

Kommentar zum

IQWiG – Abschlussbericht zum Auftrag 05-03B: Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie

Das IQWiG verschliesst weiterhin die Augen

Das IQWiG hat ohne die Durchführung einer mündlichen Anhörung den ersten Abschlussbericht zur Blutstammzelltransplantation vorgelegt. Gegenüber dem Vorbericht hat sich wenig geändert. Warum auch? Wenn an unzulänglichen Methoden zur Beurteilung seltener und lebensbedrohlicher Krankheiten festgehalten wird und Gutachter beauftragt werden, die sich mit den gestellten Themen bislang nicht befasst haben, werden sich die Produkte des IQWiG nicht verbessern. Bei der Erstellung des Berichtes hat sich das IQWiG doppelte Vetternwirtschaft erlaubt: Zuerst beauftragte das Kölner Institut die Kölner Cochrane-Gruppe zur Mitarbeit bei der Erstellung des Vorberichtes. Geprüft wurde dieser dann von der Freiburger Cochrane-Gruppe. Prüft man die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Abschlussprüferin, dann versteht man das IQWiG nicht mehr – oder man beginnt es zu begreifen. Eine Spezialistin für Magen-Darm-Erkrankungen prüfte die Qualität des (Vor-) Berichtes über die Blutstammzelltransplantation bei Schwerer Aplastischer Anämie.

Die Aplastische Anämie ist eine seltene Erkrankung, ist aber in ihrer schweren Form praktisch immer progredient und verläuft durch ein Versagen der Blutbildung, gefolgt von schweren Infektionen oder Blutungen, tödlich, sofern sie nicht effektiv behandelt wird.

Als Ursache liegt häufig eine fehlgeleitete Immunreaktion gegen frühe Blutstammzellen vor (im IQWiG Bericht wird auch die Tuberkulose als Ursache genannt, wofür es keinerlei Hinweise gibt. Dies belegt die fehlende fachliche Sorgfalt und Qualifikation). Daher führt eine abwehrschwächende Behandlung (immunosuppressive Therapie mit Antithymozytenglobulin, Cyclosporin und Prednisolon) bei vielen Patienten zur Verbesserung und oft zur Normalisierung der hämatologischen Parameter (Blutwerte). Allerdings ist das Ansprechen auf diese Behandlung oft zeitlich begrenzt, und selbst bei Patienten, die eine sehr gute Therapieantwort zeigen, kommt es häufig (bei bis zu 40% der Patienten) zur Entwicklung klonaler Erkrankungen wie Paroxysmale nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) oder Myelodysplastisches Syndrome (MDS) mit der Möglichkeit der Transformation in eine akute Leukämie (diese Häufigkeit der Risiken und Gefahren der immunsuppressiven Therapie werden im Bericht nicht erwähnt!).

Aus diesen Gründen ist die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen von HLA-identischen Geschwistern bei jungen Patienten die Behandlungsmethode der Wahl geworden. Die Beobachtungsspanne erfolgreich behandelter Patienten erstreckt sich jetzt über fast vier Jahrzehnte.

Bei Patienten ohne HLA identische Familienspender ist man mit der Transplantation von Blutstammzellen lange zurückhaltend gewesen. Dafür gab es Gründe:

- 1) Spenderdateien von unverwandten Spendern waren bis Mitte der 90-iger Jahre kaum entwickelt und es war schwierig Spender zu finden. Die langen Suchzeiten führten dazu, dass sich der klinische Zustand von Patienten mit Aplastischer Anämie, die an und für sich schon Kandidaten für die Transplantation gewesen wären, so verschlechterte, dass vormals gute Kandidaten jetzt mit schweren medizinischen Vorbelastungen zur Transplantation kamen (wenn sie überhaupt transplantiert wurden), und diese dann dementsprechend oft nicht erfolgreich war.
- 2) Die Techniken, die zur Gewebetypisierung verwendet wurden, waren unzureichend, und Spender, die HLA identisch zu sein schienen, waren, wie ganz klar nicht identisch. Dies haben retrospektive Untersuchungen gezeigt (Deeg et al BBMT, 1999). Es ist daher nicht überraschend, dass die frühen Studien keine großartige Erfolgsbilanz aufwiesen, was zur Diskreditierung der Transplantation für Aplastische Anämie von unverwandten Spendern führte.

