



Aplastische Anämie - Diagnostik und Therapie der erworbenen Aplastischen Anämie

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformationen	3
2 Klassifikation	3
3 Klinisches Bild	4
4 Diagnose	4
4.1 Diagnosebeweis.....	4
4.2 Differenzial- und Ausschlussdiagnostik.....	5
4.3 Diagnostik.....	5
4.3.1 Erstdiagnostik	5
4.3.2 Nur bei spezieller Indikation	6
5 Therapie	6
5.1 Therapieziel	6
5.2 Therapieplanung.....	7
5.3 Therapieindikation	7
5.4 Supportive Therapie.....	8
5.4.1 Infektprophylaxe.....	8
5.4.2 Blutungsprophylaxe	8
5.4.3 Transfusionen	8
5.4.4 Chelattherapie	10
5.5 Allogene Stammzelltransplantation	10
5.5.1 Allogene Stammzelltransplantation von einem HLA-identen Geschwister.....	10
5.5.1.1 Stammzellquelle	10
5.5.1.2 Konditionierung.....	11
5.5.1.3 GvHD-Prophylaxe.....	11
5.5.2 Allogene Stammzelltransplantation von einem unverwandten Spender.....	11
5.5.2.1 Konditionierung für die unverwandte Stammzelltransplantation	12
5.6 Immunsuppressive Therapie.....	12
5.6.1 Indikation	12
5.6.2 Triple-Therapie mit ATG, Ciclosporin und Corticosteroiden als Erstlinientherapie	13
5.6.3 Medikamente	13
5.6.4 Hämatopoietische Wachstumsfaktoren	14
5.6.5 Evaluation des Ansprechens, Verlauf.....	14
5.6.6 Wiederholung der ATG-Therapie.....	15
5.7 Zweitlinientherapie	15
9 Literatur	16
10 Aktive Studien	23
11 Medikamentöse Therapie-Protokolle	23

13 Zulassungsstatus	24
14 Links	24
15 Anschriften der Verfasser.....	24
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	25

Aplastische Anämie - Diagnostik und Therapie der erworbenen Aplastischen Anämie

Stand: Mai 2012

Autoren: Hubert Schrezenmeier, Tim Henrik Brümmendorf, Werner Linkesch, Jörg Schubert, Alexander Röth, Britta Höchsmann, Hans Joachim Deeg

1 Definition und Basisinformationen

Als erworbene **aplastische Anämie (AA)** (Synonyma: Panmyelopathie, Panmyelophthise) wird eine Gruppe pathogenetisch uneinheitlicher Knochenmarkinsuffizienzen zusammengefasst. Diese sind gekennzeichnet durch eine Bi- oder Trizytopenie (Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie in unterschiedlichen Kombinationen), die durch eine hämatopoetische Insuffizienz infolge Hypo- oder Aplasie des hämatopoetischen Knochenmarks entsteht [1].

Knochenmarkinsuffizienzen infolge von Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen oder obligat myelotoxischen Substanzen werden nicht als aplastische Anämie bezeichnet. Ebenso muss die aplastische Anämie streng von der isoliert aplastischen Anämie (PRCA, „pure red cell aplasia“) abgegrenzt werden. Letztere manifestiert sich nur in einer Zellreihe, unterscheidet sich in der Pathogenese und im therapeutischen Vorgehen.

Die Inzidenz der AA beträgt in Mitteleuropa ca. 2-3/106/Jahr. Eine erworbene aplastische Anämie kann in jedem Lebensalter auftreten. Die Altersverteilung zeigt zwei Gipfel, einen zwischen 10 und 25 Jahren und einen zweiten bei über 60-Jährigen. Es besteht keine Geschlechtsprädisposition.

2 Klassifikation

Für die Diagnose einer aplastischen Anämie muss obligat eine Hypoplasie oder Aplasie im Knochenmark vorliegen (siehe Kapitel 4.1). Die Unterteilung der AA erfolgt jedoch ausschließlich auf der Basis der Blutbildwerte:

- mäßig schwere aplastische Anämie = MAA oder **nSAA** („non-severe AA“)
- schwere aplastische Anämie = **SAA**
- sehr schwere aplastische Anämie = **vSAA** („very severe AA“)

Grenzwerte sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst (zwei von drei Blutkriterien müssen erfüllt sein).

Tabelle 1: Klassifikation der Aplastischen Anämie (zwei von drei Kriterien müssen erfüllt sein)

	nSAA	SAA	vSAA
neutrophile Granulozyten	< 1.0 G/L	< 0.5 G/L	< 0.2 G/L *
Thrombozyten	< 50 G/L	< 20 G/L	< 20 G/L
Retikulozyten	< 20 G/L	< 20 G/L	< 20 G/L

Legende:

** für die Klassifikation als vSAA muss das Granulozytenkriterium < 0.2 G/L obligat erfüllt sein.*

Diese Unterscheidung hat prognostische Bedeutung und beeinflusst das therapeutische Vorgehen (siehe Kapitel 5).

Eine weitere Einteilung berücksichtigt die vermutete Ätiologie [2]:

- idiopathisch (> 80 %)
- Auslösung durch Medikamente (< 20 %)
- postinfektiös (vor allem nach Hepatitis mit bisher nicht identifiziertem Erreger (< 5 %) [3])
- im Erwachsenenalter erstmanifestierende hereditäre Formen (late onset hereditary bone marrow failure syndromes), z. B. im Rahmen einer Dyskeratosis congenita oder verwandten Telomerpathien bzw. im Rahmen von homozygoten Thrombopoetinrezeptor(MPL) Mutationen (< 1 %) [4, 5]

Diese Einteilung hat keine prospektiv nachgewiesene prognostische bzw. therapeutische Relevanz. Ausnahmen stellen die medikamentös-induzierten und (mit Abstrichen) die im Erwachsenenalter erstmanifestierenden hereditären Formen der aplastischen Anämie dar. Bei Verdacht auf Auslösung einer AA durch Medikamente sollten diese abgesetzt werden und lebenslang eine Reexposition vermieden werden. Medikamente, für welche die Auslösung einer AA nachgewiesen wurde oder zumindest vermutet wird, sind unter anderem antiinflammatorische Substanzen (Gold, Penicillamine, Phenylbutazone, Diclofenac, Indomethacin), Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamazepin), Thyreostatika (Carbimazol, Thiouracil), Antidiabetika (Tolbutamid), Malariamittel (Chloroquin), Antibiotika (Sulfonamide, Cotrimoxazol, Chloramphenicol (für eine ausführlichere Darstellung wird auf Spezialliteratur verwiesen [2, 6]).

3 Klinisches Bild

Symptome der aplastischen Anämie ergeben sich aus der Bi-/Trizytopenie [1]:

- Anämie
- neutropenische Infektion (Mund- und Rachenzulzera, nekrotisierende Gingivitis oder Tonsillitis, Pneumonien, Phlegmone)
- Blutungen vom thrombozytopenischen Blutungstyp.

Wegen konstitutioneller Formen (Dyskeratosis congenita und verwandte Formen) sollte insbesondere auf Pigmentanomalien an der Haut, Leukoplakien der Mundschleimhaut, Dystrophien von Finger- und Zehennägeln, Dyskeratosen sowie klinische Zeichen der Lungenfibrose oder Leberzirrhose geachtet werden [7].

Lymphknotenvergrößerungen, Hepato- oder Splenomegalie sprechen gegen eine aplastische Anämie. In der Blutzellzählung findet sich eine Bi-, meist jedoch Trizytopenie unterschiedlicher Ausprägung.

4 Diagnose

4.1 Diagnosebeweis

Kriterien für die Diagnose sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Kriterien für die Diagnose einer Aplastischen Anämie

Parameter	Beschreibung	Anmerkungen
Blutbild (Zellzählung und Ausstrich)	Bi-/Trizytopenie	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie häufig normozytär/normochrom, manchmal mäßig makrozytär und mit unauffälliger Erythrozytenmorphologie • Leukozytopenie durch Granulozytopenie und Monozytopenie, meist keine unreifen granulozytären Vorstufen im Blut • keine Hinweise auf Umsatzsteigerung im Sinne von kernhaltigen roten Vorstufen, myeloischen Vorstufen oder Riesenthrombozyten im Blutausstrich
Knochenmark	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasie oder Hypoplasie • Zellularität < 25 % • ohne Infiltration mit neoplastischen oder knochenmarksfremden Zellen • ohne Fibrose 	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkaspirat und Knochenmarkbiopsie obligat • Biopsielänge mindestens 15 mm • nicht selten fleckförmige Verminderung der Markzellichte, „fleckförmige Panmyelopathie“

4.2 Differenzial- und Ausschlussdiagnostik

Hypoplastische akute Leukämie, (hypoplastisches) myelodysplastisches Syndrom, Haarzell-Leukämie und andere Lymphome, Knochenmarkinfiltration durch solide Tumoren, Osteomyelofibrose, Hypersplenismus, schwere megaloblastäre Anämie, Anorexia nervosa, systemischer Lupus erythematosus, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Fanconi-Anämie, Dyskeratosis congenita, Schwachman-Diamond Syndrome, isoliert aplastische Anämie ("pure red cell aplasia"); Aplasie nach Chemotherapie oder Strahlentherapie.

