-Y, Xu L-P, Zhang X-H, Han W, Chen H, Chen Y-H, Wang F-R, Wang J-Z, Sun Y-Q, Huang X-J. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: Nine years of experience at a single center. <i>Cancer</i> 2013; 119 (5): 978-85.	Siehe Bewertungsbogen
Wang Y, Fu H-X, Liu D-H, Xu L-P, Zhang X-H, Chang Y-J, Chen Y-H, Wang F-R, Sun Y-Q, Tang F-F, Liu K-Y, Huang X-J. Influence of two different doses of antithymocyte globulin in patients with standard-risk disease following haploidentical transplantation: A randomized trial. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2014; 49 (3): 426-33.	Siehe Kurzauswertung
Weisdorf D, Cooley S, Devine S, Fehniger TA, DiPersio J, Anasetti C, Waller EK, Porter D, Farag S, Drobyski W, Defor T, Haagenson M, Curtsinger J, Miller J. T Cell-Depleted Partial Matched Unrelated Donor Transplant for Advanced Myeloid Malignancy: KIR Ligand Mismatch and Outcome. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2012; 18 (6): 937-43.	Siehe Kurzauswertung
Wolschke C, Zabelina T, Ayuk F, Alchalby H, Berger J, Klyuchnikov E, Pein UM, Schumacher S, Amtsfeld G, Adjalle R, Wortmann F, Lellek H, Randenborgh A, Zander A, Kroger N. Effective prevention of GVHD using in vivo T-cell depletion with anti-lymphocyte globulin in HLA-identical or -mismatched sibling peripheral blood stem cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2014; 49 (1): 126-30.	Siehe Bewertungsbogen
Yang K, Si Y, Chen H, He X, Lou J, Bai X, Du J, Guo Z, Chen P. Comparative study of the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from human leukocyte antigen-haploidentical related and unrelated donors in the treatment of Leukemia. <i>Acta Haematol</i> 2013; 131 (1): 37-44.	Siehe Kurzauswertung

Insgesamt 11 Arbeiten wurden anhand eines Bewertungsbogens ausgewertet (siehe unten, a.). 27 Arbeiten wurden einer Kurzauswertung unterzogen (siehe unten, b.). Unter c. sind die übrigen 30 Arbeiten wiedergegeben, die auf Basis des Volltextes als thematisch nicht relevant oder als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft wurden.

a) Auswertung anhand eines Bewertungsbogens

1	Quelle	Baron F, Labopin M, Blaise D, Lopez-Corral L, Vigouroux S, Craddock C, Attal M, Jindra P, Goker H, Socie G, Chevallier P, Browne P, Sandstedt A, Duarte RF, Nagler A, Mohty M. Impact of in vivo T-cell depletion on outcome of AML patients in first CR given peripheral blood stem cells and reduced-intensity conditioning allo-SCT from a HLA-identical sibling donor: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2014; 49 (3): 389-96. Peer Review
1a	Hersteller	Registerstudie; mehr als 500 europäische Transplantationszentren liefern Daten an das Register
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Registerstudie)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Interessenskonflikte: Fresenius, Genzyme, Sanofi als Teilspensoren angegeben
5	Indikation	AML
6	Fragestellung Zielsetzung	Stellenwert von verschiedenen medikamentösen GvHD-Prophylaxe Formen in Kombination mit RIC
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (19-76 Jahre) • AML in 1. CR • HLA-idente Geschwisterspender • nicht-myeloablative Konditionierung • rein medikamentöse TZD (keine In-vitro-TZD) • Tx in den Jahren 2000-2011
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Registerstudie, keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	N= 1250 1. Kontrollgruppe ohne TZD n= 554 2. ATG-Gruppe n=444 3. Alemtuzumab-Gruppe n=252
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Detaillierte Auflistung der Patienten und Transplantationscharakteristika für alle Gruppen; detaillierte Angaben zur posttransplantations-GvHD-Prophylaxe, Gruppen in ihrer Zusammensetzung vergleichbar

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		Table 1. Patients and transplant characteristics				
		Control (n = 554)	ATG (n = 444)	Alemtuzumab (n = 252)	Global P-value ^a	
		Median patient age, y (range)	56 (19-76)	56 (19-74)	54 (23-70)	0.21
		Median year of SCT, y (range)	2007 (00-11)	2008 (00-11)	2008 (00-11)	0.01
		Recipient gender, % M	56	53	47	0.05
		Donor gender, % M	54	56	56	0.81
		Female donor/male recipient, % pts	23.4	21.9	19.5	0.48
		Median WBC at diagn × 10 ⁷ /L (range)	12.9 (0.1-700)	9.3 (0.2-879)	13 (0.1-274)	0.08
		Median time from diagn to SCT, d (range)	154 (54-874)	166 (63-762)	158 (70-425)	0.05
		Patient CMV seropositivity, n (%)	194 (72)	122 (66)	64 (60)	0.05
		Donor CMV seropositivity, n (%)	186 (69)	112 (61)	60 (55)	0.02
		Cytogenetics n (%)				
		Good risk ^b	14 (2.5)	15 (3.4)	5 (2.0)	
		Intermediate risk ^c	219 (39.5)	193 (43.5)	110 (43.7)	
		High risk or FLT3-ITD positive ^d	95 (17.1)	103 (23.2)	44 (17.5)	0.04
		Not reported	226 (40.8)	133 (30.0)	93 (36.9)	
		Conditioning (RIC), n (%) ^e				<0.0001
		Melphalan-based RIC	134 (24)	25 (6)	209 (83)	
		Fludarabine-melphalan	133 (24)	25 (6)	207 (82)	
		Other melphalan-based	1 (0.2)	0	2 (1)	
		BU-based RIC	285 (51)	389 (88)	40 (16)	
		Fludarabine-BU	272 (49)	379 (85)	39 (15)	
		Other BU based	13 (2)	10 (2)	1 (0.5)	
		Other chemotherapy-based RIC	135 (24)	30 (7)	3 (1)	
		In vivo T-cell depletion, n (%)				
		None	554 (100)	0	0	
		ATG < 6 mg/kg	0	202	0	
		ATG ≥ 6 mg/kg	0	144	0	
		ATG dose unknown	0	98	0	
		Alemtuzumab < 80 mg	0	0	124	
		Alemtuzumab ≥ 80 mg	0	0	33	
		Alemtuzumab dose unknown	0	0	95	
		Postgrafting immunosuppression, n (%)				<0.0001
		Tacro or CSP + Mtx	383 (70)	90 (21)	30 (12)	
		Tacro or CSP + MMF	110 (20)	123 (29)	20 (8)	
		Tacro or CSP alone	54 (10)	217 (50)	199 (80)	
		Unknown	7	14	3	
		Center activity, n (%)				<0.0001
		Higher (>10 patients in current survey)	250 (45.1)	252 (56.8)	141 (56.0)	
		Lower (≤10 patients in current survey)	304 (54.9)	192 (43.2)	111 (44.0)	

Abbreviations: ATG = antithymocyte globulin; diagn = diagnosis; F = female; FLT3-ITD = Fms-like tyrosine kinase 3-internal-tandem duplication; M = male; MMF = mycophenolate mofetil; Pts = patients; RIC = reduced-intensity conditioning; tacro = tacrolimus; Y = year. ^aCalculated with the χ^2 or the Kruskal-Wallis test. ^bDefined as (t(8;21), t(15;17), inv or del (16), or acute promyelocytic leukemia, these abnormalities only or combined with others. ^cDefined as all cytogenetics not belonging to the good or high risk (including trisomias). ^dDefined as 11q23 abnormalities, complex karyotype and abnormalities of chromosomes 5 and 7. ^eDefined as use of fludarabine associated with BU < 6 mg/kg or other nonmyeloablative drugs.

Intervention		
11	Prüfintervention	<ul style="list-style-type: none"> In-vivo TZD mit ATG In-vivo TZD mit Alemtuzumab
12	Vergleichsintervention	Keine TZD
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	
14	Studiendesign	Registerstudie, die zwei verschiedene Formen der medikamentösen In vivo-TZD bei HLA-identer Geschwisterspende untersucht
15	Zahl der Zentren	Keine genauen Angaben (Register erhält Daten von über 500 Zentren)
16	Randomisierung	Entfällt.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Bis 5 Jahre nach Transplantation
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Relapse, Nonrelapse-Mortality, Leukemia-free-survival, Overall Survival, GvHD
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	
22	Ergebnisse	<p>Inzidenz von Grad II-IV acute GVHD (bis 100 Tage nach Tx) 21.4, 17.6 und 10.2% in der Kontrolle, ATG und Alemtuzumab</p> <p>Inzidenz von Grad III-IV acute GVHD (bis 100 Tage nach Tx)</p>

		<p>9.6, 8.8 und 1.6% in der Kontrolle, ATG und Alemtuzumab</p> <p>Statistisch signifikant war jeweils nur der Effekt von Alemtuzumab im Vergleich zur Kontrolle oder zu ATG.</p> <p>In der multivariaten Analyse war nur Alemtuzumab assoziiert mit einem niedrigeren Risiko an akuter GVHD ($p < 0.001$).</p> <hr/> <p><u>3-Jahres-kumulative Inzidenz von Grad II-IV chronic GVHD</u> 57, 39 und 37 in der Kontrolle, ATG und Alemtuzumab</p> <p>Statistisch signifikant war jeweils der Effekt von ATG im Vergleich zur Kontrolle und von Alemtuzumab im Vergleich zur Kontrolle.</p> <p><u>3-Jahres-kumulative Inzidenz von Grad II-IV extensive chronic GVHD</u> 38, 19 und 10 in der Kontrolle, ATG und Alemtuzumab</p> <p>Statistisch signifikant war jeweils der Effekt von ATG im Vergleich zur Kontrolle, der Effekt von Alemtuzumab im Vergleich zur Kontrolle und der Effekt von Alemtuzumab im Vergleich zu ATG.</p> <p>In der multivariaten Analyse waren sowohl ATG als auch Alemtuzumab assoziiert mit einem niedrigeren Risiko an chronischer und extensive chronischer GVHD ($p < 0.001$).</p> <hr/> <p>Die Analyse von Relapse, nonrelapse mortality, Leukemia-free survival and Overall Survival ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Im Rahmen der untersuchten Endpunkte berücksichtigt
24	Fazit der Autoren	<p>„In summary, these data suggest that in vivo T-cell depletion with < 6 mg/kg ATG can be safely used in the conditioning of AML patients in CR1 given PBSC after BU-based RIC and that in vivo T-cell depletion with alemtuzumab did not alter OS/PFS in AML patients in CR1 given PBSC after melphalan-based RIC, at least when pre-emptive DLI were given in selected patients. Randomized prospective studies are needed to confirm these important data.“</p> <p>“...whereas there was a suggestion for higher relapse risk in patients given > 6mg/KG ATG.”</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Registeranalyse mit hoher Fallzahl zu Frage „Impact of in vivo T-cell depletion in the general population“. Demzufolge weist Alemtuzumab bezüglich des Risikos von akuter GVHD Vorteile –auch gegenüber von ATG- auf. Das Risiko von chronischer und extensiv chronischer GVHD wird sowohl von ATG als auch von Alemtuzumab gegenüber der Kontrolle minimiert.</p> <p>Einen Einfluss von In-vivo-TZD auf Relapse, Nonrelapse-Mortalität, Leukämie-freies-Überleben und Gesamtüberleben sehen die Autoren nicht.</p> <p>Es fehlt ein Vergleich mit In-vitro TZD, so dass die Publikation im Hinblick auf diese Fragestellung für die Beratungen der AG SZT nicht von Bedeutung ist.</p>

1	Quelle	Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, Morris LE, Solomon SR. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. J Clin Oncol 2013; 31 (10): 1310. Peer Review
1a	Hersteller	Transplantationszentrum Atlanta, USA
2	Studientyp	Kohorten-Studie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studie
4	Bezugsrahmen	„No interest of conflict“ angegeben
5	Indikation	Hämatologische Neoplasien (u. a. akute Leukämien)
6	Fragestellung Zielsetzung	Stellenwert einer unmanipulierten haploidenten Spende unter Anwendung von Cyclophosphamid bei fehlendem passendem Spender
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	unmanipuliertes Transplantat, Patienten mit haploidentischen Spendern erhielten Cyclophosphamid in der Konditionierung und nach Tx und zusätzlich Tacrolimus und MMF als GvHD-Propylaxe,
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung, da retrospektive Studie
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	N= 271 hämatologische Neoplasien, davon 41 mit ALL und 91 mit AML HLA-haploidente Spende n= 53 HLA-idente Geschwisterspende (MRD) n=117 HLA-idente/matched Fremdspende (MUD) n=101
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Patientencharakteristika der Gruppen detailliert aufgelistet (siehe Table 1, unten); Vergleichbarkeit statistisch verifiziert mit Kruskal-Wallis- und x2-Tests

		Table 1. Patient Demographics and Clinical Characteristics						
		MRD (n = 117)		MUD (n = 101)		Haploidentical (n = 53)		P
Characteristic		No.	%	No.	%	No.	%	
Median age, years		50		51		46		
Sex								.286
Male		75	64	55	54	29	55	
Female		42	36	46	46	24	45	
KPS								.319
< 90		32	27	35	35	20	38	
≥ 90		85	73	66	65	33	62	
Prior autotransplantation								.647
Yes		19	16	12	12	9	17	
No		98	84	89	88	44	83	
HCTCI score								.807
0 or 1		44	64	69	68	30	68	
≥ 2		25	36	32	32	14	32	
CIBMTR risk								.593
Low		37	32	27	27	18	34	
Intermediate		16	13	21	21	10	19	
High		64	55	53	52	25	47	
Diagnosis								.253
ALL		12	10	19	19	10	19	
AML		37	32	37	36	17	32	
NHL		25	21	14	14	5	9	
HL		7	6	4	4	6	11	
CLL		3	2.5	5	5	7	13	
CML/MPS		11	9.5	11	11	4	7.5	
MDS		11	9.5	7	7	4	7.5	
MM		9	7.5	4	4	0	0	
Other		2	1.5	0	0	0	0	
Regimen type								< .001
Myeloablative		70	60	47	46	18	34	
RICT/NST		47	40	54	54	35	66	
Cell source								< .001
PBSC		108	92	95	94	21	40	
BM		7	6	6	6	32	60	
PB + BM		2	2	0	0	0	0	

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; BM, bone marrow; CIBMTR, Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; HCTCI, Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index; HL, Hodgkin lymphoma; KPS, Karnofsky performance score; MDS, myelodysplastic syndrome; MM, multiple myeloma; MPS, myeloproliferative syndrome; MRD, matched related donor; MUD, matched unrelated donor; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NST, nonmyeloablative stem-cell transplantation; PB, peripheral blood; PBSC, peripheral blood stem cell; RICT, reduced-intensity conditioning transplantation.

Intervention

11

Prüfintervention

HLA-haploidente Spende mit nicht manipuliertem Knochenmark nach nicht-myeloablativer Konditionierung (n=35) mit Fludarabin 150 mg/qm, TBI 2 Gy und Cyclophosphamid 14,5 mg/kg Tag -6 und -5 und 50 mg/kg Tag 3 und 4. oder nach myeloablativer Konditionierung (n=18) mit Fludarabin 150 mg/qm, Busulfan 440 – 520 mg/qm iv und und Cyclophosphamid 14,5 mg/kg Tag -6 und -5 und 50 mg/kg Tag 3 und 4. Als GvHD-Prophylaxe erhielten alle Patienten zusätzlich Tacrolimus und MMF.

12	Vergleichsinterventionen	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-idente Geschwisterspende (MRD) • HLA-idente/matched Fremdspende (MUD) <p>Es handelt sich um eine Vielzahl von myeloablativen und dosisreduzierten Konditionierungsprotokollen (teilweise mit Cyclophosphamid), teilweise mit ATG oder Alemtuzumab. Genauere Angaben, auch zur Art der GvHD-Prophylaxe fehlen. Alle Patienten erhielten unmanipulierte Transplantate, zu über 90% PBSCT.</p> <div data-bbox="596 551 1281 1126" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Table A1. RICT and NST Preparative Regimens Used for Patients Undergoing MRD or MUD Transplantation</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Regimen</th> <th style="text-align: center;">No. of Patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">MRD</td> </tr> <tr> <td>Flu 150 mg/m², Bu IV 260 mg/m², Cy 1.5 g/m², rATG 4.5 mg/kg</td> <td style="text-align: center;">23</td> </tr> <tr> <td>Flu 120 mg/m², Mel 140 mg/m²</td> <td style="text-align: center;">12</td> </tr> <tr> <td>Mel 140 mg/m², TBI 8 Gy</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> <tr> <td colspan="2">MUD</td> </tr> <tr> <td>Flu 160 mg/m², Bu 16 mg/kg PO or 520 mg/m² IV, Alemtu 33 mg</td> <td style="text-align: center;">21</td> </tr> <tr> <td>Flu 90 mg/m², Cy 2.25 g/2, Alemtu 33 mg ± rituximab</td> <td style="text-align: center;">12</td> </tr> <tr> <td>Flu 150 mg/m², Mel 140 mg/m²,</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td>Flu 120 mg/m², Mel 140 mg/m², rATG 6 mg/kg</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td style="text-align: center;">11</td> </tr> </tbody> </table> </div>	Regimen	No. of Patients	MRD		Flu 150 mg/m ² , Bu IV 260 mg/m ² , Cy 1.5 g/m ² , rATG 4.5 mg/kg	23	Flu 120 mg/m ² , Mel 140 mg/m ²	12	Mel 140 mg/m ² , TBI 8 Gy	3	Other	9	MUD		Flu 160 mg/m ² , Bu 16 mg/kg PO or 520 mg/m ² IV, Alemtu 33 mg	21	Flu 90 mg/m ² , Cy 2.25 g/2, Alemtu 33 mg ± rituximab	12	Flu 150 mg/m ² , Mel 140 mg/m ² ,	3	Flu 120 mg/m ² , Mel 140 mg/m ² , rATG 6 mg/kg	8	Other	11
Regimen	No. of Patients																									
MRD																										
Flu 150 mg/m ² , Bu IV 260 mg/m ² , Cy 1.5 g/m ² , rATG 4.5 mg/kg	23																									
Flu 120 mg/m ² , Mel 140 mg/m ²	12																									
Mel 140 mg/m ² , TBI 8 Gy	3																									
Other	9																									
MUD																										
Flu 160 mg/m ² , Bu 16 mg/kg PO or 520 mg/m ² IV, Alemtu 33 mg	21																									
Flu 90 mg/m ² , Cy 2.25 g/2, Alemtu 33 mg ± rituximab	12																									
Flu 150 mg/m ² , Mel 140 mg/m ² ,	3																									
Flu 120 mg/m ² , Mel 140 mg/m ² , rATG 6 mg/kg	8																									
Other	11																									
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen																									
14	Studiendesign	3 Vergleichsarme																								
15	Zahl der Zentren	Single-Center-Studie																								
16	Randomisierung	Entfällt.																								
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.																								
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung																								
19	Beobachtungsdauer	bis 5 Jahre																								
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, (siehe Fig. 3 unten) Relapse, Non-Relapse-Mortalität, akute GVHD, chronische GVHD, Transplantatversagen																								
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien																									
22	Ergebnisse	<u>Kumulative Inzidenz von Grad II-IV akute GVHD (6-Monate)</u> 27%, 39%, 30 % (MRD, MUD, haploident) <hr/> <u>Kumulative Inzidenz von Grad III-IV akute GVHD (6-Monate)</u>																								

		<p>8%, 11%, 11 % (MRD, MUD, haploident)</p> <p><u>Kumulative Inzidenz von extensiver chronischer GVHD (24 Monate)</u></p> <p>54%, 54%, 38% (MRD, MUD, haploident) , statistisch signifikant p <0.05 haploident versus MRD und versus MUD (siehe Abbildung)</p> <p>Inzidenz von extensiver chronischer GvHD nach 24 Monaten</p> <p><u>Non-Relapse-Mortalität (12 Monate), Non-Relapse-Mortalität (24 Monate), Relapse (24 Monate), Gesamtüberleben (24 Monate), krankheitsfreies Überleben (24 Monate)</u></p> <p>statistisch nicht signifikante Unterschiede</p> <p><small>Fig 3. Adjusted estimated probabilities of (A) overall and (B) disease-free survival by donor type. Haplo, haploidentical donor; MRD, matched related donor; MUD, matched unrelated donor.</small></p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Im Rahmen der Endpunkte erfasst.
24	Fazit der Autoren	„Haploidentical transplantation performed using T-cell-replete grafts and post-transplantation cyclophosphamide achieves outcomes equivalent to those of contemporaneous transplantation performed using MRDs and MUDs. Such transplantation represents a valid alternative for patients who lack a conventional donor.“
25	Abschließende Bewertung	Die Schlussfolgerungen der Autoren sind nachvollziehbar. Die vorliegenden Daten einer retrospektiven Analyse weisen darauf hin, dass bei fehlendem passenden Spender, auf eine haploidente Spende zurückgegriffen werden kann. Die erzielten Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte waren mit denen bei HLA-ident/matched-Transplantationen mit verwandten und nicht

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		<p>verwandten Spendern vergleichbar. Anstelle einer In-vitro TZD wurde in dieser Studie bei Patienten mit haploidentischen Spendern Cyclophosphamid nach Transplantation eingesetzt.</p> <p>Unklar bleibt leider, in welcher Form das Cyclophosphamid bei den nicht-haploidentischen Spenden eingesetzt worden ist. Aufgeführt ist nur, dass 35 Patienten der MRD und MUD-Gruppen Cyclophosphamid erhalten haben. Angaben zur weiteren GvHD-Prophylaxe fehlen.</p> <p>Relevante Analyse zum Stellenwert einer allogenen SZT mit HLA-haploidenten Spende im Vergleich zu Standardprotokollen mit HLA-identischen verwandten und nicht verwandten Spendern. Aufgrund der fehlenden entitätendifferenzierten Auswertung, der dargestellten Unklarheiten und des retrospektiven Designs hat die vorliegende Arbeit aber nur eine eingeschränkte Aussagekraft für die Beratungen der AG.</p>
--	--	---

1	Quelle	<p>Bayraktar UD, de Lima M, Saliba RM, Maloy M, Castro-Malaspina HR, Chen J, Rondon G, Chiattonne A, Jakubowski AA, Boulad F, Kernan NA, O'Reilly RJ, Champlin RE, Giralt S, Andersson BS, Papadopoulos EB. Ex vivo T cell-depleted versus unmodified allografts in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2013; 19 (6): 898-903.</p> <p>Peer review</p>
1a	Hersteller	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA und M.D. Anderson Cancer Center, New Yorck, USA
2	Studientyp	Kohorten-Studie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	„kein Interessenkonflikt“ angegeben
5	Indikation	AML in 1.CR
6	Fragestellung Zielsetzung	Stellenwert einer In-vitro TZD (CD34+Selektion)
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	AML in 1. CR, > 18 Jahre, SZT zwischen 2001 und 2010
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Kein Fallzahlplanung, retrospektiv
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	N= 115 In-vitro TZD N= 181 unmanipuliert
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Patientencharakteristika dargestellt, die Autoren weisen darauf hin, dass in der Gruppe mit In-vitro TZD die Patienten signifikant älter sind, seltener eine de-novo-AML haben und häufiger mismatch-Spender und außerdem häufiger peripheres Blut als Spende bekommen haben (siehe Table 1).

		Table 1 Comparison of Demographic and Clinical Characteristics of Patients Who Underwent Transplantation with T Cell–Depleted (TCD) or Unmodified Grafts																																																																																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristics</th> <th>TCD N = 115, n (%)</th> <th>Unmodified N = 181, n (%)</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, yr*</td> <td>52 (19-71)</td> <td>48 (18-63)</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>>50</td> <td>66 (57)</td> <td>76 (42)</td> <td>.010</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>58 (50)</td> <td>90 (50)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Time CR1 to transplantation, d*</td> <td>83 (12-304)</td> <td>97 (8-455)</td> <td>.040</td> </tr> <tr> <td>Etiology</td> <td></td> <td></td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td> de novo</td> <td>60 (52)</td> <td>144 (80)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Secondary</td> <td>38 (33)</td> <td>24 (13)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Therapy-related</td> <td>17 (15)</td> <td>13 (7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cytogenetic risk status</td> <td></td> <td></td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td> Good</td> <td>1 (1)</td> <td>2 (1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Intermediate</td> <td>72 (63)</td> <td>103 (57)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Poor</td> <td>42 (37)</td> <td>76 (42)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Donor type</td> <td></td> <td></td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td> Matched related</td> <td>56 (49)</td> <td>103 (57)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Matched unrelated</td> <td>32 (28)</td> <td>64 (35)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mismatch</td> <td>27 (23)</td> <td>14 (8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Donor/recipient gender</td> <td></td> <td></td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td> Match</td> <td>54 (47)</td> <td>89 (49)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mismatch</td> <td>61 (53)</td> <td>92 (51)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stem cell source</td> <td></td> <td></td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td> Bone marrow</td> <td>8 (7)</td> <td>57 (32)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Peripheral blood</td> <td>107 (93)</td> <td>124 (68)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Characteristics	TCD N = 115, n (%)	Unmodified N = 181, n (%)	P Value	Age, yr*	52 (19-71)	48 (18-63)	<.001	>50	66 (57)	76 (42)	.010	Female	58 (50)	90 (50)	NS	Time CR1 to transplantation, d*	83 (12-304)	97 (8-455)	.040	Etiology			<.001	de novo	60 (52)	144 (80)		Secondary	38 (33)	24 (13)		Therapy-related	17 (15)	13 (7)		Cytogenetic risk status			NS	Good	1 (1)	2 (1)		Intermediate	72 (63)	103 (57)		Poor	42 (37)	76 (42)		Donor type			<.001	Matched related	56 (49)	103 (57)		Matched unrelated	32 (28)	64 (35)		Mismatch	27 (23)	14 (8)		Donor/recipient gender			NS	Match	54 (47)	89 (49)		Mismatch	61 (53)	92 (51)		Stem cell source			<.001	Bone marrow	8 (7)	57 (32)		Peripheral blood	107 (93)	124 (68)	
Characteristics	TCD N = 115, n (%)	Unmodified N = 181, n (%)	P Value																																																																																											
Age, yr*	52 (19-71)	48 (18-63)	<.001																																																																																											
>50	66 (57)	76 (42)	.010																																																																																											
Female	58 (50)	90 (50)	NS																																																																																											
Time CR1 to transplantation, d*	83 (12-304)	97 (8-455)	.040																																																																																											
Etiology			<.001																																																																																											
de novo	60 (52)	144 (80)																																																																																												
Secondary	38 (33)	24 (13)																																																																																												
Therapy-related	17 (15)	13 (7)																																																																																												
Cytogenetic risk status			NS																																																																																											
Good	1 (1)	2 (1)																																																																																												
Intermediate	72 (63)	103 (57)																																																																																												
Poor	42 (37)	76 (42)																																																																																												
Donor type			<.001																																																																																											
Matched related	56 (49)	103 (57)																																																																																												
Matched unrelated	32 (28)	64 (35)																																																																																												
Mismatch	27 (23)	14 (8)																																																																																												
Donor/recipient gender			NS																																																																																											
Match	54 (47)	89 (49)																																																																																												
Mismatch	61 (53)	92 (51)																																																																																												
Stem cell source			<.001																																																																																											
Bone marrow	8 (7)	57 (32)																																																																																												
Peripheral blood	107 (93)	124 (68)																																																																																												
		CR1 indicates first complete remission; NS, not significant. * Data presented as median (range).																																																																																												
Intervention																																																																																														
11	Prüfintervention	Allogene SZT mit PBSC in 93% von verwandten und nicht verwandten Spendern (siehe Table 1). Bei PBSC In-vitro-TZD mittels CD34+-Selektion (Isolex von Baxter n=85 oder CliniMACS von Milteny n=22), bei BM TZD mit Schafs-Erythrozyten-Rosetten nach Konditionierung mit (1) hyperfraktionierter TBI 13,75 Gy, Thiotepa 10 mg/kg und Fludarabin 125 mg/qm oder (2) gleiches Protokoll aber statt Fludarabin Cyclophosphamid 120 mg/kg oder (3) Busulfan 8 – 9,6 mg/kg i.v., Melphalan 140 mg/qm und Fludarabin 125 mg/qm. Patienten mit nicht HLA-identer-Geschwisterspende erhielten ATG., keine GvHD-Prophylaxe post-Tx																																																																																												
12	Vergleichsintervention	Unmanipulierte Transplantate zu 68% PBSC von verwandten und nicht verwandten Spendern (siehe Table 1)., nach Konditionierung mit Fludarabin 160 mg/qm und Busulfan 520 mg/qm. ATG bei nicht-verwandter bzw. HLA-mismatch-Spende, GVHD-Prophylaxe mit Tacrolimus und Kurzkurs-MTX nach Transplantation, bei einigen Patienten zusätzlich Pentostatin																																																																																												
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen																																																																																													
14	Studiendesign	retrospektiver Vergleich zwischen TZD und unmanipulierten Transplantaten für die Endpunkte OS, RFS, NRM, u. a. und Multivarianzanalyse im Hinblick auf die genannten Endpunkte für die Prognosefaktoren Art des Transplantats, Alter, Geschlechtsdifferenzen Patient / Spender, u. a.																																																																																												

15	Zahl der Zentren	Zwei Zentren In-vitro TZD im Memorial Sloan-Kattering Cancer Center und ohne In-vitro TZD M. D. Anderson Cancer Center																																																																								
16	Randomisierung	Entfällt.																																																																								
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.																																																																								
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung																																																																								
19	Beobachtungsdauer	Bis 3 Jahre																																																																								
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Relapse-freies Überleben, Gesamtüberleben, Relapse, Nonrelase-Mortalität, akute GvHD Grad II-IV, crhonische GvHD																																																																								
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien																																																																									
22	Ergebnisse	<p>Table 2 Comparison of Outcomes in the T Cell–Depleted (TCD) and Unmodified Graft Groups Based on Univariate Analysis Using Cox’s Proportional Hazards Regression</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>TCD (95% CI)</th> <th>Unmodified (95% CI)</th> <th>PValue</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Relapse-free survival</td> </tr> <tr> <td>1 yr</td> <td>62% (51-70)</td> <td>65% (57-72)</td> <td>.6</td> </tr> <tr> <td>3 yr</td> <td>58% (47-67)</td> <td>60% (51-67)</td> <td>.7</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Overall survival</td> </tr> <tr> <td>1 yr</td> <td>68% (58-76)</td> <td>74% (66-80)</td> <td>.3</td> </tr> <tr> <td>3 yr</td> <td>57% (47-67)</td> <td>66% (58-74)</td> <td>.2</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Relapse incidence</td> </tr> <tr> <td>1 yr</td> <td>17% (11-26)</td> <td>21% (15-28)</td> <td>.4</td> </tr> <tr> <td>3 yr</td> <td>18% (12-27)</td> <td>25% (19-33)</td> <td>.3</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Nonrelapse mortality</td> </tr> <tr> <td>100 d</td> <td>8% (4-15)</td> <td>3% (1-7)</td> <td>.07</td> </tr> <tr> <td>1 yr</td> <td>18% (12-27)</td> <td>13% (9-19)</td> <td>.2</td> </tr> <tr> <td>3 yr</td> <td>24% (17-34)</td> <td>16% (11-23)</td> <td>.1</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Acute GVHD (grade 2-4)</td> </tr> <tr> <td>100 d</td> <td>5% (2-11)</td> <td>18% (13-24)</td> <td>.005</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Chronic GVHD</td> </tr> <tr> <td>3 yr</td> <td>13% (8-22)</td> <td>53% (46-62)</td> <td><.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>GVHD indicates graft-versus-host disease.</p>	Outcome	TCD (95% CI)	Unmodified (95% CI)	PValue	Relapse-free survival				1 yr	62% (51-70)	65% (57-72)	.6	3 yr	58% (47-67)	60% (51-67)	.7	Overall survival				1 yr	68% (58-76)	74% (66-80)	.3	3 yr	57% (47-67)	66% (58-74)	.2	Relapse incidence				1 yr	17% (11-26)	21% (15-28)	.4	3 yr	18% (12-27)	25% (19-33)	.3	Nonrelapse mortality				100 d	8% (4-15)	3% (1-7)	.07	1 yr	18% (12-27)	13% (9-19)	.2	3 yr	24% (17-34)	16% (11-23)	.1	Acute GVHD (grade 2-4)				100 d	5% (2-11)	18% (13-24)	.005	Chronic GVHD				3 yr	13% (8-22)	53% (46-62)	<.001
Outcome	TCD (95% CI)	Unmodified (95% CI)	PValue																																																																							
Relapse-free survival																																																																										
1 yr	62% (51-70)	65% (57-72)	.6																																																																							
3 yr	58% (47-67)	60% (51-67)	.7																																																																							
Overall survival																																																																										
1 yr	68% (58-76)	74% (66-80)	.3																																																																							
3 yr	57% (47-67)	66% (58-74)	.2																																																																							
Relapse incidence																																																																										
1 yr	17% (11-26)	21% (15-28)	.4																																																																							
3 yr	18% (12-27)	25% (19-33)	.3																																																																							
Nonrelapse mortality																																																																										
100 d	8% (4-15)	3% (1-7)	.07																																																																							
1 yr	18% (12-27)	13% (9-19)	.2																																																																							
3 yr	24% (17-34)	16% (11-23)	.1																																																																							
Acute GVHD (grade 2-4)																																																																										
100 d	5% (2-11)	18% (13-24)	.005																																																																							
Chronic GVHD																																																																										
3 yr	13% (8-22)	53% (46-62)	<.001																																																																							