Diese Situation hat sich grundlegend geändert.

- Ad 1: Mehr als 11 Millionen Spender stehen weltweit zur Verfügung, und mit der Ausnahme einiger ethnischer Gruppen kann für die Mehrzahl von Patienten innerhalb von drei Monaten ein Spender identifiziert werden.
- Ad 2: Die Methoden der HLA Typisierung bedienen sich der Gensequenzierung und können damit die Identität von Spender und Patient für die HLA Gene auf genetischer Ebene belegen.

Diese Entwicklungen haben dazu geführt, dass Spender gefunden werden können, solange sich Patienten noch in gutem Zustand befinden, und, dass durch die Identität der HLA Gene von Spender und Patienten die Erfolgschancen gewaltig gestiegen sind. In einer Studie, die kürzlich publiziert wurde, konnten besonders bei jüngeren Patienten, Überlebensraten erzielt, die sich denen, die wir von der Geschwistertransplantation kennen, weitgehend genähert haben (Deeg, Blood, 2006). Es ist zu betonen, dass dies eine multi-institutionelle Studie war und im Gegensatz zur Transplantation von Geschwistern, alle Patienten in dieser Studie mit unverwandten Spendern mindestens einen (im Durchschnitt drei) Behandlungszyklen mit immunsuppressiver Therapie hinter sich hatten. Dies verlängerte wiederum das Intervall zwischen der Diagnose und der Therapie.

Der IQWiG Bericht regt dennoch randomisierte Studien an, wobei nicht klar wird, welcher Vergleichsarm gegen eine unverwandte Transplantation untersucht werden soll. Zumindest wird es mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit keine Studien geben, welche eine unverwandte Transplantation mit nochmaliger Immunsuppression bei Immunsuppressions-Therapieversagern untersuchen.

- 1) Wie eingangs betont (und im Vorbericht diskutiert), ist die Aplastische Anämie eine seltene Erkrankung und es ist nicht möglich, innerhalb einer akzeptablen Zeitspanne, die nötigen Patientenzahlen zu rekrutieren. Während der Vorbereitungsphase für die derzeit in den USA laufende multi-institutionelle Studie für Fremdspender-

transplantation bei Aplastischer Anämie (Studie 0301, unter der Regie von CTN/NIH; die Nachfolgestudie zu der oben zitierten, eben publizierten Studie von Deeg und anderen) wurde die Möglichkeit einer randomisierten Studie ernsthaft diskutiert. Der Plan erwies sich aber als nicht realisierbar, selbst in den USA, mit einer Bevölkerungsbasis, die mehr als dreimal so groß ist wie die deutsche.

- 2) Patienten möchten immer "die beste", d.h. die erfolgreichste Behandlungsmethode erhalten. Da die Patienten, die wir hier diskutieren, bereits eine nicht-erfolgreiche Behandlung (mit Immunsuppression) hinter sich haben, wäre es aus ethischen Gründen nicht vertretbar, sie in eine randomisierte Studie (die vielleicht immunsuppressive Therapie mit Transplantation vergleichen könnte) einzubringen.

Zusammenfassend ergibt sich daher folgendes: Die neuesten Ergebnisse mit Fremdspondertransplantation bei Aplastischer Anämie sind gut und können vermutlich mit Transplantationen, die früher im Krankheitsverlauf erfolgen, sowie durch weitere Verfeinerungen der Transplantationsmethoden weiter verbessert werden. Die im Vorbericht enthaltene Feststellung, dass keine Studien vorliegen, die den Nutzen der Fremdspondertransplantation zeigen, ist nicht haltbar. Die Beobachtungszeit in der oben zitierten Studie erstreckt sich über zehn Jahre und ist somit genügend lang, um die Schlussfolgerung ziehen zu können, dass die Fremdspondertransplantation bei Aplastischer Anämie angezeigt ist. Es ist unseres Erachtens nicht vertretbar, entsprechenden Patienten diese Behandlung vorzuenthalten. Wir können nicht auf eine randomisierte Studie warten, weil es diese Studie nicht geben wird. Die Möglichkeit der biologischen Randomisierung muss verworfen werden, da durch die vielen Faktoren, die in eine solche Studie eingehen würden, eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen nicht mehr vorliegt.