4.3 Diagnostik

4.3.1 Erstdiagnostik

Die diagnostischen Maßnahmen bei Erstdiagnose dienen der Sicherung der Diagnose, Klärung der Ätiologie, des Schweregrades und der Prognose.

- ausführliche Medikamentenanamnese, insbesondere auch bezüglich Medikamenten, Infektionen, Exposition gegenüber toxischen Stoffen und ionisierenden Strahlen, Familienanamnese
- klinische Untersuchung: besonders zu achten ist auf folgende Aspekte, welche als klinische Zeichen von Zytopenie-Komplikationen oder als Hinweise auf Differenzialdiagnosen relevant sind: Infektion, Blutungs- und Anämiezeichen, Ikterus, Splenomegalie, Hepatomegalie, Lymphadenopathie, Nageldystrophien, Leukoplakien, Pigmentanomalien, Skelettanomalien, Zahnanomalien, Kleinwüchsigkeit
- Zellzählung, Differentialblutbild, Retikulozyten zweimal
- Knochenmarkdiagnostik: Aspirationszytologie, Eisenfärbung, Knochenmarkhistologie (mindestens 15 mm Biopsielänge), Zytogenetik;

Optional: Assays für Kolonie-bildende Zellen aus dem Knochenmark

- Durchflusszytometrische Analyse GPI-verankerter Proteine auf Granulozyten und Erythrozyten, ggf. auch Retikulozyten und Monozyten (siehe auch Leitlinie [Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie](#))
- Hämolyse-Parameter: LDH, Haptoglobin, Bilirubin, ev. Hämosiderin im Urin

- Telomerlängenuntersuchung (z.B. mittels Flow-FISH-Technik; bei Verkürzung der Telomerlänge unter die 10. Perzentile einer altersentsprechenden Kontrollgruppe Mutationsanalyse von hTERT, hTERC, TIN2, ggf. weitere Komponenten des Telomerasekomplexes [8, 9, 10])
- Gerinnung: Quick-Wert, PTT, Fibrinogen
- CRP
- Gesamteiweiß, Elektrophorese, Immunglobuline
- AST/ALT, AP, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker
- Ferritin
- Vitamin B12, Folsäure
- Antinukleäre Antikörper, anti-DNS-Antikörper
- Blutgruppe, direkter Antiglobulin-Test
- Röntgenbild des Thorax, Sonographie Abdomen
- EBV, CMV, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, Parvovirus B19

4.3.2 Nur bei spezieller Indikation

- nur bei Stammzelltransplantationskandidaten: HLA Klasse I und II-Typisierung
- falls ungenügender Thrombozytenanstieg bei Thrombozytensubstitution:

HLA-A und HLA-B-Typisierung zur Auswahl HLA-passender Thrombozytenspender

- zum Ausschluss der Fanconi-Anämie: Chromosomenbrüchigkeit-Test oder Zellzyklusanalyse; ggf. Mutationsanalyse der Fanconi-Anämie-Gene.
- bei klinischen Zeichen einer Dyskeratosis congenita: Telomerlängenbestimmung und Mutationsanalyse des DKC1-Gens, ggf. weiterer Gene des Telomerasekomplexes.

Neuere Studien zeigen, dass ein relevanter Teil der Patienten mit scheinbar erworbener aplastische Anämie in Wirklichkeit eine angeborene Form eines Knochenmarkversagens mit später Manifestation hat. Insbesondere bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen ist der breitere Einsatz von Screening Tests (Chromosomenbrüchigkeit und Telomerlängenbestimmung) und gezielter molekularer Diagnostik sinnvoll [11].

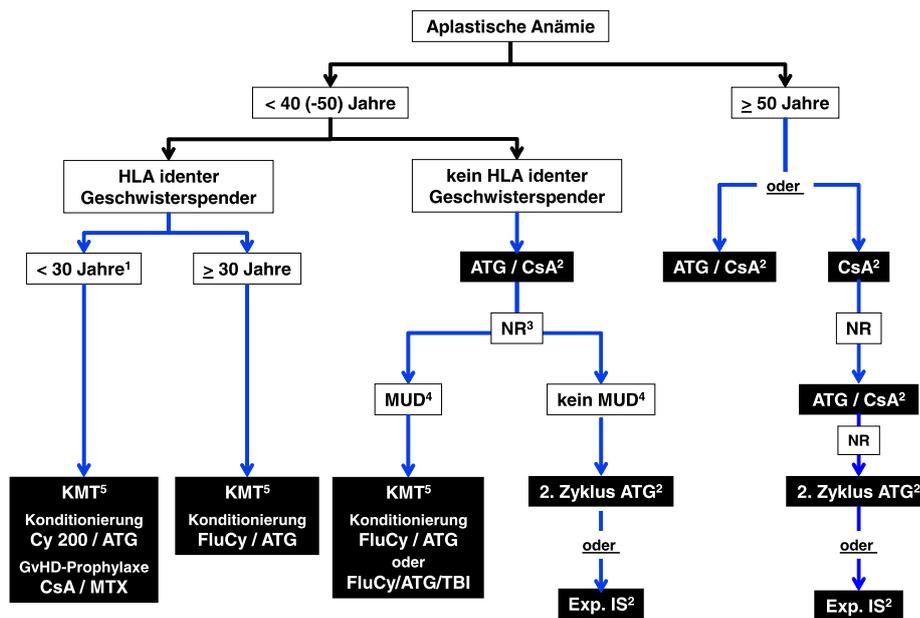
5 Therapie

5.1 Therapieziel

Induktion einer „Remission“ und damit Verhinderung der Gefährdung durch Blutungen und durch neutropenische Infektionen sowie Vermeidung von chronischer Transfusionsbedürftigkeit (Eisenüberladung; Allosensibilisierung).

Ein Therapie-Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei erworbener aplastischer Anämie des Erwachsenen



Legende:

¹für Kinder wird auf Protokolle und Leitlinien der pädiatrischen Studiengruppe Aplastische Anämie verwiesen ;

²Therapie: ATG-Antithymozytenglobulin, CsA-Ciclosporin A; dieser Therapiealgorithmus basiert auf Studien, welche mit Pferde-ATG durchgeführt wurden, dessen Verwendung auch in der Routinetherapie außerhalb von Studien empfohlen wird; siehe Kapitel 5.6.2)

³NR – Nonresponder

⁴MUD-Matched Unrelated Donor (nicht verwandter Spender)

⁵Cy200-Cyclophosphamid 200 mg/kg, Exp. IS – experimentelles Immunsuppression-Protokoll, FluCy/ATG-Fludarabine, niedrig-dosiertes Cyclophosphamid und ATG, KMT-Knochenmarktransplantation, MTX-Methotrexat, TBI-Ganzkörperbestrahlung

5.2 Therapieplanung

Die Wahl der Behandlung ist abhängig von der Schwere der Erkrankung, dem Alter des Patienten sowie vom Grad der HLA-Übereinstimmung eines potentiellen verwandten oder unverwandten Knochenmarkspenders, [Abbildung 1](#). Studien belegen, dass insbesondere für die Knochenmarktransplantation das Intervall zwischen Diagnose und Therapie einen signifikanten Einfluss auf die Prognose hat [12]. Daher soll bereits bei hinreichendem Diagnoseverdacht eine Vorstellung in einem hämatologischen Zentrum mit Erfahrung in der Therapie der aplastischen Anämie erfolgen.