		<p>Table 3 Predictors of Overall Survival (OS) and Relapse-free Survival (RFS) Evaluated by Univariate Analyses</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Value</th> <th>RFS, HR at 3 years (95% CI)</th> <th>OS, HR at 3 years (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, yr</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤50</td> <td>Reference</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>50</td> <td>1.0 (.7-1.4)</td> <td>1.1 (.8-1.7)</td> </tr> <tr> <td>Gender</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>Reference</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>1.1 (.7-1.7)</td> <td>1.1 (.7-1.5)</td> </tr> <tr> <td>Etiology</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>de novo</td> <td>Reference</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Secondary</td> <td>1.4 (.9-2.2)</td> <td>1.7 (1.1-2.8)*</td> </tr> <tr> <td>Therapy-related</td> <td>.9 (.4-1.7)</td> <td>.9 (.4-2.0)</td> </tr> <tr> <td>Cytogenetic risk</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Good/intermediate</td> <td>Reference</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Poor</td> <td>1.1 (.7-1.6)</td> <td>.9 (.6-1.4)</td> </tr> <tr> <td>Donor type</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Matched related</td> <td>Reference</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Matched unrelated</td> <td>1.1 (.8-1.7)</td> <td>1.2 (.8-1.9)</td> </tr> <tr> <td>Mismatch</td> <td>1.0 (.5-1.7)</td> <td>1.2 (.7-2.2)</td> </tr> <tr> <td>Stem cell source</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bone marrow</td> <td>Reference</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peripheral blood</td> <td>1.4 (.8-2.5)</td> <td>1.6 (.9-2.9)</td> </tr> <tr> <td>Graft type</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T cell–depleted</td> <td>Reference</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unmodified</td> <td>.9 (.6-1.4)</td> <td>.7 (.5-1.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* P = .02.</p>	Value	RFS, HR at 3 years (95% CI)	OS, HR at 3 years (95% CI)	Age, yr			≤50	Reference		>50	1.0 (.7-1.4)	1.1 (.8-1.7)	Gender			Male	Reference		Female	1.1 (.7-1.7)	1.1 (.7-1.5)	Etiology			de novo	Reference		Secondary	1.4 (.9-2.2)	1.7 (1.1-2.8)*	Therapy-related	.9 (.4-1.7)	.9 (.4-2.0)	Cytogenetic risk			Good/intermediate	Reference		Poor	1.1 (.7-1.6)	.9 (.6-1.4)	Donor type			Matched related	Reference		Matched unrelated	1.1 (.8-1.7)	1.2 (.8-1.9)	Mismatch	1.0 (.5-1.7)	1.2 (.7-2.2)	Stem cell source			Bone marrow	Reference		Peripheral blood	1.4 (.8-2.5)	1.6 (.9-2.9)	Graft type			T cell–depleted	Reference		Unmodified	.9 (.6-1.4)	.7 (.5-1.1)
Value	RFS, HR at 3 years (95% CI)	OS, HR at 3 years (95% CI)																																																																								
Age, yr																																																																										
≤50	Reference																																																																									
>50	1.0 (.7-1.4)	1.1 (.8-1.7)																																																																								
Gender																																																																										
Male	Reference																																																																									
Female	1.1 (.7-1.7)	1.1 (.7-1.5)																																																																								
Etiology																																																																										
de novo	Reference																																																																									
Secondary	1.4 (.9-2.2)	1.7 (1.1-2.8)*																																																																								
Therapy-related	.9 (.4-1.7)	.9 (.4-2.0)																																																																								
Cytogenetic risk																																																																										
Good/intermediate	Reference																																																																									
Poor	1.1 (.7-1.6)	.9 (.6-1.4)																																																																								
Donor type																																																																										
Matched related	Reference																																																																									
Matched unrelated	1.1 (.8-1.7)	1.2 (.8-1.9)																																																																								
Mismatch	1.0 (.5-1.7)	1.2 (.7-2.2)																																																																								
Stem cell source																																																																										
Bone marrow	Reference																																																																									
Peripheral blood	1.4 (.8-2.5)	1.6 (.9-2.9)																																																																								
Graft type																																																																										
T cell–depleted	Reference																																																																									
Unmodified	.9 (.6-1.4)	.7 (.5-1.1)																																																																								
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Im Rahmen der Endpunkte berücksichtigt.																																																																								
24	Fazit der Autoren	„Survival and relapse-free survival are similar after TZD and conventional transplants from related/unrelated donors in patients with AML in CR1, but TZD significantly reduces GVHD. Our results support the need for a randomized prospective trial comparing TZD with unmodified grafts in homogeneous populations.“																																																																								
25	Abschließende Bewertung	<p>Relevante Arbeit mit einer guten Fallzahl (n=296) von AML-Patienten zur Bedeutung einer In-vitro-TZD mittels CD34+Selektion im Vergleich zur Transplantation ohne In-vitro-TZD mit Analyse von patientenrelevanten Endpunkten. Beteiligt sind zwei Transplantationszentren, wobei jeweils ein Arm von einem Zentrum bedient wurde.</p> <p>Die Daten zeigen signifikante Vorteile für die In-vitro-TZD in Bezug auf GvHD, ohne dabei das Gesamtüberleben, Relapse-Rate, Relapse-freies-Überleben oder Non.Relapse-Mortalität negativ zu beeinflussen.</p> <p>Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist insofern etwas kritisch zu sehen, als das hier teilweise Knochenmark als Transplantat fungiert und die CD34+Selektion vor allem durch das in Deutschland nicht angewandte Baxter-System erfolgt ist.</p> <p>Außerdem ist aufgrund des retrospektiven Designs mit signifikanten Unterschieden in den Patientencharakteristika, der unterschiedlichen Konditionierungsprotokolle, der unterschiedlichen Transplantate (PBSC und BM) und aufgrund der unterschiedlichen Spender (verwandt und nicht verwandt, HLA-identisch und nicht HLA-identisch) die Aussagekraft der vorliegenden Studie eingeschränkt.</p>																																																																								

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		Die Forderung der Autoren nach einer prospektiv randomisierten Studie ist deshalb zu unterstützen.
--	--	--

1	Quelle	Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, Bayraktar UD, Jiang Y, Bassett R, Wang SA, Konopleva M, Fernandez-Vina M, Montes N, Bosque D, Chen J, Rondon G, Alatrash G, Alousi A, Bashir Q, Korbling M, Qazilbash M, Parmar S, Shpall E, Nieto Y, Hosing C, Kebriaei P, Khouri I, Popat U, de Lima M, Champlin RE. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. <i>Biology of Blood & Marrow Transplantation</i> 2012; 18 (12): 1835. Peer Review
1a	Hersteller	M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA
2	Studientyp	Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Es handelt sich um ein IIT, kein industrieller Sponsor wurde genannt. Angaben in der Publikation: "Financial disclosure: The authors have no conflict of interest to declare. Funding: This study was supported in part by an M.D. Anderson Cancer Center Institutional Research Grant to Stefan O. Ciurea. This paper was presented in part at the 2011 American Society of Hematology Meeting, San Diego, California."
5	Indikation	Erwachsene Patienten mit Leukämie (mehrheitlich AML und ALL, aber auch CML, NHL/CLL, HL) und Indikationsstellung zur Stammzelltransplantation, die haploidentisch transplantiert wurden.
6	Fragestellung Zielsetzung	Outcomes von Patienten mit einer haploidentischen SZT mit unmanipulierten Transplantaten (T-cell-replete, TCR) bei Gabe von Cyclophosphamid nach Transplantation, die im Zeitraum Feb 2009 – März 2011 behandelt wurden. Vergleich mit den Ergebnissen haploidentischer SZT mit In-vitro TZD, die im Zeitraum Oktober 2001 – Februar 2009 behandelt wurden.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Analysiert wurden insgesamt 65 konsekutiv eingeschlossene Patienten. Verglichen wurden 32 Patienten der TCR-Gruppe, die nach Studienprotokoll (laufende Studie, registriert unter NCT01010217) behandelt wurden, mit 33 Patienten einer retrospektiven TZD-Kohorte. (s. Table 1)

		Table 1. Characteristics of 65 Patients Treated with TCR and TCD Haploidentical SCT at M.D. Anderson Cancer Center																																																																																																																																														
		TCR, N = 32	TCD, N = 33	P Value																																																																																																																																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TCR, N = 32</th> <th>TCD, N = 33</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median follow-up survivors (months)</td> <td>11 (6-28)</td> <td>48 (11-76)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Disease status*</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Active disease at transplantation</td> <td>19 (59%)</td> <td>21 (64%)</td> <td>.70</td> </tr> <tr> <td>Age at transplantation</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Median (range)</td> <td>45 (20-63)</td> <td>36 (18-56)</td> <td>.06</td> </tr> <tr> <td> >50 years</td> <td>9 (28%)</td> <td>2 (6%)</td> <td>.02</td> </tr> <tr> <td>Sex, female</td> <td>13 (41%)</td> <td>17 (52%)</td> <td>.40</td> </tr> <tr> <td>Diagnosis</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> AML/MDS</td> <td>16 (50%)</td> <td>26 (79%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> ALL</td> <td>4 (13%)</td> <td>4 (12%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> CML</td> <td>5 (16%)</td> <td>2 (6%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> NHL/CLL</td> <td>3 (9%)</td> <td>1 (3%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> HD</td> <td>2 (6%)</td> <td>0 (0%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td>2 (6%)</td> <td>0 (0%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cytogenetics†</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Poor-risk</td> <td>12/20 (60%)</td> <td>14/30 (47%)</td> <td>.30</td> </tr> <tr> <td> Intermediate/good-risk</td> <td>8/20 (40%)</td> <td>16/30 (53%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Conditioning</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Ablative</td> <td>26 (81%)</td> <td>33 (100%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Reduced-intensity</td> <td>6 (19%)</td> <td>0 (0%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Donors</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Siblings</td> <td>18 (56%)</td> <td>14 (42%)</td> <td>.20</td> </tr> <tr> <td> Parent/child</td> <td>13 (41%)</td> <td>19 (58%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td>1 (3%)</td> <td>0 (0%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Number of mismatches</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 5</td> <td>20 (63%)</td> <td>17 (52%)</td> <td>.30</td> </tr> <tr> <td> 4</td> <td>5 (16%)</td> <td>5 (15%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 3</td> <td>4 (13%)</td> <td>6 (18%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 2</td> <td>3 (9%)</td> <td>3 (9%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 4 of 8‡</td> <td>0 (0%)</td> <td>2 (6%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sex mismatch</td> <td>16 (50%)</td> <td>17 (52%)</td> <td>.90</td> </tr> <tr> <td>Cell type</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> BM</td> <td>31 (97%)</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Peripheral blood</td> <td>1 (3%)</td> <td>33 (100%)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				TCR, N = 32	TCD, N = 33	P Value	Median follow-up survivors (months)	11 (6-28)	48 (11-76)		Disease status*				Active disease at transplantation	19 (59%)	21 (64%)	.70	Age at transplantation				Median (range)	45 (20-63)	36 (18-56)	.06	>50 years	9 (28%)	2 (6%)	.02	Sex, female	13 (41%)	17 (52%)	.40	Diagnosis				AML/MDS	16 (50%)	26 (79%)		ALL	4 (13%)	4 (12%)		CML	5 (16%)	2 (6%)		NHL/CLL	3 (9%)	1 (3%)		HD	2 (6%)	0 (0%)		Other	2 (6%)	0 (0%)		Cytogenetics†				Poor-risk	12/20 (60%)	14/30 (47%)	.30	Intermediate/good-risk	8/20 (40%)	16/30 (53%)		Conditioning				Ablative	26 (81%)	33 (100%)		Reduced-intensity	6 (19%)	0 (0%)		Donors				Siblings	18 (56%)	14 (42%)	.20	Parent/child	13 (41%)	19 (58%)		Other	1 (3%)	0 (0%)		Number of mismatches				5	20 (63%)	17 (52%)	.30	4	5 (16%)	5 (15%)		3	4 (13%)	6 (18%)		2	3 (9%)	3 (9%)		4 of 8‡	0 (0%)	2 (6%)		Sex mismatch	16 (50%)	17 (52%)	.90	Cell type				BM	31 (97%)	0		Peripheral blood	1 (3%)	33 (100%)	
	TCR, N = 32	TCD, N = 33	P Value																																																																																																																																													
Median follow-up survivors (months)	11 (6-28)	48 (11-76)																																																																																																																																														
Disease status*																																																																																																																																																
Active disease at transplantation	19 (59%)	21 (64%)	.70																																																																																																																																													
Age at transplantation																																																																																																																																																
Median (range)	45 (20-63)	36 (18-56)	.06																																																																																																																																													
>50 years	9 (28%)	2 (6%)	.02																																																																																																																																													
Sex, female	13 (41%)	17 (52%)	.40																																																																																																																																													
Diagnosis																																																																																																																																																
AML/MDS	16 (50%)	26 (79%)																																																																																																																																														
ALL	4 (13%)	4 (12%)																																																																																																																																														
CML	5 (16%)	2 (6%)																																																																																																																																														
NHL/CLL	3 (9%)	1 (3%)																																																																																																																																														
HD	2 (6%)	0 (0%)																																																																																																																																														
Other	2 (6%)	0 (0%)																																																																																																																																														
Cytogenetics†																																																																																																																																																
Poor-risk	12/20 (60%)	14/30 (47%)	.30																																																																																																																																													
Intermediate/good-risk	8/20 (40%)	16/30 (53%)																																																																																																																																														
Conditioning																																																																																																																																																
Ablative	26 (81%)	33 (100%)																																																																																																																																														
Reduced-intensity	6 (19%)	0 (0%)																																																																																																																																														
Donors																																																																																																																																																
Siblings	18 (56%)	14 (42%)	.20																																																																																																																																													
Parent/child	13 (41%)	19 (58%)																																																																																																																																														
Other	1 (3%)	0 (0%)																																																																																																																																														
Number of mismatches																																																																																																																																																
5	20 (63%)	17 (52%)	.30																																																																																																																																													
4	5 (16%)	5 (15%)																																																																																																																																														
3	4 (13%)	6 (18%)																																																																																																																																														
2	3 (9%)	3 (9%)																																																																																																																																														
4 of 8‡	0 (0%)	2 (6%)																																																																																																																																														
Sex mismatch	16 (50%)	17 (52%)	.90																																																																																																																																													
Cell type																																																																																																																																																
BM	31 (97%)	0																																																																																																																																														
Peripheral blood	1 (3%)	33 (100%)																																																																																																																																														
		<p>TCR indicates T cell replete; TCD, T cell depleted; SCT, stem cell transplantation; AML, acute myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndromes; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; CLL, chronic lymphocytic leukemia; HD, Hodgkin disease; BM, bone marrow.</p> <p>*Patients with CML in chronic phase were considered in remission at transplantation.</p> <p>†For patients with ALL and MDS, cytogenetics were categorized as high-risk if del5, del7, +8, del7q, abnormalities involving 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17, or more than 3 abnormalities were present; good-risk cytogenetics included t(8;21), inv(16), or t(16;16); intermediate-risk included diploid cytogenetics or other chromosomal abnormalities.</p>																																																																																																																																														
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine prospektive Fallzahlplanung erfolgt.																																																																																																																																														
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	65 Patienten, alle wurden ausgewertet.																																																																																																																																														
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppe	Die Tabelle mit den Patientencharakteristika ist unter Nr. 7 dargestellt. Auffällig ist eine ungleiche Verteilung der Grunderkrankung (besonders																																																																																																																																														

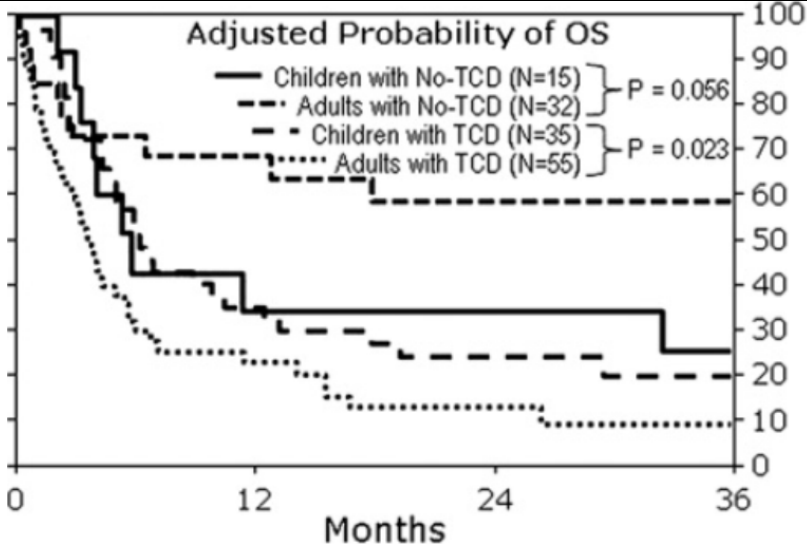
	n	<p>AML/MDS 50% vs. 79%) sowie der Risikoprognose anhand der Cytogenetik (poor risk 60% vs. 47%), wobei zu beachten ist, dass bei der TCR-Gruppe die Cytogenetik lediglich für 63 % der Patienten vorliegt.</p> <p>Konditioniert wurden alle der Patienten der TCR und 81 % der TZD-Patienten myeloablativ mit Melphalan 140 mg/qm, Fluarabin 160 mg/qm und Thiotepa 10 mg/kg.</p> <p>Bei 6 Pat. in der TCR-Gruppe waren wegen höherem Alter (> 55 Jahre) oder Komorbidität die MEL-Dosis auf 100 mg/qm und die TT-Dosis auf 5 mg/kg reduziert worden („reduced intensity“, 19 % der Kohorte).</p> <p>Bei der TZD-Gruppe wurden PBSC als Stammzellquelle genutzt; bei der TCR-Gruppe haben 97% der Patienten KM erhalten.</p> <p>Die antimikrobielle Prophylaxe war bei allen Pat. gleich, ohne CMV-Prophylaxe und Gabe von Ganciclovir oder Foscarnet bei CMV-Antigenämie.</p>
Intervention		
11	Prüfintervention	Die GvHD-Prophylaxe der TCR-Patienten bestand aus Cyclophosphamid 50 mg/kg Tag +3 und +4, Tacrolimus und MMF ab Tag +5. Als Transplantat erhielten TCR-Patienten unmanipulierte Stammzellen. Verwendet wurde fast ausschließlich Knochenmark. Nur ein Patient erhielt PBSC.
12	Vergleichsintervention	Die TZD-Patienten erhielten zur GvHD-Prophylaxe nur ATG 6 mg/kg. Als Transplantat erhielten die TZD-Patienten CD34 selektionierte PBSC.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt.
14	Studiendesign	<p>Konsekutiver Patienteneinschluss in eine vergleichende Kohortenstudie, wobei eine prospektive Kohorte (TCR-Tx zwischen 2009-2011) mit einer prospektiven Kohorte (TZD-Tx zwischen 2001-2009) retrospektiv verglichen wird.</p> <p>(Die Patienten der TCR-Gruppe wurden laut Studienprotokoll der laufenden Studie NCT01010217 behandelt. 19 dieser Patienten sind in diese Studie auch eingeschlossen worden.)</p>
15	Zahl der Zentren	monozentrisch
16	Randomisierung	Entfällt.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	<p>Mediane Beobachtungsdauer der TZD-Gruppe: 48 Monate (11 – 76 Monate)</p> <p>Mediane Beobachtungsdauer der TCR-Gruppe: 11 Monate (6-28 Monate).</p> <p>Berichtet werden Daten nach 100 Tagen und 12 Monaten.</p>
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Nonrelapse mortality (NRM) • Inzidenz der GvHD, • Immunrekonstitution,

		<ul style="list-style-type: none"> • Infektiöse Komplikationen 																														
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Overall Survival (OS) • Progression free survival (PFS) • Disease progression 																														
22	Ergebnisse	<table border="1"> <tr> <td>No active disease</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>92% (57-99)</td> <td>33% (10-59)</td> <td>0.1</td> <td>0.01-0.7</td> <td>.02</td> </tr> <tr> <td>PFS</td> <td>82% (44-95)</td> <td>25% (6-50)</td> <td>0.1</td> <td>0.03-0.7</td> <td>.01</td> </tr> <tr> <td>Progression</td> <td>18% (5-64)</td> <td>8% (1-54)</td> <td>1.03</td> <td>0.1-1.1</td> <td>.90</td> </tr> <tr> <td>NRM</td> <td>0%</td> <td>67% (45-99)</td> <td>N/A</td> <td></td> <td>.001</td> </tr> </table> <p>TCR indicates T cell replete; TCD, T cell depleted; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ANC, absolute neutrophil count; PLT, platelet count; ALC, absolute lymphocyte count; aGVHD, acute graft-versus-host disease; cGVHD, chronic graft-versus-host disease; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; NRM, nonrelapse mortality; N/A, not applicable.</p> <p>*Three patients could still recover ALC to 1000/μL at the time of evaluation.</p> <p>†aGVHD within 100 days.</p> <p>Nach einer medianen Nachbeobachtung der Patienten von 11 Monaten in der TCR-Gruppe und 48 Monaten in der TZD-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (nach 1 Jahr 64% vs. 30%, $p=0,02$) und im progressionsfreien Überleben (50% vs. 21%, $p=0,02$) für die TCR-Gruppe. Der Anteil der Patienten, bei denen das Transplantat anwuchs, war in der TCR-Gruppe nicht signifikant höher (94% vs. 81%, $p=0,10$). Die Erholung der Hämatopoese war in der TCR-Gruppe verzögert (Neutrophilen Median Tag 18 vs. 13 und Thrombozyten Median Tag 26 vs. Tag 12, $p=0,03$). Die Rate akuter GvHD > Grad II war in der TCR-Gruppe nicht signifikant höher (20% vs. 11%, $p=0,20$) und die Rate chronischer GvHD nach einem Jahr in der TCR-Gruppe signifikant niedriger (7% vs. 18 %, $p=0,03$). Die nicht-rezidivbedingte Mortalität (NRM) war in der TCR-Gruppe signifikant niedriger (nach 1 Jahr: 16% vs. 42%, $p=0,02$), während die Rate der Progressionen / Rezidive fast identisch war. Die Erholung der CD4- und CD8-positiven Zellen verlief in der TCR-Gruppe signifikant schneller verbunden mit einer signifikant niedrigeren Inzidenz von Virus- oder Pilzinfektionen.</p>	No active disease						OS	92% (57-99)	33% (10-59)	0.1	0.01-0.7	.02	PFS	82% (44-95)	25% (6-50)	0.1	0.03-0.7	.01	Progression	18% (5-64)	8% (1-54)	1.03	0.1-1.1	.90	NRM	0%	67% (45-99)	N/A		.001
No active disease																																
OS	92% (57-99)	33% (10-59)	0.1	0.01-0.7	.02																											
PFS	82% (44-95)	25% (6-50)	0.1	0.03-0.7	.01																											
Progression	18% (5-64)	8% (1-54)	1.03	0.1-1.1	.90																											
NRM	0%	67% (45-99)	N/A		.001																											
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Entfällt.																														
24	Fazit der Autoren	Die Autoren stellen fest, dass es bisher keinen direkten Vergleich zwischen TCR und TZD bei haploidentischer Stammzelltransplantation gegeben hat. Die Rate an GvHD war relativ niedrig in beiden Gruppen. Die Rate an behandlungsbedingter Mortalität war bei TCR niedriger sowie die Immunrekonstitution bestimmter T-Zell-Subtypen verbessert. Dies war mit einer höheren Komplikationsrate bzgl. Infektionen sowie																														

		<p>einer erhöhten Non-Relapse-Mortalitätsrate assoziiert.</p> <p>Bei Beschränkung der Auswertung auf Patienten mit AML wurden dieselben Muster und Unterschiede gefunden („data not shown“). Die Autoren beschreiben die methodischen Schwächen ihrer Auswertung (geringe Patientenzahl, Kohorten stammen aus unterschiedlichen Zeiträumen, kürzere Nachbeobachtung der TCR-Pat.). Sie empfehlen das TCR-Protokoll als Option für Patienten ohne HLA-identischen Familien- oder Fremdspender.</p>
25	<p>Abschließende Bewertung</p>	<p>Der Bewertung der Autoren im Hinblick auf die methodischen Mängel ist zuzustimmen. Es handelt sich um einen Vergleich von haploidentischen allogenen SZT mit TZD vs. TCR, von zwei Kohorten, die an der gleichen Klinik behandelt worden waren. Die Behandlungsprotokolle unterscheiden sich im Wesentlichen nur in den Details der GvHD-Prophylaxe und der Quelle der Stammzellen. Die Fragestellung beinhaltet damit eine Fragestellung der Beratungen in der AG SZT (Notwendigkeit von TZD).</p> <p>Die Daten zeigen eine Überlegenheit der TCR-Gruppe gegenüber der TZD-Gruppe in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte; dies obwohl die zytogenetischen Merkmale der Patienten in der überlegenen Gruppe prognostisch eher ungünstiger sind. Dies ist allerdings mit Vorsicht zu interpretieren, da in der TDC-Gruppe nur für 20 der 33 Patienten die Zytogenetik vorliegt.</p> <p>Wesentliche Schwäche der Studie ist die geringe Patientenzahl, das Fehlen einer entitätendifferenzierten Auswertung und aufgrund der Tatsache, dass AML zusammen mit MDS kategorisiert wird, die Kenntnis über den genauen Anteil an akuten Leukämien.</p> <p>Diese Publikation hat aufgrund der methodischen Mängel für die weiteren Beratungen nur eine eingeschränkte Relevanz.</p>

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung												
1	Quelle	Dong L, Wu T, Gao Z-Y, Zhang M-J, Kann F, Spellman SR, Tan X-Y, Zhao Y-L, Wang J-B, Lu D-P, Miklos D, Petersdorf E, Fernandez-Vina M, Lee SJ. The Outcomes of Family Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Hematologic Malignancies Are Not Associated with Patient Age. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2011; 17 (8): 1205-13. Peer Review												
1a	Hersteller	32 Zentren im CIBMTR und Dao-Pei Hospital China												
2	Studientyp	Kohorten-Studien												
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien												
4	Bezugsrahmen	Auswertung wurde vom CIBMTR gesponsert.												
5	Indikation	Erwachsene und Kinder mit AML, ALL, CLL oder MDS und Indikation zur Stammzelltransplantation, die haploidentisch transplantiert wurden.												
6	Fragestellung Zielsetzung	Untersuchung, ob es Unterschiede in den Outcomes zwischen Kindern und Erwachsenen nach haploidentischer Transplantation gibt; Identifikation von Patienten- oder Transplantatcharakteristika, die positive Outcomes und Überleben bei Erwachsenen und Kindern unterstützen.												
Population														
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Eine kombinierte Auswertung von Patienten des US-amerikanischen Transplantationsregisters CIBMTR (n = 137) und eines chinesischen Registers (n = 181) zur den Behandlungsergebnissen von Pat. mit hämatologischen Neoplasien (ALL, AML, CLL, MDS), die mit allo SZT mit haploidentischen Spendern behandelt worden waren. Erwachsene: 21 Jahre und älter (bei Transplantation) Kinder: Jünger als 21 Jahre (bei Transplantation) Patienten wurden myeloablativ konditioniert, HLA-Mismatch in 2-3 Allelen zwischen Spender und Empfänger. Transplantationen erfolgten zwischen 2000 und 2005.												
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine prospektive Fallzahlplanung erfolgt.												
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	137 (CIBMTR) + 181 (chinesische Kohorte) = 318 Patienten, davon 118 Kinder.												
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Vergleichbarkeit im Hinblick auf Kinder vs. Erwachsene: <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>CIBMTR</th> <th>Dao-Pei</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anteil akute Leukämien</td> <td>86 vs. 83 %</td> <td>81 vs. 58 %</td> </tr> <tr> <td>ATG</td> <td>66 vs. 70 %</td> <td>100 vs 100 %</td> </tr> <tr> <td>In vitro TZD</td> <td>70 vs. 63 %</td> <td>0 vs. 0 %</td> </tr> </tbody> </table>		CIBMTR	Dao-Pei	Anteil akute Leukämien	86 vs. 83 %	81 vs. 58 %	ATG	66 vs. 70 %	100 vs 100 %	In vitro TZD	70 vs. 63 %	0 vs. 0 %
	CIBMTR	Dao-Pei												
Anteil akute Leukämien	86 vs. 83 %	81 vs. 58 %												
ATG	66 vs. 70 %	100 vs 100 %												
In vitro TZD	70 vs. 63 %	0 vs. 0 %												

		PBSC	68 vs. 85 %	94 vs. 99 %
		<p>Die Vergleichbarkeit ist gegeben. Lediglich in Bezug auf die Stammzellquelle unterschied sich der Anteil an PBSC bei Kindern und Erwachsenen in der CIBMTR-Kohorte.</p> <p>Die Patienten mit nicht manipulierten Transplantaten hatten in beiden Registern eine medikamentöse GVHD-Prophylaxe erhalten, überwiegend CsA und Kurzkursmethotrexat. Zusätzlich wurden für die CIBMTR-Pat. Untergruppenauswertungen durchgeführt, in denen die Patienten mit und ohne TZD verglichen wurden. Die Auswertung unterschied dabei zwischen Kindern und Erwachsenen.</p>		
Intervention				
11	Prüfintervention	Entfällt.		
12	Vergleichsintervention	Entfällt.		
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt.		
14	Studiendesign	<p>CIBMTR: Konsekutiver Patienteneinschluss in das Transplantationsregister Chinesische Kohorte; konsekutiver Einschluss gemäß Studienprotokoll im Dao-Pei Krankenhaus, China Retrospektive Beobachtungsstudie. Multivariate Analyse mit</p> <p>Table 3. Variables Tested in the Multivariate Analysis</p> <hr/> <p><u>Main effect:</u> Children* versus adults</p> <p><u>Patient-related variables:</u> Age at transplant, years in decades Gender of patient: female versus male* Lansky/Karnofsky performance score at transplant: <90 versus ≥90* versus unknown</p> <p><u>Disease-related variables:</u> Disease: acute myeloid leukemia* versus acute lymphoid leukemia versus chronic myeloid leukemia versus myelodysplastic syndrome Disease stage: early* versus intermediate versus advanced Time from diagnosis to transplant, month: <12 months* versus ≥12 months</p> <p><u>Transplant-related variables:</u> Stem cell source: BM* versus BM ± PB T cell depletion ex vivo: No* versus yes (CIBMTR cohort only) Use of ATG in conditioning regimen or GVHD prophylaxis: No* versus yes (in CIBMTR cohort only) Donor relationship: sibling* versus parent versus child versus other relatives HLA matching: 3/6* versus 4/6 (in Dao-Pei cohort only) Donor/recipient gender match: female/male* versus female/female versus male/female versus male/male ABO match: matched* versus minor mismatch versus major mismatch versus bidirectional Donor age, by decades: <30* versus 31-40 versus ≥41 Year of transplant: 2000-2003* versus 2004-2005</p> <hr/> <p>BM indicates bone marrow; PB, peripheral blood; ATG, antithymocyte globulin; GVHD, graft-versus-host disease. *Baseline.</p>		

15	Zahl der Zentren	Multizentrisch in den USA Monozentrisch in China
16	Randomisierung	Entfällt.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Mediane Beobachtungsdauer der CIBMTR-Kohorte: 38 (Kinder) bzw. 40 Monate (Erwachsene) Mediane Beobachtungsdauer der chinesischen Kohorte: 49 (Kinder) bzw. 47 Monate (Erwachsene).
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute neutrophil count • Platelet recovery • Akute GvHD • Chronische GvHD • Relapse • Transplant related mortality (TRM) • Leukemia-free survival (LFS)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Differenzierung zwischen primären und sekundären Endpunkten
22	Ergebnisse	 <p>Einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen gab es lediglich bezüglich des Endpunktes TRM in der CIBMTR-Kohorte, die in-vitro TZD erhalten haben (n= 35 vs 55) Ansonsten konnten in beiden Kohorten keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen für die relevanten Endpunkte wie Gesamtüberleben, Relapse, LFS oder GvHD gefunden werden.</p> <p>Zusätzlich wurden für die CIBMTR-Pat. Untergruppenauswertungen durchgeführt, in denen die Patienten mit und ohne TZD verglichen wurden. Die Auswertung erfolgte getrennt für Kinder und Erwachsene. Bei den Erwachsenen führte der Verzicht auf eine in-vitro-TZD zu signifikanten Vorteilen bezüglich der Endpunkte TRM, Relapse, Graft Failure und Mortalität, während die Endpunkte bei den Kindern</p>

		in Abhängigkeit von der TZD-Form keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. Eine entitätendifferenzierte Auswertung ist nicht dargestellt.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Entfällt.
24	Fazit der Autoren	Die Autoren weisen auf die methodischen Schwächen ihrer Analyse hin, insbesondere auf die kleinen Patientenzahlen in den Untergruppen. Inhomogene Faktoren wie Patientencharakteristika, Transplantationsmethodik sowie Outcomes machen die ursprüngliche Intention, die beiden Kohorten miteinander zu kombinieren, unmöglich. Es bleibt insbesondere unklar, warum die Outcomes so sehr voneinander abweichen. Haploidentische Transplantationen werden trotz leicht verfügbaren Spenders nach wie vor selten angewendet und die Methodik unterliegt einem ständigen Änderungsprozess. Die Autoren fordern daher prospektive Studien mit größeren Patientenzahlen und homogen behandelten Patienten.
25	Abschließende Bewertung	Die Hauptfragestellung betraf nicht den Vergleich TZD vs. keine TZD, sondern Erwachsene vs. Kinder. Dennoch ergeben sich Anhaltspunkte, dass erwachsene Pat. bei allo SZT mit haploid. Spendern eher von der Gabe von ATG plus medikamentöser Standard GvHD-Prophylaxe als von TZD profitieren. Aufgrund der methodischen Mängel sind die Ergebnisse sehr zurückhaltend zu bewerten. Die Relevanz für die Beratung der AG SZT ist entsprechend begrenzt.