Im Bericht wird behauptet, wir lehnten randomisierte Studien grundsätzlich ab. Das ist nicht richtig sondern vielmehr eine Verunglimpfung. Wenn sich das IQWiG im Bereich der Hämatologie auskennen würde, wäre dort bekannt, dass wir selbst in vielen Bereichen randomisierte Studien durchführen. Die Voraussetzung ist aber, dass es sich um eine nicht seltene Krankheit handelt und vor Beginn der Studie zwei alternative und gleichwertige Therapien vorliegen. Um die Überlegenheit einer Therapie zu belegen, müssen zum Nachweis z.B. von einer 10%-Überlegenheit über 500 Patienten eingeschlossen werden. Diese Forderungen sind bei der Schweren Aplastischen Anämie nicht erfüllt.

Ausführliche Stellungnahme

Fragestellung des IQWiG-Berichtes:

In der Fragestellung verfolgt auch der Abschlussbericht weiterhin das Ziel, Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern bei erworbener Schwerer und sehr schwerer Aplastischer Anämie (AA) **im Vergleich** zur immunsuppressiven Therapie zu bewerten. In den Stellungnahmen zum Zwischenbericht wurde u. E. hinreichend deutlich gemacht, dass diese Fragestellung nicht die klinische Realität abbildet. Statt des Parallelvergleichs der beiden Modalitäten hätte die Fragestellung dahingehend modifiziert werden müssen, zumindest zusätzlich auch noch eine Bewertung der unverwandten Transplantation als **sequentielle Therapie** nach Versagen vorangegangener Immunsuppression durchzuführen.

Ergebnisse:

Beim Zwischenbericht war das Ergebnis der Literaturrecherche, dass es keine einzige verwertbare Studie gibt. Offensichtlich wurden teilweise die im Rahmen der Stellungnahmen gegebenen Hinweise berücksichtigt und nun neun Studien mit Daten von insgesamt 749 Patienten als teilweise verwertbar eingestuft. An diesen Arbeiten wird jedoch die globale Kritik geübt, dass diese „nur sehr eingeschränkt interpretierbar“ sind (Seite V). Dies wird begründet mit dem Fehlen einer klaren und einheitlichen Definition, was unter einer erfolglosen immunsuppressiven Behandlung zu verstehen ist. Weiterhin wird kritisiert, dass gemischte Kollektive von Patienten mit fehlendem Ansprechen sowie mit Rezidiv betrachtet worden sind. Soweit diese Kritik dazu führt, dass die verfügbaren Daten für die seltene Erkrankung Aplastische Anämie nicht berücksichtigt werden, müssen diese Punkte zurückgewiesen werden:

- Es ist richtig, dass die entsprechenden Arbeiten teilweise sowohl refraktäre Patienten als auch rezidierte Patienten eingeschlossen haben. Bei einer so seltenen Erkrankung wie der Aplastischen Anämie mit einer häufig komplexen Krankheits- und Behandlungshistorie liegt es nahe, entsprechende Gruppen zu bilden. Ein idealtypisches Herunterbrechen auf ganz einheitliche Gruppen wäre mit dem Nachteil sehr kleiner Fallzahlen verknüpft.

Die Zusammenfassung von refraktären und rezidierten Patienten in einer Gruppe ist sachlich durchaus zu rechtfertigen: in beiden Fällen konnte die immunsuppressive Therapie **nicht zu einer dauerhaften Remission** der Erkrankung führen.