5.3 Therapieindikation

Eine Therapieindikation besteht, wenn eine Gefährdung durch die Erkrankung gegeben ist:

- immer bei schwerer aplastischer Anämie nach Definition (SAA und vSAA)
- nSAA mit schwerer Zytopenie mindestens einer Zellreihe, welche regelmäßigen Transfusionsbedarf bedingt oder zu einer Gefährdung durch Infekte, Blutungen führt; in anderen Situationen Einzelfallbeurteilung, insbesondere auch unter Berücksichtigung des Verlaufes
- Progression einer nSAA in eine SAA

5.4 Supportive Therapie

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach immunsuppressiver Therapie der AA ist in den letzten 30 Jahren kontinuierlich besser geworden [13]. Dies gilt aber nicht nur für Patienten, welche auf die Therapie der Grunderkrankung mit einer Rekonstitution der Hämatopoese ansprechen, sondern auch für die Patienten, welche nicht ansprechen [14]. Dies zeigt die Bedeutung der supportiven Therapie für das Überleben der Patienten. Wichtige Säulen hierfür sind die Infektionsprophylaxe und -behandlung, eine restriktive Transfusionsstrategie und Therapie einer Eisenüberladung. Im Einzelnen müssen folgende Aspekte der supportiven Therapie beachtet werden.

5.4.1 Infektprophylaxe

- Umkehrisolation, Luftfiltration, prophylaktische Antibiotika und Antimykotika bei allen Patienten unter Antithymozytenglobulin-Therapie (ATG) und schwerer Neutropenie [15] Als prophylaktische Antibiotika sollen bevorzugt Fluorchinolone, alternativ zwei nicht resorbierbare Antibiotika eingesetzt werden [15, 16].

Als antimykotische Prophylaxe sind Fluconazol, Itraconazol oder Posaconazol zu empfehlen [17]

(Anmerkung: diese Empfehlungen basieren auf Untersuchung neutropenischer Patienten im Kontext maligner Erkrankungen und Chemotherapie [16],[17],[18],[19],[20],[21] und wurden auf Patienten mit AA übertragen; es gibt keine aussagekräftigen Untersuchungen zum Effekt der o.g. Maßnahmen auf Infektionsrate und infektionsbedingte Mortalität spezifisch bei AA [15].

Es besteht keine Indikation für Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* oder Cytomegalieviren (Ausnahme: Alemtuzumab-Therapie; siehe unten) [15].

5.4.2 Blutungsprophylaxe

- Menolyse
- strikte Vermeidung aller Thrombozytenaggregationshemmer
- bei schwerer Thrombozytopenie und klinisch relevanten Blutungen eventuell Einsatz von Tranexamsäure, insbesondere bei unzureichendem Inkrement nach Thrombozytensubstitution.
- Bei Ciclosporin-Therapie Beachtung von Interaktionen mit anderen Medikamenten
- Thrombozytentransfusion (siehe Kapitel 5.4.3.)

5.4.3 Transfusionen

- Transfusionen sind bei vielen Patienten zur Sicherung einer ausreichenden körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität sowie zur Vermeidung von Blutungskomplikationen erforderlich. Andererseits können häufige Erythrozyten-Transfusionen zur Alloimmunisierung gegen erythrozytäre Antigene und zu Eisenüberladung führen. Thrombozytentransfusionen können eine Immunisierung gegen HLA- und HPA-Antigene auslösen. Frühere Studien (vor Einführung der Leukozytendepletion) zeigten einen negativen Zusammenhang zwischen Anzahl der Transfusionen vor allogener Stammzelltransplantation und dem Überleben [22, 23, 24]. Ob dieser Zusammenhang auch bei effizien-

ent leukozytendepletierten Präparaten, welche eine geringe Alloimmunisierungsrate aufweisen [25], noch gilt, ist unklar [26]. Trotzdem ist eine restriktive Transfusionsstrategie zu empfehlen. Diese soll sich an der Symptomatik (Anämiesymptome, potentiell gefährliche Spontanblutungen) orientieren [27].

- Bei AA müssen konsequent leukozytendepletierte Blutprodukte transfundiert werden [27]. In Deutschland bedarf dies jedoch keiner spezifischen Auswahl durch den transfundierenden Arzt, da seit 2001 nur noch leukozytendepletierte zelluläre Blutprodukte in Verkehr gebracht werden dürfen ($< 1.0 \times 10^6$ Leukozyten/Einheit) [27].
- Erythrozytenkonzentrate sollten bei Zeichen hypoxischer Anämie transfundiert werden. Die Transfusionsindikation muss sich an objektiver Belastbarkeit, subjektiven Beschwerden und Komorbidität orientieren [28].
- Bei stabilen ambulanten Patienten ohne begleitende Risiken, welche die Blutungsgefahr erhöhen (z.B. Fieber, Infektionen) sollten prophylaktisch Thrombozyten bei Werten unter $5.000 /\mu\text{l}$ transfundiert werden [28, 29]. Obligate Voraussetzungen für die Anwendung dieses niedrigen Transfusionstriggers sind regelmäßige Kontrollen (mindestens einmal pro Woche), Fehlen von Blutungszeichen, und die Möglichkeit bei Blutungszeichen rasch transfundieren zu können. Bei Patienten mit Fieber $>38^\circ\text{C}$, Infektionen, Blutungszeichen, oder einer Anamnese schwerer Blutungen (WHO Grad 3 oder 4) sowie bei Alloimmunisierung soll der Transfusionstrigger auf $20.000 /\mu\text{l}$ angepasst werden [28]
- Sofortige Thrombozytentransfusion ist erforderlich bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Blutungen.
- Viele Patienten haben einen stabilen Thrombozyten-Grenzwert, bei dessen Unterschreiten stärkere Blutungszeichen auftreten. Dieser patientenindividuelle Grenzwert ist in das Gesamtbild einzubeziehen, insbesondere, wenn es bei einem Patienten bei einem Thrombozytenwert über $5.000 \mu\text{l}$ schon einmal zu einer schwerwiegenden Blutung Grad 3 oder Grad 4 gekommen ist [30].
- Während ATG-Therapie soll vor Beginn der ATG-Infusionen der Thrombozytenwert auf $50.000 /\mu\text{l}$ angehoben werden, da es unter ATG-Infusion zu einem raschen Thrombozytenabfall kommen kann.
- Vor invasiven Eingriffen soll eine Thrombozytentransfusion erfolgen, um die jeweils empfohlenen Grenzwerte zu erreichen [28].
- Die restriktive Transfusionsstrategie gilt vor allem für Patienten, bei welchen eine allogene Stammzelltransplantation geplant ist [22, 23, 24]. Keinesfalls sollen gerichtete Transfusionen von Blutprodukten von Angehörigen erfolgen.
- Bei lebensbedrohlichen Infektionen und schwerer Neutropenie kann zur kurzfristigen Überbrückung der Einsatz von Granulozytenkonzentraten in Betracht kommen [31].
- Die Bestrahlung von Blutprodukten bei Aplastischer Anämie kann wegen zwei Indikationen erfolgen: (i) Vermeidung einer transfusions-assoziierten GvHD und (ii) Vermeidung einer Allosensibilisierung [32, 33]. Zur Vermeidung einer transfusionsassoziierten GvHD besteht in folgenden Situationen eine Indikation für eine Bestrahlung der Blutprodukte mit 30 Gy:
 - während ATG-Therapie und bis zur Rekonstitution der Lymphozytenzahl auf mindestens $1 \times 10^9/\text{L}$ müssen alle Blutprodukte bestrahlt sein [28, 32]
 - bei anderen intensiv immunsuppressiven Therapien (z.B. Fludarabin) [28]

- Patienten, welche eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, spätestens ab Einleitung der Konditionierung [28]
- Zur Vermeidung einer Alloimmunisierung geben einige Zentren bei allen Patienten mit der Diagnose AA unabhängig vom Behandlungskontext nur bestrahlte Blutprodukte [32, 33]
- HLA-ausgewählte Thrombozytapherese-Spenden [29]
- Granulozytenkonzentrate [29]

5.4.4 Chelattherapie

Bei AA besteht die Gefahr der transfusionsbedingten Eisenüberladung, insbesondere bei Patienten, welche nicht auf Immunsuppression ansprechen und langfristig transfundiert werden müssen. In der Regel sind in den ersten Monaten nach Diagnose noch keine Ferritin- bzw. Lebereisenwerte erreicht, welche eine sofortige Chelattherapie erfordern. Man sollte daher mindestens 4-6 Monate nach Einleitung der Immunsuppression abwarten. Bei Erreichen einer Remission kann eine Eisenüberladung mit Aderlässen behandelt werden. Bei andauernder regelmäßiger Transfusionsbedürftigkeit ist bei Serumferritin-Spiegeln über 1.000 ng/ml eine Chelattherapie zu empfehlen [13]. Dies gilt insbesondere auch für Transplantationskandidaten, da eine Eisenüberladung mit höherer Transplantations-assoziiertes Mortalität und schlechterem Überleben assoziiert ist [34, 35, 36, 37]. In einer Studie bei 116 AA Patienten mit Eisenüberladung, welche Deferasirox erhielten, wurden keine Medikamenten-induzierte Zytopenien beobachtet, und die Serumferritin-Spiegel fielen während einjähriger Therapie deutlich [38]. Das ebenfalls oral bioverfügbare Deferiprox kann Agranulozytosen verursachen und wird bei aplastischer Anämie nicht empfohlen.