1	Quelle	Munchel A, Kesserwan C, Symons HJ, Luznik L, Kasamon YL, Jones RJ, Fuchs EJ. Nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high dose, post-transplantation cyclophosphamide. <i>Pediatr Rep</i> 2011; 3 (Suppl 2): e15. Peer Review
1a	Hersteller	Sidney Kimmel CCC at John Hopkins, Baltimore, Maryland, USA
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (prospektive Phase-II-Studie)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	"The authors declare no conflict of interest"
5	Indikation	Hämatologische Erkrankungen
6	Fragestellung Zielsetzung	High-dose-Cyclophosphamid als GvHD-Prophylaxe nach nicht-myeloblatter Konditionierung und haploidenter Spende bei hämatologischen Neoplasien
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und Kinder (1-73 Jahre), Median 52 • Hämatologische Erkrankungen • Haploidente Spende • SZ-Quelle: KM • Nicht-myeloablative Konditionierung mit Fludarabin und Cyclophosphamid • keine In-vitro-TZD • medikamentöse GvHD-Prophylaxe nach Tx mit Cyclophosphamid 50 mg/kg Tag +3 und +4 , MMF und Tacrolimus
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	N=210 (Fallzahlplanung?)
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	N= 210, davon 59 mit akuten Leukämien
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt, da nur eine Gruppe.
Intervention		
11	Prüfintervention	Outcome nach haploidenter Spende mit nicht-myeloablatter Konditionierung und GvHD-Prophylaxe mit Cyclophosphamid bei hämatologischen Erkrankungen
12	Vergleichsintervention	Entfällt.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt.
14	Studiendesign	Prospektive Phase II-Studie
15	Zahl der Zentren	Single-Center-Studie
16	Randomisierung	Entfällt.

17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	„mindestens ein Jahr“ angegeben Ergebnisse geben Nachbeobachtungsdauer bis zu 3000 Tage nach Tx wieder.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Engraftment, GvHD, Relapse, Non-Relapse-Mortality, OS, ereignisfreies Überleben
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	
22	Ergebnisse	<p><u>Initiales Engraftment: 87% der evaluierbaren Patienten (n=204)</u></p> <hr/> <p><i>[zu beachten ist, dass die Autoren das Auftreten einer GvHD bis 200 Tage nach Tx als akut bezeichnen, sich definitionsgemäß eine akute GvHD aber nur bis Tag 100 nach Tx manifestieren kann.]</i></p> <p><u>Kumulative Inzidenz von Grad II-IV acute GvHD (200 Tage)</u> 27%</p> <p><u>Kumulative Inzidenz von Grad III-IV acute GvHD (200 Tage)</u> 5 %</p> <p><u>Kumulative Inzidenz von chronic GvHD (400 Tage)</u> 13 %</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="638 1254 957 1612"> <p>A</p> </div> <div data-bbox="1037 1254 1356 1612"> <p>B</p> </div> </div> <hr/> <p>Figure 2. Cumulative incidence of acute (A) and chronic (B) GVHD after nonmyeloablative haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. n=210</p> <hr/> <p><u>Relapse 55 % , Non-Relapse-Mortalität 18 %</u></p>

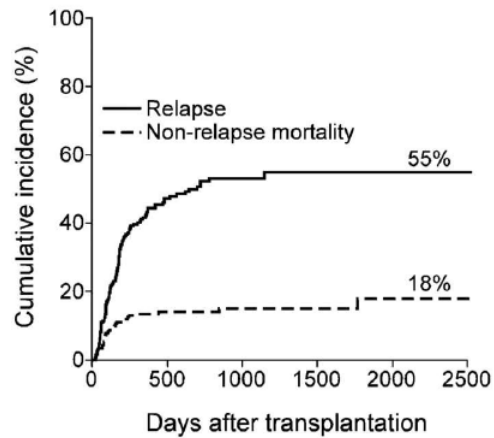
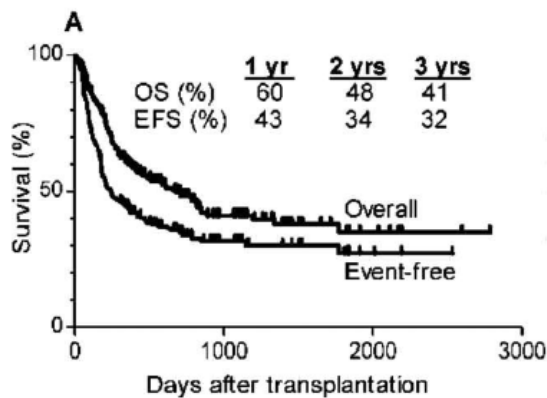


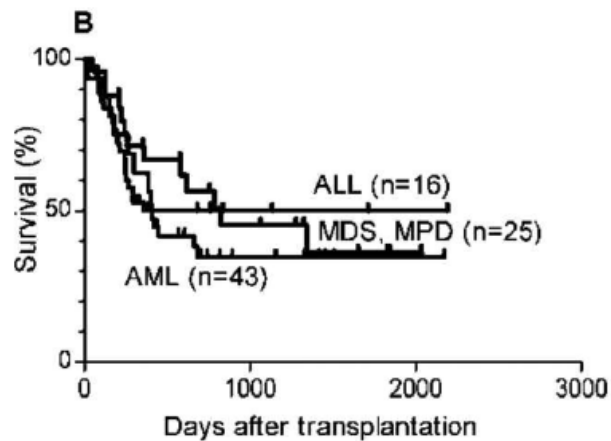
Figure 3. Cumulative incidence of relapse and nonrelapse mortality after nonmyeloablative haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide.

Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben

Gesamtpopulation:



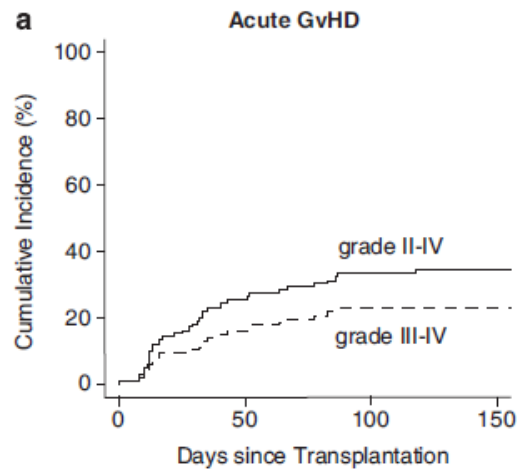
Gesamtüberleben entitätendifferenziert:



23	Unerwünschte	Im Rahmen der untersuchten Endpunkte berücksichtigt,
----	--------------	--

	Therapiewirkungen	Todesursachen angegeben
24	Fazit der Autoren	„These outcomes suggest that mini-haploBMT with post-transplantation Cy is associated with acceptably low toxicities and can provide longterm survival, if not cure, for many patients with advanced hematologic malignancies.“
25	Abschließende Bewertung	<p>Ergebnisse einer prospektiven Phase II-Studie (Vorgängerstudie publiziert von Luznik 2008 und Kasamon 2010) mit Ergebnissen von 210 Patienten (davon 51 mit akuten Leukämien) zur Bedeutung einer Cyclophosphamid-basierten GvHD-Prophylaxe nach haploidenter Transplantation bei Verzicht auf TZD.</p> <p>Die Schlussfolgerungen der Autoren sind nachvollziehbar. Allerdings hat die Studie aufgrund des nicht-vergleichenden Designs und der fehlenden vollständigen entitätendifferenzierten Auswertung (diese ist allein für das OS erfolgt) nur eine eingeschränkte Aussagekraft für die Beratungen.</p>

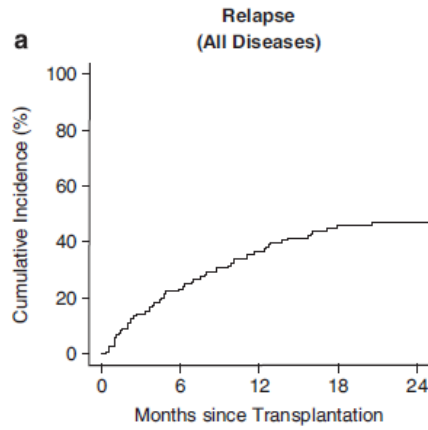
1	Quelle	Peccatori J, Forcina A, Clerici D, Crocchiolo R, Vago L, Stanghellini MT, Noviello M, Messina C, Crotta A, Assanelli A, Markt S, Olek S, Mastaglio S, Giglio F, Crucitti L, Lorusso A, Guggiari E, Lunghi F, Carrabba M, Tassara M, Battaglia M, Ferraro A, Carbone MR, Oliveira G, Roncarolo MG, Rossini S, Bernardi M, Corti C, Marcatti M, Patriarca F, Zecca M, Locatelli F, Bordignon C, Fleischhauer K, Bondanza A, Bonini C, Ciceri F. Sirolimus-based Graft-versus-Host Disease prophylaxis promotes the in vivo expansion of regulatory T cells and permits peripheral blood stem cell transplantation from haploidentical donors. Leukemia 2014; (epub ahead of print). Peer Review
1a	Hersteller	IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Mailand, Italien
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (prospektive Phase-II-Studie)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Interessenkonflikte der Autoren sind angegeben
5	Indikation	Hämatologische Erkrankungen
6	Fragestellung Zielsetzung	Stellenwert von Sirolimus als GvHD-Prophylaxe nach haploidenter Spende bei hämatologischen Neoplasien
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und Kinder (10-72 Jahre), Median 48 • Hämatologische Erkrankungen • Haploidente Spende • SZ-Quelle: PBSC • myeloablative Konditionierung mit Treosulfan und Fludarabin, + ATG (d -4 bis -2) • keine in-vitro-TZD • medikamentöse GvHD-Prophylaxe nach Tx mit Sirolimus und MMF • Rituximab wurde an d -1 verabreicht (als EBV- und GvHD-Prophylaxe)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	N=116 (Fallzahlplanung?)
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	N= 116, davon 81 mit akuten Leukämien
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt, da nur eine Gruppe.
Intervention		
11	Prüfintervention	Outcome nach haploidenter Spende mit myeloablativer Konditionierung und GvHD-Prophylaxe mit Sirolimus bei hämatologischen Erkrankungen
12	Vergleichsintervention	Entfällt.

13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	
14	Studiendesign	Prospektive Phase II-Studie
15	Zahl der Zentren	Mehrere italienische Zentren.
16	Randomisierung	Entfällt.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung.
19	Beobachtungsdauer	Bis 70 Monate (Median 38 Monate).
20	Erhebung der primären Zielkriterien	OS, TRM, PFS, aGvHD, cGvHD, Rezidivrate, CMV-Reaktivierung, Hämatopoetisches Engraftment, Immunrestitution
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Unterscheidung von primären und sekundären Endpunkten
22	Ergebnisse	<p><u>Initiales Engraftment: 94%</u></p> <hr/> <p><i>[zu beachten ist, dass die Autoren das Auftreten einer GvHD bis 150 Tage nach Tx als akut bezeichnen, sich definitionsgemäß eine akute GvHD aber nur bis Tag 100 nach Tx manifestieren kann.]</i></p> <p><u>Kumulative Inzidenz von Grad II-IV acute GvHD (150 Tage)</u> 35 +/- 9 %</p> <p><u>Kumulative Inzidenz von Grad III-IV acute GvHD (150 Tage)</u> 22 +/- 8 %</p> 

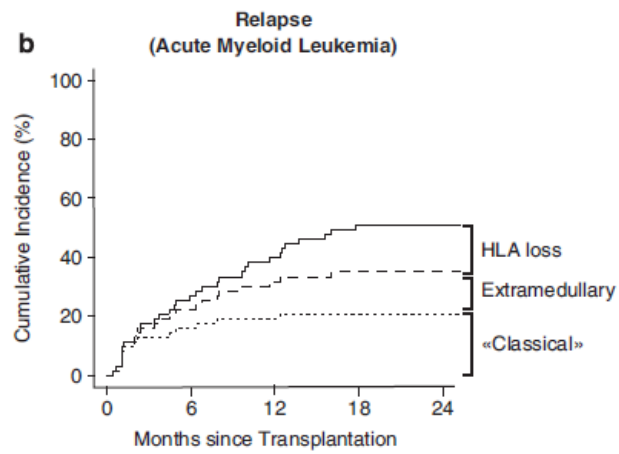
Kumulative Inzidenz von chronic GvHD (2 Jahre)

47 +/- 11%

Relapse Gesamtpopulation



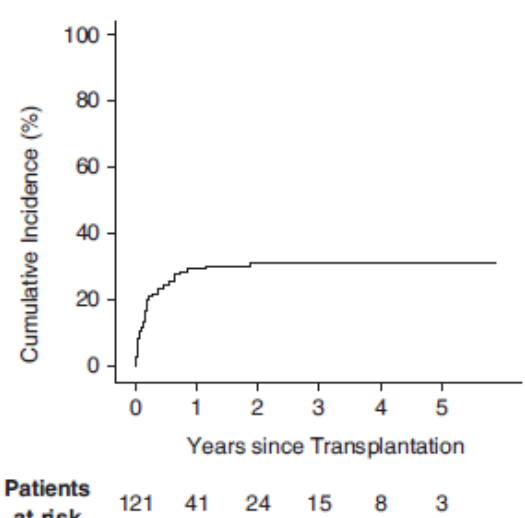
Relapse AML:



Patients at risk	63	32	21	14	14
-------------------------	----	----	----	----	----

TRM nach einem Jahr 30 +/- 8 %

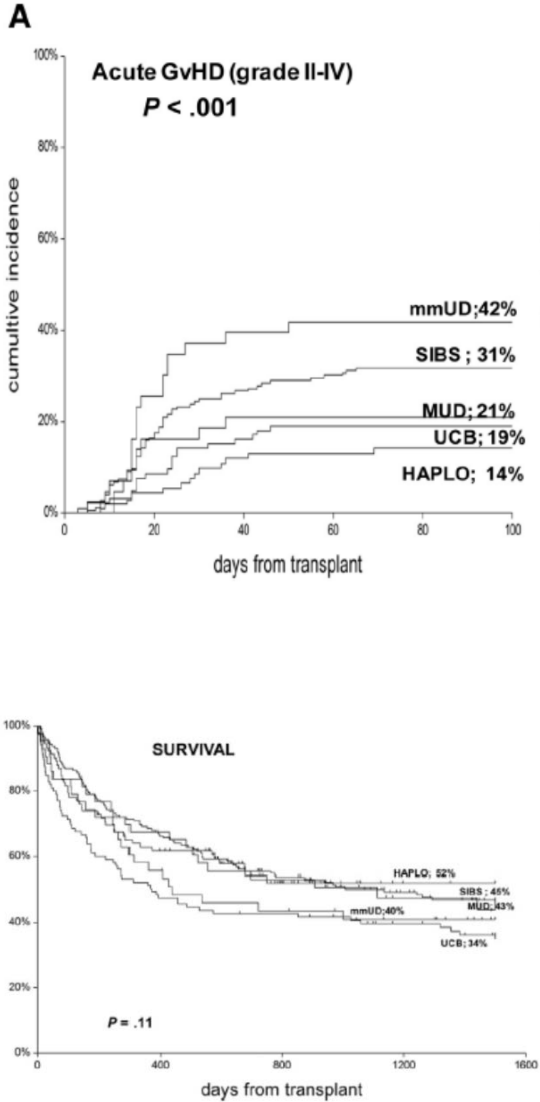
TRM nach drei Jahren 31 +/- 8 %

		<p>a Transplant-Related Mortality</p>  <table border="1" data-bbox="654 806 1181 851"> <tr> <td>Patients at risk</td> <td>121</td> <td>41</td> <td>24</td> <td>15</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>F</td> </tr> </table> <hr/> <p><u>OS nach einem Jahr</u> 47 +/- 8 % <u>OS nach drei Jahren</u> 25 +/- 8 %</p> <hr/> <p><u>PFS nach einem Jahr</u> 34 +/- 8 % <u>PFS nach drei Jahren</u> 20 +/- 7 %</p>	Patients at risk	121	41	24	15	8	3	F
Patients at risk	121	41	24	15	8	3	F			
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Im Rahmen der untersuchten Endpunkte berücksichtigt.								
24	Fazit der Autoren	„In conclusion, GvHD prophylaxis with sirolimus–mycophenolate–ATG-F–rituximab promotes a rapid immune reconstitution skewed toward Tregs, allowing the infusion of unmanipulated haploidentical PBSC grafts.“								
25	Abschließende Bewertung	Ergebnisse einer prospektiven Phase II-Studie aus Italien aus der Arbeitsgruppe von Ciceri an 121 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (davon 81 Patienten mit akuten Leukämien) zur Bedeutung einer Sirolimus-basierten GvHD-Prophylaxe. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind nachvollziehbar. Allerdings hat die Studie aufgrund des nicht-vergleichenden Designs und der fehlenden vollständigen entitätendifferenzierten Auswertung (diese ist allein für Relapse-Raten für AML erfolgt) nur eine eingeschränkte Aussagekraft für die Beratungen.								

1	Quelle	Raiola AM, Dominiotto A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatici A, Bregante S, van Lint MT, Varaldo R, Ghiso A, Gobbi M, Carella AM, Signori A, Galaverna F, Bacigalupo A. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. Biol Blood Marrow Transplant 2014; (epub ahead of print). Peer Review
1 a	Hersteller	Kein Hersteller an Studienkonzeption und Durchführung beteiligt.
2	Studientyp	Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studie
4	Bezugsrahmen	Es handelt sich um ein IIT, kein industrieller Sponsor wurde genannt. Angaben in der Publikation: "Financial disclosure: The authors have no conflict of interest to declare. Angaben zur Finanzierung: This work was supported in part by the Associazione Italiana Ricerca Contro il Cancro, Fondazione Ricerca Trapianto Midollo Osseo (FARITMO), Imm Stuarta, and Fondazione Cassa Risparmio Genova (CARIGE)."
5	Indikation	Patienten im Alter von 15 – 71 Jahren mit hämatologischen Neoplasien und Indikationsstellung zur Stammzelltransplantation. Indikationen: <ul style="list-style-type: none"> • Akute Leukämien (>40 % der Fälle) • Lymphome • Myeloproliferative Erkrankungen (nicht näher bezeichnet) • Myelodysplastisches Syndrom • andere
6	Fragestellung Zielsetzung	Vergleich der Outcomes zwischen folgenden Transplantationsmethoden: Haploidentische Transplantation (Haplo) Matched unrelated donor (MUD) HLA-identischer Geschwisterspender (SIB) Mismatched unrelated donor (mmUD) Single cord blood units (UCB)
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Indikationsstellung zur Stammzelltransplantation. Die Patienten waren im Median 41 Jahre alt, davon ca. 40 % älter als 50 Jahre. 215 Patienten mit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium wurden eingeschlossen (nach 2. klinischer Remission oder später). Die Auswahl des Spenders bzw. Allokation der Transplantationsmethode erfolgte nach folgender Regel: HLA-identischer Geschwisterspender (im Methodenteil nicht explizit erwähnt), Verfügbarkeit eines passenden (8/8) oder nicht passenden (7/8) Fremdspenders, dann 5/6 oder 4/6 übereinstimmendes

		Nabelschnurblut (Injektion ins Knochenmark), haploidentischer Spender. In den Fällen, wo aus klinischen Gründen eine Spendersuche nicht abgewartet werden konnte, wurde haploidentisch transplantiert.																																																																																																												
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine prospektive Fallzahlplanung erfolgt.																																																																																																												
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	459 Patienten, die zwischen Januar 2006 und Juli 2012 erstmalig allogenen transplantiert wurden.																																																																																																												
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Die Patientencharakteristika sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Die fünf Behandlungsgruppen weisen teilweise eine Heterogenität auf, was allerdings zum Teil methodisch bedingt ist (unter anderem aufgrund der hierarchisierten Auswahl der Stammzellquelle, z. B. vermehrt fortgeschrittene Stadien bei der haploidentischen SZT).</p> <p>Es waren z. B. mehr als 40 % der Patienten, die haploidentisch transplantiert wurden, älter als 50 Jahre (im Vergleich zu 23 % der mit UCB transplantierten Patienten). Heterogenität gibt es bei der Wahl der Stammzellquelle (erhebliche Heterogenität, Knochenmark oder PBST) oder der Anwendung dosisreduzierter Konditionierung (leichte Heterogenität).</p> <p>Table 1 Clinical Characteristics by Donor Type (n = 459 patients)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>SIB</th> <th>MUD</th> <th>mmUD</th> <th>UCB</th> <th>HAPLO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients</td> <td>176</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>105</td> <td>92</td> </tr> <tr> <td>Age >50 yr, n (%)</td> <td>72 (41)</td> <td>15 (35)</td> <td>15 (35)</td> <td>24 (23)</td> <td>36 (40)*</td> </tr> <tr> <td>Age, yr, median (range)</td> <td>47 (15-69)</td> <td>42 (19-66)</td> <td>47 (17-62)</td> <td>40 (18-64)</td> <td>45 (17-69)</td> </tr> <tr> <td>Advanced phase (>CR2), n (%)</td> <td>77 (44)</td> <td>18 (42)</td> <td>24 (56)</td> <td>43 (41)</td> <td>53 (58)[†]</td> </tr> <tr> <td>Diagnosis</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Acute leukemia, n (%)</td> <td>85 (48)</td> <td>19 (43)</td> <td>19 (43)</td> <td>70 (66)</td> <td>39 (43)*</td> </tr> <tr> <td>Lymphoma, n</td> <td>16</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>10</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>MPD, n</td> <td>34</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>7</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>MDS, n</td> <td>36</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>16</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Other, n</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>EBMT score >2, n (%)</td> <td>82 (46)</td> <td>30 (70)</td> <td>32 (74)</td> <td>80 (76)</td> <td>69 (75)*</td> </tr> <tr> <td>CMV serostatus -/+, n (%)[†]</td> <td>9 (8)</td> <td>8 (20)</td> <td>4 (10)</td> <td>8 (10)</td> <td>5 (6)*</td> </tr> <tr> <td>Myeloablative regimen, n (%)</td> <td>98 (55)</td> <td>31 (72)</td> <td>31 (72)</td> <td>87 (83)</td> <td>71 (77)*</td> </tr> <tr> <td>Stem cell source, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bone marrow</td> <td>156 (89)</td> <td>26 (60)</td> <td>28 (65)</td> <td>-</td> <td>92 (100)*</td> </tr> <tr> <td>Peripheral blood</td> <td>20 (11)</td> <td>17 (40)</td> <td>15 (35)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>UCB</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>105 (100)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>* P < .05. [†] CMV evaluable for serostatus evaluation, n = 362.</p>	Characteristic	SIB	MUD	mmUD	UCB	HAPLO	Number of patients	176	43	43	105	92	Age >50 yr, n (%)	72 (41)	15 (35)	15 (35)	24 (23)	36 (40)*	Age, yr, median (range)	47 (15-69)	42 (19-66)	47 (17-62)	40 (18-64)	45 (17-69)	Advanced phase (>CR2), n (%)	77 (44)	18 (42)	24 (56)	43 (41)	53 (58) [†]	Diagnosis						Acute leukemia, n (%)	85 (48)	19 (43)	19 (43)	70 (66)	39 (43)*	Lymphoma, n	16	4	4	10	25	MPD, n	34	9	10	7	14	MDS, n	36	10	9	16	10	Other, n	5	1	1	2	4	EBMT score >2, n (%)	82 (46)	30 (70)	32 (74)	80 (76)	69 (75)*	CMV serostatus -/+, n (%) [†]	9 (8)	8 (20)	4 (10)	8 (10)	5 (6)*	Myeloablative regimen, n (%)	98 (55)	31 (72)	31 (72)	87 (83)	71 (77)*	Stem cell source, n (%)						Bone marrow	156 (89)	26 (60)	28 (65)	-	92 (100)*	Peripheral blood	20 (11)	17 (40)	15 (35)	-	-	UCB	-	-	-	105 (100)	-
Characteristic	SIB	MUD	mmUD	UCB	HAPLO																																																																																																									
Number of patients	176	43	43	105	92																																																																																																									
Age >50 yr, n (%)	72 (41)	15 (35)	15 (35)	24 (23)	36 (40)*																																																																																																									
Age, yr, median (range)	47 (15-69)	42 (19-66)	47 (17-62)	40 (18-64)	45 (17-69)																																																																																																									
Advanced phase (>CR2), n (%)	77 (44)	18 (42)	24 (56)	43 (41)	53 (58) [†]																																																																																																									
Diagnosis																																																																																																														
Acute leukemia, n (%)	85 (48)	19 (43)	19 (43)	70 (66)	39 (43)*																																																																																																									
Lymphoma, n	16	4	4	10	25																																																																																																									
MPD, n	34	9	10	7	14																																																																																																									
MDS, n	36	10	9	16	10																																																																																																									
Other, n	5	1	1	2	4																																																																																																									
EBMT score >2, n (%)	82 (46)	30 (70)	32 (74)	80 (76)	69 (75)*																																																																																																									
CMV serostatus -/+, n (%) [†]	9 (8)	8 (20)	4 (10)	8 (10)	5 (6)*																																																																																																									
Myeloablative regimen, n (%)	98 (55)	31 (72)	31 (72)	87 (83)	71 (77)*																																																																																																									
Stem cell source, n (%)																																																																																																														
Bone marrow	156 (89)	26 (60)	28 (65)	-	92 (100)*																																																																																																									
Peripheral blood	20 (11)	17 (40)	15 (35)	-	-																																																																																																									
UCB	-	-	-	105 (100)	-																																																																																																									
Intervention																																																																																																														
11	Prüfintervention	<p>SIB: HLA-identisches Transplantat mit Standard-GvHD aus Cyclosporin A (CyA) und Kurzkurs-Metothrexat.</p> <p>MUD: 8/8 (HLA-A, -B, -C, DRB1) Übereinstimmung. GvHD-Prophylaxe mit CyA, Kurzkurs-Metothrexat und ATG (drei und zwei Tage vor der Transplantation).</p> <p>mmUD: <8/8 Übereinstimmung. GvHD-Prophylaxe mit CyA, Kurzkurs-Metothrexat und ATG (drei und zwei Tage vor der Transplantation).</p> <p>UCB: 5/6 (n=54), 4/6 (n=48), 3/6 (n=3) matching. GvHD-Prophylaxe mit CyA, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und ATG.</p> <p>Haplo: Mismatch in 3-4 Antigenen. GvHD-Prophylaxe: CyA ab Tag 0, MMF ab Tag 1, Cyclophosphamid 50 mg/kg am Tag 3 + 5.</p>																																																																																																												
1	Vergleichsinterventio	Entfällt																																																																																																												

2	n	
1 3	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt.
1 4	Studiendesign	Kohortenstudie, Konsekutiver Patienteneinschluss.
1 5	Zahl der Zentren	Monozentrisch
1 6	Randomisierung	Entfällt.
1 7	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
1 8	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
1 9	Beobachtungsdauer	Minimum-Follow-Up bei überlebenden Patienten: mindestens 18 Monate
2 0	Erhebung der primären Zielkriterien	Keine Differenzierung nach primären und sekundären Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Engraftment • Infektionen • Akute GvHD • Chronische GvHD • Beendigung immunsuppressiver Therapie • Treatment-related mortality (TRM) • Relapse • Gesamtüberleben • Krankheitsfreies Überleben
2 1	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt, siehe 20
2 2	Ergebnisse	<p>Patienten der Haplo-Gruppe hatten die niedrigste Inzidenz für akute und chronische GvHD (Abb.), die niedrigste TRM und die beste Überlebensrate (Abb.), allerdings auch nach der SIB-Gruppe die zweithöchste Rezidivrate. Darüber hinaus waren die Unterschiede zwischen den Gruppen (bis auf akute GvHD) nicht signifikant.</p> <p>Die multivariate Analyse zeigte als wichtigsten Prognosefaktor den Remissionsstatus. Im Hinblick auf die Art der Transplantation zeigte nur die UCB-Gruppe im Vergleich zur SIB-Gruppe eine signifikant schlechtere Prognose für OS (HR 1,40, p=0,03).</p>

		<p>A</p>  <p>Acute GvHD (grade II-IV) <i>P</i> < .001</p> <p>cumulative incidence</p> <p>days from transplant</p> <p>mmUD; 42% SIBS; 31% MUD; 21% UCB; 19% HAPLO; 14%</p> <p>SURVIVAL</p> <p>survival</p> <p>days from transplant</p> <p>HAPLO; 52% SIBS; 46% MUD; 43% mmUD; 40% UCB; 34%</p> <p><i>P</i> = .11</p> <p>Figure 4. Actuarial survival of patients stratified for donor type. Overall there is no statistically significant difference in survival.</p>
<p>2 3</p>	<p>Unerwünschte Therapiewirkungen</p>	<p>Entfällt.</p>
<p>2 4</p>	<p>Fazit der Autoren</p>	<p>Schwächen der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monozentrisch, multizentrische Bestätigung der Ergebnisse steht aus. Heterogene Patienten mit frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadien, akute und chronische Grunderkrankungen. • GvHD-Prophylaxe zwischen den Gruppen unterschiedlich; die Frage des Nutzens für die jeweils anderen Gruppen müsste prospektiv untersucht werden. • UCB wurde in das Knochenmark injiziert (konventionelles Vorgehen wäre i. v. Injektion). <p>Stärke der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Real-Life-Bedingungen“ in einem Transplantationszentrum über 6 Jahre. Hoher Anteil an Patienten mit akuten Leukämien, viele davon im fortgeschrittenen

		<p>Krankheitsstadium, oft älter als 50-60 Jahre, mit Bedarf an alternativen Spendern.</p> <p>Im Fazit stellen die Autoren fest, dass die Nutzung haploidentischer Transplantate aufgrund ihrer schnellen Verfügbarkeit und vergleichbarer Outcomes mit Sib und MUD eine Alternative darstellen. Größere Patientenzahlen und ein längeres Followup sind für letztliche Klärung notwendig.</p>
<p>2 5</p>	<p>Abschließende Bewertung</p>	<p>Die in der Arbeit dargestellten positiven Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei den hier untersuchten 92 Patienten nach haploidentischer Transplantation der Einsatz von Cyclophosphamid als medikamentöse GvHD-Prophylaxe eine therapeutische Alternative darstellt. Dies ist insofern bemerkenswert, weil bei dieser Transplantationsform in Italien die In-vitro-Aufbereitung als GvHD-Prophylaxe verbreitet ist.</p> <p>Die Aussagekraft der Studie ist aber aufgrund der dargestellten Schwächen, der fehlenden entitätendifferenzierten Auswertung, des retrospektiven Studiendesigns und der u. a. damit verbundenen Nicht-Vergleichbarkeit der Gruppen erheblich begrenzt.</p> <p>Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.</p>

1	Quelle	Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, Noriega V, Potter V, Streetly M, McLornan D, Kazmi M, Marsh J, Kwan J, Huang G, Getzendaner L, Lee S, Guthrie KA, Mufti GJ, O'Donnell P. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20 (6): 890-5. Peer Review
1a	Hersteller	Kein Hersteller an Studienkonzeption und Durchführung beteiligt.
2	Studientyp	Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Es handelt sich um ein IIT, kein industrieller Sponsor wurde genannt. Angaben in der Publikation: "Financial disclosure: The authors have no conflict of interest to declare. Angaben zur Finanzierung: This research was supported, in part, by grant CA 18029-37 from the National Cancer Institute and LLR Funding."
5	Indikation	Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren mit Hochrisiko-hämatologischen Erkrankungen und Indikationsstellung zur Stammzelltransplantation ohne passenden Familien- oder Fremdspender.
6	Fragestellung Zielsetzung	Nachweis, dass sich nach dosisreduzierter Konditionierung eine haploidentische Transplantation mit PBSC anstelle von Knochenmark als Stammzellquelle und mit Cyclophosphamid als GvHD-Prophylaxe durchführen lässt.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Indikationsstellung zur Stammzelltransplantation. Konsekutiver Einschluss in Studie bei fehlendem passenden Familien- oder Fremdspender, definiert als Spender mit 9/10 oder 10/10 match (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1). Fremdspendersuche war nicht zwingend per Protokoll erforderlich, sofern klinische Dringlichkeit zur Transplantation bestand. Maximales Alter: 70 Jahre. Patienten mit akuter Leukämie mussten in kompletter Remission sein. Patienten mit primärem oder sekundärem Transplantatversagen wurden ebenfalls in die Studie eingeschlossen. Patienten mussten adäquate Organfunktion aufweisen. Karnofsky Index ≥ 60 . Autologe Transplantation kein Ausschlusskriterium, sofern mindestens drei Monate her.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine prospektive Fallzahlplanung erfolgt.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete	55 Patienten, die zwischen März 2009 und Februar 2013 eingeschlossen wurden.