- In den einzelnen Studien wurden durchaus Kriterien für fehlendes Ansprechen definiert. In verschiedenen Studien zur immunsuppressiven Therapie sind Kriterien für partielle bzw. komplette Remission klar festgelegt und entsprechend ergeben sich die Kriterien, wann ein Non-response vorliegt.

Fazit des IQWiG-Berichts:

Das Fazit gibt eine Doppel-Botschaft, welche in ihrer Gesamtbedeutung unklar ist:

Im ersten Abschnitt des Fazits wird formuliert, dass die „generalisierte Anwendung der allogenen Fremdspendertransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von

kontrollierten klinischen Studien derzeit nicht vertretbar erscheint.“ Unscharf ist die Formulierung „bei den betroffenen Patienten“. Welche Patientengruppe im Sinne von Alter, Schweregrad der Erkrankung bzw. Krankheitsstadium ist hier gemeint? Zur Negativaussage, dass eine generalisierte Anwendung „nicht vertretbar ist“, ist anzumerken, dass eine solche generalisierte Anwendung klinisch nicht praktiziert wird und in entsprechenden Empfehlungen internationaler Expertengruppen auch nicht als Standard empfohlen wird. In den Stellungnahmen zum Zwischenbericht wurde sehr deutlich gemacht, dass die unverwandte Transplantation einen sehr definierten Platz im Therapiealgorithmus der aplastischen Anämie hat. Insoweit läuft diese Negativ-Aussage ins Leere.

Die zweite Botschaft des Fazits ist zusammengefasst in dem Satz „Es erscheint dennoch gerechtfertigt, Patienten, für die keine immunsuppressive Therapie mehr in Frage kommt, also keine adäquate Therapiealternative besteht, die Fremdspendertransplantation anzubieten.“ Dies ist die entscheidende Aussage! Diese Aussage ist in dieser Form gegenüber dem Zwischenbericht neu und zeigt eine teilweise Berücksichtigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente. Diese Aussage bedeutet auch eine Unterstützung für den Großteil der tatsächlich durchgeführten unverwandten Transplantationen, da sie genau nach den in dieser Aussage formulierten Kriterien durchgeführt werden.

Die in den folgenden Sätzen des Fazits formulierte Empfehlung, Konsensus-Kriterien für Nichtansprechen zu formulieren, kann man durchaus aufgreifen. Die vom IQWiG geforderte Aufklärung des Patienten über die limitierte Datenlage ist nach unserer Erfahrung für alle Therapien bei einer sehr seltenen Erkrankung eine Selbstverständlichkeit und tägliche klinische Praxis.

Die Gewichtung der Vorgehensweise im Fazit ist nicht korrekt:

- In der jetzigen Formulierung wird quasi ausgesagt: Verbot für „generalisierte Anwendung“, und dann wird ein Hintertürchen geöffnet, um in spezifischen Situationen eine Durchführung zu erlauben.
- Angemessener wäre eine Gewichtung, welche von der typischen klinischen Situation der unverwandten Transplantation beim refraktären Patienten ausgeht und im Fazit zunächst an erster Stelle die Aussage platziert, dass die unverwandte Transplantation bei Versagen der immunsuppressiven Therapie gerechtfertigt ist. Danach sollte dann der Vorbehalt formuliert werden, dass die unverwandte Transplantation nicht *außerhalb klinischer Studien* aus der Zweitlinientherapie in die Erstlinientherapie als Alternative zur primären immunsuppressiven Therapie verschoben wird.

Kommentare zu einzelnen Abschnitten des Abschlussberichtes:

Kommentar zu 1.4.3:

Dem Verfasser dieses Abschnittes sind offensichtlich die Grundlagen der HLA-Terminologie unbekannt. So werden der Begriff des Allels mit Haplotyp verwechselt, für die Übereinstimmung in HLA-Merkmalen wird ein neuer unzutreffender Begriff der „HLA-Angepasstheit“ verwendet.