5.5 Allogene Stammzelltransplantation

5.5.1 Allogene Stammzelltransplantation von einem HLA-identen Geschwister

Eine Indikation für eine allogene Knochenmarktransplantation von einem HLA-identen Geschwisterspender besteht in folgenden Situationen:

- als Primärtherapie [13, 39, 40]:
 - bei schwerer oder sehr schwerer aplastischer Anämie und Alter < 40 Jahren;
 - bei sehr schwerer aplastischer Anämie (vSAA) eventuell auch noch bei älteren Patienten in Abhängigkeit von der klinischen Gesamtbeurteilung.
- als Sekundärtherapie [13, 39, 40]: bei SAA und Alter < 50 Jahren nach Versagen von mindestens einem Zyklus immunsuppressiver Kombinations-Therapie mit Pferde-ATG und Ciclosporin A (siehe unten).

5.5.1.1 Stammzellquelle

Als Stammzellquelle sollte bei aplastischer Anämie Knochenmark verwendet werden, da die Transplantation mit peripheren Blutstammzellen (PBSZ) mit einer signifikant höheren Inzidenz von akuter GvHD, schwerer chronischer GvHD und signifikant schlechterem Überleben assoziiert ist [41, 42].

5.5.1.2 Konditionierung

Bei Geschwisterspender-Transplantation bei jungen Patienten (≤ 30 Jahren) ist das Standardregime für die Konditionierung Cyclophosphamid (Gesamtdosis von 200 mg/kg KG verteilt auf 4 Gaben an aufeinanderfolgenden Tagen) [13],[39],[40]. Ob die zusätzliche Gabe von ATG einen Vorteil bringt ist umstritten. Eine randomisierte Studie zeigte keinen signifikanten Einfluss von ATG auf Abstoßung, auf die Inzidenz schwerer akuter GvHD oder das Gesamtüberleben [43]. Analysen einzelner Zentren und eine retrospektive Analyse der EBMT ergaben jedoch ein signifikant besseres Überleben mit ATG in der Konditionierung [13]. Eine Ganz- oder Teilkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung ist für eine Geschwisterspender-Transplantation nicht indiziert.

Wesentliche prognostische Variablen für das Überleben nach Geschwisterspendertransplantationen sind Alter, Performance Status, Intervall zwischen Diagnose und Transplantation sowie Stammzellquelle [12, 13, 34, 35]. Da die Überlebenschance mit dem Alter abnimmt, besonders deutlich bei über

30-Jährigen [12, 13], wurden für diese Altersgruppe neue Konditionierungsprotokolle untersucht. Eine Kombination mit niedrig-dosiertem Cyclophosphamid, Fludarabin und ATG erbrachte bei Patienten, welche älter als 30 Jahre waren, in einer Pilotstudie gute Ergebnisse [44] und wird in einer Studie der EBMT Aplastic Anemia Working Party evaluiert (www.ebmt.org). Als Alternative zu ATG kommt in dieser Kombination mit Niedrig-Dosis Cyclophosphamid und Fludarabin auch Alemtuzumab in Frage [45].

5.5.1.3 GvHD-Prophylaxe

Das Standardregime für die GvHD-Prophylaxe ist die Kombination von Ciclosporin und Methotrexat.

Eine randomisierte Studie verglich GvHD-Prophylaxe mit Ciclosporin allein (Beginn Tag -1) mit Ciclosporin (ab Tag -1) und Methotrexat (15 mg/m² an Tag +1 und 10 mg/m² an Tag +3, +6 und +11). Die Kombinationstherapie CsA + MTX war mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert und wird als Standard für die GvHD-Prophylaxe bei Geschwisterspendertransplantation der AA gesehen [46, 47].

Nach Transplantation besteht ein erhebliches Risiko für ein spätes Transplantatversagen, insbesondere bei Patienten mit zunehmendem gemischtem Chimärismus [48]. Kompletter Spenderchimärismus oder stabiler gemischter Chimärismus ist mit geringer Rate an chronischer GvHD und gutem Überleben assoziiert [49]. Es besteht eine Assoziation zwischen zunehmenden gemischtem Chimärismus und Transplantatverlust einerseits mit dem Absetzen des Ciclosporins. Deswegen wird empfohlen, Ciclosporin mindestens 9 Monate in therapeutischer Dosis zu geben und langsam (mindestens 3 Monate) unter Überwachung des Chimärismus-Status auszuschleichen [41, 42].

5.5.2 Allogene Stammzelltransplantation von einem unverwandten Spender

Die Indikation für eine unverwandte Transplantation besteht in folgenden Situationen:

- Primärtherapie [13, 39, 40]:

Es gibt bisher noch keinen eindeutigen Konsens über den Einsatz unverwandter Transplantation als Primärtherapie der erworbenen aplastischen Anämie. Gute Ergebnisse mit modifizierten Konditionierungsregimen (siehe unten) können den Einsatz der unverwandten Transplantation als Primärtherapie bei jungen Patienten mit vSAA rechtfertigen, wenn ein Spender mit 10/10 Match (mindestens 9/10 Match) auf Allelebene verfügbar ist [50, 51].

- Sekundärtherapie [13, 39, 40]: bei SAA / vSAA und Alter \leq 40 Jahren nach Versagen von mindestens einem Zyklus immunsuppressiver Kombinations-Therapie mit Pferde-ATG und Ciclosporin A (siehe unten) und keine Verfügbarkeit eines geeigneten Geschwisterspenders; eventuell auch bei Patienten $>$ 40 Jahre, wenn andere Therapieoptionen ausgeschöpft sind und ein guter „Performance Status“ besteht.

Bei Patienten, welche aufgrund von Alter, Performance Status und Schweregrad der Erkrankung für eine unverwandte Transplantation als Zweitlinien-Therapie in Frage kommen, sollte frühzeitig die Suche nach einem unverwandten Spender eingeleitet werden.

5.5.2.1 Konditionierung für die unverwandte Stammzelltransplantation

Bei unverwandter Transplantation soll ein gegenüber der Geschwisterspendertransplantation modifiziertes dosisreduziertes Konditionierungsschema angewandt werden. Die EBMT empfiehlt die Kombination aus Niedrig-Dosis Cyclophosphamid (300 mg/m^2 an Tag -6, -5, -4 und -3), Fludarabin (30 mg/m^2 an Tag -6, -5, -4 und -3), ATG (an Tag -6, -5, -4 und -3) oder Alemtuzumab [52, 53]. Bei Patienten $>$ 14 Jahren ist dieses Schema wegen einer hohen Abstoßungsrate in folgender Weise angepasst worden: 2 Gy Ganzkörperbestrahlung und Halbierung der ATG-Dosis (nur 2 Tage statt 4 Tage) [52, 53].

Als T-Zellantikörper kann in diesem Regime sowohl ATG als auch Alemtuzumab eingesetzt werden [52, 53, 54].

Als GvHD-Prophylaxe werden in diesem Protokoll Ciclosporin A und Methotrexat (10 mg/m^2 an Tag 1 und 8 mg/m^2 an Tag +3 und +6) gegeben.

Ein alternativer Ansatz ist die konventionelle Cyclophosphamid-Konditionierung (200 mg/kg) mit ATG und niedrig-dosierter Ganzkörperbestrahlung (2 Gy) [55],[56] oder die Kombination einer reduzierten Cyclophosphamid-Dosis (120 mg/kg) mit 8 Gy Ganzkörperbestrahlung [57].

5.6 Immunsuppressive Therapie

5.6.1 Indikation

Eine Indikation für eine immunsuppressive Therapie besteht bei

- Patienten mit vSAA oder SAA $>$ 40 (-50) Jahre oder bei Patienten ohne HLA-identen Geschwisterspender
- Patienten mit nSAA mit Gefährdung durch schwere Zytopenie in mindestens einer Zellreihe

Für die immunsuppressive Therapie gibt es keine Altersbegrenzung [58, 59].