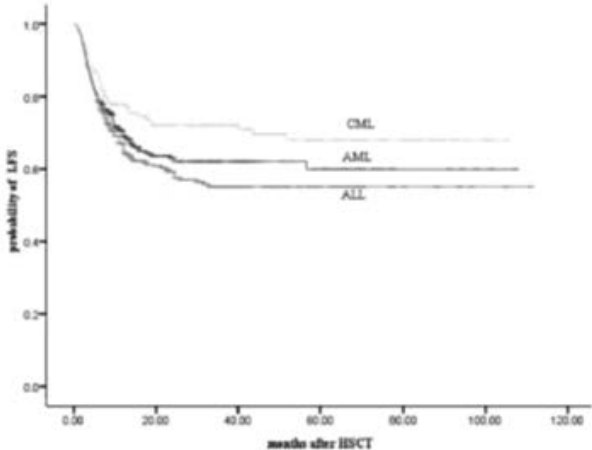
	Daten.	
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt.
Intervention		
11	Prüfintervention	Konditionierung: Fludarabin 30 mg/m ² /Tag von Tag -6 bis -2; Cyclophosphamid 14.5 mg/kg an Tag -6 und -5, TBI (2 Gy) an Tag -1. Haploidentisches Transplantat: Verwandter ersten Grades, Mindestübereinstimmung 1 Allel je Genlocus. GvHD: Cyclophosphamid 50 mg/kg an Tag +3 und +4. Tacrolimus und MMF ab Tag +5 – Tag +35, wenn keine aktive GvHD.
12	Vergleichsintervention	Entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt.
14	Studiendesign	Zusammenführung von drei Kohorten, Konsekutiver Patienteneinschluss.
15	Zahl der Zentren	<u>Multizentrisch:</u> Guy's and St. Thomas' Hospital, London King's College Hospital, London Westmead Hospital, Sydney Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle
16	Randomisierung	Entfällt.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Minimum-Follow-Up bei überlebenden Patienten: mindestens 160 Tage
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Letzte Outcome-Erhebung für die Publikation erfolgte im August 2013. „Outcomes of Interest“: <ul style="list-style-type: none"> • Engraftment von Neutrophilen und Platelets • Inzidenz und Schweregrad von akuter und chronischer GvHD • Non relapse mortality • Gesamtüberleben (OS) • Ereignisfreies Überleben (EFS)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt, siehe 20
22	Ergebnisse	18 Patienten, die im Rahmen der Studie behandelt wurden, waren an akuten Leukämien erkrankt, 37 Patienten an anderen hämatologischen Neoplasien (NHL, HL, SAA, CML, CLL). Das Alter lag im Median bei 49 Jahren, maximal 69 Jahren. Bis auf 2 Patienten zeigten alle ein Anwachsen des Transplantats. Akute GvHD Grad II bzw. III lag bei 53% bzw. 8%, es trat keine GvHD Grad IV auf.

		Die Inzidenz von chronischer GvHD betrug nach 2 Jahren 18%. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 509 Tagen betragen nach 2 Jahren OS, EFS, TRM und Rezidivrate 48%, 51%, 23% bzw. 28% (eine Differenz in der Stichprobengröße von 11 Patienten führt dazu, dass in dieser Auswertung die EFS-Rate über der OS-Rate liegt).
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Entfällt.
24	Fazit der Autoren	Die Studienautoren stellen fest, dass eine Substitution der Stammzellquelle (PBSC statt Knochenmark) bei haploidentischer Transplantation mit Cyclophosphamid als GvHD-Prophylaxe machbar ist und keinen negativen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse hat. Die Studienergebnisse weisen darauf hin, insbesondere im Vergleich mit berichteten Outcomes einer Multicenterstudie der BMT-CTN, in der Knochenmark als Transplantatquelle eingesetzt wurde, dass PBST und Knochenmark in dieser Behandlungssituation gleichwertig sind.
25	Abschließende Bewertung	Die Aussagekraft der Studie ist limitiert (kleine Fallzahl, heterogenes Patientenkollektiv, keine interne Vergleichsgruppe mit Knochenmark als Stammzellquelle). Dennoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass auch PBSC in diesem Behandlungskontext (haploidentische Transplantation, unmanipuliertes Transplantat mit Cyclophosphamid als GvHD-Prophylaxe) eine Rolle spielen können, da der im Vergleich zum Knochenmark deutlich höhere Anteil an T-Lymphozyten im Transplantat nicht zu einer unverhältnismäßig erhöhten GvHD-Rate geführt hat. Zur eindeutigen Beantwortung der Frage, ob PBSC und Knochenmark in dieser Konstellation gleichwertig sind, ist ein Studiendesign notwendig, das einen direkten Vergleich zulässt. Die Fragestellung ist für die Bewertung der geplanten Progress-II-Studie relevant, betrifft ansonsten aber das Beratungsthema nur indirekt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

1	Quelle	<p>Wang Y, Liu D-H, Liu K-Y, Xu L-P, Zhang X-H, Han W, Chen H, Chen Y-H, Wang F-R, Wang J-Z, Sun Y-Q, Huang X-J. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without In-vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: Nine years of experience at a single center. Cancer 2013; 119 (5): 978-85.</p> <p>Peer Review</p>
1a	Hersteller	Kein Hersteller an Studienkonzeption und Durchführung beteiligt.
2	Studientyp	Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	<p>Fallserie von insgesamt 756 konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit akuter Leukämie oder CML, monozentrisch am Institut für Hämatologie in Peking eingeschlossen. Es handelt sich um eine Folgeauswertung der Studien</p> <p>Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, Chen YH, Zhang YC, Lu DP Treatment of Acute Leukemia with Unmanipulated HLA-Mismatched/Haploidentical Blood and Bone Marrow Transplantation). Biol Blood Marrow Transplant 15:257-265, 2009.</p> <p>sowie</p> <p>Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, Chen YH, Wang JZ, Gao ZY, Zhang YC, Jiang Q, Shi HX, Lu DP. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without In-vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. Bone Marrow Transplant 2006; 38 (4): 291-7.</p> <p>Diese wurde im Rahmen der vorangegangenen Update-Recherchen zur In-vitro-Aufbereitung ausgewertet.</p> <p>Es wurden keine Interessenskonflikte angegeben.</p> <p>Angaben zur Finanzierung: "This work was supported (in part) by National Natural Science Foundation of China (grant 30971292), National High-tech R&D Program of China (863 Program), Leading Program of Clinical Faculty accredited by the Ministry of Health of China, National Scientific Major Program-major new drug formulation (grant 2008zx09312-026), and Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation."</p>
5	Indikation	ALL und AML mit Indikationsstellung zur Stammzelltransplantation
6	Fragestellung Zielsetzung	<p>Bericht über das Outcome von 620 Patienten mit akuter Leukämie (AML und ALL) oder CML (136 Patienten), die in das sogenannte GIAC-Protokoll mit haploidentischer Transplantation eingeschlossen wurden.</p> <p>GIAC steht für:</p> <p>G = Gabe von G-CSF zur Mobilisation peripherer Stammzellen beim Spender</p> <p>I = Intensivierte Immunsuppression</p> <p>A = Gabe von ATG zur GvHD-prophylaxe</p> <p>C = kombinierte Gabe von peripheren und Knochenmarksstammzellen.</p>

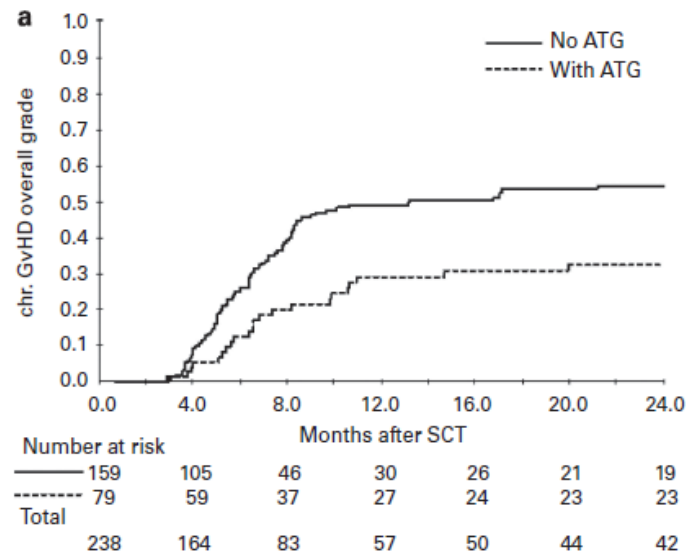
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Patienten mit akuten Leukämien oder chronisch-myeloischer Leukämie, die für eine allogene SZT geeignet sind, für die aber HLA-identische Familien- oder Fremdspender sowie Nabelschnurblutstammzellen nicht verfügbar sind. Patienten mit unkontrollierter Infektionskrankheit oder schweren Leber-, Nieren-, Herz- oder Lungenerkrankungen wurden ausgeschlossen. Patienten mussten adäquate Organfunktion aufweisen.</p> <p>Patientencharakteristika:</p> <p>Age 25 years (3-57 years)</p> <p>Gender <i>male</i> 471 <i>female</i> 285</p> <p>HLA-matched Locus 3 375 4 287 5 91 6 3</p> <p>AML <u>Standard risk</u> <u>High risk</u> CR1 234 CR3/>CR3 5 CR2 29 NR 33</p> <p>ALL <u>Standard risk</u> <u>High Risk</u> <i>Ph-</i>, CR1 183 <i>Ph-</i>, CR3/>CR3 4 <i>Ph-</i>, CR2 38 <i>Ph-</i>, NR 14 <i>Ph+</i> 60</p> <p>Donor/recipient gender <i>female-male</i> 224 <i>female-female</i> 136 <i>male-male</i> 249 <i>male-female</i> 147</p> <p>Donor <i>Mother</i> 202 <i>Father</i> 209 <i>Child</i> 56 <i>Sibling</i> 260 <i>Other</i> 29</p> <p>CR(1) : (erste) komplette Remission; NR: keine Remission; Ph+, Ph-:Philadelphia chromosome positive, negative.</p>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine prospektive Fallzahlplanung erfolgt.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	756 Patienten, die zwischen Mai 2002 und Dezember 2010 in die Studie eingeschlossen wurden.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt.
Intervention		

11	Prüfintervention	<p>Haploidentische Transplantation mit medikamentöser GvHD-Prophylaxe und Konditionierung unter Einschluss von ATG.</p> <p>Das Konditionierungsprotokoll bestand aus Cytarabin 8 g/m², Busulfan 12 bzw. 9,6 mg/kg i.v., Cyclophosphamid 3,6 g/m², CCNU 250 mg/m² und ATG (entweder Kaninchen-ATG 10 mg/kg. oder Schweine-ATG 80 mg/kg) Die GvHD-Prophylaxe bestand aus Cyclosporin A, Myco-phenolat Mofetil und Kurzкурс-Methotrexat.</p> <p>Als Transplantat wurde eine Kombination von G-CSF mobilisierten peripheren Stammzellen und ein ebenfalls nach G-CSF-Gabe gewonnenes Knochenmarkstransplant eingesetzt.</p> <p>Modifizierte Donorlymphozyteninfusion zur Rezidivprophylaxe nach Transplantation in 49 Fällen.</p> <p>Ab 2005 erhielten Patienten mit PH+ ALL nach Transplantation Imatinib.</p>
12	Vergleichsintervention	Entfällt.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt.
14	Studiendesign	Retrospektive Auswertung einer über mehrere Jahre beobachteten großen Patientenkohorte. Mehrere Patienten der ausgewerteten Kohorte wurden bereits anderweitig publiziert (s.o.).
15	Zahl der Zentren	<p><u>Monozentrisch:</u></p> <p>Institute of Hematology, Peking University People's Hospital, Xicheng District, Beijing, China</p>
16	Randomisierung	Entfällt.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	<p>Für Engraftment, CMV-Status, GvHD usw. wurden Daten nach 100 Tagen berichtet.</p> <p>Letztes Langzeit-Followup (Überleben, Relapse) erfolgte am 1. Dezember 2011. Mittlere Nachbeobachtungsdauer 1154 Tage (335-3511 Tage).</p>
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>Keine Differenzierung zwischen primären und sekundären Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Engraftment • CMV-Infektionen • GvHD • Rezidivrate • Rezidivunabhängige Mortalitätsrate • Gesamtüberleben • Leukämiefreies Überleben (LFS)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt, siehe 20.
22	Ergebnisse	<p>Bei 752 Patienten (99%) wurde ein Anwachsen des Transplantats erreicht. Die Rate an akuter GvHD Grad II – IV lag bei 43%. Chronische GvHD innerhalb von 2 Jahren war 53%.</p> <p>Die Rezidivunabhängige Mortalitätsrate innerhalb von 3 Jahren lag bei 18%, das leukämiefreie Überleben betrug nach 3 Jahren 63%.</p>

		<p>Differenziert nach Erkrankungsstadium betragen die Raten bei Standardrisiko 68% und bei Hochrisiko 49%.</p> <p>Der folgenden Abbildung ist die Wahrscheinlichkeit für LFS krankheitsspezifisch zu entnehmen.</p>  <p>Figure 3. Probability of leukemia-free survival (LFS) is shown with respect to disease type after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) ($P=.049$).</p> <p>Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren betrug für die gesamte Kohorte 67 %.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Entfällt.
24	Fazit der Autoren	<p>Laut Autoren hat eine vergleichende Analyse mit allogener SZT und nicht verwandten Spendern, die 2009 veröffentlicht worden war (siehe oben), bereits vergleichbare Ergebnisse mit dem hier analysierten Patientenkollektiv belegt. Im Vergleich zu HLA-identischen Geschwisterspendern habe sich bei Hochrisiko-AL sogar ein Vorteil im LFS gezeigt. Die Analyse bestätige erneut, dass das von den Autoren entwickelte Verfahren zur allogenen SZT mit haploidentischem Spender ohne In-vitro-Aufbereitung eine gute Option für Patienten ohne HLA-kompatiblen Familien- oder Fremdspender sei.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Therapiestudie ohne Vergleichsgruppe zur allogenen SZT mit haploidentischem Spender von Patienten mit AML, ALL und CML. Zur GvHD-Prophylaxe wurden ausschließlich Medikamente, u. a. ATG eingesetzt und auf In-vitro T-Zell-Depletion verzichtet.</p> <p>Im Ergebnis zeigt die Studie ein akzeptables transplantations-assoziiertes Mortalitäts- und GvHD-Risiko bei der Verwendung von haploidentischen Transplantaten ohne In-vitro-Aufbereitung.</p> <p>Hervorzuheben ist die hohe Fallzahl für diese Form der Transplantation.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe, des retrospektiven Designs und fehlender Angaben zum Anteil an Kindern besitzt diese Arbeit nur eine eingeschränkte Aussagekraft.</p> <p>Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist begrenzt, da in Deutschland in der Regel keine kombinierte Gabe von PBSC und KM erfolgt.</p>

1	Quelle	<p>Wolschke C, Zabelina T, Ayuk F, Alchalby H, Berger J, Klyuchnikov E, Pein UM, Schumacher S, Amtsfeld G, Adjalle R, Wortmann F, Lellek H, Randenborgh A, Zander A, Kroger N. Effective prevention of GVHD using in vivo T-cell depletion with anti-lymphocyte globulin in HLA-identical or -mismatched sibling peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2014; 49 (1): 126-30.</p> <p>Peer Review</p>
1a	Hersteller	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Stammzelltransplantationen
2	Studientyp	Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	“The authors declare no conflict of interest.”
5	Indikation	AML, ALL, CML, MDS, lymphoproliferative Erkrankungen
6	Fragestellung Zielsetzung	Bedeutung von ATG in der Konditionierung als GvHD-Prophylaxe bei HLA- identer und –mismatch Geschwisterspende mit PBSC
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und Kinder (1-73 Jahre), Median 48 • Tx zwischen 2000-2011 • Hämatologische Erkrankungen • HLA- idente (97%) und –mismatch (3%) Geschwisterspende • SZ-Quelle: PBSC • Myeloablative und nicht-myeloablative Konditionierung (verschiedene Protokolle) • keine in-vitro-TZD • medikamentöse GvHD-Prophylaxe nach Tx mit Cyclosporin und zusätzlich MTX oder MMF
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>N= 238, davon 117 akute Leukämien (49%)</p> <p>ATG-Gruppe: 79, davon 26 akute Leukämien</p> <p>Non-ATG-Gruppe: 159, davon 91 akute Leukämien</p>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	In der ATG-Gruppe: weniger Patienten, mehr HLA-mismatch-Spender, mehr high-risk-patients, mehr RIC-Protokolle, ältere Patienten
Intervention		
11	Prüfintervention	ATG als GvHD-Prophylaxe in der Konditionierung bei HLA- identer und –mismatch Geschwisterspende mit PBSC
12	Vergleichsintervention	Entfällt.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	
14	Studiendesign	Retrospektive Kohortenstudie

15	Zahl der Zentren	Single-Center-Studie
16	Randomisierung	Entfällt.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt.
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung.
19	Beobachtungsdauer	25-80 Monate (Median 57 Monate)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	OS, PFS, TRM, Relaps, akute und chronische GvHD
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	
22	Ergebnisse	<p><u>Initiales Engraftment:</u> ATG-Gruppe: 100% Non-ATG-Gruppe: 99%</p> <hr/> <p><u>Kumulative Inzidenz von Grad II-IV acute GvHD</u> ATG-Gruppe: 40 % Non-ATG-Gruppe: 27 % (p=0.04)</p> <p>Univariate Analyse: ATG-Gabe korreliert mit weniger akuter GvHDs (p=0.04) Multivariate Analyse: Myeloablative Konditionierung korreliert als einziger untersuchter Faktor signifikant mit weniger akuter GvHD (p<0.01)</p> <hr/> <p><u>Kumulative Inzidenz von Grad III-IV acute GvHD</u> ATG-Gruppe: 10 % Non-ATG-Gruppe: 18 % (p=0.1)</p> <hr/> <p><u>Kumulative Inzidenz von chronic GvHD (1 Jahr)</u> ATG-Gruppe: 29 % Non-ATG-Gruppe: 49 % (p=0.002)</p>



Multivariate Analyse: ATG-Gabe korreliert als einziger untersuchter Faktor signifikant mit weniger akuter GvHDs ($p=0.002$)

Kumulative Inzidenz von extensive chronic GvHD (1 Jahr)
 ATG-Gruppe: 14 %
 Non-ATG-Gruppe: 39 %
 ($p<0.001$)

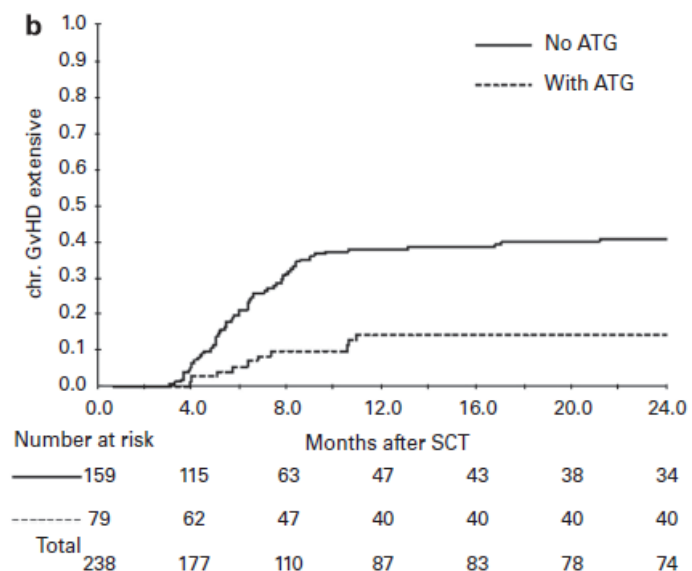
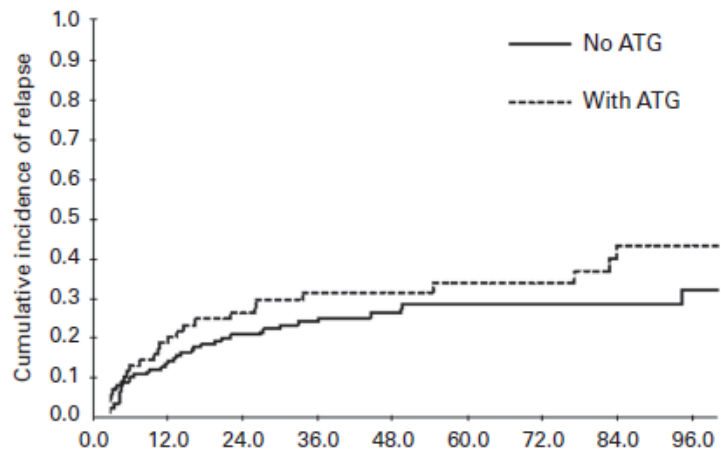


Figure 2. Acute (a) and extensive chronic (b) GVHD with or without ATG.

Relapse:
 ATG-Gruppe: 34 %
 Non-ATG-Gruppe: 29%
 ($p=0.3$)



Number at risk	Months after SCT								
	0.0	12.0	24.0	36.0	48.0	60.0	72.0	84.0	96.0
—	159	89	63	51	40	37	37	37	10
- - -	79	44	36	29	29	20	20	13	13
Total	238	133	99	80	69	57	57	50	23

Univariate Analyse: nicht-Myeloablative Konditionierung korreliert als einziger untersuchter Faktor signifikant mit höherem Risiko für Relaps
($p=0.05$)

Keine signifikanten Unterschiede für OS, PFS und TRM

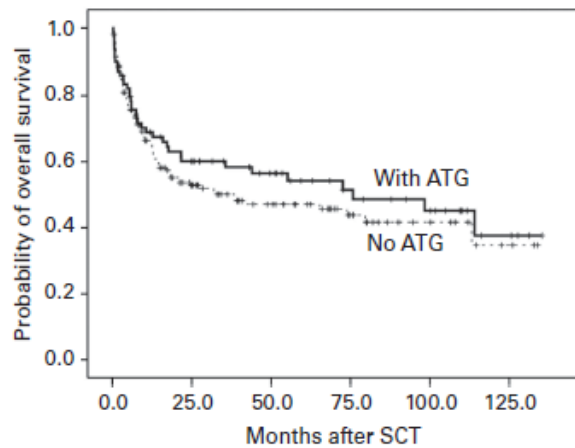
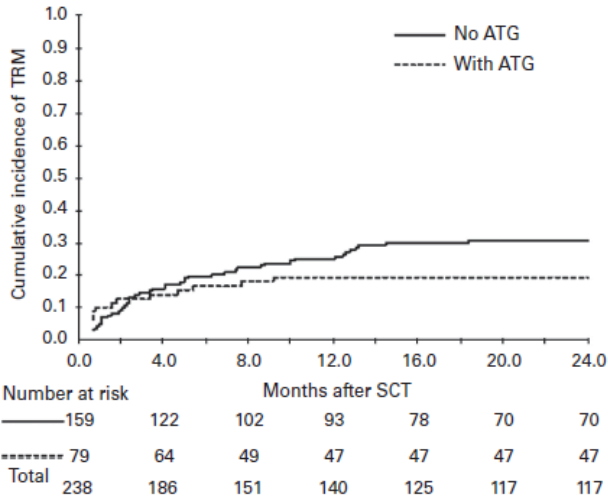


Figure 4. OS with or without ATG.

		 <p>Figure 1. CI of therapy-related mortality with or without ATG.</p> <table border="1" data-bbox="667 689 1278 813"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="7">Months after SCT</th> </tr> <tr> <th>Number at risk</th> <th>0.0</th> <th>4.0</th> <th>8.0</th> <th>12.0</th> <th>16.0</th> <th>20.0</th> <th>24.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>—</td> <td>159</td> <td>122</td> <td>102</td> <td>93</td> <td>78</td> <td>70</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>- - - - -</td> <td>79</td> <td>64</td> <td>49</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>238</td> <td>186</td> <td>151</td> <td>140</td> <td>125</td> <td>117</td> <td>117</td> </tr> </tbody> </table>		Months after SCT							Number at risk	0.0	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0	24.0	—	159	122	102	93	78	70	70	- - - - -	79	64	49	47	47	47	47	Total	238	186	151	140	125	117	117
	Months after SCT																																									
Number at risk	0.0	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0	24.0																																			
—	159	122	102	93	78	70	70																																			
- - - - -	79	64	49	47	47	47	47																																			
Total	238	186	151	140	125	117	117																																			
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Im Rahmen der untersuchten Endpunkte berücksichtigt, Todesursachen angegeben.																																								
24	Fazit der Autoren	<p>„ATG can prevent GvHD without an obvious risk of relapse“</p> <p>„An ongoing multicenter randomized trial comparing ATG with no ATG in good-risk leukemia patients after HLA-identical sibling transplantation will give more insight into the role of ATG in sibling transplantation. (NCT 00678275)“</p>																																								
25	Abschließende Bewertung	<p>Retrospektive Auswertung einer Kohorte, die in den Jahren 2000 bis 2011 aufgrund hämatologischer Erkrankungen in Hamburg-Eppendorf transplantiert worden sind. Die Patienten erhielten PBSC-Spenden von hauptsächlich HLA-identen Geschwisterspendern (einige wenige waren HLA-mismatch Geschwister). Alle erhielten zusätzlich eine medikamentöse Standard-GvHD-Prophylaxe post-Tx. Mehrere Konditionierungsprotokolle kamen zur Anwendung. Verglichen wurden Transplantationen unter Anwendung von ATG mit Transplantationsregimes ohne ATG. Eine entitätendifferenzierte Auswertung erfolgte nicht.</p> <p>Die Schlussfolgerungen der Autoren sind nachvollziehbar. Allerdings hat die Studie aufgrund des retrospektiven Vergleichs mit unterschiedlicher Verteilung der prognostisch relevanten Merkmale in beiden Gruppen, der uneinheitlichen Behandlungsregimes und der fehlenden entitätendifferenzierten Auswertung nur eine eingeschränkte Aussagekraft für die Beratungen.</p> <p>Die Forderung nach Phase-3-Studien ist zu unterstützen.</p>																																								

b) Kurzauswertung

Autor	Kurzauswertung
<p>Bacchetta R, Lucarelli B, Sartirana C, Gregori S, Lupo Stanghellini MT, Miqueu P, Tomiuk S, Hernandez-Fuentes M, Gianolini ME, Greco R, Bernardi M, Zappone E, Rossini S, Janssen U, Ambrosi A, Salomoni M, Peccatori J, Ciceri F, Roncarolo MG. Immunological Outcome in Haploidentical-HSC Transplanted Patients Treated with IL-10-Anergized Donor T Cells. <i>Frontiers in Immunology</i> 2014; 5: 16.</p>	<p>Beobachtende Studie, 12 Patienten (davon 6 mit AML bzw. ALL), haploidente Spende, TZD und IL-10-Spenderlymphozyten-Gabe (IL-10-DLI-Gabe), myeloablative Konditionierung</p> <p>Primäre Endpunkte: keine Nebenwirkungen, keine KM-Aplasie, keine GvHD > Grad 2.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Immunrekonstitution, Anzahl der Infektionen.</p> <p>U. a. aufgrund des Fokus auf die IL-10-DLI-Gabe keine unmittelbare Relevanz für die Beratungen.</p>
<p>Bader P, Soerensen J, Jarisch A, Ponstingl E, Krenn T, Faber J, Durken M, Reinhardt H, Willasch A, Esser R, Bonig H, Koehl U, Klingebiel T. Rapid immune recovery and low TRM in haploidentical stem cell transplantation in children and adolescence using CD3/CD19-depleted stem cells. <i>Best Practice and Research: Clinical Haematology</i> 2011; 24 (3): 331-7.</p>	<p>Übersichtsarbeit mit eigenen Daten aus Frankfurt: n=59 (Kinder und Jugendliche, davon 15 mit ALL, 14 mit AML;), haploidente Spende.</p> <p>CD3/CD19-depletiert, reduzierte Konditionierung mit Fludarabin, Melphalan und Thiotepa</p> <p>Ergebnisse (für Gesamtkollektiv): Engraftment mit Leukozyten > 1000/µl: Median d12, kumulative TRM: 10,7 %, (n=5)</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: Engraftment schnell und langanhaltend, TRM-Daten vergleichbar mit HLA-identer Geschwisterspende-Transplantationen</p> <p>Beobachtende Studie, keine Vollpublikation, keine differenzierte Darstellung der Ergebnisse für Leukämien, wahrscheinlich keine erwachsenen Patienten (genaue Angaben zum Alter fehlen).</p>
<p>Baron F, Labopin M, Niederwieser D, Vigouroux S, Cornelissen JJ, Malm C, Vindelov LL, Blaise D, Janssen JJWM, Petersen E, Socie G, Nagler A, Rocha V, Mohty M. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. <i>Leukemia</i> 2012; 26 (12): 2462-8.</p>	<p>Registerstudie der Arbeitsgruppe Akute Leukämien der EBMT, n=1859, AML, HLA-idente Spender (Geschwister n=1208, MUD n=651), nicht-myeloablative Konditionierung, unmanipuliertes Transplantat, 852 Patienten mit In-vivo-TZD (ATG oder Alemtuzumab), Fokus der Studie liegt auf einer möglichen Assoziation von GvHD-Ereignissen mit OS, Relapse, Mortality; und dem Einfluss einer In-vivo-TZD.</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: Grad I-GvHD ist assoziiert mit einem niedrigeren Relapse-Risiko, Grad II-GvHD hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, Grad III-GvHD ist assoziiert mit einer höheren Mortalität; In vivo-TZD verhindert extensiv chronische GvHD, wobei OS durch ATG nicht und durch Alemtuzumab eher negativ beeinflusst wird.</p> <p>Da der Fokus der Auswertung lediglich auf dem Einfluss der GvHD auf bestimmte Ereignisse liegt, keine detaillierten Angaben zur medikamentösen GvHD-Prophylaxe gemacht werden und ein Vergleich mit In-vitro-TZD nicht möglich ist, hat die Studie für die Beratungen keine Relevanz.</p>
<p>Bartolomeo PD, Santarone S, De Angelis G, Picardi A, Cudillo L, Cerretti R, Adorno G, Angelini S, Andreani M, De Felice L, Rapanotti MC, Sarmati L, Bavaro</p>	<p>Multicenter-Studie, n=80 (davon 60 mit akuten Leukämien, n=20 andere hämatologische Neoplasien), haploidente Spender, unmanipuliertes G-CSF-primed KM, Konditionierung myeloablative oder intensitätsreduziert, einheitliche GvHD-Prophylaxe mit ATG, Cyclosporin, MTX, MMF, Basiliximab.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>P, Papalinetti G, Di Nicola M, Papola F, Montanari M, Nagler A, Arcese W. Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies. Blood 2013; 121 (5): 849-57.</p>	<p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Engraftment (Neutrophile > 1.000/µl) bei 91%, Median 21 Tage (1 Transplantatversagen und 6 Frühodesfälle) • Akute Gvhd Grad II-IV: 24%, extensiv chronische GvHD nach 2 Jahren 6% • TRM nach 1 Jahr: 36% • LFS und OS nach 3 Jahren: 33% und 54% <p>Schlussfolgerung der Autoren: G-CSF-stimuliertes Knochenmark von haploidentischen Spendern ist eine valide Option für Patienten mit hämatologischen Neoplasien mit hohem Risiko und fehlendem HLA-identischen Spender.</p> <p>Unmanipulierte Transplantate und Primärstudie mit relevanten Endpunkten mit Erkenntnissen zur rein medikamentösen GvHD-Prophylaxe; aber fehlende Vergleichsintervention und keine entitätendifferenzierte Auswertung, daher nur eingeschränkte Aussagekraft.</p>
<p>Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, Devine SM, Wingard JR, Aljitawi OS, Cutler CS, Jagasia MH, Ballen KK, Eapen M, O'Donnell PV. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: Results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. Blood 2011; 118 (2): 282-8.</p>	<p>Gemeinsame Auswertung zweier parallel laufender Phase-2-Multicenter-Studien (jeweils 27 Zentren) des Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMTCTN 0604 und BMT CTN 0603).</p> <p>Beide Studien untersuchen patientenrelevante Endpunkte nach Stammzelltransplantationen bei Leukämien und Lymphomen bei fehlendem HLA-identen Spender. Eingeschlossen wurden jeweils 50 Patienten.</p> <p>Die BMT CTN 0604 untersucht die Nabelschnurblutspende, BMT CTN 0603 untersucht die haploidentische SZT (Haplo-TX).</p> <p>Mit den Ergebnissen dieser parallel angesetzten Studien soll eine solide Grundlage für eine geplante randomisierte Phase 3-Studie geschaffen werden.</p> <p>Die Einschlusskriterien für beide Studien sind identisch: < 70 Jahre, fortgeschrittene oder High-Risk Lymphome und Leukämien, fehlender HLA-identischer Spender.</p> <p>Konditionierung bei beiden Studien mit Fludarabine und TBI. Bei der haploidentischen SZT zusätzlich Gabe von Cyclophosphamid. GvHD-Prophylaxe bei beiden Studien mit MMF, bei Nabelschnurblutspende zusätzlich Cyclosporin, bei haploidentischer SZT zusätzlich Tacrolimus.</p> <p>Anteil akute Leukämien: 72 % bzw. 59 %</p> <p>Keine entitätendifferenzierte Auswertung,</p> <p>Darstellung der Daten <u>Nabelschnurblut vs. Haplo-Tx</u></p> <p>1-Jahres-OS: <u>54 % vs. 62 %</u></p> <p>1-Jahres-PFS: <u>46 % vs. 48 %</u></p> <p>Neutrophil-Recovery > 1000: <u>94 % vs. 96 %</u></p> <p>Grad II-IV akute GvHD: <u>40 % vs. 32 %</u></p>