Kommentar zu Abschnitt 1.4.5:

In der Darstellung der Behandlungsempfehlungen wird jetzt – im Unterschied zum Vorbericht – der Aspekt der „sequentiellen“ Therapieoption aufgegriffen und über die Literaturstellen Nr. 23,35 und 36 werden die neuen Daten zu guten Ergebnisse mit passenden unverwandten Spendern (auf der Basis hoch auflösender Diagnostik) anerkannt und auch die EBMT-Empfehlung für die unverwandte Transplantation bei aplastischer Anämie berücksichtigt (Zitat 23). Die in unseren Stellungnahmen in diesem Zusammenhang ebenfalls vorgetragene Empfehlung „Guidelines for the Diagnosis and Management of acquired aplastic anemia“ des British Committee on Standards in Hematology sowie die ganz aktuellen Empfehlungen in einem Review in Blood von Neal Young werden an dieser Stelle nicht zitiert, obwohl sie in gleicher Weise eine Unterstützung der entsprechenden Position durch ein anerkanntes Expertenkomitee bzw. einen der führenden internationalen Aplastische Anämie-Experten darstellen. Die Arbeit von Marsh (BJH, 2003) wird im Literaturverzeichnis zwar geführt. In Abschnitt 1.4.5 jedoch nur in dem Satz über die verwandten Spender zitiert, aber nicht für die unverwandte Transplantation berücksichtigt. Die Arbeit von Young (Zitat Nr. 10) wird dann später im Bericht auf S.48f besprochen.

Kommentar zu Ziele der Untersuchung, Seite 12:

Trotz der in zahlreichen Stellungnahmen zum Zwischenbericht vorgebrachten Kritik, dass der Bericht von der falschen Fragestellung/Zielsetzung ausgeht, wird in unveränderter Formulierung an der primären Zielsetzung des Vergleichs der unverwandten Transplantation mit Immunsuppression festgehalten.

Laut Projektplan wurde eine Aktualisierung der Literaturrecherche bis zum Stichtag 06.02.2007 durchgeführt. Dann hätte bei einer objektiven Darstellung der vorliegenden Therapieempfehlungen auch die auf dem ASH-Meeting 2006 als Educational vorgestellte und in „Hematology 2006“ Seite 78 bis 83 abgedruckte Therapieempfehlung von J.Marsh berücksichtigt werden müssen. In diesem Beitrag ist (siehe Abb. 1a; Abschnitt 4, Seite 81) eine sehr klare Positionierung der unverwandten Transplantation in dem Gesamt-Therapiealgorithmus der erworbenen (sehr) schweren Aplastischen Anämie erfolgt.

Es ist allgemein anerkannt, dass die ASH-Educationals in der Beschreibung des internationalen Therapiestandards einen hohen Stellenwert einnehmen.

Kommentar zu Projektverlauf, Seite 13:

Als Grund für die nichtdurchgeführte mündliche Anhörung wird angegeben, aus den Eingaben hätten sich keine Unklarheiten ergeben. Die IQWiG Leitung hat aber auch schon an anderem Ort festgestellt, mit den Hämatologen werde man gar keine Anhörungen mehr durchführen!

Methodik, Abschnitt 4.1.6

Das Kriterium E3 ist zwar angepasst worden, indem nun auch Studien mit unverwandter Transplantation nach erfolgloser Vorbehandlung mit IS berücksichtigt wurden, allerdings mit dem Grenzwert von $N = 10$, für welchen wir keine Rationale sehen. Die Mindestanzahl 10 ist weder im Berichtsplan noch im Vorbericht vorgegeben. Bei der aufgrund der schriftlichen Anhörung zum Vorbericht erfolgten Modifikation dieses Kriteriums hätte eine Öffnung für entsprechende Studien ohne Fallzahllimitation erfolgen sollen. Es ist inkonsequent, dass das IQWiG einerseits sehr deutliche Kritik an Studien mit kumulierten Daten äußert (siehe fast alle Studien, welche in Abschnitt 5.4 besprochen sind; sowie die Arbeit von Locasciulli et al, 2007, welche in der Diskussion kritisiert wird) und andererseits kleine Studien, welche entsprechende Detailinformationen präsentieren, wiederum ausschließt (siehe auch Abschnitt 5.4).