5.6.2 Triple-Therapie mit ATG, Ciclosporin und Corticosteroiden als Erstlinientherapie

Die **Standardtherapie** außerhalb von Studien ist die Kombination von Pferde-ATG, Ciclosporin und Corticosteroiden [60, 61]. Diese Kombinationstherapie ist in der Ansprechrate und dem Therapie-versagensfreien Überleben der Therapie mit ATG oder Ciclosporin überlegen - dies gilt auch für die nSAA [72]. Die entsprechenden Studien, welche diese Triple-Kombination als Goldstandard etabliert hatten, waren sämtlich mit Pferde-ATG durchgeführt worden [60],[61],[62],[63],[64],[65],[66],[67],[68],[69]. Im Jahr 2007 wurde das einzige in Europa zugelassene Pferde-ATG-Präparat (Lymphoglobulin®) vom Markt genommen [70]. Die Kombinationstherapien wurden daraufhin mit Kaninchen-ATG durchgeführt. Eine kürzlich publizierte randomisierte Studie zeigte im Vergleich von Kaninchen-ATG (Thymoglobulin®) und Pferde-ATG (ATGAM®), dass die Ansprechrate und das Gesamtüberleben mit Pferde-ATG signifikant besser ist als mit Kaninchen-ATG [71]. Die Ansprechrate nach 3 Monaten betrug mit Pferde-ATG 62% verglichen mit nur 33% in der Kaninchen-ATG Gruppe. Das Gesamtüberleben war mit 85% nach Pferde-ATG signifikant besser als nach Kaninchen-ATG basierter Therapie (55%) [71]. Weitere, allerdings nicht-randomisierte Studien, welche Kaninchen-ATG-Therapie in der Erstlinien-Therapie untersuchen, kommen teilweise zu diskrepanten Ergebnissen [72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79]. Fünf der sieben Studien berichten ebenfalls über schlechteres Ansprechen und Gesamtüberleben mit Thymoglobulin im Vergleich zu historischen Kontrollen [72, 74, 75, 76, 79]. Die übrigen Studien zeigen gleiche Ergebnisse mit Pferde- und Kaninchen-ATG [77, 78]. Keine Studie berichtet über bessere Ansprechraten in der Primärtherapie mit Thymoglobulin.

Der in Deutschland seit 2007 bis zum Bekanntwerden der oben zitierten Daten praktizierte Wechsel von Pferde-ATG auf Kaninchen-ATG war nicht Evidenzbasiert, sondern durch die mangelnde Verfügbarkeit bedingt. Es sollte versucht werden, die Triple-Therapie weiterhin mit Pferde-ATG durchzuführen, indem dieses aus dem Ausland bezogen wird [63]. Nach aktuellen Erfahrungen ist ein Bezug aus dem Ausland in den meisten Fällen zeitgerecht möglich. Das Präparat (ATGAM®) ist in Deutschland nicht zugelassen. Eine Triple-Therapie mit Pferde-ATG stellt nach aktuellem Stand der Wissenschaft die immunsuppressive Therapie mit der besten Ansprechrate und dem besten therapie-versagensfreien Überleben dar. Daher sollte nach entsprechender Aufklärung der Patienten diese Option favorisiert werden. Eine Klärung der Kostenübernahme mit den Kostenträgern ist ratsam.

Mangelnde Verfügbarkeit von Pferde-ATG sollte nicht dazu führen, auf eine indizierte ATG-Therapie zu verzichten. Die Ansprechrate der Kombinationstherapie ist besser als bei Ciclosporin-Monotherapie [69].

Andere immunsuppressive Mehrfachkombinationen (z.B. Mycophenolat oder Sirolimus) haben keine Verbesserung der Ansprechrate erbracht [63, 64]. Mit Mycophenolat statt Ciclosporin trat eine hohe Rate früher Rezidive auf [63].

5.6.3 Medikamente

Details zum Zulassungsstatus und zu Dosierungen sind in den Anhängen [Medikamentöse Therapie-Protokolle](#) und [Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

Die empfohlenen Dosierungen für **ATG** sind nach Produkt sehr verschieden (Thymoglobulin 2.5 - 3.75 mg/kg KG und Tag, an 5 aufeinanderfolgenden Tagen; ATGAM 40 mg/kg KG und Tag an 4 aufeinanderfolgenden Tagen) [71]. Die Gabe erfolgt als Infusion mit einer Infusions-

zeit von mindestens 4 Stunden, in der Regel über 8-12 Stunden. Bei allergischen Reaktionen sollte die Infusionszeit verlängert werden.

Begleitend zur ATG-Therapie ist die Gabe von Corticosteroiden erforderlich (z.B. Prednisolon, initial 1 mg/kg KG i.v. vor ATG-Infusion; nach Ende der ATG-Therapie Fortsetzung mit 1 mg/kg KG p.o.). Anschließend rasches Ausschleichen bis Tag 28, falls keine Serumkrankheitssymptome bestehen. Bei akuten allergischen Reaktionen auf ATG oder Serumkrankheit ist eine individuelle Anpassung der Corticosteroid-Dosis nach Schweregrad und Dauer der Symptome erforderlich [47].

Ciclosporin soll initial in einer Dosierung von 5 mg/kg KG/Tag p.o. gegeben werden; danach Dosispiegel-adaptiert (Vollblutkonzentration Talspiegel 150-250 ng/ml) [47]. Ciclosporin sollte mindestens 4 Monate fortgesetzt werden, danach weitere Steuerung der Therapie nach Ansprechen und Verlauf. Viele Patienten haben nach 4 Monaten angesprochen, zeigen aber noch einen langsam kontinuierlichen Anstieg der Blutbildwerte. Dann sollte Ciclosporin fortgesetzt werden, bis dokumentiert über 6-8 Wochen keine weitere Verbesserung der Blutbildwerte eintritt. Dann kann ein langsames (!) Ausschleichen eingeleitet werden (Dosisreduktion um 0,3 mg/kg Körpergewicht und Monat). Schnelleres Ausschleichen ist mit einer höheren Rezidivgefahr assoziiert [80].

5.6.4 Hämatopoietische Wachstumsfaktoren

Die Gabe von **G-CSF** in Kombination mit der Triple-Immunsuppression führt zu einer beschleunigten Anstieg der neutrophilen Granulozyten und einer Verminderung der Infektionen und Hospitalisierungsdauer [68]. Das trilineäre Ansprechen, das ereignisfreie Überleben, die Rezidivrate und das Gesamtüberleben werden durch Gabe von G-CSF nicht verbessert [61]. In einer Studie wurde in der G-CSF-Gruppe eine signifikant geringere Rezidivrate im Vergleich zu Triple-Immunsuppression ohne G-CSF beobachtet [81]. In einer weiteren klinischen Studie wurde dies jedoch nicht bestätigt [68]. Außerhalb von klinischen Studien wird die Gabe von G-CSF bei aplastischer Anämie nicht empfohlen [13, 82].

5.6.5 Evaluation des Ansprechens, Verlauf

Unter Therapie mit ATG sollten täglich Thrombozyten, zweimal wöchentlich Differentialblutbild und Gerinnung, ggf. Ciclosporinspiegel bestimmt werden. Danach in der Regenerationsphase ein- bis zweiwöchentliche Blutbildkontrollen.

Statuskontrollen, Zellzählung, Differentialblutbild einmal pro Monat. Knochenmarkuntersuchung jährlich oder bei auffälligen Blutbildveränderungen.

Das Ansprechen auf immunsuppressive Therapie tritt verzögert ein, im Median dauert es 3-4 Monate [60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69]. Die Bewertung des Therapieerfolgs erfolgt in der Regel nach vier Monaten [83]. Häufig wird keine vollständige Normalisierung der peripheren Blutwerte erreicht [84].

Die Rezidivrate nach erfolgreicher Therapie beträgt 30% - 40% [85, 86]. Es besteht bei den Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von MDS, AML und klinisch symptomatischer PNH sowie von soliden Tumoren [87, 88, 89].