Autor	Kurzauswertung
	<p>1-Jahres-Non-Relaps-Mortalität <u>24 % vs. 7 %</u> 1-Jahres-Relapse: <u>31 % vs. 45 %</u></p> <p>Interessante Vergleichsarbeit zweier parallel laufender Multicenter-Studien, die mit einheitlichen Einschlusskriterien rekrutiert wurden und zwei Verfahren der SZT bei fehlendem HLA-identischen Spender auf patientenrelevante Endpunkte untersuchen (Nabelschnurblut vs. Haplo-Tx). Aufgrund des Vergleichs mit einem anderen experimentellen Verfahren (allogene SZT mit Nabelschnurblut) für die Beratungen der nicht relevant.</p>
<p>Buhlmann L, Buser AS, Cantoni N, Gerull S, Tichelli A, Gratwohl A, Stern M. Lymphocyte subset recovery and outcome after T-cell replete allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2011; 46 (10): 1357-62.</p>	<p>Nicht-vergleichende Studie aus Basel, n=345 (davon 158 akute Leukämien), Single-Center-Studie, myeloablative (N=256) oder reduzierte (n=89) Konditionierung, nur HLA-idente Spenden, keine In-vitro-TZD, reine medikamentöse GvHD-Prophylaxe mit CsA und MTX oder CsA und MMF.</p> <p>Fokus der Studie liegt auf dem Zusammenhang zwischen Rekonstitution verschiedener Zelltypen und TRM.</p> <p>Aufgrund des fehlenden Bezuges zur In-vitro-TZD und der fehlenden entitätendifferenzierten Auswertung für die Beratungen nicht relevant.</p>
<p>Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El Cheikh J, Sarina B, Granata A, Mauro E, Faucher C, Mohty B, Harbi S, Chabannon C, Carlo-Stella C, Santoro A, Blaise D. Bone Marrow Compared with Peripheral Blood Stem Cells for Haploidentical Transplantation with a Nonmyeloablative Conditioning Regimen and Post-transplantation Cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20 (5): 724-9.</p>	<p>Retrospektiver Vergleich von Patienten zweier europäischer Transplantationszentren. Eingeschlossen wurden Patienten mit weit fortgeschrittenen, chemotherapiefraktären hämatologischen Neoplasien nach allogener SZT mit HLA-haploidentischen Spendern. Alle Patienten erhielten zunächst Melphalan 200 mg/qm und autologe SZT. Dann folgte eine allogene SZT nach Konditionierung mit TBI 2 Gy, Fludarabin 150 mg/qm, Cylophosphamid 29 mg/kg. Zur GvHD-Prophylaxe wurde Tacrolimus oder CsA, MMF und Cyclophosphamid 50 mg Tag +3 und Tag +4 eingesetzt. Das allogene Transplantat wurde nicht T-Zell-depletiert. Verglichen wurden die Daten von 46 Patienten, die Knochenmark erhalten hatten mit denen von 23 Patienten mit PBSC (periphere Blutstammzellen) als Transplantat. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede beim Anwachsen des Transplantats, der Inzidenz akuter oder chronischer GvHD, dem Gesamtüberleben oder der Rezidivrate. Die Autoren schlussfolgern, dass diese Daten die Möglichkeit eröffnen, statt Knochenmark auch PBSC bei haploidenter allogener SZT mit Gabe von Cylophosphamid nach SZT einzusetzen. Sie weisen allerdings auf die methodischen Schwächen eines retrospektiven Vergleichs hin, so dass erhebliche Verzerrungen nicht auszuschließen sind.</p> <p>Den Schlussfolgerungen der Autoren ist zuzustimmen. Aufgrund methodischer Mängel und der Fragestellung wenig relevant für die Beratungen.</p>
<p>Cho B-S, Yoon J-H, Shin S-H, Yahng S-A, Lee S-E, Eom K-S, Kim Y-J, Lee S, Min C-K, Cho S-G, Kim D-W, Lee J-W, Min W-S, Park C-W, Kim H-J. Comparison of Allogeneic Stem Cell Transplantation from Familial-Mismatched/Haploidentical Donors</p>	<p>Ein retrospektiver Vergleich von Patienten mit Hochrisiko-AML und Behandlung mit allogener SZT. Verglichen wurden 3 Kollektive in Abhängigkeit von der Art des Spenders: HLA-identische nicht verwandte Spender (WM-UDT, n=33), nur partiell identische nicht verwandte Spender (PM-UDT, n=13) und verwandte haploidentische Spender (FMT n=23). UDT-Patienten hatten übliche myeloablative oder dosisreduzierte Konditionierungsprotokolle erhalten und zu 70% ATG. Als</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>and from Unrelated Donors in Adults with High-Risk Acute Myelogenous Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18 (10): 1552-63.</p>	<p>Transplantat erhielten sie überwiegend (ca. 75 %) unmanipulierte PBSC. FMT- Patienten erhielten als Konditionierung TBI 8 Gy, Fludarabin 150 mg/qm und ATG 4 mg/kg und ebenfalls nicht manipulierte PBSC als Transplantat. Alle Patienten erhielten eine Standard-GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus und Kurzkurs-MTX. Verglichen wurden die Behandlungsergebnisse. Als einzige signifikante Differenz zeigte sich bei der FMT-Gruppe eine erhöhte Inzidenz von CMV-Reaktivierungen. (91% versus ca. 65% in den beiden anderen Gruppen, $p=0,047$). Beim Transplantatanwachsen, der Inzidenz akuter oder chronischer GvHD und der therapebedingten Sterblichkeit zeigten sich keine signifikanten oder klinisch relevanten Unterschieden. Die Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und Rezidivrate zeigten einen Trend zuungunsten der FMT- und PM-UDT-Gruppe im Vergleich zur WM-UDT-Gruppe. Die Differenz war allerdings für die FMT-Gruppe nicht signifikant. Die Autoren bewerten das Ergebnis als Hinweis für die Machbarkeit („feasibility“) der FMT. Sie sehen allerdings die methodischen Mängel ihrer Untersuchung wegen der geringen Patientenzahl. Sie halten für sichere Aussagen prospektive Studien mit einem Vergleich von FMT mit anderen Formen der allogenen SZT für notwendig.</p> <p>Den Schlussfolgerungen der Autoren ist zuzustimmen. Aufgrund methodischer Mängel und fehlendem Fokus auf TZD wenig relevant für die Beratungen.</p>
<p>Ciceri F, Bregni M, Peccatori J. Innovative platforms for haploidentical stem cell transplantation: the role of unmanipulated donor graft. J Cancer 2011; 2: 339-40.</p>	<p>Kurzreport über eine prospektive Studie, in die 45 Patienten (keine Angabe zur Diagnose) eingeschlossen worden waren, die HLA-haploidentische allogene SZT erhielten. Die Transplantate waren nicht T-Zell-depletiert. Die Fragestellung der Studie betraf die GvHD-Prophyaxe. Anstelle eines Calcineurininhibitors wurde Rapamycin in Kombination mit MMF und ATG eingesetzt. Grundlage waren Beobachtungen im Mausmodell, nach denen die Bildung von regulatorischen T-Zellen (Tregs) durch Rapamycin begünstigt wird. Zudem wird Rapamycin ein antineoplastischer Effekt bei hämatologischen Neoplasien zugeschrieben. Als Ergebnis wird nur mitgeteilt, dass diese Form der GvHD-Prophylaxe bei einer geringen GvHD-Inzidenz machbar („feasible“) ist. Präliminäre Daten zu einem neuen Ansatz der medikamentösen GvHD-Prophylaxe ohne Angabe von Diagnosen. Keine Relevanz für die Beratungen.</p>
<p>Ciurea SO, Mulanovich V, Jiang Y, Bassett R, Rondon G, McMannis J, de Lima M, Shpall EJ, Champlin RE. Lymphocyte Recovery Predicts Outcomes in Cord Blood and T Cell-Depleted Haploidentical Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17 (8): 1169-75.</p>	<p>Eine retrospektive Analyse, in die 65 Patienten mit hämatologischen Neoplasien eingeschlossen wurden, die mit Nabelschnurblut (CB) oder T-Zell-depletierten Stammzellen eines HLA-haploidentischen Spenders allogene transplantiert worden waren. Ziel der Analyse war eine Korrelation zwischen der Erholung der Lymphozyten (Schwellenwert $> 1.000/\mu\text{l}$) und dem Behandlungsergebnis zu beschreiben. Den Schwellenwert hatten im Laufe der Nachbeobachtung (Median 361 Tage) nach allogener SZT insgesamt 51% erreicht, 68% bei CB und 28% bei haploidentischem Spender und TZD. Patienten mit Erreichen des Schwellenwertes hatten eine signifikant längere Überlebenszeit (nach 12 Monaten ca. 70% vs. ca. 20%, $p<0,0001$). Grund war eine signifikant niedrigere behandlungsbedingte Mortalität bei Patienten, die bis Tag 60</p>

Autor	Kurzauswertung
	<p>den Schwellenwert erreicht hatten. Dazu passte eine signifikant höhere Infektionsrate vor Lymphozytenerholung. Die Rezidivrate war nicht signifikant verschieden. Die Autoren weisen auf methodische Schwächen ihrer Studie hin (kleine Patientenzahl, retrospektive Auswertung). Sie beschreiben die verzögerte oder ausbleibende Erholung des lymphatischen Immunsystems nach TZD und sehen Ihre Auswertung als Hinweis, dass eine ausbleibende Lymphozytenerholung bis Tag 60 einen ungünstigen Verlauf andeutet.</p> <p>Der Bewertung der Autoren ist zuzustimmen. Da aber ein Vergleich im Hinblick auf die für die Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte fehlt, ist diese Studie für die Beratungen von geringer Relevanz.</p>
<p>Craddock C, Nagra S, Peniket A, Brookes C, Buckley L, Nikolousis E, Duncan N, Tauro S, Yin J, Liakopoulou E, Kottaridis P, Snowden J, Milligan D, Cook G, Tholouli E, Littlewood T, Peggs K, Vyas P, Clark F, Cook M, Mackinnon S, Russell N. Factors predicting long-term survival after T-cell depleted reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. <i>Haematologica</i> 2010; 95 (6): 989.</p>	<p>Berichtet wird über eine retrospektive Auswertung von 168 AML-Patienten aus 10 britischen Zentren, die mit dosisreduzierter allogener SZT behandelt worden waren. Es wird im Zusammenhang mit der Behandlung dieser Patienten immer wieder von „T-Zell-Depletion“ der allogenen Transplantate gesprochen. Tatsächlich dürfte damit aber eine „In-vivo“ TZD gemeint sein, da alle Patienten im Rahmen der Konditionierung Alemtuzumab erhalten hatten. Ergebnis der Analyse war, dass Remissionsstatus vor Transplantation und Karyotyp das Behandlungsergebnis signifikant beeinflussen. Außerdem war ein höherer CsA-Spiegel in den ersten 21 Tagen nach allogener SZT mit einem erhöhten Rezidivrisiko und einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden.</p> <p>Die Untersuchung beleuchtet den Zusammenhang zwischen Immunsuppression und GvL-Effekt bei dosisreduzierter allo SZT. Das trifft nur indirekt das Thema der Beratungen (Notwendigkeit von TZD), zudem fehlt eine Vergleichsgruppe. Diese Publikation ist deshalb nicht relevant.</p>
<p>Di Ianni M, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Del Papa B, Perruccio K, Ruggeri L, Sportoletti P, Rosati E, Marconi P, Falini B, Reisner Y, Velardi A, Aversa F, Martelli MF. Immunoselection and clinical use of T regulatory cells in HLA-haploidentical stem cell transplantation. <i>Best Practice and Research: Clinical Haematology</i> 2011; 24 (3): 459-66.</p>	<p>Untersucht wurde ein neues Verfahren zur allogenen SZT mit haploidentischen Spendern. Diesem liegen Beobachtungen am Mausmodell zugrunde, dass CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen (Tregs) die GvHD-Inzidenz reduzieren, aber den GvL-Effekt und die Rekonstitution des Immunsystems begünstigen. Eingeschlossen wurden in die Phase1/2-Studie 28 Patienten mit hämatologischen Neoplasien, überwiegend AML (n=22). Aus den mononukleären Zellen der haploidentischen Spender wurden Tregs und Tcons (CF4+CD25-T-Zellen) isoliert. Die allogenen PBSC wurden CD34+ selektioniert. Als Konditionierung erhielten die Patienten TBI 8 Gy, Thiotepa 8 mg/kg, Fludarabin 160 mg/qm und Cyclophosphamid 70 mg/kg. Tag 4 folgte die Gabe der Tregs und Tag 0 erhielten sie CD34+selektionierten PBSC und Tcons. Die Dosis der Tregs und Tcons wurde schrittweise gesteigert, wenn 4 konsekutive Patienten keine GvHD entwickelt hatten. Eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe wurde nicht verabreicht. 26 der 28 Patienten erreichen einen anhaltenden kompletten Spenderchimismus. Nur 2 von 26 auswertbaren Pat. entwickelten eine akute GvHD > Grad II bei der höchsten Treg- und Tcon-Dosisstufe. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 21 Monaten entwickelte kein Patient eine chronische GvHD. 13 der 26 auswertbaren Patienten starben an therapieassoziierten Komplikationen, überwiegend Infektionen. 1 Patient mit chemotherapie-refraktärer AML rezidierte. Nach einer medianen Nach-</p>

Autor	Kurzauswertung
	<p>beobachtung von 21 Monaten lebten 12 der 26 Patienten. Aufgrund der niedrigen Rezidivrate sehen die Autoren ihre Erwartung einer Verstärkung des GvL-Effekts durch Tregs bestätigt. Allerdings räumen die Autoren ein, dass definitive Schlussfolgerungen noch nicht möglich sind und bewerten ihr Ergebnis als hoffnungsvollen Therapieansatz.</p> <p>Ob die zusätzliche Gabe von Tregs und Tcons tatsächlich zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei haploidentischer allogener SZT mit TZD führt, kann mangels Vergleichsgruppe nicht bewertet werden. Die Rezidivrate war zwar gering, aber dafür sind 50 % der Patienten an therapiebedingten Komplikationen verstorben. TRM ist ein konkurrierendes Risiko, so dass die hohe TRM die niedrige Rezidivrate begünstigt haben könnte. Keine Relevanz für die Beratung des G-BA.</p>
<p>Eefting M, Halkes CJM, de Wreede LC, Van Pelt CM, Kersting S, Marijt EWA, von dem Borne PA, Willemze R, Veelken H, Falkenburg JHF. Myeloablative T cell-depleted alloSCT with early sequential prophylactic donor lymphocyte infusion is an efficient and safe post-remission treatment for adult ALL. Bone Marrow Transplant 2014; 49 (2): 287-91.</p>	<p>Eine Phase 2-Studie, in die 25 Patienten mit ALL in 1.CR mit überwiegend ungünstigen Prognosefaktoren eingeschlossen worden waren. Sie erhielten eine myeloablative Konditionierung mit TBI 9Gy und Cyclophosphamid 120 mg/kg. Zur In-vitro-TZD wurden 20 mg Alemtuzumab zu dem allogenen Transplantat gegeben („alemtuzumab in the bag“). Bei 52% stammte das Transplantat von einem Geschwisterspender und die Mehrzahl (88%) erhielten PBSC. Bei Patienten, die keine GvHD oder Infektion innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach allogener SZT entwickelten, war die Gabe von Spenderlymphozyten (DLI) geplant. Dies gelang bei 14 Patienten. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 50 Monaten überlebten 11 dieser 14 Patienten in CR. Die 2-Jahresüberlebensrate aller Patienten lag bei 68%. Besonders günstig waren die Ergebnisse bei 10 Patienten mit PH+ALL mit einer 2-Jahresüberlebensrate von 80%, was auf die Gabe von Imatinib als Erhaltungstherapie nach Transplantatanwachsen für mindestens 3 Monate zurückgeführt wurde.</p> <p>Sehr kleine Phase 2-Studie ohne Vergleichsgruppe, welche keine relevante Aussage zum Nutzen der DLI-Gabe zulässt. Für die Beratungen des G-BA nicht relevant.</p>
<p>Geyer MB, Ricci AM, Jacobson JS, Majzner R, Duffy D, van de Ven C, Ayello J, Bhatia M, Garvin JH, George D, Satwani P, Harrison L, Morris E, Semidei-Pomales M, Schwartz J, Alobeid B, Baxter-Lowe LA, Cairo MS. T cell depletion utilizing CD34+ stem cell selection and CD3+ addback from unrelated adult donors in paediatric allogeneic stem cell transplantation recipients. Br J Haematol 2012; 157 (2): 205-19.</p>	<p>Phase-2-Studie aus den USA mit 19 pädiatrischen Patienten, davon 10 mit akuten Leukämien.</p> <p>Transplantate von HLA-passenden Fremdspendern, mit CD34+-Selektion, T-Cell-add-back und zusätzlicher Gabe von GvHD-Prophylaxe mittels Tacrolimus.</p> <p>Fazit der Autoren: „CD34-selected MUD PBSCT using a defined dose of T cell add-back resulted in high rates of engraftment and low risk of grade II–IV aGVHD, early transplantation-related mortality, and extensive cGVHD.“</p> <p>Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs, des T-cell-add-backs und der zusätzlichen Gabe von Tacrolimus als GvHD-Prophylaxe ist die Studie für die Beurteilung eines Effekts einer In-vitro-TZD nicht von Relevanz.</p>
<p>Goldberg JD, Linker A, Kuk D, Ratan R, Jurcic J, Barker JN, Castro-Malaspina H, Giralt S, Hsu K, Jakubowski AA, Jenq R,</p>	<p>Retrospektive Kohortenstudie.</p> <p>Eingeschlossen wurden 56 erwachsene Patienten mit ALL (medianes Alter 36 Jahre) alle in CR (CR1 n=27, > CR1 n=29),</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Koehne G, Papadopoulos EB, van den Brink MRM, Young JW, Boulad F, Kernan NA, O'Reilly RJ, Prockop SE, Yahalom J, Heller G, Perales M-A. T Cell-Depleted Stem Cell Transplantation for Adults with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Long-Term Survival for Patients in First Complete Remission with a Decreased Risk of Graft-versus-Host Disease. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2013; 19 (2): 208-13.</p>	<p>bei n=24 Hochrisikokaryotyp.</p> <p>Unterschiedliche Konditionierungsprotokolle mit myeloablativer Ganzkörperbestrahlung. Das allogene Transplantat stammte von HLA-identischen Familienspendern (n=22), nicht HLA-identischen Familienspendern (n=6), HLA-identischen nicht-verwandten Spendern (n=15) oder nicht HLA-identischen nicht-verwandten Spendern (n=13). Das Transplantat war bei 17 Patienten Knochenmark (BM) und bei 28 periphere Blutstammzellen (PBSC); ein Patient erhielt beides. Alle Transplantate wurden T-Zell-depletiert, bei BM durch Schafserythrozyten-Rosetten und bei PBSC durch CD34+Selektion. Zur GvHD-Prophylaxe erhielten 43 Patienten ATG (Pat. ohne ATG hatten überwiegend HLA-identische Familienspender). Eine weitere medikamentöse GvHD-Prophylaxe fand nicht statt.</p> <p>Die 5-Jahresraten für OS und DFS betragen übereinstimmend 32% (bei Transplantation in 1. CR 48%). Die Inzidenz akuter GvHD Grad II – IV lag bei 20% und die Rate chronischer GvHD nach 5 Jahren bei 15% (nur extensive Form 5%). Die kumulative Rezidivrate betrug 23%.</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: „Günstige“ Ergebnisse im Vergleich zu unmanipulierten Transplantaten. Weitere Studien sind notwendig.</p> <p>Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie mit unterschiedlichen Konditionierungen, Art von Transplantaten und Spendern sowie nicht einheitlicher ATG-Gabe nur begrenzte Aussagekraft. Der Bewertung der Autoren zur Notwendigkeit weitere Studien ist zuzustimmen.</p>
<p>Gonzalez-Llano O, Rodriguez-Romo LN, Mancias-Guerra MC, Tarin-Arzaga L, Jaime-Perez JC, Herrera-Garza JL, Cantu-Rodriguez OG, Gutierrez-Aguirre CH, Garcia-Sepulveda RD, Garcia-Marin AY, Villarreal-Martinez L, Salazar-Riojas MR, Gomez-Almaguer D. Feasibility of an outpatient HLA haploidentical stem cell transplantation program in children using a reduced-intensity conditioning regimen and CD3-CD19 depletion. <i>Hematology</i> 2014; 19 (1): 10-7.</p>	<p>Studie aus Mexiko, Kinder, CD3/CD19-depletierte Transplantate, haploidente Spende, RIC, ATG, n= 18, davon 15 mit akuten Leukämien, post-Transplantations-GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin, MTX und Cortison</p> <p>Ergebnisse: 12/18 (66.6%) Engraftment, 6 von 15 ALL-Patienten waren zwischen 2 und 35 Monaten krankheitsfrei. Gesamtüberleben 33.3% mit Median von 25 Monaten (range 2–35).</p> <p>Fazit der Autoren: „Our results suggest that haplo-HSCT can be a feasible therapeutic alternative for children who do not have a suitable family donor or available cord blood units. These results also demonstrate that it is possible to perform this regimen on an outpatient basis.“</p> <p>Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs, der geringen Fallzahl, des Fehlens erwachsener Patienten und der zusätzlichen Gabe von post-Transplantations-GvHD-Prophylaxe ist die Studie für die Beurteilung eines Effekts einer In-vitro-TZD nicht von Relevanz.</p>
<p>Lang P, Teltschik H-M, Feuchtinger T, Muller I, Pfeiffer M, Schumm M, Ebinger M, Schwarze CP, Gruhn B, Schrauder A, Albert MH, Greil J, Urban C, Handgretinger R.</p>	<p>Phase 2-Studie</p> <p>Eingeschlossen wurden zwischen 2004 und 2012 48 Patienten von deutschen und österreichischen kideronkologischen Zentren, medianes Alter 11 Jahre, ALL n=26 (davon PH+ n=5), AML n=17, MDS n=3), Patienten mit 1. allogener SZT n=27,</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. Br J Haematol 2014; 165 (5): 688-98.</p>	<p>davon in CR n=14, Patienten mit Rezidiv nach allogener SZT n=19, davon in CR n=12.</p> <p>Alle hatten HLA-haploidentische Familienspender. Transplantiert wurden PBSC, welche CD3- und CD19 depletiert wurden. Die Konditionierung bestand aus Fludarabin (160 mg/m²), Thiotepa (10 mg/kg) und Melphalan (140 mg/ m²). Bei Patienten mit aktiver Erkrankung oder Retransplantation wurde Fludarabin ab 2006 durch Clofarabin ersetzt. Zur GvHD-Prophylaxe wurde OKT3 bis zu 0,1 mg/kg Tag -8 bis +14 bzw. ab 2012 ATG-Fresenius 60 mg/kg Tag -12 bis -9 eingesetzt. Bei T-Zellen > 2,5 x 10⁴ pro kg im Transplantat wurde zusätzlich MMF zur GvHD-Prophylaxe eingesetzt.</p> <p>88 % der Transplantate wuchsen primär an, bei den anderen Patienten wuchs das 2. Transplantat an. Akute GvHD Grad II – IV trat bei 26 % auf, chronische GvHD limitiert bei 9 % und extensiv bei 12 % (2 Patienten (4%) verstarben an den Folgen der cGvHD). Die TRM nach 5 Jahren lag bei 20 %. Die Rezidivrate nach 2 Jahren betrug 38 %. EFS nach 3 Jahren war 25 % im Gesamtkollektiv, 46 % bei 1. oder 2. CR und 1. SZT, 8 % bei aktiver Erkrankung und 1. SZT, 20 % bei 2. SZT (aufgrund der kleinen Zahl mit 2. SZT kein Unterschied zwischen CR und aktiver Erkrankung). Kein Vorteil für Clofarabin im Vergleich zu Fludarabin.</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: Das Verfahren ist machbar und die Ergebnisse sind ermutigend bei Patienten in CR, während die Ergebnisse bei Patienten mit aktiver Erkrankung oder Zweittransplantation ungünstig sind. Weitere klinische Studien sind notwendig.</p> <p>Wichtiges Verfahren der TZD bei HLA-haploidentischer Transplantation. Allerdings wurden in diese Studie nur Kinder eingeschlossen. Die Publikationen des Universitätsklinikums Tübingen, die über das gleiche Protokoll bei erwachsenen Patienten berichten, sind für die Beratungen im G-BA relevanter.</p>
<p>Palma J, Salas L, Carrion F, Sotomayor C, Catalan P, Paris C, Turner V, Jorquera H, Handgretinger R, Rivera GK. Haploidentical stem cell transplantation for children with high-risk leukemia. Pediatric Blood and Cancer 2012; 59 (5): 895-901.</p>	<p>Ergebnisse einer kleinen Studie aus Chile an 10 Kindern mit akuten Leukämien, unter Anwendung haploidentischer SZT und In-vitro-TZD (CD3+) nach RIC und ATG und zusätzlicher Gabe einer medikamentösen GvHD-Prophylaxe (Cyclosporin).</p> <p>Ergebnisse: Engraftment 9/10, Beobachtungszeit 52 Monate, 7 mit akuter GvHD, 9 mit chronischer GvHD, 1-Jahres-Gesamtüberleben 60%</p> <p>Aufgrund der geringen Fallzahl, einer in Deutschland nicht angewandten reinen CD3+-Selektion (in Deutschland Kombination mit CD19), der zusätzlichen Gabe einer medikamentösen GvHD-Prophylaxe, die den Effekt einer In-vitro-TZD maskieren könnte und des fehlenden Einschlusses erwachsener Patienten hat die vorliegende Arbeit für die Beratungen keine Relevanz.</p>
<p>Perez-Martinez A, Gonzalez-Vicent M, Valentin J, Aleo E, Lassaletta A, Sevilla J, Vicario JL, Ramirez M, Diaz MA. Early Evaluation of immune</p>	<p>Vergleichende Single-Center-Studie aus Spanien, die HLA-matched Fremdspende mit haploidentischer SZT vergleicht und in beiden Armen CD3/CD19-depletierte Transplantate nach nicht-myeloablativer Konditionierung mit Fludarabine, BU, Thiotepa und Methylprednisolon einsetzt und zur GvHD-</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>reconstitution following allogeneic CD3/CD19 depleted grafts from alternative donors in childhood acute leukemia. Bone Marrow Transplantation 2012; 47: 1419-1427.</p>	<p>Propylaxe Cyclosporin nutzt.</p> <p>Rekrutiert wurden 30 Patienten, jeweils 15 für jeden Arm. Eingeschlossen wurden nur Kinder mit high-risk ALL (n=22) und AML (n=8).</p> <p>Die Autoren schlussfolgern, dass CD3/CD19-Depletion bei Stammzelltransplantation mit einem nicht-myeloablativem Konditionierungsregime zu günstigen Ergebnissen bezüglich Überleben und Immunrestitution führt.</p> <p>Da die Studie zwei experimentelle Arme mit In-vitro-TZD und nur jeweils 15 Patienten ohne Vergleich zu einem Verfahren ohne In-vitro-TZD aufweist und nur Kinder eingeschlossen wurden, ist die Studie für die Beratungen nicht relevant.</p>
<p>Raiola AM, Dominiotto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, van Lint MT, Geroldi S, Luchetti S, Ballerini F, Miglino M, Varaldo R, Bacigalupo A. Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation and Posttransplantation Cyclophosphamide for Hematologic Malignancies after Myeloablative Conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19 (1): 117-22.</p>	<p>Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>50 Patienten mit "Hochrisiko"-hämatologischer Neoplasie, medianes Alter 42 Jahre, überwiegend AML (n=25) und ALL (n=12), in CR (n=23), aktive Erkrankung (n=27), mit autologer SZT vorbehandelt (n=2), mit allogener SZT vorbehandelt (n=10), alle mit haploidentischem Spender ohne In-vitro-Aufbereitung, myeloablative Konditionierung bei Alter > 55 Jahre oder Vorbehandlung mit TBI: mit Thiotepa 10 mg/kg, Busulfan i.v. 9,6 mg/kg (bei Patienten > 60 Jahre Reduktion der Busulfandosis um 33%) und Fludarabin 150 mg/m² bei den übrigen Patienten TBI 9,9 Gy und Fludarabin 120 mg/m². Bei Patienten > 60 Jahre Reduktion der Busulfandosis um 33%. GvHD-Prophylaxe mit CsA, MMF und Cyclophosphamid 50 mg/kg Tag +3 und +5. Alle Patienten hatten haploidentische Spender und erhielten nicht-manipuliertes Knochenmark als Transplantat. Akute GvHD Grad II – III bei 12% und moderate chronische GvHD 10% (4 von 37 auswertbaren Patienten) bei einer medianen Nachbeobachtung von 333 Tagen. TRM innerhalb von 6 Monaten 18%. Nach 18 Monaten OS 62% und DFS 51%.</p> <p>Bewertung der Autoren: „Ermutigende“ Ergebnisse. Eine vergleichende Studie mit Nicht-Unterlegenheits-Design zu Standardtransplantationen mit Geschwisterspendern oder nicht-verwandten Spendern wurde kürzlich aktiviert.</p> <p>Der Bewertung der Autoren ist zuzustimmen. Das Ergebnis der Phase 3-Studie muss abgewartet werden, um zu gesicherten Erkenntnissen zu gelangen. Geringe Relevanz für Beratungen im G-BA.</p>
<p>Schuster FR, Meisel R, Fuhrer M, Reuther S, Hauer J, Tischer J, Feuchtinger T, Laws H-J, Kolb H-J, Borkhardt A. Anti-leukaemic activity of a novel haploidentical-transplantation approach employing unmanipulated bone marrow followed by CD6-depleted peripheral blood stem cells in children with refractory/relapsed</p>	<p>(Wahrscheinlich retrospektive) Kohortenstudie</p> <p>Bericht über 10 Kinder mit rezidivierender / refraktärer akuter Leukämie und allogener SZT mit haploidentischen Spendern und nicht-manipuliertem Knochenmark und zusätzlicher Gabe von CD6-depletierten PBSC. Zur Konditionierung überwiegend FLAMSA gefolgt von TBI 4 Gy oder Busulfan 8 mg/kg (wenn jünger als 2 Jahre). GvHD-Prophylaxe mit ATG und Cyclophosphamid nach Transplantation. Bei 9 Patienten wuchs das Transplantat an. Akute bzw. chronische GvHD bei 5</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>acute leukaemia. Br J Haematol 2013; 162 (6): 802-7.</p>	<p>bzw. 3 Patienten, TRM (n=2) und Rezidiv (n=7). Nur 2 Pat. überlebten langfristig (6,5 bzw. 7,0 Jahre).</p> <p>Bewertung der Autoren: Diese Methode entfaltet antileukämische Wirksamkeit. Allerdings sind zur langfristigen Krankheitskontrolle weitere Maßnahmen notwendig.</p> <p>Kleine Fallserie mit Kindern. Patienten erhielten manipuliertes Transplantat in Kombination mit medikamentöser GvHD-Prophylaxe. Daher keine Bedeutung für die Beratungen.</p>
<p>Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, Morris LE, Bashey A. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. Biology of Blood & Marrow Transplantation 2012; 18 (12): 1859.</p>	<p>Klinische Studie Phase 2</p> <p>Eingeschlossen wurden 20 Patienten, davon 5 mit AML und 2 mit ALL, überwiegend 1.CR mit Hochrisikokaryotyp, Altersmedian 44 Jahre, Konditionierung mit Fludarabin 150 mg/m², Busulfan 260 mg/m² und Cyclophosphamid 29 mg/kg (von der Autoren als myeloablativ eingestuft). Wegen schwerer Mukositis bei den ersten fünf Patienten nachfolgend Dosisreduktion (Fludarabin 125 mg/m² und Busulfan 220 mg/m²), unmanipulierte PBSC von haploidentischen Spendern als Transplantat, Cyclophosphamid 50 mg/kg Tag +3 und +4, GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus und MMF.</p> <p>Transplantatanwachsen bei allen Patienten, Inzidenz akute GvHD Grad II-IV 30%, TRM in 100 Tagen 10%, Bei einer medianen Nachbeobachtung von 20 Monaten Inzidenz chronische GvHD gesamt 35%, extensiv 5%. Nach 1 Jahr OS 69 % und DFS 50%.</p> <p>Bewertung der Autoren: Eine Alternative für Pat. ohne rechtzeitigen Nachweis eines HLA-kompatiblen Familien- oder Fremdspenders.</p> <p>Kleine Fallserie ohne Vergleichsgruppe. Geringe Relevanz für Beratungen des G-BA.</p>
<p>Veys P, Wynn RF, Ahn KW, Samarasinghe S, He W, Bonney D, Craddock J, Cornish J, Davies SM, Dvorak CC, Duerst RE, Gross TG, Kapoor N, Kitko C, Krance RA, Leung W, Lewis VA, Steward C, Wagner JE, Carpenter PA, Eapen M. Impact of immune modulation with in vivo T-cell depletion and myeloablative total body irradiation conditioning on outcomes after unrelated donor transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2012; 119 (25): 6155-61.</p>	<p>Registerauswertung</p> <p>Analyse von Daten von 715 Kindern (< 18 Jahre) mit ALL aus dem CIBMTR-Register. Auswahlkriterien: „In-vivo-TZD“ mit ATG (n=191) oder Alemtuzumab (n=132) oder keine In-vivo-TZD, myeloablative TBI, Knochenmark (ca. 80%) oder PBSC (ca. 20%) von HLA- matched (ca. 60%) oder – mismatched erwachsenen, nicht verwandten Spendern. Mediane Nachbeobachtung in den 3 Gruppen 3,5 – 5 Jahre. Akute GvHD Grad II-IV bzw. chronische GvHD bei ATG (RR 0,66, p=0,005 bzw. RR 0,55 p< 0,0001) und Alemtuzumab (RR=0,09, p<0,003 bzw. RR=0,21, p<0,0001) signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Keine signifikanten Differenzen für TRM, OS und LFS. PBSC waren mit einem höheren Risiko für OS verbunden als Knochenmark (HR 1,70, p=0,002).</p> <p>Bewertung: ATG und Alemtuzumab reduzieren GvHD-Inzidenz ohne das LFS zu verschlechtern.</p> <p>Angesichts der Verfügbarkeit von 2 Phase 3-Studien zur GvHD-Prophylaxe mit ATG bei nicht verwandten Spendern enthält die Registeranalyse keine relevanten zusätzlichen Informationen zu ATG. Außerdem fehlt ein Vergleich zur In-vitro-TZD und es wurden nur Kinder eingeschlossen, so dass die Relevanz für die Beratungen gering ist.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Wang Y, Liu D-H, Xu L-P, Liu K-Y, Chen H, Chen Y-H, Han W, Zhang X-H, Huang X-J. Haploidentical/Mismatched Hematopoietic Stem Cell Transplantation without In Vitro T Cell Depletion for T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18 (5): 716-21.</p>	<p>Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Eingeschlossen wurden 72 Patienten (medianes Alter 20 Jahre) mit T-ALL, überwiegend CR1 (n=56), allogene SZT mit haploidentischen Familienspendern, eingesetzt wurden G-CSF mobilisiertes Knochenmark und PBSC, Konditionierung mit Cytarabin 16 g/m², Busulfan 9,6 mg/kg i.v., Cyclophosphamid 3,6 g/m², CCNU 250 mg/m² und ATG 10 mg/kg. CsA und Kurzкурс-Methotretat zur GvHD-Prophylaxe. Bei 71 Patienten Anwachsen des Transplantats, akute GvHD Grad II – IV 49 %, chronische GvHD nach 2 Jahren 41 %. Bei einer Nachbeobachtung von 12 Monaten im Median LFS nach 3 Jahren 44 %. Eine günstige Prognose hatten nur Patienten mit CR vor Transplantation (LFS nach 3 Jahren CR1 55%, CR2 33% und keine CR 0%, p=0,001).</p> <p>Bewertung der Autoren: Eine Alternative für Patienten ohne rechtzeitigen Nachweis eines HLA-kompatiblen Familien- oder Fremdspenders.</p> <p>Da ein Vergleich mit einem Standardverfahren der allogene SZT, wie z. B. HLA-identische Familien- oder Fremdspender oder ein Vergleich mit In-vitro-TZD fehlt, ist die Relevanz für Beratungen gering.</p>
<p>Wang Y, Fu H-X, Liu D-H, Xu L-P, Zhang X-H, Chang Y-J, Chen Y-H, Wang F-R, Sun Y-Q, Tang F-F, Liu K-Y, Huang X-J. Influence of two different doses of antithymocyte globulin in patients with standard-risk disease following haploidentical transplantation: A randomized trial. Bone Marrow Transplant 2014; 49 (3): 426-33.</p>	<p>Randomisierte Phase 3 Studie</p> <p>Vergleich von 2 verschiedenen ATG-Dosen bei 224 Patienten (ca. 50 % AML, ca. 40 % ALL, jeweils ca. 5 % CML und MDS) mit myeloablativer Konditionierung (ca. 97 % ohne TBI) und allogener SZT mit haploidentischen Spendern. Die GvHD-Prophylaxe bestand aus CsA, MMF und Kurzкурс-Methotretat. Randomisiert verglichen wurden Kaninchen-ATG 10 mg/kg (je 2,5 mg Tag -5 bis -2) versus 6 mg/kg (je 1,5 mg/kg Tag -5 bis -2). Als Transplantat dienten G-CSF mobilisierte PBSC und Knochenmark. Die niedrigere ATG-Dosis war mit einer höheren Inzidenz akuter GvHD (Grad II – IV 42% vs. 25%, p=0,006) und einer höheren Inzidenz chronischer GvHD innerhalb von 1,5 Jahren (64,6% versus 44,8%, p=0,007) verbunden. Eine EBV-Reaktivierung war häufiger bei der höheren ATG-Dosis (25,3% versus 9,6%, p=0,001). Die Rate des Transplantatversagens und die der Rezidive war vergleichbar. Auch für den Endpunkt LFS zeigten sich vergleichbare Ergebnisse (nach 1 Jahr 84,3 % bei ATG 6 und 86,0 % bei ATG 10).</p> <p>Bewertung der Autoren: Die höhere ATG-Dosis ist mit einem höheren Risiko für EBV-Reaktivierung aber einem niedrigeren Risiko, insbesondere für schwere akute GvHD verbunden.</p> <p>Studie zur Optimierung der medikamentösen GvHD-Prophylaxe mit ATG, auch als „In-vivo“-TZD bezeichnet. Für den deutschen Versorgungskontext nicht relevant, da ein zugelassenes ATG-Präparat (Fresenius) mit einer zugelassenen Dosierung (20 mg/kg Tag -3 bis -1) existiert und das Problem der EBV-Reaktivierung und des damit verbundenen Post-Transplantationslymphom (PTLD) inzwischen gut durch die Gabe von Rituximab zu beherrschen ist.</p>
<p>Weisdorf D, Cooley S, Devine S, Fehniger TA, DiPersio J,</p>	<p>Phase 2 Studie</p>

Autor	Kurzauswertung
<p>Anasetti C, Waller EK, Porter D, Farag S, Drobyski W, Defor T, Haagenson M, Curtsinger J, Miller J. T Cell-Depleted Partial Matched Unrelated Donor Transplant for Advanced Myeloid Malignancy: KIR Ligand Mismatch and Outcome. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2012; 18 (6): 937-43.</p>	<p>Eingeschlossen wurden 24 Patienten (AML n=17, MDS n=3 und CML n=4) mit nicht verwandten Spendern und HLA-Mismatch (9/10 n=9, 8/10 n=12 und 7/10 n=3). Myeloablative Konditionierung u. a. mit TBI 8 Gy. ATG 2,5 mg/kg Tag -3 und -2. Als Transplantat dienten G-CSF mobilisierte, CD34+selektionierte PBSC mit > 2 x 10⁶ CD34+-Zellen/kg und < 3 x 10⁴ CD3+-Zellen/kg. Transplantatversagen n=1, GvHD Grad II-IV 34% und chronische GvHD nach 1 Jahr 20%, OS und LFS nach 2 Jahren 40% bzw. 40%. Ob ein KIR-Liganden Mismatch vorlag oder nicht, hatte keinen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse.</p> <p>Bewertung der Autoren: Befriedigende Ergebnisse, aber weitere Forschung ist notwendig, um den Transplantat-gegen-Leukämieeffekt zu verstärken und damit die Rezidivrate zu senken.</p> <p>Kleine Phase 2 Studie, keine besondere Relevanz für die Beratungen des G-BA.</p>
<p>Yang K, Si Y, Chen H, He X, Lou J, Bai X, Du J, Guo Z, Chen P. Comparative study of the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from human leukocyte antigen-haploidentical related and unrelated donors in the treatment of Leukemia. <i>Acta Haematol</i> 2013; 131 (1): 37-44.</p>	<p>Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Eingeschlossen wurden 93 Patienten mit Leukämien (AML ca. 38 %, ALL ca. 26 %), die zwischen 2006 und 2012 an einem Zentrum in Peking/China allogent transplantiert worden waren. Alle erhielten myeloablative Konditionierungen, meist ohne TBI. Die GvHD-Prophylaxe bestand aus ATG, CsA, Kurzкурс-Methotrexat und MMF. Mutmaßlich (wegen der Angaben zu den Zellzahlen) wurden nicht manipulierte PBSC als Transplantat eingesetzt. Unterschieden wurden die Ergebnisse von Patienten mit haploidentischem Familienspender (n=51) und mit nicht-verwandtem, überwiegend HLA-identischem Spender (n=42, davon HLA-identisch n=31). Der Vergleich zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von akuter oder chronischer GvHD. Auch die Überlebensraten waren vergleichbar (nach 3 Jahren OS 55% bei haploidentischem Familienspendern und 63% bei nicht-verwandten Spendern, p=0,295).</p> <p>Bewertung der Autoren: Ähnliche Klinische Effektivität beider Verfahren.</p> <p>Retrospektiver Vergleich mit vergleichsweise kleiner Fallzahl, unterschiedlichen Konditionierungen und unterschiedlichen Diagnosen. Aussagekraft deshalb deutlich limitiert. Andere retrospektive Kohortenstudien wie die Studie von Wang et al. 2013 (s. Auswertungsbogen) mit deutlich höherer Patientenzahl und größerer Homogenität bei Behandlungsmethode und eingeschlossenen Indikationen verfügbar.</p>

c) Übrige Publikationen, die auf Basis des Volltextes als thematisch nicht relevant oder als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft wurden

Autor	Kommentar
<p>Arcese W, De Angelis G, Cerretti</p>	<p>Übersichtsarbeit, die u. a. G-CSF mobilisierte KM-Stammzellen</p>

Autor	Kommentar
<p>R. Granulocyte-mobilized bone marrow. <i>Curr Opin Hematol</i> 2012; 19 (6): 448-53.</p>	<p>als GvHD-reduzierende Möglichkeit und Alternative zu TZD bei haploidenter Spende sieht. Bei fehlenden eigenen Daten und fehlendem direktem Vergleich mit TZD keine Relevanz für die Beratungen.</p>
<p>Aversa F. Setting the standard in T-cell-depleted haploidentical transplantation and beyond. <i>Best Practice and Research: Clinical Haematology</i> 2011; 24 (3): 325-9.</p>	<p>Narrativer Review ohne Darstellung neuer Daten, historische Aufarbeitung der Ergebnisse der Aversa-Arbeitsgruppe. Im Fazit wird die In-vitro-TZD bei haploidenter Spende als Standard gesehen und deren Weiterentwicklung angestrebt. Bei fehlenden neuen Daten und fehlenden neuen Erkenntnissen keine Relevanz für die Beratungen.</p>
<p>Aversa F, Martelli MF, Velardi A. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with a megadose T-cell-depleted graft: harnessing natural and adaptive immunity. [Review]. <i>Semin Oncol</i> 2012; 39 (6): 643.</p>	<p>Narrativer Review ohne Darstellung neuer Daten. Im Fazit wird die In-vitro-TZD bei haploidenter Spende als Standard gesehen und deren Weiterentwicklung angestrebt. Bei fehlenden neuen Daten und fehlenden neuen Erkenntnissen keine Relevanz für die Beratungen.</p>
<p>Ballen KK, Koreth J, Chen Y-B, Dey BR, Spitzer TR. Selection of optimal alternative graft source: Mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant. <i>Blood</i> 2012; 119 (9): 1972-80.</p>	<p>Übersichtsarbeit u. a. zu Möglichkeiten der haploidenten Spende mit Daten der Publikationen Aversa 2005, Rizzieri 2007 und Luznik 2008, die in den bisherigen Beratungen bereits berücksichtigt wurden. Bei fehlenden neuen Daten und fehlenden neuen Erkenntnissen keine Relevanz für die Beratungen.</p>
<p>Bayraktar UD, Champlin RE, Ciurea SO. Progress in Haploidentical Stem Cell Transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2012; 18 (3): 372-80.</p>	<p>Narrativer Review mit Fokus auf der historischen Entwicklung der haploidenten Spende, ohne Darstellung eigener Daten. Kein Hinweis auf Studien, die dem G-BA nicht bekannt sind. Aufgrund fehlender eigener Daten nicht relevant für die Beratungen. Die genannten Studien wurden und werden in den Beratungen bereits berücksichtigt.</p>
<p>Booth C, Lawson S, Veys P. The current role of T cell depletion in paediatric stem cell transplantation. <i>Br J Haematol</i> 2013; 162 (2): 177-90.</p>	<p>Umfassende Übersichtsarbeit über die Bedeutung der In-vivo und In-vitro-TZD bei verschiedenen Formen der SZT, mit Fokus auf Kindern, aber unter Beachtung der Gesamtstudienlage. Narrativ ohne eigene neue Daten, aber mit umfangreicher Literaturlauswertung. Alle genannten Studien sind dem G-BA zumindest bekannt oder in den Update-Recherchen berücksichtigt worden. Umfangreiche Übersichtsarbeit über die Bedeutung einer TZD bei verschiedenen Transplantationsformen und Indikationen, aber aufgrund fehlender neuer Daten für die Beratungen nicht relevant.</p>
<p>Chang YJ, Huang XJ. Haploidentical bone marrow transplantation without T-cell depletion. [Review]. <i>Semin Oncol</i> 2012; 39 (6): 653.</p>	<p>Eine Übersichtsarbeit, welche sich mit allen relevanten Aspekten der allogenen SZT mit HLA-haploidentischen Spendern ohne TZD befasst. U. a. besprechen die Autoren eine nicht-randomisierte Studie zum Vergleich von T-Zell-depletierten und nicht T-Zell-depletierten HLA-haploidentischen allogenen SZT (Ciurea, 2011). Es wurde nur das ASH-Kongressabstract zitiert. Dies dürfte aber der Vollpublikation von Ciurea et al. aus 2012 entsprechen, so dass die Daten bei diesem Update berücksichtigt sind. Den wesentlichen Vorteil nicht T-Zell-depletierter HLA-haploidentischer allogener SZT sehen die Autoren in der schnelleren Rekonstitution des Immunsystems. Interessante Übersichtsarbeit aber bei</p>

Autor	Kommentar
	fehlenden eigenen Daten keine Relevanz für die Beratungen.
<p>Davies JK, Taussig D, Oakervee H, Smith M, Agrawal S, Cavenagh JD, Gribben JG. Long-term survival with low toxicity after allogeneic transplantation for acute myeloid leukaemia and myelodysplasia using non-myeloablative conditioning without T cell depletion. Br J Haematol 2013; 162 (4): 525-9.</p>	<p>Ausgewertet wurden Behandlungsergebnisse von 56 AML/MDS-Patienten, die eine dosisreduzierte allogene SZT mit nicht manipulierten Transplantaten erhalten hatten. Die Untersuchung beleuchtet den klinischen Stellenwert dosisreduzierter allogener SZT bei MDS/AML-Patienten, trifft damit aber nicht die Fragestellung TZD. Diese Publikation ist deshalb nicht relevant.</p>
<p>Dellabona P, Casorati G, de Lalla C, Montagna D, Locatelli F. On the use of donor-derived iNKT cells for adoptive immunotherapy to prevent leukemia recurrence in pediatric recipients of HLA haploidentical HSCT for hematological malignancies. Clin Immunol 2011; 140 (2): 152-9.</p>	<p>Eine Übersichtsarbeit, die sich mit dem möglichen Stellenwert einer bestimmten Subpopulation von T-Zellen befasst (iNKT = invariant natural killer T-cell). Es wird diskutiert, diese Zellen zu expandieren und bei Patienten, die 4 – 6 Monate nach allogener SZT mit TZD noch keine iNKT rekonstituiert haben, diese Zellen zu substituieren. Als mögliche nützliche Eigenschaften der iNKT werden u. a. diskutiert: eine Verstärkung des GvL-Effekts ohne Triggerung einer GvHD, eine bessere Infektionskontrolle und eine Stimulation der Hämatopoese. Daten zu Behandlungsergebnissen mit dieser Methode werden nicht präsentiert. Übersichtsarbeit zur Grundlagenforschung. Nicht relevant.</p>
<p>Dufort G, Pisano S, Incoronato A, Castiglioni M, Carracedo M, Pages C, Simon E, Zuccolo S, Barcelona R, Mezzano R, Tiscornia A, Lemos F, Morosini F, Schelotto M, Giordano H, Carreto E, Bengoechea M, Boggia B, Rodriguez I, Guerrero L, Dabezies A, Castillo L. Feasibility and outcome of haploidentical SCT in pediatric high-risk hematologic malignancies and Fanconi anemia in Uruguay. Bone Marrow Transplant 2012; 47 (5): 663-8.</p>	<p>Bericht über 17 pädiatrische Patientin mit verschiedenen hämatologischen Erkrankungen (Leukämien und 3 Fanconi-Anämien) in Uruguay, die mit haploidentischen Spendern nach in-vitro TZD allogene transplantiert worden waren. Es wurden unterschiedliche Konditionierungsprotokolle eingesetzt. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 53,8%. Kleine retrospektive Fallsammlung mit inhomogener Behandlung und breitem Diagnosespektrum ohne Vergleichsgruppe, welche keine relevante Aussage zulässt.</p>
<p>Fuchs EJ. Human leukocyte antigen-haploidentical stem cell transplantation using T-cell-replete bone marrow grafts. Curr Opin Hematol 2012; 19 (6): 440-7.</p>	<p>Review ohne eigene Daten. Alle genannten, relevanten Publikationen sind in den Update-Recherchen berücksichtigt (Kasamon 2011, Ciurea 2011, Bashey 2011, Tuve 2011, Luznik 2008, Brunstein 2011). Bei fehlenden neuen Daten und fehlenden neuen Erkenntnissen keine Relevanz für die Beratungen.</p>
<p>Handgretinger R. New approaches to graft engineering for haploidentical bone marrow transplantation. Semin Oncol 2012; 39 (6): 664-73.</p>	<p>Narrativer Review zur haploidenten Spende ohne Darstellung neuer Daten. Bei fehlenden neuen Daten und fehlenden neuen Erkenntnissen keine Relevanz für die Beratungen.</p>
<p>Ho VT. Ex vivo T cell depletion of allogeneic PBSC as acute and chronic GVHD prophylaxis after myeloablative HCT: time to</p>	<p>Narrativer Review zur haploidenten Spende ohne Darstellung neuer Daten. Bei fehlenden neuen Daten und fehlenden neuen Erkenntnissen keine Relevanz für die Beratungen.</p>

Autor	Kommentar
reconsider? <i>Biology of Blood & Marrow Transplantation</i> 2011; 17 (8): 1112.	
Huang X-J, Zhu H-H, Chang Y-J, Xu L-P, Liu D-H, Zhang X-H, Jiang B, Jiang Q, Jiang H, Chen Y-H, Chen H, Han W, Liu K-Y, Wang Y. The superiority of haploidentical related stem cell transplantation over chemotherapy alone as postremission treatment for patients with intermediate- or high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. <i>Blood</i> 2012; 119 (23): 5584-90.	Prospektive Studie zu AML in 1.CR zum Stellenwert einer haploidenten Spende (ohne TZD) im Vergleich zur Chemotherapie. Bei fehlender In-vitroZD im Transplantationsarm-Arm und fehlendem relevanten Vergleich keine Relevanz für die Beratungen.
Huang XJ. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell-depletion for the treatment of hematologic diseases. <i>Chimerism</i> 2013; 4 (1): 26-8.	Narrativer Review zur haploidenten Spende ohne Darstellung neuer Daten. Bei fehlenden neuen Daten und fehlenden neuen Erkenntnissen keine Relevanz für die Beratungen.
Keever-Taylor CA, Devine SM, Soiffer RJ, Mendizabal A, Carter S, Pasquini MC, Hari PN, Stein A, Lazarus HM, Linker C, Goldstein SC, Stadtmauer EA, O'Reilly RJ. Characteristics of CliniMACS System CD34-Enriched T Cell-Depleted Grafts in a Multicenter Trial for Acute Myeloid Leukemia-Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) Protocol 0303. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2012; 18 (5): 690-7.	Publikation zur technischen Machbarkeit und Vergleichbarkeit einer CD34+Selektion in acht Zentren, die an der BMT CTN-0303-Studie teilnehmen. Die relevante BMT CTN 0303-Studie ist dem G-BA bekannt, Publikation zur technischen Machbarkeit ohne Relevanz für die Beratungen.
Kobos R, Steinherz PG, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, Small TN, Shukla N, Khalaf R, O'Reilly RJ, Boulad F. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Patients with Treatment-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute MyelogenousLeukemia. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2012; 18 (3): 473-80.	Retrospektive Kohortenstudie zu allogenen Stammzelltransplantationen bei 21 teilweise pädiatrischen Patienten (medianes Alter 21 Jahre, 8 – 29 Jahre) mit treatment-related MDS und treatment-related AML, die allogene transplantiert wurden und teilweise (n=17) Transplantate mit TZD erhalten hatten. Die Autoren sehen Hinweise darauf, dass durch TZD die Toxizität reduziert werden kann, ohne das Rezidivrisiko zu erhöhen. Für die Beratungen aufgrund der geringen Fallzahl und des retrospektiven Charakters der Studie keine Relevanz.
Lang P, Pfeiffer M, Teltschik H-M, Schlegel P, Feuchtinger T, Ebinger M, Klingebiel T, Bader P, Schlegel P-G, Beck J, Greil J, Handgretinger R. Natural killer cell activity influences outcome after T cell depleted stem cell transplantation from matched unrelated and haploidentical	HLA-passende Fremdspende oder haploidente Spende, n=37 akute Leukämien; Zusammenhang zwischen Natural Killer Cell Activity und Relapse-Raten nach SZT mit In-vitro-TZD (CD34+); <u>Fazit der Autoren</u> : "These data suggest that both achieving and maintaining a high level of NK activity may contribute to prevent relapse. Since NK activity could be markedly increased by in vitro stimulation with Interleukin 2 (IL-2), in vivo administration should be considered." Aufgrund des zellanalytischen Ansatzes für die Beratungen keine

Autor	Kommentar
donors. Best Practice and Research: Clinical Haematology 2011; 24 (3): 403-11.	Relevanz.
Locatelli F, Bauquet A, Palumbo G, Moretta F, Bertaina A. Negative depletion of alpha/beta+ T cells and of CD19+ B lymphocytes: A novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. Immunol Lett 2013; 155 (1-2): 21-3.	Narrativer Review zur haploidenten Spende mittels alpha/beta und CD19+ ohne Darstellung neuer Daten Bei fehlenden neuen Daten und fehlenden neuen Erkenntnissen keine Relevanz für die Beratungen.
Lodewyck T, Oudshoorn M, van der Holt B, Petersen E, Spierings E, von dem Borne PA, Schattenberg A, Allebes W, Groenendijk-Sijnke M, Duinhouwer L, Willemze R, Lowenberg B, Verdonck LF, Meijer E, Cornelissen JJ. Predictive impact of allele-matching and EBMT risk score for outcome after T-cell depleted unrelated donor transplantation in poor-risk acute leukemia and myelodysplasia. Leukemia 2011; 25 (10): 1548-54.	Studie aus den Niederlanden an 327 Patienten (davon 243 akute Leukämien), SZT mit TZD in-vitro oder in-vivo, wobei die Auswertung nicht nach Form der TZD differenziert, sondern den prädiktiven Wert des HLA-mismatch-Ausmaßes zum Fokus hat. Aufgrund des fehlenden Fokus auf TZD keine Relevanz für die Beratungen.
Martelli MF, Di Ianni M, Ruggeri L, Pierini A, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Reisner Y, Aversa F, Falini B, Velardi A. "Designed" grafts for HLA-haploidentical stem cell transplantation. Blood 2014; 123 (7): 967-73.	Narrativer Review zur haploidenten Spende mit TZD ohne Darstellung neuer Daten. Bei fehlenden neuen Daten und fehlenden neuen Erkenntnissen keine Relevanz für die Beratungen.
Mawad R, Lionberger JM, Pagel JM. Strategies to reduce relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia. Current Hematologic Malignancy Reports 2013; 8 (2): 132-40.	Narrativer Review zur allogenen SZT ohne Darstellung neuer Daten. Bei fehlenden neuen Daten und fehlenden neuen Erkenntnissen keine Relevanz für die Beratungen.
Mochizuki K, Kikuta A, Ito M, Sano H, Akaihata M, Kobayashi S, Ohto H, Hosoya M. Feasibility of tacrolimus, methotrexate, and prednisolone as a graft-versus-host disease prophylaxis in non-T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for children. Clin Transplant 2011; 25 (6): 892-7.	N=41, davon 11 hämatologische Neoplasien, von diesen 6 akute Leukämien, Kinder, haploidente Spende, ohne In-vitro-TZD, GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus, MTX, und Prednisolon. Aufgrund fehlender entitätendifferenzierter Auswertung keine Relevanz für die Beratungen.
Munchel AT, Kasamon YL, Fuchs EJ. Treatment of hematological malignancies with	Narrativer Review zur Bedeutung von Cyclophosphamid als post-Transplantation-GvHD-Prophylaxe nach haploidenter Spende bei hämatologischen Neoplasien (Darstellung der

Autor	Kommentar
<p>nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. Best Practice and Research: Clinical Haematology 2011; 24 (3): 359-68.</p>	<p>Daten von Luznik, O'Donnell und Kasamon, die dem G-BA schon bekannt sind). Bei fehlenden neuen Daten und fehlenden neuen Erkenntnissen keine Relevanz für die Beratungen.</p>
<p>Novitzky N, Thomas V, du Toit C, McDonald A. Is there a role for autologous stem cell transplantation for patients with acute myelogenous leukemia? A retrospective analysis. Biology of Blood & Marrow Transplantation 2011; 17 (6): 875.</p>	<p>Retrospektive Studie zum Vergleich einer autologen SZT versus allogene Stammzell-transplantation bei 158 AML-Patienten ohne In-vitro TZD. Aufgrund des fehlenden Fokus auf TZD keine Relevanz für die Beratungen.</p>
<p>Qiu D, Xu X, Guo Z, He H, Song K, Ren Z, Lin S, Niu X, Huang G, Li W. HLA haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for leukemia. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research 2011; 15 (23): 4251-6.</p>	<p>Nur Abstract in Englisch, sonst in Chinesisch; Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie.</p> <p>1. Patienten mit haploidentischem Spender und allogener SZT ohne In-vitro-Aufbereitung teilweise mit ATG, GvHD-Prophylaxe mit CsA, MTX und MMF</p> <p>2. Patienten mit HLA-identischem Geschwisterspender und Standard-GvHD-Prophylaxe (Kurzkurs-Methotrexat plus CsA)</p> <p>Insgesamt 45 Pat., haploidentische Spender (n=22), HLA-identische Geschwister (n=23). Diagnose Leukämie (ohne nähere Angabe im Abstract) Keine signifikanten Differenzen bei akuter und chronischer GvHD und DFS.</p> <p>Aufgrund des retrospektiven Charakters und des fehlenden Fokus auf die TZD im haploidenten Arm keine relevante Aussage möglich. Chinesischer Text muss nicht übersetzt werden. Keine Relevanz für die Beratungen.</p>
<p>Schwarer AP, Bollard G, Kapuscinski M, Muirhead J, Diviney M, Hart C, Dunster K. Long-term follow-up of a pilot study using a chemotherapy-alone protocol for killer Ig-like receptor-ligand-mismatched haploidentical haematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2011; 46 (10): 1331-8.</p>	<p>„Pilotstudie“ (= Phase 1-Studie?)</p> <p>Es geht primär um die Frage, welchen Einfluss ein killer Ig-like recetor-ligand-mismatch auf die Ergebnisse von allogener SZT bei haploidentischen Spendern hat. 10 Pat.mit KIR-Mismatch., davon 8 mit fortgeschrittener AML, 7 im Rezidiv, einer in CR4. Konditionierung mit Melphalan, Thiotepa, Fludarabin und ATG. Als Transplantat wurden CD34+-selektionierte PBSC eingesetzt. 3 Pat. mit AML erreichten ein Langzeitüberleben (10, 6 und 3 Jahre).</p> <p>Bewertung der Autoren: Ein KIR-Mismatch eröffnet auch in fortgeschrittenem AML-Stadium eine Heilungschance bei allogener SZT mit haploidentischem Spender.</p> <p>Kleine Fallzahl ohne Vergleichsgruppe, ermöglicht deshalb sicher keine Aussage zum Stellenwert eines KIR-Mismatch. Berührt auch das Beratungsthema In-vitro-Aufbereitung nicht direkt, deshalb nicht relevant.</p>
<p>Staudinger M, Humpe A,</p>	<p>Grundlagenarbeit ohne klinische Daten. Thema: „Purging“</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Autor	Kommentar
<p>Gramatzki M. Strategies for purging CD96 stem cells in vitro and in vivo: New avenues for autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. <i>Oncolmmunology</i> 2013; 2 (6): e24500.</p>	<p>autologer Stammzelltransplantate bei AML durch CD96-Antikörper, da dieses Antigen relativ exklusiv von Leukämienstammzellen exprimiert wird. Für Beratungen des G-BA beim Fehlen klinischer Daten ohne Relevanz.</p>
<p>Stern M, Passweg JR, Meyer-Monard S, Esser R, Tonn T, Soerensen J, Paulussen M, Gratwohl A, Klingebiel T, Bader P, Tichelli A, Schwabe D, Koehl U. Pre-emptive immunotherapy with purified natural killer cells after haploidentical SCT: A prospective phase II study in two centers. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2013; 48 (3): 433-8.</p>	<p>Phase 2-Studie; Thema: Adoptive Immuntherapie mit NK-Zellen nach allogener SZT bei 17 Patienten, überwiegend mit AML oder ALL. GvHD-Risiko dosisabhängig, keine Verminderung der Rezidivrate im Vergleich zu historischen Kontrollen; Bewertung der Autoren: weitere Studie notwendig; Für die Beratungen ohne Relevanz.</p>
<p>Vasu S, Caligiuri MA. Targeted immunotherapy for acute myeloid leukemia. [Review]. <i>Bailliere's Best Practice in Clinical Haematology</i> 2011; 24 (4): 533.</p>	<p>Übersichtsarbeit; Grundlagenarbeit über Möglichkeiten zur Verstärkung des Immuneffekts bei der AML-Therapie nach allogener SZT. Für die Beratungen ohne Relevanz.</p>

B-7.6 Schriftwechsel mit dem Paul-Ehrlich-Institut

Das Plenum hat am 21.10.2010 den UA MB beauftragt, beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) weitergehende Informationen einzuholen (das PEI ist gemäß § 21a des Arzneimittelgesetzes [AMG] zuständig für die Genehmigung von Stammzellzubereitungen vor deren Inverkehrbringen).

Der UA MB hat das PEI mit Schreiben vom 22.12.2010 um Auskunft gebeten zur Anzahl der Anträge von Stammzellzubereitungen mit In-vitro-Aufbereitung, der Zeitperspektive für die Bearbeitung der Anträge (es besteht eine Übergangsregelung für Anträge, die vor dem 01.02.2008 gestellt wurden), die Entscheidungsgrundlage für die zu treffende Nutzen-Risiko-Abwägung sowie ergänzend zu Anträgen zu klinischen Studien mit Fragestellungen zur In-vitro-Aufbereitung.

Das PEI hat mit Schreiben vom 25.01.2011 und 27.05.2011 geantwortet: Es seien rund 170 Anträge zur Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung gestellt worden. Entscheidungsgrundlage für die Nutzen-Risiko-Abwägung sei ein Gutachten der Fachgesellschaften, das als bibliographische Grundlage für die Genehmigung diene und in regelmäßigen Abständen (jährlich) überarbeitet bzw. aktualisiert werden solle (s. Kap.B-3.3.4)². Bis Ende 2011 werde ein großer Teil der Anträge beschieden sein. Darüber hinaus berichtet das PEI von 11 Anträgen auf Studien mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats.

Der G-BA hat sich in regelmäßigen Abständen danach erkundigt, ob das Gutachten der Fachgesellschaften in der Zwischenzeit aktualisiert wurde. Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens lag noch kein aktualisiertes Gutachten vor.

B-7.7 Dokumentation zum Expertengespräch der AG SZT am 3. Juli 2014

Zur Einholung von zusätzlicher medizinisch-fachlicher Expertise fand am 3. Juli 2014 ein Expertengespräch des G-BA zur Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML statt. Folgende Schwerpunkte wurden im Expertengespräch thematisiert:

Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei Erwachsenen mit AML und ALL

- allgemeine Fragen zur T-Zell-Depletion und In-vitro-Aufbereitung von Stammzelltransplantaten
- Anwendung der Methode bei HLA-kompatiblen verwandten oder nichtverwandten Spender (vor allem im Hinblick auf die geplante Progress-II-Studie)
- Anwendung der Methode HLA-haploidentischer Spender
- Maßnahmen der Qualitätssicherung (QS) bei Anwendung der Methode

Sieben externe Sachverständige nahmen auf Einladung des G-BA am Expertengespräch teil (siehe Kap. B-7.7.1).

Die Ergebnisse des Expertengesprächs sind unter Kapitel B-3.3.5 zusammenfassend dargestellt.

² Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften DGTI, DGHO und GPOH zu Genehmigungsverfahren von Stammzellzubereitungen, 1. Revidierte Ergänzung, 1. März 2011. http://www.dgti.de/docs/doclink/103-94/GSN_Revidierte%20Ergaenzung_010311_mit%20Korrekturmodus_Druckversion_140311.pdf, Zugriff am 19.02.2014.

B-7.7.1 Offenlegung von Interessenkonflikten der Sachverständigen

Sachverständige und Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen oder Anhörungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer und Teilnehmerinnen des Expertengesprächs am 3. Juli 2014 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Kompetenznetz akute und chronische Leukämien	Prof. Dr. Renate Arnold	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Prof. Dr. Dr. h. c. Dietger Niederwieser	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Martin Bornhäuser	nein	nein	ja	nein	nein	nein
	Prof. Dr. Ernst Holler	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V. (DGTI)	Prof. Dr. Andreas Humpe	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransp lantation e. V. (DAG-KBT)	Prof. Dr. Nicolaus Kröger	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Miltenyi Biotec GmbH	Dr. Kai Pinkernell	ja	nein	ja	nein	nein	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

D Stellungnahmeverfahren vor Beschlussfassung

D-3 Anhang: Unterlagen der Stellungnahmeverfahren

D-3.1 Stellungnahmeverfahren im Jahr 2010

D-3.1.1 sektorspezifische Bewertung der DKG und Beschlussvorschlag

Stammzelltransplantation, Indikation in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML
 Textentwurf der DKG (Stand 21.01.2010) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. Kapitel 2 § 7 (1) Verfo G-BA und Beschlussvorschlag

Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext

Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei Patientinnen und Patienten mit akuter *lymphatischer* oder *myeloischer* Leukämie (ALL/AML) ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Anwendung der in-vitro Aufbereitung sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats für die Patientinnen und Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. 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. Die Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats kann zudem in bestimmten Fällen bei der Behandlung der ALL und AML die Therapieoption darstellen, welche den größten Behandlungserfolg verspricht. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei diesen beiden seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankungen als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet

Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

Die akuten Leukämien (ALL und AML) sind seltene und lebensbedrohliche Erkrankungen, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode führen. Standard der initialen Behandlung der akuten Leukämien ist eine Induktionschemotherapie, anschließend kann die Chemotherapie entweder fortgeführt oder eine Stammzelltransplantation erwogen werden:

- Die *allogene* Stammzelltransplantation wird für Patientinnen und Patienten mit bestimmten Risikofaktoren und bei Nichtansprechen der Chemotherapie bei der ALL und AML seitens der Fachgesellschaften als Behandlungsform empfohlen. Eine Prophylaxe der sogenannten Transplantat-Wirt-Reaktion (GvHD) ist auch bei guter immunologischer Übereinstimmung von Spender und Empfänger (Matching) unumgänglich und wird üblicherweise medikamentös durchgeführt. Mit zunehmenden immunologischen Unterschieden zwischen Spender und Empfänger (HLA-Mismatch) steigt die Notwendigkeit einer intensivierten GvHD-Prophylaxe, wie sie mit Verfahren der in-vitro Aufbereitung (z.B. *T-Zelldepletion*) erfolgen kann. Bei der Stammzelltransplantation mit *haploidentischem* Spender (Eltern oder Geschwister des Empfängers) wird in der Fachwelt mehrheitlich die immanente Notwendigkeit zur Anwendung einer in-vitro Aufbereitung des Transplantats zur GvHD-Prophylaxe gesehen.
- Die *autologe* Stammzelltransplantation stellt bei der ALL nicht die Therapieform der ersten Wahl dar, kann aber bei Nichtverfügbarkeit eines passenden Familien- oder Fremdspenders, aufgrund von Patientenpräferenzen sowie bei Patientinnen und Patienten mit ausgeprägten Nebenwirkungen der Erhaltungchemotherapie notwendig werden. Bei der AML stellt die autologe Stammzelltransplantation eine etablierte Therapiealternative dar. Durch eine in-vitro Aufbereitung des Transplantats (sogenanntes *Purging*) soll bei der autologen Stammzelltransplantation der Anteil von residuellen Tumorzellen, die

Stammzelltransplantation, Indikation in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML
Textentwurf der DKG (Stand 21.01.2010) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. Kapitel 2 § 7 (1) VerfO G-BA und Beschlussvorschlag

sich trotz vorangegangener Chemotherapie noch im Transplantat befinden können, vermindert und somit eine geringere Rezidivrate erreicht werden.

Der Nutzenbewertung lag unter anderem ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zugrunde, für die Bewertung im G-BA wurde zudem weitere Evidenz einbezogen und die Kriterien der medizinischen Notwendigkeit geprüft:

- In Bezug auf die *allogene* Stammzelltransplantation bei ALL und AML ergeben sich auch in Hinblick auf die aktuellen Entwicklungen im Bereich der *haploidentischen* Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung ausreichende Hinweise auf einen Nutzen. Die medizinische Notwendigkeit ergibt sich v.a. durch die Limitationen der Verfügbarkeit von passenden Spendern, die durch die Möglichkeit einer haploidentischen Transplantation verbessert werden kann. Bei der Stammzelltransplantation mit einem Spender mit gutem HLA-Matching oder lediglich gering ausgeprägtem Mismatch können Kontraindikationen oder eine Unverträglichkeit der medikamentösen immunsuppressiven Therapie zur GvHD-Prophylaxe die medizinische Notwendigkeit einer Anwendung der in-vitro Aufbereitung begründen. Es finden sich diesbezüglich ausreichende Hinweise auf ein ähnliches Behandlungsergebnis im Vergleich zu einer rein medikamentösen Prophylaxe. Bei Stammzelltransplantationen mit Spendern mit schlechtem Matching begründet sich die medizinische Notwendigkeit durch das Erfordernis einer intensivierten GvHD-Prophylaxe, die mittels in-vitro Aufbereitung durchgeführt werden kann.
- Für die *autologe* Stammzelltransplantation bei ALL finden sich Hinweise auf eine Reduktion des Rezidivrisikos bei Erwachsenen und ein längeres krankheitsfreies Überleben durch die in-vitro Aufbereitung des Transplantats. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass die autologe Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit ALL in der Regel nicht die Therapieform der ersten Wahl darstellt. Bei Patientinnen und Patienten mit AML finden sich lediglich Hinweise darauf, dass sich bei der autologen Stammzelltransplantation mit der in-vitro Aufbereitung eine geringere Rezidivrate bei Erwachsenen erreichen lassen könnten, signifikante Unterschiede ließen sich jedoch nicht nachweisen. Eine medizinische Notwendigkeit der Anwendung der in-vitro Aufbereitung kann sich bei ALL und AML insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten eines Rezidivs ergeben.

Die akuten Leukämien des Erwachsenen stellen seltene Erkrankungen 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. Im Bereich der rezidivierenden und refraktären Erkrankungen kann sich insbesondere nach Ausschöpfen alternativer Therapieverfahren die Notwendigkeit der in-vitro Aufbereitung des Transplantats ergeben, da diese die einzig verbleibende Option darstellen können. Die heterogene Natur dieser fortgeschrittenen Krankheitsstadien erschwert eine systematische Erforschung und Standardisierung von Therapieprotokollen. Hier müssen daher auch Behandlungsformen vorgehalten werden, deren Anwendung ggf. einer größeren Ergebnisunsicherheit unterliegt. Eine dezidierte Aufklärung und Einwilligung der Patientinnen und Patienten ist in solchen Situationen besonders geboten.

Der Bereich der Stammzelltransplantation ist in Deutschland mit einer hohen Detailltiefe geregelt. Zudem besteht für einen Teil der Patientinnen und Patienten auch die Möglichkeit einer Behandlung im Rahmen von Studien, eine wissenschaftliche Begleitung der Anwendung der Methode ist somit weiterhin gegeben. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass eine Behandlung im Rahmen von Studien insbesondere aufgrund von Ausschlusskriterien limitiert ist. Dies betrifft unter anderem Patientinnen und Patienten mit anderen malignen Vorerkrankungen, chronischen Infektionserkrankungen wie HIV oder schweren initialen Behandlungskomplikationen (z.B. Beatmungspflichtigkeit oder Sepsis).

Stammzelltransplantation, Indikation in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML
Textentwurf der DKG (Stand 21.01.2010) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. Kapitel 2 § 7 (1) VerfO G-BA und Beschlussvorschlag

Bei der *allogenen* Transplantation stellt die Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung bei den akuten Leukämien mit Ausnahme der Transplantation mit *haploidentischem* Spender, bei der von einer immanenten Notwendigkeit der in-vitro Aufbereitung im Sinne einer T-Zelledepletion auszugehen ist, in der Regel nicht die Therapieform der ersten Wahl dar. Insbesondere kann der für eine in-vitro Aufbereitung in Frage kommende kleine Kreis von Patientinnen und Patienten mit Spender mit gutem Matching oder vergleichsweise geringem Mismatch aufgrund unzureichender Daten und geringer Fallzahl in den bewerteten Studien nicht in der Form exakt benannt werden (z.B. anhand von Kriterien), als dass sich daraus derzeit eine differenzierte leistungsrechtliche Bewertung ableiten ließe. Bei der *autologen* Stammzelltransplantation gelten ähnliche Einschränkungen. Hier ist die Indikation der Anwendung der in-vitro Aufbereitung anhand von prognostischen Kriterien, wie z.B. der minimalen Resterkrankung (MRD) individuell zu stellen, die Datenlage erlaubt jedoch derzeit ebenfalls keine differenzierte leistungsrechtliche Bewertung.

Der G-BA hat sich in diesem Zusammenhang mit der Möglichkeit einer Aussetzung der Beschlussfassung nach Kapitel 2 § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung befasst. Da vor allem auf Grund der Seltenheit der Erkrankungen und der seltenen Anwendung der in-vitro Aufbereitung bei diesem Patientenkollektiv in absehbarer Zeit nicht mit dem Vorliegen aussagekräftiger Studienergebnisse gerechnet werden kann, wurde diese Option als nicht geeignet angesehen.

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

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die komplexe Natur der seltenen und lebensbedrohlichen Krankheitsbilder ALL und AML, die Bedürfnisse und Präferenzen der Patientinnen und Patienten, die eingeschränkte Verfügbarkeit immunologisch gut passender Fremd- und Familienspender sowie das Vorliegen von Kontraindikationen für alternativ anzuwendende Behandlungsverfahren das Belassen der Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei der *allogenen* und der *autologen* Transplantation sowohl bei der ALL als auch der AML als eine mögliche Therapieoption notwendig erscheinen lassen.

Beschlussvorschlag:

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

Bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) ist die Stammzelltransplantation (*allogen und autolog*) mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137 c SGB V) erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) ist die Stammzelltransplantation (*allogen und autolog*) mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137 c SGB V) erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

D-3.1.2 Sektorspezifische Bewertung des GKV-SV und Beschlussvorschlag

Stammzelltransplantation, Indikation In vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML

Textentwurf des GKV-SV (Stand 21.01.2010) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. 2. Kapitel § 7 (1) Verfo des G-BA und Beschlussvorschlag

Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext

Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der Stammzelltransplantation mit in-vitro Verfahren bei Patientinnen und Patienten mit akuter *lymphatischer* oder *myeloischer* Leukämie (ALL/AML) ist es prinzipiell notwendig, die Kosten für die Versorgung mit und ohne Anwendung der in-vitro Aufbereitung zu vergleichen.

Der von InEK kalkulierte Fallpauschalenkatalog ergibt einen Anhalt für die Mehrkosten, die durch In-vitro Aufbereitung entstehen. Nach dem Fallpauschalenkatalog 2009 kann für eine autologe SZT bei erwachsenen Patienten bei allen Diagnosen außer multiples Myelom bei In-vitro Aufbereitung eine Fallgewicht von 15,878 abgerechnet werden, bei sonst gleichen Voraussetzungen aber ohne In-vitro Aufbereitung nur 8,219. Die Differenz von 7,659 entspricht bei einem Basisfallwert von 2.800 € Zusatzkosten von 21.445 €. Bei allogener Transplantation erwachsener Patienten beträgt die Differenz je nach Fallkonstellation entweder 11,88 oder 15,282, was Mehrkosten von 33.265 € bzw. 42.790 € entspricht.

Im Verhältnis zu diesen Mehrkosten müssen die Auswirkungen der in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei Stammzelltransplantation kalkuliert werden, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. 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 Stammzelltherapie 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. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei dieser lebensbedrohlichen Erkrankung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

Stammzelltransplantation, Indikation In vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML

Textentwurf des **GKV-SV (Stand 21.01.2010)** zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. 2. Kapitel § 7 (1) VerFO des G-BA und Beschlussvorschlag

Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

Die akuten Leukämien (ALL und AML) sind seltene und lebensbedrohliche Erkrankungen, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode führen. Standard der initialen Behandlung der akuten Leukämien ist eine Induktionstherapie, anschließend kann die Chemotherapie entweder fortgeführt oder eine Stammzelltransplantation (SZT) erwogen werden.

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

Der Bericht des IQWiG und die im Rahmen der „Update“-Recherche von der AG Stammzelltransplantation ergänzend ausgewertete Literatur belegen übereinstimmend, dass sowohl bei allogener als auch bei autologer Transplantation eine In vitro-Aufbereitung des Transplantats bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie bislang mit keinem gesicherten Nutzen verbunden ist. Zugleich können relevante Risiken für Patienten bei Anwendung dieser Verfahren nicht ausgeschlossen werden.

In vitro-Aufbereitung bei allogener SZT: T-Zell-Depletion (TZD)

Die allogene SZT wird für Patientinnen und Patienten mit bestimmten Risikofaktoren und bei Nichtansprechen der Chemotherapie bei der ALL und AML seitens der Fachgesellschaften als Behandlungsform empfohlen. Eine Prophylaxe der sogenannten Transplantat-Wirt-Reaktion (GvHD) ist auch bei guter immunologischer Übereinstimmung von Spender und Empfänger (Matching) medizinisch notwendig und wird üblicherweise medikamentös durchgeführt. Anerkannter Standard für die Prophylaxe von GvHD ist eine medikamentöse Immunsuppression mit Cyclosporin A und Kurzkurs-Methotrexat, bei nicht verwandtem Spender zusätzlich mit Antithymozytenglobulin. Der Nutzen einer TZD zur GvHD-Prophylaxe ist, wie in den oberen Abschnitten dargestellt, nicht gesichert. Die einzige aussagekräftige Studie der Phase 3 mit einer größeren Zahl von Leukämiepatienten konnte bei allogener Transplantation mit nicht verwandtem Spender für den primären Endpunkt „Inzidenz einer chronischen GvHD“ keinen Nutzen von TZD belegen. Bislang publizierte Daten weisen auf erhebliche Risiken der TZD hin (mehr Leukämieerzidive, mehr Transplantatversagen, verzögerte Erholung des Immunsystems mit höherer Rate tödlicher Komplikationen). Diese Aussage gilt sowohl für allogene SZT mit verwandtem als auch nichtverwandtem Spender.

Primär bei Kindern wurde das Verfahren der haploidentischen Transplantation entwickelt. Spender ist ein Familienangehöriger, bei Kindern der Vater oder die Mutter, der/die nur einen genetisch identischen HLA-Haplotyp (50 % Übereinstimmung) aufweist. In den letzten Jahren wurde dieses Verfahren zunehmend auch bei erwachsenen Patienten eingesetzt, für die sonst kein geeigneter Spender gefunden werden konnte. Inzwischen wurden international viele verschiedene Protokolle zur Konditionierung und GvHD-Prophylaxe bei allogener Transplantation mit haploidentischem Spender im Rahmen klinischer Studien entwickelt, von denen einige TZD einsetzen, andere aufgrund der genannten Nachteile darauf verzichten. Die Daten klinischer Studien der Phase 2 geben keinen Hinweis darauf, dass der Einsatz von TZD bei haploidentischen Spendern im Vergleich zu einer intensivierten medikamentösen Immunsuppression zu überlegenen Behandlungsergebnissen führt. Vergleichende klinische Studien zum Stellenwert der TZD bei allogener Transplantation mit haploidentischen Spendern fehlen. Von der Europäischen Fachgesellschaft für Stammzelltransplantation (EBMT) wird empfohlen, bei geeigneten Patienten ohne HLA-kompatible Verwandten oder nicht verwandten Spender eine Transplantation mit einem haploidentischen Spender und TZD in Erwägung zu ziehen und zu diesem Zweck klinische Studien in spezialisierten Zen-

Stammzelltransplantation, Indikation In vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML

Textentwurf des GKV-SV (Stand 21.01.2010) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. 2. Kapitel § 7 (1) VerO des G-BA und Beschlussvorschlag

tren zu etablieren. Eine Empfehlung der EBMT zur Anwendung TZD bei haploidentischen Transplantationen oder gar zur Anwendung dieser Methode außerhalb klinischer Studien kann aus dieser Empfehlung nicht abgeleitet werden.

Im Gegensatz zur medikamentösen GvHD-Prophylaxe existiert bei TZD kein evidenzbasierter „Goldstandard“. Vielmehr wurden und werden immer wieder andere Techniken zur TZD erprobt und publiziert, außerdem wird die Anwendung von TZD in den einzelnen Transplantationszentren sehr unterschiedlich gehandhabt. Die Ursache hierfür ist weniger in der Heterogenität der Erkrankungen zu sehen als vielmehr darin, dass vor der Einführung der Genehmigungspflicht für Stammzellzubereitungen gem. § 21a AMG die Transplantationszentren ihre Verfahren auf Grundlage unterschiedlicher Erfahrungen und Studien etabliert haben.

Aus diesem Grund besteht keine medizinische Notwendigkeit zur Durchführung von einer TZD außerhalb von klinischen Studien. Die Beschränkung von TZD auf klinische Studien ist aus Sicherheitsgründen auch im Sinne des Patientenschutzes zu fordern.

In vitro-Aufbereitung bei autologer SZT: Purging

Die autologe SZT stellt bei der ALL nicht die Therapieform der ersten Wahl dar. Bei der AML stellt die autologe SZT eine etablierte Therapiealternative dar. Durch eine in vitro-Aufbereitung des Transplantats (sogenanntes *Purging*) soll bei der autologen Stammzelltransplantation der Anteil von residuellen Tumorzellen, die sich trotz vorangegangener Chemotherapie noch im Transplantat befinden können, vermindert und somit eine geringere Rezidivrate erreicht werden. Aufgrund des Fehlens eines Transplant-gegen-Leukämie Effektes wie bei allogener SZT ist eine autologe SZT bei Behandlung von Leukämiepatienten immer mit einer höheren Rezidivrate verbunden. Vor diesem Hintergrund befindet sich Purging seit mehr als dreißig Jahren in der klinischen Prüfung. Obwohl durch derartige Verfahren die Anzahl der Tumorzellen im autologen Transplantat signifikant gesenkt werden kann, konnte bislang nicht belegt werden, dass dies auch zu einer Minderung der Rückfallrate oder zu einer Verbesserung der Überlebenszeit führt. Entscheidend für die Prognose der Patienten ist wahrscheinlich die residuelle Tumorlast (MRD) im Organismus des Patienten, sodass eine systemische Therapie mit besserer Reduktion der MRD durch neue Medikamente aktuell als erfolgversprechendere Behandlung angesehen wird. Purging bei autologer Stammzelltransplantation hat sich deshalb trotz dieser langen Zeit in der klinischen Erprobung immer noch nicht als anerkannter Standard durchgesetzt. Die Mehrzahl der Transplantationszentren verzichtet darauf. Aus diesem Grund kann für dieses Verfahren bei fehlendem Nutzenbeleg keine medizinische Notwendigkeit festgestellt werden.

Aus versorgungsethischer Perspektive ist es geboten, Verfahren zur In-vitro-Aufbereitung ausschließlich im Rahmen klinischer Studien anzuwenden, solange ihr Nutzen nicht belegt ist. Nur so kann ein ausreichender Patientenschutz garantiert werden. Außerhalb klinischer Studien können sämtliche untersuchten und in die Diskussion eingebrachten Transplantationsverfahren mit unmanipulierten Stammzellen durchgeführt werden. Es bleibt also auch ohne die fraglichen Methoden kein Patient unversorgt, der eine Stammzelltransplantation benötigt. Vor dem Hintergrund des ungeklärten Nutzen- und Schadenspotentials der In-vitro-Aufbereitungsverfahren kann nicht von einer Notwendigkeit der Verfahren ausgegangen werden.

Stammzelltransplantation, Indikation In vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML

Textentwurf des GKV-SV (Stand 21.01.2010) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. 2. Kapitel § 7 (1) VerFO des G-BA und Beschlussvorschlag

Die Wahrscheinlichkeit für eine immunologische Komplikation nach Transplantation nimmt mit zunehmendem Alter des Patienten zu. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass Transplantationszentren in Zukunft verstärkt auf TZD zurückgreifen werden, obwohl der Nutzen des Verfahrens nicht belegt ist. Auch aus diesem Grund ist es notwendig, die TZD zunächst aus der Regelversorgung auszuschließen, um zu gewährleisten, dass TZD-Verfahren ausschließlich in Studien erbracht und evaluiert werden.

Beschlussvorschlag

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

Bei der Durchführung einer Stammzelltransplantation (allogen oder autolog) zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die an einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) erkrankt sind, ist die in-vitro Aufbereitung des Transplantats für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c SGB V) nicht erforderlich und wird deshalb als Leistung der Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung ausgeschlossen. Nach den Bestimmungen von § 137c SGB V bleibt die Durchführung klinischer Studien von diesem Beschluss unberührt und wird vom G-BA zur weiteren Prüfung dieser Methode empfohlen.

Bei der Durchführung einer Stammzelltransplantation (allogen oder autolog) zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die an einer akuten myeloischen Leukämie (AML) erkrankt sind, ist die in-vitro Aufbereitung des Transplantats für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c SGB V) nicht erforderlich und wird deshalb als Leistung der Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung ausgeschlossen. Nach den Bestimmungen von § 137c SGB V bleibt die Durchführung klinischer Studien von diesem Beschluss unberührt und wird vom G-BA zur weiteren Prüfung dieser Methode empfohlen.

D-3.1.3 Stellungnahme der Patientenvertretung

Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der medizinischen Notwendigkeit der in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML und ALL im Versorgungskontext

Patientenvertretung

21. Januar 2010

Hierbei sind 4 Fragestellungen relevant:

- 1. Purging bei autologer SZT bei ALL**
- 2. Purging bei autologer SZT bei AML**
- 3. T-Zell-Depletion bei allogener SZT bei ALL**
- 4. T-Zell-Depletion bei allogener SZT bei AML**

Begründung:

Es handelt sich um sehr seltene Erkrankungen und um sehr selten durchgeführte Verfahren.

Zu 1 und 2:

Die Daten zeigen Hinweise, dass sich die Häufigkeit der Rezidive insbesondere bei Hochrisikopatienten reduzieren ließ.

Zu 3 und 4:

Bei der haploidentischen SZT zeigen sich belastbare Hinweise auf einen möglichen Nutzen der Anwendung der in-vitro-Aufbereitung. In wie weit sich diese Ergebnisse auf andere Spender mit schlechtem Matching übertragen lassen, ist derzeit nicht abschließend zu beurteilen.

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung ergibt sich die Notwendigkeit der Anwendung diverser stadienadaptierter Behandlungsprotokolle unter Einschluss verschiedener Therapieoptionen.

In diesen fortgeschrittenen Krankheitsstadien, deren heterogene Natur eine systematische Erforschung und Standardisierung von Therapieprotokollen erschwert, müssen gegebenenfalls auch Behandlungsformen vorgehalten werden, die eine größere Ergebnisunsicherheit aufweisen, da diese nach Ausschöpfung der primär anzuwendenden Therapieverfahren die noch einzig verbleibende Option darstellen können.

Durch die enge Regeldichte der gesetzlichen Anforderungen, denen die Transplantationseinheiten unterliegen, ist gewährleistet, dass die Behandlung in einem strukturierten Rahmen erfolgt.

Die Datenlage auf hohem Evidenzniveau wird sich in absehbarer Zeit nicht gravierend verändern.

Die Therapie entwickelt sich mit einer raschen Dynamik weiter.

Der Patientenkreis für eine SZT wird durch diese Verfahren größer.

Die Methode nur noch in Studien zuzulassen, erscheint auch nicht als der geeignete Weg aus zwei Gründen:

1. Die Studienfinanzierung ist schwierig.

2. Ein- und Ausschlusskriterien müssten dabei festgelegt werden. Die Individualität der Erkrankung wird verhindern, dass alle Patienten in Studien eingeschlossen werden können.

Das Nichterfordernis ist nicht nachgewiesen. Es gibt für bestimmte Subgruppen Hinweise auf bessere Ergebnisse. Die in-vitro-Aufbereitung erscheint medizinisch notwendig zu sein.

Diese Argumente lassen einen Ausschluss – gerade im Hinblick auf Subgruppen – **nicht** zu.

Daher soll die in-vitro-Aufbereitung des Transplantats Leistung der GKV bleiben.

Die Führung eines Erkrankungsregisters befürworten wir, ein Methodenregister gibt es schon (DRST).

Wir sollten die Beratungen im Hinblick auf die Erstellung eines Maßgabenkatalogs zur Durchführung und Indikationsstellung dieser Methode fortsetzen.

D-3.1.4 Stellungnahme der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V zu einem
Beschluss über Stammzelltransplantation mit in-vitro-Aufbereitung des
Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter
myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen

Berlin, 20.04.2010

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 05.03.2010 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgefordert, eine Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu einem Beschlussentwurf über Stammzelltransplantation mit in-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen abzugeben. Der Beschlussentwurf ist das Ergebnis von Beratungen des zuständigen Unterausschusses Methodenbewertung (stationär) des G-BA zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gemäß § 137c Abs. 1 SGB V:

§ 137c SGB V: Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 überprüft auf Antrag des Spitzenverbandes Bund, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten 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 Überprüfung der Stammzelltransplantation mit in-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und bei akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß § 137c SGB V war im April 2004 durch den Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. (VdAK) / Arbeiter-Ersatzkassen Verband e. V. (AEV) beantragt worden.

- Der Sinn einer in-vitro-Aufbereitung von Transplantaten liegt bei allogenen Stammzelltransplantationen (Gewebe bzw. Zellen von fremden Spendern) in der Vermeidung einer lebensbedrohlichen Graft-versus-Host-Reaktion. Dabei reagieren vor allem die im Transplantat enthaltenen T-Lymphozyten im Spendertransplantat gegen den Empfängerorganismus. Als Prophylaxe einer Graft-versus-Host-Reaktion dienen immunsuppressive Medikamente oder die in-vitro-Entfernung von T-Zellen aus dem Transplantat. Die Entfernung von T-Zellen kann dabei auf unterschiedliche Weise erreicht werden.
- Die in-vitro-Aufbereitung bei der autologen Transplantation (Entnahme und anschließende Gabe von eigenen Zellen) verfolgt hingegen das Ziel, maligne (leukämische) Zellen aus dem Transplantat zu entfernen („purging“).

Zur Unterstützung der Beratungen hatte der G-BA im März 2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Bewertung des Themenfeldes „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ beauftragt. Das IQWiG hat hierzu am 30.03.2007 einen Abschlussbericht vorgelegt.

Der Unterausschuss Methodenbewertung des G-BA hat auf Basis von Vorarbeiten einer Arbeitsgruppe die sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der Notwendigkeit und die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext vorgenommen. In Bezug auf die sektorspezifische Bewertung konnte sich der Unterausschuss Methodenbewertung nicht auf eine gemeinsame Bewertung und Beschlussempfehlung verständigen.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

- Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) bewertet die Frage der Wirtschaftlichkeit einer Stammzelltransplantation mit in-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie (ALL/AML) vor dem Hintergrund des komplexen Behandlungsgeschehens und der ständigen Weiterentwicklung der Stammzelltransplantation sowie angesichts der seltenen und lebensbedrohlichen Natur dieser Erkrankungen als nachrangiges Entscheidungskriterium. Bezüglich der Notwendigkeit erläutert die DKG, dass hierfür die in-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuten Leukämien des Erwachsenen als gegeben anzunehmen sei. Begründet wird dies unter anderem mit der Heterogenität der Erkrankung, welche die Notwendigkeit der Anwendung diverser, stadienadaptierter Behandlungsprotokolle unter Einschluss verschiedener Therapieoptionen ergäbe. Im Bereich der rezidivierenden und refraktären Erkrankungen könne sich insbesondere nach Ausschöpfen alternativer Therapieverfahren die Notwendigkeit der Anwendung von in-vitro-Verfahren ergeben, da diese die einzig verbleibende Option darstellen können. Die heterogene Natur dieser fortgeschrittenen Krankheitsstadien erschwere eine systematische Erforschung und Standardisierung von Therapieprotokollen. Hier müssten daher auch Behandlungsformen vorgehalten werden, deren Anwendung ggf. einer größeren Ergebnisunsicherheit unterliegt. In der Summe befürwortet die DKG das Belassen von Stammzelltransplantation (allogen und autolog) mit in-vitro-Aufbereitung des Transplantats sowohl für ALL als auch für AML als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.
- Der GKV-Spitzenverband erläutert zur Frage der Wirtschaftlichkeit, dass hierzu die Mehrkosten einer in-vitro-Aufbereitung ins Verhältnis zum medizinischen Effekt gesetzt werden müssten, und dass zwar für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden seien, der G-BA vor dem Hintergrund des komplexen Behandlungsgeschehens und der ständigen Weiterentwicklung der Stammzelltherapie in diesem Fall jedoch keine Aussagen aus einem solchen Bewertungsansatz erwerbe, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung maßgeblich zu beeinflussen. Übereinstimmend mit der DKG wird die Frage der Wirtschaftlichkeit hier als nachrangig eingestuft. Bei der Frage des Nutzens kommt der GKV-SV jedoch zu einer anderen Einschätzung als die DKG. Unter Berufung auf die Recherchen des IQWiG und „Update“-Recherchen der G-BA-AG wird konstatiert, dass sowohl bei allogener als auch bei autologer Transplantation eine in-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei Patienten mit ALL und AML bislang mit keinem gesicherten Nutzen verbunden sei. Zugleich könnten relevante Risiken für Patienten bei Anwendung dieser Verfahren nicht ausgeschlossen werden. Aus versorgungsethischer Perspektive sei es geboten, Verfahren zur in-vitro-Aufbereitung ausschließlich im Rahmen klinischer Studien anzuwenden, solange ihr Nutzen nicht belegt sei. Nur so könne ein ausreichender Patientenschutz garantiert werden. In der Konsequenz fasst der GKV-SV seinen Beschlussvorschlag dahingehend, Stammzelltransplantation (allogen und autolog) mit in-vitro-Aufbereitung des Transplantats für ALL und für AML als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten nicht erforderliche Therapieform anzusehen und daher als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung auszuschließen.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

- Die Patientenvertreter haben ein eigenes Votum verfasst und verweisen darin unter anderem auf die Notwendigkeit, auch solche Behandlungsformen vorzuhalten, die eine größere Ergebnisunsicherheit aufweisen, da diese nach Ausschöpfung der primär anzuwendenden Therapieverfahren die noch einzig verbleibende Option darstellen können. Ein Nichterfordernis von in-vitro-Aufbereitungen sei nicht nachgewiesen; es gäbe für bestimmte Subgruppen von Patienten Hinweise auf bessere Ergebnisse. Die Patientenvertreter fordern - in Übereinstimmung mit der Position der DKG - die Beibehaltung der Stammzelltransplantation (allogen und autolog) mit in-vitro-Aufbereitung des Transplantats sowohl für ALL als auch für AML im Leistungskatalog der GKV.

Die Bundesärztekammer nimmt zu den Beschlussentwürfen wie folgt Stellung:**A: Allgemein**

Akute Leukämien sind seltene, lebensbedrohliche Erkrankungen. Mit immunologischen, genetischen und molekularen Untersuchungen gelingt es, prognostisch sehr unterschiedliche Subgruppen zu identifizieren. In besonders günstigen Gruppen kann durch medikamentöse Verfahren alleine in einem hohen Prozentsatz eine Heilung erzielt werden. In anderen Subgruppen ist das kurative Ziel nur nach Hochdosistherapien mit nachfolgender Stammzellübertragung oft nur unter Ausnutzung des allogenen Graft-versus-Leukemia-Effektes zu erzielen. Durch die Seltenheit der Erkrankung bedingt, können oft in vertretbarer Zeit nicht ausreichend viele Patienten in randomisierte Studien eingeschlossen werden. Trotzdem hat sich durch konsekutive Kohortenstudien mit Therapieoptimierungen die beschriebene, teils dramatische Prognoseverbesserung erzielen lassen.

Der Blutstammzelltransplantationsbereich ist einer der gesetzlich höchst regulierten Medizinbereiche:

- Die Stammzellgewinnung unterliegt dem Arzneimittelgesetz und erfordert Herstellungs- und Zulassungsgenehmigungen der zuständigen Landes- und Bundesbehörden.
- Die Bundesärztekammer kann gemäß § 12a und § 18 Transfusionsgesetz sowie § 16b Transplantationsgesetz den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Gewinnung und Anwendung hämatopoetischer Stammzellen im Einvernehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde in Richtlinien feststellen. Die diesbezüglichen Richtlinien der Bundesärztekammer werden derzeit erarbeitet. Die aktuellen Richtlinien der Bundesärztekammer hierzu [Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nichtverwandten Spendern (18.03.1994), Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen (01.06.1997), Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (14.05.1999); siehe unter <http://www.bundesaerztekammer.de>] werden mit der Veröffentlichung der neuen Richtlinien außer Kraft gesetzt werden.
- Mindestmengenregelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser.
- Therapiekorridore werden durch die zuständigen Fachgesellschaften wie DAG-KBT bzw. DGHO vorgeschrieben (europäische Empfehlungen zielen mehr darauf ab, auch andere Länder an gemeinsame Standards heranzuführen).

Stellungnahme der Bundesärztekammer

- Die deutschen Transplantationszentren nehmen freiwillig an internationalen Zertifizierungsverfahren teil, z. B. nach „JACIE“: Joined Accreditation Committee der International Society for Cellular Therapy (ISCT) und der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (siehe <http://www.jacie.org>). Zudem werden die Behandlungsergebnisse im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) zusammengefasst. Diese Rahmenbedingungen sind in ihrer Art einzigartig und gewährleisten eine Therapie auf international hohem Standard.

Oft sind auf Grund der Seltenheit der Erkrankung, durch Zweiterkrankung und Komplikationen der Vortherapie therapeutische Einzelentscheidungen zu treffen, die auch nicht zu den Anforderungen von klinischen Studien passen. Für eine gute therapeutische Versorgung sind die Breite des Transplantationsspektrums von der autologen Transplantation, allogenen Familienspendertransplantation, Transplantation in Mismatch-Situationen (z. B. mit einer Identität nur in der Hälfte der Gewebemerkmale von Familienspendern) bis hin zur Stammzellentnahme bei Fremdspendern erforderlich. Die Heilungschancen sollten nicht durch Eingriffe in das Methodenspektrum und Herausnahme einzelner Verfahren aus dem GKV-Leistungskatalog eingeschränkt werden.

B: Indikationsbezogener Teil der Stellungnahme

- in-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei autologer Transplantation ALL** (siehe hierzu auch separate Stellungnahme der Bundesärztekammer zur autologen Transplantation bei ALL)

Nach der Aufstellung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) wurden im Zeitraum 1998-2008 insgesamt 231 autologe Transplantationen bei ALL durchgeführt (siehe die folgende Tabelle):

Anzahl	Phase			Gesamtergebnis
	1st CR	non 1st CR	k.A.	
Altersgruppe				
0 – 9		3	2	5
10 – 19	9	13	1	23
20 – 29	26	14	2	42
30 – 39	29	27	2	58
40 – 49	17	21	4	42
50 – 59	20	15	1	36
60 – 69	6	15	2	23
unbekannt	1	1		2
Gesamtergebnis	108	109	14	231

Eine in-vitro-Aufbereitung fand bei keiner Transplantation statt (bei einer Transplantation findet sich keine Angabe dazu). Es erschließt sich der Bundesärztekammer daher nicht, weshalb nach § 137c SGB V eine Bewertung dieser Behandlungsmethoden im Krankenhaus beantragt und durchgeführt wurde.

- in-vitro-Aufbereitung des Transplantates bei autologer Transplantation AML**

Nach der Aufstellung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation wurden im Zeitraum 1998-2008 insgesamt 1.045 autologe Transplantationen bei AML durchgeführt.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Für keine dieser Transplantationen (unbekannt: 9) wurde eine in-vitro-Behandlung des Transplantates vermerkt. Dementsprechend erschließt es sich der Bundesärztekammer auch hier nicht, weshalb nach § 137c SGB V eine Bewertung dieser Behandlungsmethoden im Krankenhaus beantragt und durchgeführt wurde.

iii. in-vitro-Aufbereitung des Transplantates bei allogener Transplantation ALL

Nach der Aufstellung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation wurden im Zeitraum 1998-2008 insgesamt 2.793 allogene Transplantationen bei ALL durchgeführt. Bei 342 Transplantationen wurde dabei eine in-vitro-Behandlung durchgeführt. Pro Jahr entspricht dies 30 Behandlungen über alle Altersgruppen, wobei die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen den größten Anteil haben dürfte. 12 davon sind Familienspender-Transplantationen mit einer Mismatch-Situation im HLA-Bereich und 18 mit einem un-verwandten Spender.

Die Bundesärztekammer sieht in Bezug auf die allogene Stammzelltransplantation bei ALL auch in Hinblick auf die aktuellen Entwicklungen im Bereich der haploidentischen Stammzelltransplantation mit in-vitro-Aufbereitung ausreichende Hinweise auf einen Nutzen. Die medizinische Notwendigkeit ergibt sich insbesondere durch die Limitationen der Verfügbarkeit von passenden Spendern, die durch die Möglichkeit einer haploidentischen Transplantation verbessert werden kann. Bei der Stammzelltransplantation mit einem Spender mit gutem HLA-Matching oder lediglich gering ausgeprägtem Mismatch können Kontraindikationen oder eine Unverträglichkeit der medikamentösen immunsuppressiven Therapie zur GvHD-Prophylaxe die medizinische Notwendigkeit einer Anwendung der in-vitro-Aufbereitung begründen. Es finden sich diesbezüglich ausreichende Hinweise auf ein ähnliches Behandlungsergebnis im Vergleich zu einer rein medikamentösen Prophylaxe. Bei Stammzelltransplantationen mit Spendern mit schlechtem Matching begründet sich die medizinische Notwendigkeit durch das Erfordernis einer intensivierten GvHD-Prophylaxe, die mittels in-vitro-Aufbereitung durchgeführt werden kann.

Die in-vitro-Aufbereitung, die unter maßgeblicher Beteiligung deutscher Gruppen und Technologien entwickelt wurde, kann bei ALL und AML inzwischen als sicheres und seit mehr als einem Jahrzehnt etabliertes Verfahren angesehen werden, wobei auch für Patienten im höheren Lebensalter gute Erfahrungen bestehen (1-3). Auch im Vergleich mit europäischen Daten zur Häufigkeit von Transplantationen ist von keiner Überversorgung auszugehen (4).

iv. In-vitro-Aufbereitung des Transplantates bei allogener Transplantation AML

Nach der Aufstellung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation wurden im Zeitraum 1998-2008 insgesamt 5.025 allogene Transplantationen bei AML durchgeführt. Bei 466 Transplantationen wurde eine in-vitro-Behandlung durchgeführt. Pro Jahr entspricht dies 40 Behandlungen über alle Altersgruppen, wobei die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen den größten Anteil haben dürfte. 17 davon sind Familienspender-Transplantationen mit einer Mismatch-Situation im HLA-Bereich und 23 mit einem un-verwandten Spender.

Die Bundesärztekammer sieht in Bezug auf die allogene Stammzelltransplantation bei AML auch in Hinblick auf die aktuellen Entwicklungen im Bereich der haploidentischen Stammzelltransplantation mit in-vitro-Aufbereitung ausreichende Hinweise auf einen Nutzen. Die medizinische Notwendigkeit ergibt sich insbesondere durch die Limitationen der Verfügbarkeit von passenden Spendern, die durch die Möglichkeit einer haploidentischen Transplantation verbessert werden kann. Bei der Stammzelltransplantation mit einem

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Spender mit gutem HLA-Matching oder lediglich gering ausgeprägtem Mismatch können Kontraindikationen oder eine Unverträglichkeit der medikamentösen immunsuppressiven Therapie zur GvHD-Prophylaxe die medizinische Notwendigkeit einer Anwendung der in-vitro-Aufbereitung begründen. Es finden sich diesbezüglich ausreichende Hinweise auf ein ähnliches Behandlungsergebnis im Vergleich zu einer rein medikamentösen Prophylaxe. Bei Stammzelltransplantationen mit Spendern mit schlechtem Matching begründet sich die medizinische Notwendigkeit durch das Erfordernis einer intensivierten GvHD-Prophylaxe, die mittels in-vitro-Aufbereitung durchgeführt werden kann.


Die in-vitro-Aufbereitung, die unter maßgeblicher Beteiligung deutscher Gruppen und Technologien entwickelt wurde, kann bei ALL und AML inzwischen als sicheres und seit mehr als einem Jahrzehnt etabliertes Verfahren angesehen werden, wobei auch für Patienten im höheren Lebensalter gute Erfahrungen bestehen (1-3). Auch im Vergleich mit europäischen Daten zur Häufigkeit von Transplantationen ist von keiner Überversorgung auszugehen (4).

Fazit:

Die Bundesärztekammer sieht es für dringend geboten an, die Stammzelltransplantation mit in-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuten Leukämien (ALL und AML) im Leistungskatalog der Krankenhausbehandlungen zu belassen.

Die Bundesärztekammer erlaubt sich bei dieser Gelegenheit darauf hinzuweisen, dass sich der G-BA inzwischen seit vielen Jahren mit den Verfahren der Stammzelltransplantation bei verschiedenen Indikationen intensiv auseinandersetzt. Bereits in ihrer Stellungnahme zur schweren aplastischen Anämie (SAA) vom 22.10.2008 hatte die Bundesärztekammer auf die geringe Zahl der durch das Bewertungsverfahren betroffenen Patienten hingewiesen. Auch bei den Verfahren der in-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuten Leukämien ist von einer im Gesamtkontext der Stammzelltransplantation sehr geringen Anzahl von Anwendungen auszugehen. Beratungsaufwand und Stellenwert der beratenen Verfahren zeigen somit erneut eine Diskrepanz, welche eigentlich im Verfahren der Antragsstellung auf Beratungsaufnahme und der anschließenden Priorisierung durch den G-BA berücksichtigt werden sollte.

Berlin, 20.04.2010



Dr. med. Regina Klakow-Franck, M.A.
Leiterin Dezernat 3 u. 4

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Literatur

1. Bethge WA, Faul C, Bornhauser M, Stuhler G, Beelen D W, Lang P, Stelljes M, Vogel W, Hagele M, Handgretinger R, Kanz L: Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. *Blood Cells Mol. Dis.* 40:13-19, 2008

29 Patienten (Medianes Alter 42 J.; Spannweite 21-59 J.) wurden haploidentisch transplantiert. Diagnosen AML (n=16), ALL (n=7), NHL (n=3), MM (n=2) and CML (n=1). Es handelte sich um Hochrisikoerkrankungen im Stadium der Refraktärität oder im Rezidiv nach vorangegangener Transplantation. In dieser Krankheitssituation gibt es keine konventionelle Therapieoption mehr. Mit diesem Verfahren konnte eine Überlebensrate von 31 % erreicht werden.

2. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, Ruggeri L, Barbabietola G, Aristei C, Latini P, Reisner Y, Martelli M F: Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol.* 23:3447-54, 2005

76 Patienten mit AML (19 CR 1, 14 CR 2, nine CR > 2, 25 in relapse) und 37 mit ALL (14 CR 1, 8 CR 2, 2 CR > 2, 13 in relapse) wurden haploidentisch nach in-vitro-Depletion transplantiert. Das Ereignis-freie-Überleben war 48% und 46% für 42 AML und 24 ALL Patienten, die in Remission transplantiert wurden. Diese Arbeit zeigt, dass die Transplantation nach in-vitro-Depletion für Patienten mit akuter Leukämie eine wichtige Behandlungsoption darstellt.

3. Ciceri F, Labopin M, Aversa F, Rowe JM, Bunjes D, Lewalle P, Nagler A, Di Bartolomeo P, Lacerda JF, Lupo Stanghellini MT, Polge E, Frassoni F, Martelli MF, Rocha V; Acute Leukemia Working Party (ALWP) of European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Group. *Blood* 112:3574-81, 2008

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der haploidenten Transplantation bei 172 Patienten mit AML und 93 Patienten mit ALL beschrieben. Bei allen wurde eine T-Zell-Depletion (in vitro) durchgeführt. 25 Patienten mit AML waren in CR1, 61 in CR2 oder schlechter und bei 87 lag keine Remission vor. Bei 24 Patienten mit ALL bestand eine CR1, 37 in CR2 oder nachfolgender Remission und 32 in Nicht-Remission. Die mediane Beobachtungszeit war 47 Monate bei AML und 29 Monate in der ALL Gruppe. Das rezidivfreie Überleben nach 2 Jahren war bei AML 48% in CR1 und 21% in nachfolgenden Remissionen. Die Ergebnisse bei ALL waren 13% und 30% in diesen Gruppen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die haploidente Transplantation beim Fehlen eines HLA-identen Spenders eine bedeutsame Behandlungsoption darstellt.

4. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, Gratwohl M, Apperley J, Frauendorfer K, Niederwieser D: The EBMT activity survey 2008 impact of team size, team density and new trends. *Bone Marrow Transplantation*, advance online publication, March 29, 2010; doi:10.1038/bmt.2010.69

Diese aktuelle Arbeit der EBMT ermöglicht die Abschätzung, dass in Deutschland im Vergleich zu Europa keine Überversorgung bei den in Frage stehenden Indikationen besteht.

D-3.2 Stellungnahmeverfahren im Jahr 2015

D-3.2.1 Beschlusssentwurf

Beschlussesentwurf



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro- Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006 S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer]), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage II („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“) wird im Abschnitt A („Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien“) nach Nummer [Y] folgende Nummer [Z] angefügt:

„Z. Stammzelltransplantation

Z.1 Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen

Beschluss gültig bis 1. Juli 2021

(verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 137 SGB V)“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

D-3.2.2 schriftliche Stellungnahmen

D-3.2.2.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Bundesärztekammer · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Herrn Dr. Henning Adam
Wegelystr. 8
10623 Berlin

Berlin, 26.10.2015

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-378
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.010

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V

**über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Allogene Stammzelltransplantation (SZT) mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats
bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML)
bei Erwachsenen
sowie**

**über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der
Allogenen Stammzelltransplantation (SZT) mit In-vitro-Aufbereitung des
Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer
Leukämie (AML) bei Erwachsenen**

Ihr Schreiben vom 28.09.2015

Sehr geehrter Herr Dr. Adam,

als Anlage senden wir Ihnen unsere Stellungnahme in o. g. Angelegenheit.
Für Ihre Hinweise auf die Gelegenheit zur zusätzlichen mündlichen Stellungnahme danken
wir – wir werden hiervon in der bezeichneten Angelegenheit keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3

Anlage



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V

über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Allogene Stammzelltransplantation (SZT) mit In-vitro-Aufbereitung des
Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloi-
scher Leukämie (AML) bei Erwachsenen,

sowie

über eine Änderung des Beschlusses
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der
Allogenen Stammzelltransplantation (SZT) mit In-vitro-Aufbereitung des
Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloi-
scher Leukämie (AML) bei Erwachsenen:

Berlin, 26.10.2015

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 28.09.2015 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - Allogene Stammzelltransplantation (SZT) mit in-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen – aufgefordert.

Der Nutzen einer in-vitro-Aufbereitung allogener Stammzelltransplantate zur Behandlung von Patienten mit AML oder ALL ist aus Sicht des G-BA gegenwärtig nicht belegt. Der G-BA geht aber laut tragenden Gründen von einem Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aus. Es sei eine internationale multizentrische Studie in der Planung, die wesentliche Fragen der Nutzenbewertung beantworten und deren Ergebnis eine Beschlussfassung ermöglichen könne.

Der G-BA beabsichtigt, in Erwartung der Studienergebnisse seine Methodenbewertung bis zum 1. Juli 2021 auszusetzen. Für den Zeitraum der Aussetzung sollen mit gesonderem Beschluss festzulegende Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität der Leistungserbringung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation in Kraft treten.

Die Bundesärztekammer nimmt zu den Beschlussentwürfen wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hat zum Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung keine Änderungshinweise.

Bezüglich des begleitenden Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung regt die Bundesärztekammer an, bei den verwendeten Facharztbezeichnungen nicht nur die aktuelle gültige (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer zu beachten, sondern auch ältere Bezeichnungen zu berücksichtigen. In dem konkreten Fall des aufgeführten *Facharztes für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie* wäre etwa die gleichwertige Bezeichnung gemäß MWBO 1992 des Facharztes für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie ggfs. zu erwähnen.

Alternativ könnten in der Richtlinie allgemeine Erläuterungen zum Umgang mit Facharztbezeichnungen verwendet werden, wie sie der G-BA in anderen Richtlinien bereits einsetzt. Beispielhaft genannt seien die

Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V – ASV-RL:

- *„Die in der Richtlinie verwendeten Facharzt-, Schwerpunkt- und Zusatzbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch die Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.“*

oder die

Richtlinie zu minimalinvasiven Herzklappeninterventionen/MHI-RL:

- *„Fachärztinnen oder Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren Bezeichnungen, die gemäß Übergangsbestimmungen dieser oder einer früheren (Muster-) Weiterbildungsordnung weitergeführt werden dürfen, erfüllen die Anforderungen ebenfalls.“*

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Ansonsten begrüßt die Bundesärztekammer, dass sich der G-BA bei den Maßnahmen zur Qualitätssicherung u. a. an der „Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen“ der Bundesärztekammer orientiert hat.

Inwieweit es sinnvoll ist, Vorgaben mit ursprünglich lediglich empfehlendem Charakter durch G-BA-Richtlinien *ex post* verbindlich festzuschreiben, sollte durch genaue Beobachtung der praktischen Umsetzung nachverfolgt werden, da davon auszugehen ist, dass eine Graduierung der Verbindlichkeit eine bewusste Entscheidung der Verfasser des Ausgangsdokuments ist. Dies betrifft beispielsweise die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“, auf die in der Richtlinie der Bundesärztekammer im Sinne einer Empfehlung hingewiesen wird.

Nicht auszuschließen sind Rückwirkungen einer solchen Praxis des G-BA auf die Erstellung von Empfehlungen, Leitlinien, Richtlinien etc. durch Dritte, indem bei der Erstellung die spätere Übernahme in eine verbindliche Festschreibung antizipiert wird. Dies könnte problematisch werden, wenn ursprünglich rein fachlich motivierte Abwägungen bzw. Abstufungen mit der Aussicht auf eine spätere Normsetzung zu interferieren beginnen.

Berlin, 26.10.2015



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3 – Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und Patientensicherheit

D-3.2.2.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)



Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter myeloischer Leukämie und akuter lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	
26. Oktober 2015	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Stellungnahme	Die DGHO ist mit den vorgeschlagenen Änderungen einverstanden und bedankt sich für die Gelegenheit zur ausführlichen Beratung bei der Erarbeitung der aktuellen Dokumente.

Stellungnahme zum Beschlussentwurf (BE) über Maßnahmen der Qualitätssicherung: Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter myeloischer Leukämie und akuter lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie		
26. Oktober 2015		
Verortung im BE (§)	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	Wir schlagen vor, die Maßnahmen der Qualitätssicherung nach einer Frist von spätestens 2 Jahren formal und inhaltlich zu überprüfen.	Die vorgeschlagenen Maßnahmen der Qualitätssicherung sind inhaltlich nachvollziehbar, stellen aber durch den schieren Umfang eine erhebliche und zusätzliche Belastung für die Krankenhäuser dar. Nach einer Frist von 2 Jahren ist beurteilbar, welche Inhalte wirklich für die Qualitätssicherung erforderlich sind.

D-3.2.2.3 Stellungnahme der Miltenyi Biotec GmbH



Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter myeloischer Leukämie und akuter lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen

Miltenyi Biotec GmbH	
26. Oktober 2015	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Im Titel des Beschlussentwurfes und im weiteren Text sollte jeweils ergänzt werden: „ Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro-Aufbereitung (Positivanreicherung) des Transplantats <u>von HLA identischen Familien- und Fremdspendern</u> bei akuter myeloischer und lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen“. Dieser Änderungsvorschlag bezieht sich auch auf den Beschlussentwurf (BE) über Maßnahmen der Qualitätssicherung.	Im Titel und im weiteren Text sollte klar definiert sein, welche Art der Stammzelltransplantation von dem vorliegenden Beschlussentwurf betroffen ist. In dieser Form läßt der Titel mehrere Interpretationsmöglichkeiten zu: Es ist nicht präzisiert, welche Art der in vitro Aufarbeitung gemeint ist (im aktuellen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) gibt es die Positivanreicherung, die T- und/oder B-Zell-Depletion, die Erythrozytendepletion und die Sonstige - auch ist die HLA-Identität der Spender nicht definiert. Der Zusammenhang ergibt sich erst indirekt in den „Tragenden Gründen“ (Anlage 2) mit Verweis auf die gegenwärtig aktive klinische Studie mit dem Titel „A Randomized, Multi-Center, Phase III Trial of Calcineurin Inhibitor-Free Interventions for Prevention of Graft-versus-Host Disease (BMT CTN Protokoll 1301). Im Rahmen eines Expertengesprächs am 3. Juli 2014 wurde darauf hingewiesen, dass sich die Beratungen und daraus folgende mögliche Beschlussentwürfe nicht auf die sogenannte Mismatch- oder haploidente Transplantation beziehen würden.
Beschlussentwurf (Anlage 1), Absatz I: „Beschluss gültig bis 1. Juli 2021 vorbehaltlich der geplanten Studiendauer und erster Auswertungen der klinischen Studie BMT CTN 1301.	Das Stichdatum 1. Juli 2021 ergibt sich aus der Studiendauer der klinischen Studie BMT CTN 1301. Sollte sich die Studiendauer aus unerwarteten Gründen verlängern, so sollte die Verlängerung für die Aussetzung der Beschlussfassung des G-BA berücksichtigt werden.

Stellungnahme zum Beschlussentwurf (BE) über Maßnahmen der Qualitätssicherung: Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter myeloischer Leukämie und akuter lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen

Miltenyi Biotec GmbH		
23. Oktober 2015		
Verortung im BE (§)	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
n/a, Anlage 1	Allgemeine Anmerkungen zu dem Beschlussentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung.	Von der Umsetzung des Beschlussentwurfes wären nur Kliniken betroffen, die erwachsene Patienten mit

D-3.2.3 mündliche Stellungnahmen

D-3.2.3.1 Wortprotokoll der Anhörung

Wortprotokoll

einer Anhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Beschlussentwurf über eine Änderung der Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V (Methoden Krankenhausbehandlung): Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie

Vom 28. Januar 2016

Vorsitzender: Dr. Deisler
Beginn: 11:00 Uhr
Ende: 11:14 Uhr
Ort: Geschäftsstelle des G-BA
 Wegelystraße 8, 10623 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Frau Dr. Liane Preußner, Direktorin
Frau Michaela Malchow, Projektmanagerin

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr
(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Es ist eine seltene Gelegenheit für mich, ausschließlich Damen begrüßen zu dürfen. Seien Sie ganz herzlich willkommen. Bevor ich uns vorstelle, darf ich nachfragen: Die Firma Miltenyi Biotec GmbH hat sich zur mündlichen Anhörung gemeldet - als diejenigen, die von den Anhörungsberechtigten übrig geblieben sind. Auf meinem Sprechzettel sind Frau Malchow und Frau Preußner verzeichnet. Wenn ich Sie so anrede, dann, weil es bei uns üblich ist, mit Blick auf die Sitzungslänge die Titel wegzulassen. - Ich entnehme Ihrem Nicken, dass Sie damit einverstanden sind, auch heute so zu verfahren.

Ein herzliches Willkommen noch einmal zur Anhörung zur allogenen Stammzelltransplantation. Ich darf uns kurz vorstellen, wobei ich auf die Namensnennung im Einzelnen verzichte: Auf dieser Ebene hier befindet sich die Geschäftsführung, einschließlich der beiden Unparteiischen zu meiner Rechten. Mein Name ist Harald Deisler, ich bin Vorsitzender des Unterausschusses Methodenbewertung. Zu meiner Linken bzw. Ihrer Rechten sitzen die KBV, die DKG und die KZBV, zu meiner Rechten die Patientenvertretung und der GKV-Spitzenverband.

Frau Elminowski ist als Stenografin hier. Alles, was Sie sagen, ist - wie ich zu sagen pflege - für die Ewigkeit. Ihre Enkel können also noch nachlesen, was Sie heute hier beim G-BA gesagt haben. Damit die Enkel es tatsächlich nachlesen können, bitte ich das Mikrofon zu benutzen, damit Frau Elminowski das Gesprochene entsprechend aufnehmen kann.

Ich muss Sie - das mache ich bei jeder Anhörung - noch einmal auf das aufmerksam machen, was unsere Verfahrensordnung sagt: Laut Kapitel 1 § 12 Abs. 3 Satz 5 Verfahrensordnung dient die mündliche Stellungnahme in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären - das sind die Fragen derer, die rechts und links von mir sitzen - und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Das wäre also Ihre Aufgabe.

Ich hatte bereits erwähnt, dass es nicht die erste Anhörung ist, die wir durchführen. Wir wissen aus diesen Anhörungen, dass die Damen und Herren, die hier sind, sich auch immer noch gedrängt fühlen, ihre schriftlichen Stellungnahmen quasi als Verstärkerfunktion noch einmal vorzutragen. Da bitte ich Sie allerdings, sich auf die Highlights zu beschränken. Wir haben alles gelesen, haben es sogar schon bewertet, zumindest in unserem Herzen, vielleicht auch in unserem Hirn.

Jetzt haben Sie das Wort zur Anhörung. Wer möchte?

Frau Dr. Preußner:

Vielen Dank, dass wir die Möglichkeit haben, hier noch einmal mündlich Stellung zu nehmen.

Frau Malchow:

Auch von meiner Seite: Es ist sehr schön, dass Sie uns die Gelegenheit zur mündlichen Anhörung geben.

Ein wesentlicher Punkt für uns ist, dass aus dem Titel des Beschlussentwurfs und auch aus dem weiteren Text des Beschlussentwurfs nicht klar hervorgeht, welche Art von Transplantation jetzt gemeint ist. Es wird von ALL und AML bei Erwachsenen gesprochen, aber das Spender-Empfänger-Setting ist nicht klar definiert und auch nicht die Art der In-vitro-Aufarbeitung. Wir würden es begrüßen, wenn das im Titel eindeutig präzisiert würde, denn wenn man weiter im Text - auch in den tragenden Gründen liest -, merkt man ja: Es bezieht sich auf die Positiv-Anreicherung und eben auch auf das HLA-identen Familien- und Fremdspendersetting.

Es gab vor zwei Jahren - im Sommer, glaube ich - eine Anhörung, bei der auch ein Vertreter unserer Firma, Herr Dr. Pinkernell, zugegen war. Bei dem Meeting ist auch klar gesagt worden, dass gerade das Mismatch Spendersetting und haploidenten Setting ausgenommen ist. Das ist ein wichtiger Punkt.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Die Wortwahl „ein“ wichtiger Punkt deutet darauf hin, dass Sie mehrere wichtige Punkte haben. Dann bitte ich Sie, diese vollständig vorzutragen.

Frau Malchow:

Gut. Der andere Punkt bezieht sich auf die Dauer der Aussetzung des Verfahrens. Das Stichdatum ist hier mit 1. Juli 2021 angegeben. Dieser Zeitpunkt kommt dadurch zustande, dass man die Studie BMT CTN 1301 als Grundlage nimmt und dann sieht: Wann ist diese Studie voraussichtlich beendet? Das wird 2021 sein. Die Studie hat vor zwei Monaten in den USA begonnen; bis jetzt sind acht Patienten behandelt worden. Man kann jetzt noch nicht so

genau prognostizieren, ob das so weitergeht. Wenn es so weitergeht, kommt das hin. Aber wir würden ganz gern noch auf den Punkt aufmerksam machen, dass das, falls sich aus irgendwelchen Gründen die Rekrutierung der Patienten in dieser Studie verzögert, berücksichtigt wird.

Frau Dr. Preußner:

Wir haben zum Beschlusssentwurf an sich keine weiteren Kommentare gehabt, sondern zu den Maßnahmen der Qualitätssicherung. Wir finden Maßnahmen zur Qualitätssicherung von äußerster Wichtigkeit. Wir finden auch, dass alle Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, von diesen Qualitätsmaßnahmen profitieren sollten, sodass man da jetzt keine Unterscheidung machen sollte, ob diese Patienten ein nichtmanipuliertes Stammzelltransplantat erhalten oder ein Transplantat, welches eine In-vitro-Manipulation erfahren hat. Unserer Meinung nach ergeben sich aus der Literatur auch keine Unterschiede, die eine solche Unterscheidung rechtfertigen würden. Aus der Publikation von Pasquini von 2012, wo vergleichbare Patientengruppen miteinander verglichen wurden, hat man auch gesehen, dass das GvHD-Risiko zum Beispiel bei Patienten, die eine In-vitro-Aufbereitung hatten, deutlich geringer war als bei Patienten, die keine bekommen haben. Das wird jetzt natürlich auch prospektiv im Rahmen der von Frau Malchow erwähnten Studie noch einmal untersucht.

Das Infektionsrisiko war ebenfalls vergleichbar. Von daher würden sich aus unserer Sicht keine Kriterien ergeben, wonach man jetzt eine Unterscheidung machen sollte zwischen Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung oder ohne bekommen. Das ist der Hauptpunkt, den wir hier vorbringen wollten.

Des Weiteren gibt es bereits europäische Kriterien, die JACIE-Kriterien, nach denen auch viele Krankenhäuser nicht nur in Deutschland, sondern europaweit, weltweit akkreditiert worden sind. Es betrifft natürlich nicht alle Krankenhäuser in Deutschland, die diese Akkreditierung haben, aber diese JACIE-Kriterien werden auch regelmäßig aktualisiert. Die Krankenhäuser sind natürlich auch angehalten, ihre JACIE-Akkreditierung in regelmäßigen Abständen zu wiederholen. Diese beinhaltet natürlich auch die von Ihnen erwähnten Punkte - Personalausstattung, Qualitätssicherungsmaßnahmen -, aber darüber hinaus auch die Dokumentation der Patienten, die Eingabe der Daten in die DRST-Datenbank und die internationalen Datenbanken. Auch die Dokumentation von Nebenwirkungen wird dort erwähnt.

Wir haben ganz am Schluss noch einen Punkt erwähnt: Da ging es um die Strahlentherapie im Rahmen der Konditionierung.

Frau Malchow:

Richtig. Da hatten wir gesagt, es gibt ja auch Zentren, die keine Strahlentherapie oder keine Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung durchführen, auch bei In-vitro-Aufarbeitung eines Transplantats. Es gibt eben auch Konditionierungen, die nur auf Chemotherapie basieren, oder auch reduced intensity conditioning. Es sollte also auch noch angefügt werden, dass solche Transplantationszentren diese Vorgabe nicht erfüllen sollten. Es war jetzt also ganz stark an diese Konditionierung angelehnt, die auch in dieser Gruppe als Beispiel stattfinden soll.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Meine Damen, ich habe eben gerade gehört: Das sollte der Schluss sein. Ich will Sie nicht daran hindern, Weiteres vorzutragen, wenn Sie dies wollen.

Frau Dr. Preußner:

Wir haben noch einen weiteren Grund aufgeführt. Es geht da noch einmal um die räumliche Trennung im Ambulanzbereich, die in den Krankenhäusern gegeben sein sollte. Da sind wir, wie eben schon ausgeführt, der Meinung, dass eine räumliche Trennung von Patienten, die eine In-vitro-Aufbereitung des Stammzelltransplantats hatten, von denen, die keine hatten, nicht notwendig ist.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Danke. Damit eröffne ich die Fragerunde. Das Wort geht an die Bänke, die etwas davon verstehen. Ich bin Jurist, insoweit traue ich mir nicht zu, mit Ihnen unmittelbar in einen Dialog einzutreten, ohne dass ich die Fachberatung Medizin an meiner Seite habe. - Gibt es Fragen? - Die DKG hat eine Frage.

DKG:

Es ist keine Frage. Aber da es jetzt keine Fragen gibt, will ich die Gelegenheit nutzen, einen Satz dazu zu sagen.

Wir haben Ihre Stellungnahme detailliert gelesen, haben einiges auch berücksichtigt, und ich möchte insbesondere auf den Punkt eingehen, den Sie gebracht haben, dass der Begriff, den wir in der Richtlinie benutzt haben - der Oberbegriff „In-vitro-Aufbereitung“ - nicht präzise genug ist. Für den Hinweis danken wir sehr. Wir haben das in unseren finalen Unterlagen präzisiert.

Alle anderen Punkte sind noch in der Diskussion, die würden wir in der AG dann noch einmal beraten. In der finalen Version könnten Sie sie dann sehen.

Frau Malchow:

Danke schön. - Sie können jetzt also noch nicht sagen, inwieweit Sie das berücksichtigen werden.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Ich habe das ausdrücklich nicht erwähnt, weil ich den Damen die Chance lassen wollte, zu sagen: Jawoll, aufgrund dieser Anhörung und der Macht der Worte haben wir es gemacht. - Aber gut, sei's drum.

Gibt es weitere Fragen? - Das ist nicht der Fall. Dann darf ich mich herzlich bei Ihnen bedanken, dass Sie zu uns gekommen sind und Rede und Antwort - Letzteres allerdings nur in eingeschränktem Maße - gestanden haben. Noch einmal - Sie haben es bereits von der DKG gehört -: Wir werden Ihre Worte und Ihre schriftlichen Stellungnahmen in unseren Herzen bewegen. Guten Nachauseweg!

Schluss der Anhörung: 11:14 Uhr