Kommentare zu Abschnitt 5.5.1.4, Seite 26 f:

Als potenziell relevante Studie wurde initial die bei EBMT-2004 vorgestellte Auswertung der Aplastic Anemia Working Party der EBMT eingestuft (Abstrakt im Literaturzitat Nr. 64). Diese Studie ist nun als vollständiges Manuskript publiziert (Nr. 37) (Januarausgabe 2007 Haematologica). Der Bericht stellt fest „der Bitte des IQWiG um Überlassung für die Bewertung relevanter Informationen im Rahmen der Vorberichtserstellung wurde nicht entsprochen“. Anlässlich des letzten Arbeitstreffens der Working Party im November 2006 verneinten die Erstautorin Anna Locasciulli und alle anwesenden Koautoren, eine solche Anfrage erhalten zu haben.

Weiterhin wird beklagt, dass dem IQWiG von Kosaka et al. nicht unveröffentlichte Daten überlassen hätten. Schon mehrfach haben wir darauf hingewiesen, dass diese Daten vom IQWiG publiziert werden und damit von den Autoren nicht mehr verwendet werden können. Hier könnte ein vertraulich arbeitendes Board von unabhängigen Wissenschaftlern eingerichtet werden, die eine Richtigkeit der Schlussfolgerungen zusichern und kontrollieren, dass die Daten mindestens für einen definierten Zeitraum nicht durch das IQWiG veröffentlicht werden. Das IQWiG verschließt sich aber diesen Anregungen.

Kommentar zu 5.3:

Der indirekte Vergleich von Fremdspender- und Familienspendertransplantation wird auf Grund der methodischen Verengung des IQWiG unterlassen. Die Ablehnung des IQWiG von indirekten Vergleichen mit dem Hinweis, diese wären "mit erheblichen methodischen Problemen behaftet und in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt" entsprechen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Diskussion. So kommt eine aktuelle Publikation aus dem Jahr 2005 (Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M and Eastwood AJ. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005;9(26)) zu folgendem Ergebnis: "Four times as many similarly sized trials are needed for

the indirect approach to have the same power as directly randomised comparisons." Allein die Tatsache, dass eine solche Quantifizierung durchgeführt werden kann, belegt, dass ein genereller Verzicht auf die Durchführung von indirekten Vergleichen willkürlich ist. Autoren dieses Artikels werden im IQWiG-eigenen Methodenpapier übrigens über zehnmal zitiert, unter anderem als Erstautor des Erläuterungsdokuments zum CONSORT-Statement für randomisierte klinische Versuche.

Das oben genannte Paper beruht zum Teil auf einer weiteren Veröffentlichung aus dem Jahr 2003 (Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 326: 472-476). Hier heißt es: "When there is no direct evidence, the adjusted indirect method may be useful to estimate the relative efficacy of competing interventions. Empirical evidence presented here indicates that in most cases results of adjusted indirect comparisons are not significantly different from those of direct comparisons." Die Anwendung indirekter Vergleiche bei fehlender direkter Evidenz wird hier also auf der Grundlage empirischer Untersuchungen explizit empfohlen.

Kommentar zu 5.4: „Fremdspendertransplantation nach erfolgreicher Immunsuppression“

Im Unterschied zum Zwischenbericht wurden nun Arbeiten berücksichtigt, in denen die Anwendung von unverwandter Transplantation nach erfolgloser Immunsuppression beschrieben wurde. Allerdings wird eine Grenze von mindestens 10 Patienten angegeben. Die Grenzziehung von 10 ist – insbesondere für eine so seltene Erkrankung- willkürlich. Dadurch bleiben die Arbeiten von Benesch et al 2004 (N = 8), Mao et al 2005 (N = 9), Urban et al 2005 (N = 3), Kojima et al., 1995 (N=4), Schwinger et al 2000 (N=3), Lee et al 2001 (N=5), Kang et al 2004 (n=5) unberücksichtigt (diese Zitate sind in unseren Stellungnahmen zum Zwischenbericht aufgeführt).

Kommentar zur Diskussion:

Auf **Seite 42** wird eine Aussage von Mary Horowitz aus ihrer Übersichtsarbeit in „Seminars in Hematology“ 2000 zitiert als Beleg dafür, dass auch Fachkreise einen prospektiv randomisierten Vergleich von Immunsuppression und unverwandter Transplantation fordern. Aber: Während das IQWiG gemäß der primären Fragestellung des Berichtes nach einem entsprechenden *prospektiv randomisierten Vergleich in der Erstlinientherapie* suchte, bezog sich die entsprechende Aussage von Mary Horowitz auf den Vergleich *unverwandte Transplantation versus 2. ATG-Therapie bei Non-respondern auf den 1.ATG-Kurs..*

Im gleichen Review stellt Mary Horowitz auch fest: „However most unrelated donor transplants are performed relatively late in patients who failed to respond to one or more courses of immunosuppression. Results would likely be better if transplants were done earlier, but whether results would be good enough to compete with immunosuppression as the therapy of first choice for some patients is unknown. The availability of more sensitive DNA-based HLA typing techniques may also allow improved selection of donors and better outcome“.

Seite 42: Weiterhin wird das Konsensus-Dokument von Schrezenmeier et al zitiert, mit der Aussage „An ongoing IBMTR/EBMT-study will compare the outcome after MUD HCT versus second course of IS-patients failing the first course of IS“. Diese Aussage bezieht sich auf

eine retrospektive, noch nicht publizierte Registereauswertung, welche der Frage nachgeht, ob die Zahl der vorangehenden immunsuppressiven Therapiezyklen die Ergebnisse einer evtl. nachfolgenden unverwandten Transplantation beeinflusst. Es wurde mit keinem Wort ausgesagt, dass sich diese Formulierung auf eine geplante oder laufende prospektive, randomisierte klinische Studie bezieht.

Unter **Punkt 4** in der Diskussion wird die Studie der deutschen pädiatrischen Studiengruppe (SAA-94-Protokoll) (Führer et al, Blood 2005) zitiert mit dem Satz „Thus, early BMT from MUD is no longer recommended in this good prognosis group“ (gemeint sind die Kinder mit vSAA). Aber: Dieses Infragestellen der frühen unverwandten Transplantationen bezieht sich hier definitiv nur auf die Subgruppe der vSAA-Patienten in der *Erstlinientherapie!* (siehe auch Stellungnahme von Frau Führer zum IQWiG Bericht und der tendenziösen Zitierung).

Zu Punkt 5 der Diskussion auf **Seite 43**: Die erhebliche Kritik des IQWiG an der Studie der EBMT ist zurückzuweisen. Im Bericht wird kritisiert, dass der „(direkte) Vergleich zwischen Fremdspendertransplantation und immunsuppressiver Therapie möglich (gewesen) wäre“. Diese Auswertung war allerdings nicht die Intention dieses Manuskriptes. Bereits der Titel der Arbeit “Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line donor transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade” macht klar, dass die Erstlinientherapie im Vordergrund steht. Weiterhin ist am Ende der Einleitung festgehalten: “The aim of this analysis was to test for changes in outcome with time, and for potential predictive variables”. (unter Bezug auf frühere Arbeiten der Working Party, u.a. Locasciulli et al., 1994). Die Arbeit hatte somit nicht die Zielsetzung, die dem IQWiG-Bericht zugrunde liegende Fragestellung zu beantworten. Es ist daher völlig unangemessen, die Arbeit, wie dies auf Seite 43/44 des IQWiG-Berichtes erfolgt, zu kritisieren für das Fehlen von Auswertungen, die von den Autoren weder versprochen noch intendiert waren – insbesondere da die auf Seite 27 zitierte Kontaktaufnahme (siehe oben) nicht erfolgt war.

Zu Stellungnahmen (Seite 44 f):

Im Kommentar „**Ad 1**“ werden wieder die Experten zitiert, die einen entsprechenden direkten Vergleich IS vs MUD SCT selbst gewünscht bzw. geplant haben. Wie oben ausgeführt, sind die Experten hier nicht richtig zitiert. Entweder bezogen sich diese Forderungen auf Vergleiche bei Zweitlinientherapie oder auf retrospektive Registereauswertungen.

Ad 2: Die dargestellten Definitionsprobleme in der Feststellung eines immunsuppressionsrefraktären Zustandes beziehen sich lediglich auf die Frage, ob ein oder zwei Kurse ATG-basierte Therapie durchgeführt werden sollen, bevor ein „Non-response“ festgestellt wird. Die im IQWiG-Bericht an dieser Stelle zitierten Arbeiten widersprechen in keiner Weise den zum Zwischenbericht abgegebenen Stellungnahmen. Wir hatten in unseren Stellungnahmen zum Zwischenbericht nicht gefordert, dass „Non-response“ bereits nach einem ATG-Zyklus festgestellt wird. In der am Ende einer Stellungnahme zum Zwischenbericht zitierten Empfehlung der „British Society of Hematology“ ist unter Punkt 3 sogar explizit das Kriterium „... at least two courses of ATG and Cyclosporin“ für erwachsene Patienten zitiert. Die auf Seite 45 des IQWiG-Berichtes zitierte Literatur zu sequentiellen ATG-Therapien ist selektiv zitiert, da nur auf die Erfolge der wiederholten ATG-Therapie eingegangen wird. Die Arbeit von Scheinberg et al. (BJH 2006; 133: 622-627) ist u. E. schlicht falsch zitiert: Bei Wiederholungstherapie bei NR auf den 1. Zyklus nur 30% Response-Rate. Die Arbeit von Gupta et al, welche explizit feststellt, dass die Ansprechwahrscheinlichkeit auf einen dritten

Kurs ATG bei „Non-response“ auf zwei vorangegangene Kurse sehr gering ist, wird nicht zitiert (Gupta et al.; BJH 2005; 129:110; „A third course of anti-thymocyte globulin in aplastic anemia is only beneficial in previous responders“).

Außerdem wird in dieser Diskussion eine neue Arbeit von von Kobayashi et al nicht berücksichtigt (BJH 2006, 135: 693; Preceding immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings“). Diese Arbeit bezieht sich zwar auf HLA-identische Geschwisterspendertransplantation. Dennoch muss diese Arbeit, welche signifikante negative Auswirkungen vorangegangener ATG-Therapie auf das Failure-free Survival zeigt, im Kontext dieser Diskussion berücksichtigt werden. Es geht um die Abwägung, einerseits den Status „Non-Response“ nicht zu früh festzustellen; andererseits muss eine mögliche Verschlechterung der Ausgangssituation für die Transplantation durch zu viele vorangehende IS-Therapie beachtet werden.

Kommentar zu andere systematische Übersichten und HTA-Berichte auf Seite 48.

An dieser Stelle wird auf die Arbeit von Young et al in Blood 2006 eingegangen, deren Fehlen im Abschnitt 1.4.5 kritisiert wurde.

Kommentar zur Gesamtwürdigung (S.49):

Die in der Gesamtwürdigung im zweiten Abschnitt auf **Seite 49** formulierte Forderung, ein Erkrankungsregister zu etablieren, in dem im Idealfall nahezu alle Patienten mit Aplastischer Anämie erfasst und dokumentiert werden, ist zu unterstützen. Allerdings sollte diese Forderung verbunden werden mit Verfügbarkeit der entsprechenden Ressourcen, entweder über die Kostenträger oder im Sinne von Forschungsförderungsprojekten. Die Verfasser dieses Kommentars können aus eigener Erfahrung berichten, wie schwierig es ist, Unterstützung für derartige Aktivitäten bei einer seltenen Erkrankung zu erhalten.

In Teilen ist die Forderung nach einem Register erfüllt, im DRST bzw. bei der EBMT. Allerdings sind aufgrund des Designs dieser Register als Transplantationsregister Patienten mit Nicht-TransplantationsTherapie hier unterrepräsentiert.

Autoren:

Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Prof. Dr. med. Joachim Deeg