5.6.6 Wiederholung der ATG-Therapie

Eine Wiederholung der Triple-Immunsuppression ist möglich. Bei Rezidiven ist die Chance auf erneutes Ansprechen hoch [85, 90]. Bei Versagen der ersten Therapie kann ein zweiter Kurs Immunsuppression durchgeführt werden, welcher bei 30-60% der Patienten noch ein Ansprechen induzieren kann [90, 91, 92]. Es gibt keine eindeutigen Daten, dass ein Wechsel des ATG Präparates die Ansprechrate einer Wiederholungstherapie verbessert [93]. Allein im Hinblick auf eine Serumkrankheit ist jedoch bei Therapiewiederholung der Wechsel auf ein Präparat aus einer anderen Spezies üblich. Wurde in der Primärtherapie Kaninchen-ATG verwendet und stellt ein Nichtansprechen auf die Ersttherapie die Indikation für die Wiederholungstherapie dar, sollte auf Pferde-ATG gewechselt werden (siehe oben; Daten zu insgesamt besserer Ansprechrate mit Pferde-ATG).

Ein direkter prospektiver Vergleich eines zweiten ATG-Zyklus mit unverwandter Transplantation bei Kindern, welche auf die erste ATG-Therapie nicht angesprochen hatten, zeigte ein Ansprechrate auf die ATG-Therapie von lediglich 11% und bessere Überlebenswahrscheinlich mit unverwandter Transplantation [94].

Ein dritter Zyklus kann bei Patienten mit Rezidiv sinnvoll sein. Dagegen wird von einem 3.Zyklus ATG-Therapie bei Nichtansprechen auf 2 vorangegangene Zyklen abgeraten, da die Ansprechraten dann sehr gering sind [95].

5.7 Zweitlinientherapie

Bei Versagen der Erstlinientherapie mit Triple-Immunsuppression kommen folgende Therapien in Frage (siehe [Abbildung 1](#)):

- Stammzell-Transplantation von HLA-identem Geschwisterspender (siehe Abschnitt [5.1](#))
- Stammzell-Transplantation von unverwandtem Spender (siehe Abschnitt [5.2](#))
- Wiederholung der Immunsuppressiven Triple-Therapie (ggf. mit Wechsel des ATG-Präparates; siehe oben)
- alternative Immunsuppression: Alemtuzumab [[96](#), [97](#)] oder Hochdosis-Cyclophosphamid [[67](#), [98](#)]
- bei Patienten mit kurzen Telomeren: (< 1 % der altersadaptierten Telomerlänge) +/- zugrunde liegender Telomeropathie [[99](#), [100](#)] oder bei Patienten, die für eine immunsuppressive Therapie und eine allogene Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, ist Androgentherapie, beispielsweise mit Danazol eine Alternative [[101](#), [102](#)].

Alemtuzumab erreichte in einer randomisierten Studie in der Primärtherapie eine geringere Ansprechrate als ATG [[96](#)]. Bei Patienten mit refraktärer Erkrankung wurden jedoch Ansprechraten von 37%-48% berichtet [[96](#)].

Die Hochdosis-Cyclophosphamid-Therapie ist sehr umstritten. Positiven Berichten [[103](#), [104](#)] steht eine klinische Studie gegenüber, welche wegen hoher Toxizität im Hochdosis-Cyclophosphamid-Arm vorzeitig abgebrochen wurde [[67](#), [98](#)].

Patienten, welche auf mindestens eine Standard-Triple-Immunsuppression angesprochen haben oder rezidiert sind und nicht eindeutig für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen, sollten spätestens zu diesem Zeitpunkt in einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden, um auch experimentelle Immunsuppressions-Protokolle oder Transplan-

tationsprotokolle (Haploidente Transplantation; Nabelschnurbluttransplantation) [105] in die Entscheidungsfindung einzubeziehen. Diese Protokolle werden in der Regel aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in europaweiter Kooperation durchgeführt werden. Information zu aktuellen Therapiestudien der EBMT finden sich unter www.ebmt.org.

In einem europäischen Register der EBMT (Working Party Aplastic Anemia) erfolgen Analysen zur Therapieoptimierung bei dieser seltenen Erkrankung. Eine Teilnahme an diesem Register, welche Patienten unabhängig von der Therapieform erfasst, ist zu empfehlen.

9 Literatur

1. Schrezenmeier H and Bacigalupo A (Eds.): Aplastic Anemia-Pathophysiology and Treatment. Cambridge University Press 2000. ISBN 0 521 64101 2
2. Heimpel H: Epidemiology and etiology of aplastic anemia. In Aplastic Anemia-Pathophysiology and Treatment. Cambridge University Press 97-116, 2000. ISBN 0 521 64101 2
3. Rauff, B, Idrees, M., Shah, S et al.: Hepatitis associated aplastic anemia: a review. *Virology*. 2011; **8** :87, 2011. DOI :[10.1186/1743-422X-8-87](https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-87)
4. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica* 95: 1236-1240, 2010. DOI: [10.3324/haematol.2010.025619](https://doi.org/10.3324/haematol.2010.025619)
5. Walne AJ, Dokal A, Plagnol V, Beswick R, Kirwan M, de la Fuente J et al. Exome sequencing identifies MPL as a causative gene in familial aplastic anemia. *Haematologica* 97: 524-528, 2012: DOI: [10.3324/haematol.2011.052787](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.052787)
6. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelson JM et al.: Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* **60** :23-30, 1996. PMID: [8987237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8987237/)
7. Dokal I: Dyskeratosis congenita. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011:480-486, 2011. DOI: [10.1182/asheducation-2011.1.480](https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.480)
8. Brümmendorf TH, Maciejewski JP, Mak J et al.: Telomere length in leukocyte subpopulations of patients with aplastic anemia. *Blood* 97: 895-900, 2001. DOI: [10.1182/blood.V97.4.895](https://doi.org/10.1182/blood.V97.4.895)
9. Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, Chanock SJ, Weksler BB, Willner JP et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood* 110:1439-1447, 2007. DOI: [10.1182/blood-2007-02-075598](https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-075598)
10. Du HY, Pumbo E, Ivanovich J, An P, Maziarz RT, Reiss UM et al. TERC and TERT gene mutations in patients with bone marrow failure and the significance of telomere length measurements. *Blood* 113: 309-316, 2009. DOI: [10.1182/blood-2008-07-166421](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-166421)
11. Oshrine B, Bessler M. Ask the Hematologists. *The Hematologist* 9:4-5, 2012. <http://www.hematology.org/Publications/Hematologist/2012/8274.aspx>
12. Gupta V, Eapen M, Brazauskas R et al.: Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. *Haematologica* 95:2119-2125, 2010. DOI: [10.3324/haematol.2010.026682](https://doi.org/10.3324/haematol.2010.026682)
13. Passweg J, Marsh JC: Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:36-42, 2010. DOI: [10.1182/asheducation-2010.1.36](https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.36)

14. Valdez JM, Scheinberg P, Nunez O et al.: Decreased infection-related mortality and improved survival in severe aplastic anemia in the past two decades. *Clin Infect Dis* 52:726-735, 2011. DOI: [10.1093/cid/ciq245](https://doi.org/10.1093/cid/ciq245)
15. Gafter-Gvili A, Ram R, Raanani P, and Shpilberg O: Management of aplastic anemia: the role of systematic reviews and meta-analyses. *Acta Haematol* 125:47-54, 2011. DOI: [10.1159/000318893](https://doi.org/10.1159/000318893)
16. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M et al.: Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009. CD004386. DOI: [10.1002/14651858.CD004386.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004386.pub3)
17. Schlesinger A, Paul M, Gafter-Gvili A et al.: Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis*. **9** :97-107, 2009. DOI:[10.1016/S1473-3099\(08\)70284-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70284-6)
18. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M and Leibovici L: Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 142:979-995, 2005. PMID: [15968013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15968013/)
19. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A and Leibovici L: Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:5-22, 2007. DOI: [10.1093/jac/dkl425](https://doi.org/10.1093/jac/dkl425)
20. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A and Leibovici L: Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. *Isr Med Assoc J* 9:460-462, 2007. PMID: [17642395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17642395/)
21. Leibovici L, Paul, M, Cullen M et al.: Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* 107:1743-1751, 2006. DOI [10.1002/cncr.22205](https://doi.org/10.1002/cncr.22205)
22. Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum D et al.: Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood* 73:606-613, 1989. PMID: [2644980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2644980/)
23. Piccin A, O'Marcaigh A, Smith O et al.: Outcome of bone marrow transplantation in acquired and inherited aplastic anaemia in the Republic of Ireland. *Ir J Med Sci* 174:13-19, 2005. PMID: [16285332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16285332/)
24. Hernandez--Boluda JC, Marin P, Carreras E et al.: Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: the Barcelona Hospital Clinic experience. *Haematologica* 84:26-31, 1999. PMID: [10091390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10091390/)
25. Killick SB, Win N, Marsh JC et al.: Pilot study of HLA alloimmunization after transfusion with prestorage leucodepleted blood products in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 97:677-684, 1997. PMID: [9207422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9207422/)
26. Desmarests M, Cadwell CM, Peterson KR, Neades R and Zimring JC: Minor histocompatibility antigens on transfused leukoreduced units of red blood cells induce bone marrow transplant rejection in a mouse model. *Blood*. 2009;114:2315-2322, 2009. DOI: [10.1182/blood-2009-04-214387](https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-214387)
27. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). 2010
28. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2009
29. Sagmeister M, Oec L and Gmur J: A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 93:3124-3126, 1999. PMID: [10216111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10216111/)

30. Höchsmann B, Seidel N, Marx-Hoffmann A, Wiesneth M and Schrezenmeier H: Is the Low Platelet Transfusion Trigger in the New Cross-Sectional German Guidelines of risk in outpatient setting? Prophylactic platelet transfusions in aplastic anemia. *Transf Med Hemother* 35 (suppl.1):38, 2009 (Abstract). <http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowPDF&ArtikelNr=242471&Ausgabe=251862&ProduktNr=2241>
31. Quillen K, Wong E, Scheinberg P, Young NS, Walsh TJ, Wu CO et al. Granulocyte transfusions in severe aplastic anemia: an eleven-year experience. *Haematologica* 94:1661-1668, 2009. DOI: [10.3324/haema-tol.2009.010231](https://doi.org/10.3324/haema-tol.2009.010231)
32. Marsh J, Socie G, Tichelli A et al.: Should irradiated blood products be given routinely to all patients with aplastic anaemia undergoing immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin (ATG)? A survey from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Br J Haematol* 150:377-379, 2010. DOI : [10.1111/j.1365-2141.2010.08200.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08200.x)
33. Bean MA, Graham T, Appelbaum FR et al.: Gamma-irradiation of pretransplant blood transfusions from unrelated donors prevents sensitization to minor histocompatibility antigens on dog leukocyte antigen-identical canine marrow grafts. *Transplantation* 57:423-426, 1994. PMID: [8108879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8108879/)
34. Armand P, Kim HT, Cutler CS et al.: Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 109:4586-4588, 2007. DOI: [10.1182/ blood-2006-10-054924](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-054924)
35. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B et al.: Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 42:799-805, 2008. DOI: [10.1038/bmt.2008.262](https://doi.org/10.1038/bmt.2008.262)
36. Koreth J and Antin JH: Iron overload in hematologic malignancies and outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 95:364-366, 2010. DOI: [10.3324/haematol.2009.017244](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.017244)
37. Deeg HJ, Spaulding E, Schulman HM: Iron overload, hematopoietic cell transplantation, and graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma* 50:1566-1572, 2009. PMID: [19863335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863335/)
38. Lee JW, Yoon SS, Shen ZX et al.: Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood* 116:2448-2454, 2010. DOI: [10.1182/ blood-2010-01-261289](https://doi.org/10.1182/ blood-2010-01-261289)
39. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J et al.: Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 147:43-70, 2009. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x)
40. Schrezenmeier H, Passweg J and Bacigalupo A: In *Aplastic Anemia-Pathophysiology and Treatment*. Cambridge University Press 287-294, 2000. ISBN 0 521 64101 2
41. Schrezenmeier H, Passweg J, Marsh JC et al.: Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood* 110:1397-1400, 2007. DOI: [10.1182/ blood-2007-03-081596](https://doi.org/10.1182/ blood-2007-03-081596)
42. Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H et al.: Bone marrow versus peripheral blood sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival [10.3324/haematol.2011.054841](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.054841)

43. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR et al.: B Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 109:4582-4585, 2007. DOI: [10.1182/ blood-2006-10-052308](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-052308)
44. Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P et al.: Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica*. 94:1312-1315, 2009. DOI: [10.3324/ haematol.2009.006916](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.006916)
45. Gupta V, Ball SE, Yi QL et al.: Favorable effect on acute and chronic graft-versus-host disease with cyclophosphamide and in vivo anti-CD52 monoclonal antibodies for marrow transplantation from HLA-identical sibling donors for acquired aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 10:867-876, 2004. DOI: [10.1016/j.bbmt.2004.09.001](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2004.09.001)
46. Locatelli F, Bruno B, Zecca M et al.: Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood* 96:1690-1697, 2000. PMID: [10961865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10961865/)
47. Schrezenmeier H: Guidelines for treating aplastic anemia: consensus document of a group of international experts. In *Aplastic Anemia-Pathophysiology and Treatment*. Cambridge University Press 308-315, 2000. ISBN 0 521 64101 2
48. McCann S, Passweg J, Bacigalupo A et al.: The influence of cyclosporin alone, or cyclosporin and methotrexate, on the incidence of mixed haematopoietic chimaerism following allogeneic sibling bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:109-114, 2007. DOI: [10.1038/sj.bmt.1705552](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705552)
49. Lawler M, McCann SR, Marsh JC et al.: Serial chimerism analyses indicate that mixed haemopoietic chimerism influences the probability of graft rejection and disease recurrence following allogeneic stem cell transplantation (SCT) for severe aplastic anaemia (SAA): indication for routine assessment of chimerism post SCT for SAA. *Br J Haematol* 144:933-945, 2009. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2008.07533.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07533.x)
50. Führer M: Risk-adapted procedures for HSCT from alternative donor in children with severe aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant* 42 Suppl 2:S97-100, 2008. DOI: [10.1038/bmt.2008.293](https://doi.org/10.1038/bmt.2008.293)
51. Maury S, Balere-Appert ML, Chir Z et al.: Unrelated stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia: improved outcome in the era of high-resolution HLA matching between donor and recipient. *Haematologica* 92:589-596, 2007. PMID: [17488681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488681/)
52. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E et al.: Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* 36:947-950. 2005. DOI: [10.1038/sj.bmt.1705165](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705165)
53. Bacigalupo A, Socié G, Lanino E et al.: Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a 95:976-982, 2010. DOI: [10.3324/haematol.2009.018267](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.018267)
54. Marsh JC, Gupta V, Lim Z et al.: Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Blood* 118:2351-2357, 2011. DOI [10.1182/ blood-2010-12-327536](https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-327536)

55. Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE et al.: Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 7:208-215, 2001. [PMID: 11349807](#)
56. Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J et al.: Optimization of Conditioning for Marrow Transplantation from Unrelated Donors for Patients with Aplastic Anemia After Failure of Immunosuppressive Therapy. *Blood* 108:1485-1491, 2006. [DOI: 10.1182/blood-2006-03-005041](#)
57. Kim SY, Lee LW, Lim J et al.: Unrelated donor bone marrow transplants for severe aplastic anemia with conditioning using total body irradiation and cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:863-870, 2007. [DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.03.013](#)
58. Tichelli A, Socié G, Henry-Amar M et al.: Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Ann Intern Med* 130:193-201, 1999. [P MID: 10049197](#)
59. Kao SY, Xu W, Brandwein JM et al.: Outcomes of older patients (> or = 60 years) with acquired aplastic anaemia treated with immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 143:738-743, 2008. [DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07389.x](#)
60. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H et al.: Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N Engl J Med* 324:1297-1304, 1991. [PMID: 2017225](#)
61. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP and Schrezenmeier H: Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 101:1236-1242, 2003. [DOI: 1 0.1182/blood-2002-04-1134](#)
62. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D and Young NS: Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 85:3058-3065, 1995. [PMID: 7756640](#)
63. Scheinberg P, Nunez O, Wu C and Young NS: Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol* 133:606-611, 2006. [DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06085.x](#)
64. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O et al.: Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica* 94:348-354, 2009. [DOI: 10.3324/haematol.13829](#)
65. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O and Young NS: Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 144:206-216, 2009. [DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07450.x](#)
66. Bacigalupo A, Chaple M, Hows J et al.: Treatment of aplastic anaemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (MPred) with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working party. *Br J Haematol* 83:145-151, 1993. [PMID: 8435323](#)
67. Tisdale JF, Dunn DE, Geller N et al.: High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial. *Lancet* 356:1554-1559, 2000. [PMID: 11075769](#)

68. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G et al.: A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 117:4434-4441, 2011. DOI: [10.1182/blood-2010-08-304071](https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-304071)
69. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P et al.: Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 93:2191-2195, 1999. PMID: [10090926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10090926/)
70. EBMTG SAA Working Party: Rabbit ATG for aplastic anaemia treatment: a backward step? *Lancet* 378:1831-1833, 2011. DOI:[10.1016/S0140-6736\(11\)60817-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60817-9)
71. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B et al.: Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 365:430-438, 2011. PMID: [21812672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21812672/)
72. Atta EH, Dias DS, Marra VL and de Azevedo AM: Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann Hematol* 89:851-859, 2010. DOI [10.1007/s00277-010-0944-y](https://doi.org/10.1007/s00277-010-0944-y)
73. Kadia TM, Borthakur G, Marcia-Manero G et al.: Final results of the phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, ciclosporin, methylprednisone, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. Epub, 2012. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2012.09064.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09064.x)
74. Höchsmann B, Neher C, Germing U: Therapy of acquired aplastic anemia with rabbit antithymocyte globulin: a retrospective analysis by the working group on non-malignant disorders of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Blood* 118, Abstract 3434, 2011. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/3434?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=h%F6chsmann+B&searchid=1>
75. Marsh J, Socié G, Tichelli A et al.: Prospective phase 2 pilot study for rabbit antithymocyte globulin with ciclosporin for patients with acquired aplastic anemia and matched pair analysis with patients treated with horse ATG and ciclosporine. *Bone Marrow Transplant*. 46 Suppl 1:S208, 2011.
76. Halkes CJM, Brand A. von dem Borne PA: Increasing the dose of rabbit-ATG does not lead to a higher response rate in the first-line treatment of severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 46 Suppl 1: S373, 2011.
77. Afable MG, Shaik M, Sugimoto Y et al.: Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. *Haematologica* 96:1269-1275, 2011. DOI: [10.3324/haematol.2011.042622](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.042622)
78. Vallejo C, Montessino P, Rosell MG: Comparison between lymphoglobuline and thymoglobuline-based immunosuppressive therapy as first-3194, 2009. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/3194?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Vallejo&searchid=1&FIRSTINDE>
79. Saracco P, Lorenzati A, Oneto R: Italian registry of pediatric acquired aplastic anemia: a retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 46 Suppl 1: S374, 2011.
80. Saracco P, Quarello P, Iori AP et al.: Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term

- observation follow-up. *Br J Haematol* 140:197-205, 2008. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2007.06903.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06903.x)
81. Teramura M, Kimura A, Iwase et al.: Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood* 110:1756-1761, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-11-050526](https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-050526)
 82. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M et al.: Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 94:712-719, 2009. DOI: [10.3324/haematol.2008.002170](https://doi.org/10.3324/haematol.2008.002170)
 83. Camitta BM: What is the definition of cure for aplastic anemia? *Acta Haematol* 103:16-18, 2001. PMID: [10705154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10705154/)
 84. Frickhofen N, Rosenfeld SJ: Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol* 37:56 -68, 2000. PMID: [10676911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10676911/)
 85. Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A et al.: Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *Br J Haematol* 85:371-377, 1993. PMID: [8280610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8280610/)
 86. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS: Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 289:1130-1135, 2003. PMID: [12622583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12622583/)
 87. Socié G, Henry-Amar M, Bacigalupo A et al.: Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N Engl J Med* 329:1152-1157, 1993. PMID: [8377778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8377778/)
 88. Socié G, Mary JY, Schrezenmeier H et al.: Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 109:2794-2796, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-07-034272](https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-034272)
 89. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A et al.: Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 69:413-418, 1988. PMID: [3044440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3044440/)
 90. Scheinberg P, Nunez O, Young NS: Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 133:622-627, 2006. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2006.06098.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06098.x)
 91. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B et al.: Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Br J Haematol* 107:330-334, 1999. PMID: [10583220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10583220/)
 92. Tichelli A: Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 100:393-400, 1998. PMID: [9488634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9488634/)
 93. Schrezenmeier H, Hinterberger W, Hows J et al.: Second immunosuppressive treatment of patients with aplastic anemia not responding to the first course of immunosuppression (IS): A report from the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 15 Suppl. 2:10, 1995.
 94. Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K et al.: Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor

- as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood* 111:1054-1059, 2008. DOI: [10.1182/blood-2007-08-099168](https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-099168)
95. Gupta V, Gordon-Smith EC, Cook G et al.: A third course of anti-thymocyte globulin in aplastic anaemia is only beneficial in previous responders. *Br J Haematol* 129:110-117, 2005. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2005.05406.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05406.x)
 96. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein et al.: Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe anplantation for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 119:345-354, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-05-352328](https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-352328)
 97. Risitano AM, Selleri C, Serio B et al.: Alemtuzumab is safe and effective as immunosuppressive treatment for aplastic anaemia and single-lineage marrow failure: a pilot study and a survey from the EBMT WPSAA. *Br J Haematol* 148:791-796, 2010. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2009.08027.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08027.x)
 98. Tisdale JF, Maciejewski JP, Nunez O et al.: Late complications following treatment for severe aplastic anemia (SAA) with high-dose cyclophosphamide (Cy): follow-up of a randomized trial. *Blood* 100:4668-4670. 2002. DOI: [10.1182/blood-2002-02-0494](https://doi.org/10.1182/blood-2002-02-0494)
 99. Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM et al.: Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia. *JAMA* 304:1358-1364, 2010. DOI: [10.1001/jama.2010.1376](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1376)
 100. Ziegler P, Schrezenmeier H, Akkad J et al.: Telomere elongation and clinical response to androgen treatment in a patient with aplastic anemia and a heterozygous hTERT gene mutation. *Ann Hematol* epub Apr 4, 2012 DOI: [10.1007/s00277-012-1454-x](https://doi.org/10.1007/s00277-012-1454-x)
 101. Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, Nakao S: Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am J Hematol* 83:387-389, 2008. DOI: [10.1002/ajh.21118](https://doi.org/10.1002/ajh.21118)
 102. Jaime-Perez JC, Colunga-Pedraza PR, Gomez-Ramirez CD et al.: Danazol as first-line therapy for aplastic anemia. *Ann Hematol* 90: 523-527, 2011. DOI: [10.1007/s00277-011-1163-x](https://doi.org/10.1007/s00277-011-1163-x)
 103. Brodsky RA, Jones RJ: High-dose cyclophosphamide in aplastic anaemia. *Lancet* 357:1128-1129, 2001. PMID: [11303606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11303606/)
 104. Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Smith BD et al.: Durable treatment-free remission after high-dose cyclophosphamide therapy for previously untreated severe aplastic anemia. *Ann Intern Med* 135:477-483, 2001. PMID: [11578150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11578150/)
 105. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S et al.: Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:1057-1064, 2008. DOI: [10.1016/j.bbmt.2008.07.003](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.07.003)

10 Aktive Studien

Studien der Working Party Aplastische Anämie der EBMT unter www.ebmt.org

11 Medikamentöse Therapie-Protokolle

- [Aplastische Anämie - Medikamentöse Therapie](#)

13 Zulassungsstatus

- [Aplastische Anämie - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

14 Links

www.aplastische-anaemie.de

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Universitätsklinikum Ulm
Institut f. klin. Transfusionsmedizin
Helmholtzstr. 10
89081 Ulm
Tel: 0731 150-550
Fax: 0731 150-500
h.schrezenmeier@blutspende.de

Univ.-Prof. Dr. med. Tim Henrik Brümmendorf

Universitätsklinikum Aachen
Medizinische Klinik IV
Hämatologie und Onkologie
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
Tel: 0241 80-89805
Fax: 0241 80-82449
tbruemendorf@ukaachen.de

Univ.-Prof. Dr. Werner Linkesch

Universität Graz
Medizinische Universitätsklinik
Klinische Abteilung für Hämatologie
Auenbrugger Platz 15
A-8036 Graz
Tel: 0043 316 385 4086
Fax: 0043 316 385 4087
werner.linkesch@meduni-graz.at

Prof. Dr. med. Jörg Schubert

Elblandklinikum Riesa
Weinbergstr. 8
01589 Riesa
Tel: 03525 755756
joerg.schubert@elblandkliniken.de

PD Dr. med. Alexander Röth

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Hämatologie
Westdeutsches Tumorzentrum
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel: 0201 723-84219
Fax: 0201 723-1716
alexander.roeth@uk-essen.de

Dr. med. Britta Höchsmann

Universitätsklinik Ulm
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik
Helmholtzstr. 10
89081 Ulm
Tel: 0731 150-560
Fax: 0731 150-500
b.hoechsmann@blutspende.de

Dr. med. Hans Joachim Deeg

Fred Hutchinson Cancer Research Center
1100 Fair view Ave. N. D1-100
P.O. Box 19024
US- Seattle- Wa 98109-1024
Tel: 001 206 667-5985
Fax: 001 206 667-6124
jdeeg@fhcrc.org

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen