



Aplastische 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. Hermann Einsele

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 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Definition und Basisinformationen	4
4 Klinisches Bild	4
5 Diagnose	4
5.1 Diagnosekriterien	4
5.2 Diagnostik	5
5.2.1 Erstdiagnose	5
5.3 Klassifikation	7
5.5 Differenzialdiagnose	8
6 Therapie	8
6.1 Therapiestruktur	8
6.1.1 Therapieindikation	10
6.1.2 Supportive Therapie	10
6.1.2.1 Infektprophylaxe	10
6.1.2.2 Blutungsprophylaxe	10
6.1.2.3 Transfusionen	11
6.1.2.4 Chelattherapie	12
6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation	12
6.1.3.1 HLA-idente Geschwister	12
6.1.3.1.1 Indikation	12
6.1.3.1.2 Stammzellquelle	13
6.1.3.1.3 Konditionierung	13
6.1.3.1.3.1 GvHD-Prophylaxe	13
6.1.3.2 Allogene Stammzelltransplantation von einem unverwandten Spender ..	14
6.1.3.2.1 Indikation für eine unverwandte Transplantation	14
6.1.3.2.2 Stammzellquelle	14
6.1.3.2.3 Konditionierung	15
6.1.4 Immunsuppressive oder andere medikamentöse Therapie	15
6.1.4.1 Indikation	15
6.1.4.2 Erstlinientherapie	15
6.1.4.3 Zweitlinientherapie	16
6.1.4.3.1 Wiederholung der ATG-Therapie	16
6.1.4.3.2 Eltrombopag und andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren	17
6.1.4.3.3 Andere Formen der Immunsuppression	17

6.2 Therapiemodalitäten.....	18
6.2.1 Medikamente	18
6.2.1.1 Anti-Thymozyten-Globulin (ATG).....	18
6.2.1.2 Ciclosporin	19
6.3 Sonderformen	19
6.3.1 Telomeropathien (syn. Dyskeratosis congenita, DKC, kryptische DKC, late onset DKC) ..	19
6.3.2 Fanconi Anämie	20
7 Verlaufsbeobachtung.....	20
9 Literatur	21
10 Aktive Studien und Register.....	30
11 Medikamentöse Therapie-Protokolle.....	30
13 Zulassungsstatus	30
14 Links.....	30
15 Anschriften der Verfasser	31
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte.....	32

Aplastische Anämie

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#)

ICD-10: D61.-

Stand: August 2018

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Hubert Schrezenmeier, Tim Henrik Brümmendorf, Hans Joachim Deeg, Britta Höchsmann, Sigrid Machherndl-Spandl, Jens Panse, Jakob Passweg, Alexander Röth, Jörg Schubert, Bernhard Wörmann

Vorherige Autoren: Werner Linkesch

1 Zusammenfassung

Die Aplastische Anämie (AA) (Synonyma: Panmyelopathie, Panmyelophthise) umfasst eine heterogene Gruppe seltener Erkrankungen, die zu Knochenmarkinsuffizienz führen. Abzugrenzen sind die häufigeren erworbenen Aplastischen Anämien von den „Inherited Bone Marrow Failure Syndromes“. Klinisch dominieren bei der Aplastischen Anämie die Symptome der Bi- oder Trizytopenie mit Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie in unterschiedlichen Kombinationen und in variablem Ausmaß.

Die Therapie orientiert sich an der Ätiologie und vor allem an der klinischen Ausprägung. Bei mäßig schwerer Aplastischer Anämie wird abwartendes Verhalten empfohlen oder, bei Therapieindikation, eine immunsuppressive Therapie. Bei schwerer oder sehr schwerer Aplastischer Anämie ist die allogene Stammzelltransplantation kurativ. Wenn nicht durchführbar, ist auch bei diesen Patienten die immunsuppressive Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin vom Pferd plus Cyclosporin A der Goldstandard in der Primärtherapie.

Neue Arzneimittel erweitern die Therapieoptionen im Rezidiv und bei Refraktärität, insbesondere Eltrombopag.

2 Grundlagen

2.1 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].

Neuere Studien zeigen, dass ein relevanter Teil der Patienten mit scheinbar erworbener Aplastischer Anämie an einer sich spät und häufig klinisch atypisch („cryptic“) manifestierenden angeborenen Form eines Knochenmarkversagens leidet. Insbesondere bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen ist der breitere Einsatz von Screening Tests wie Durchflusszytometrie auf Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)-Zellen, Chromosomenbrüchigkeit für Fanconi Anämie (FA) und Telomerlängenbestimmung für eine Dyskeratosis congenita (DKC) und gezielter molekularer Diagnostik sinnvoll [2].

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 der erythrozytären Zellreihe und unterscheidet sich in Pathogenese und therapeutischem Vorgehen.

2.2 Definition und Basisinformationen

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.

4 Klinisches Bild

Symptome der Aplastischen Anämie ergeben sich aus der Bi- oder Panzytopenie [1]:

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

Wegen konstitutioneller Formen (Dyskeratosis congenita, Fanconi Anämie 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, siehe auch Kapitel 5. 2. 1 [3]. Diese können gerade bei den kryptischen Formen einer DKC auch als sehr diskrete klinische Zeichen bestehen.

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

5 Diagnose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

5.1 Diagnosekriterien

Kriterien für die Diagnose sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose einer Aplastischen Anämie

Parameter	Beschreibung	Anmerkungen
Blutbild	Bi-/Panzytopenie	<ul style="list-style-type: none">• Anämie häufig normozytär / normochrom, manchmal mäßig makrozytär und mit unauffälliger Erythrozytenmorphologie• Leukozytopenie durch Granulozytopenie und Monozytopenie, häufig keine unreifen granulozytären Vorstufen im Blut• Fehlen von Riesenthrombozyten im Blutaussstrich
Knochenmark	<ul style="list-style-type: none">• Aplasie oder Hypoplasie• Zellularität <25 % in der Histologie• ohne Infiltration mit neoplastischen Zellen• ohne Fibrose	<ul style="list-style-type: none">• Knochenmarkspirat und Knochenmarkbiopsie obligat• Biopsielänge mindestens 15 mm• nicht selten fleckförmige Verminderung der Markzellichte, „fleckförmige Panmyelopathie“, erythropoetische „hot spots“

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Die diagnostischen Maßnahmen bei Erstdiagnose dienen der Sicherung der Diagnose, Klärung der Ätiologie, des Schweregrades und der Prognose. Diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf Aplastische Anämie einschl. Untersuchungen auf ein ‚Inherited Bone Marrow Failure Syndrome‘ sind in [Tabelle 2](#), ergänzende Untersuchungen bei nachgewiesener Aplastischer Anämie und geplanter Therapie in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Diagnostik bei Verdacht auf Aplastische Anämie

Maßnahme	Anmerkungen
Medikamentenanamnese	<ul style="list-style-type: none"> • ausführlich, umfassend
Klinische Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • insbesondere ist zu achten auf: Infektion, Blutungszeichen, Ikterus, Splenomegalie, Hepatomegalie, Lymphadenopathie, Nageldystrophien, Leukoplakien, Pigmentanomalien, Skelettanomalien, Zahnanomalien, Kleinwüchsigkeit
Differenzialblutbild	<ul style="list-style-type: none"> • Retikulozyten absolut in zweimaliger Messung
Knochenmarksdiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • obligat: Aspirationszytologie, Eisenfärbung, Knochenmarkhistologie (mindestens 15 mm Biopsielänge), Zytogenetik; • fakultativ: • Assays für Kolonie-bildende Zellen • Next-Generation-Sequencing (NGS): im Rahmen klinischer Forschung/Studien
Durchflusszytometrie	<ul style="list-style-type: none"> • PNH-Diagnostik: Analyse GPI-verankerter Proteine auf Granulozyten und Erythrozyten, ggf. auch Retikulozyten und Monozyten (siehe auch Onkopedia Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)
Hämolyse-Parameter	<ul style="list-style-type: none"> • LDH, Haptoglobin, Bilirubin, optional Hämosiderin im Urin
Weitere Laboranalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Gerinnung: Quick-Wert, PTT, Fibrinogen • CRP • Gesamteiweiß, Elektrophorese, GOT/GPT (ALT, AST), AP, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker • Ferritin • Folsäure, evtl. Methylmalonat • Vitamin B12, optional Homotranscobalamin • Antinukleäre Antikörper, anti-DNS-Antikörper • quantitative Immunglobuline • Blutgruppe, direkter Antiglobulin-Test
Ausschluss Inherited Bone Marrow Failure Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • Telomerlängenuntersuchung zum Ausschluss Telomeropathie, z.B. mittels Flow-FISH-Technik • Chromosomenbrüchigkeit zum Ausschluss Fanconi-Anämie, mittels Zytogenetik • exokrine Pankreasfunktion bei V. a. Shwachman-Bodian-Diamond-Syndrom
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> • Röntgen Thorax • Sonographie Abdomen
Infektionsserologie	<ul style="list-style-type: none"> • EBV • CMV • Hepatitis A • Hepatitis B • Hepatitis C, Hepatitis E • HIV • Parvovirus B19

Tabelle 3: Gezielte ergänzende Diagnostik bei spezieller Indikation

Maßnahme	Anmerkungen
bei Verdacht auf Fanconi-Anämie	<ul style="list-style-type: none"> • Mutationsanalyse der Fanconi-Anämie-Gene
bei Verdacht auf Telomeropathie	<ul style="list-style-type: none"> • bei Verkürzung der Telomerlänge (im Lymphozytengate) unter die 5.-10. Perzentile einer altersentsprechenden Kontrollgruppe: • Mutationsanalyse von TERT, hTERC, DKC1, RTEL1, TIN2, ggf. weitere Komponenten des Telomerasekomplexes [4, 5, 6]
bei Verdacht auf Shwachman-Bodian-Diamond-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Mutationsanalyse im SBDS-Gen
bei Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation	<ul style="list-style-type: none"> • HLA Klasse I und II-Typisierung
bei ungenügendem Thrombozytenanstieg bei Thrombozytensubstitution	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-A und HLA-B-Typisierung zur Auswahl HLA-passender Thrombozytenspender
bei signifikant verkürzter Telomerlänge oder Nachweis einer DKC-typischen Mutation des Patienten und einem Familienspender als Stammzellquelle	<ul style="list-style-type: none"> • zusätzliche Testung der Telomerlänge beim Familienspender

5.3 Klassifikation

Die Unterteilung der AA erfolgt auf der Basis der Blutbildwerte in drei Subklassen:

- 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 4](#) zusammengefasst (zwei von drei Blutkriterien müssen erfüllt sein).

Tabelle 4: Klassifikation der Aplastischen Anämie (zwei von drei Kriterien müssen erfüllt sein)

	nSAA	SAA ¹	vSAA ¹
neutrophile Granulozyten	<1.0 G/L	<0.5 G/L	<0.2 G/L ²
Thrombozyten	<50 G/L	<20 G/L	<20 G/L
Retikulozyten	<20 G/L	<20 G/L	<20 G/L

Legende:

¹ für die Klassifikation als vSAA muss das Granulozytenkriterium <0.2 G/L obligat erfüllt sein.

² für die SAA und vSAA muss zusätzlich ein hypozelluläres Knochenmark (histologisch ermittelte Zellularität <25% oder 25-50% bei einem Anteil von <30% hämatopoetischen Zellen im Knochenmark) erfüllt sein), für die nSAA genügt der Nachweis eines hypozellulären Knochenmarks (DD: MDS)

Diese Unterscheidung hat prognostische Bedeutung und beeinflusst das therapeutische Vorgehen, siehe Kapitel 6.

Eine weitere Einteilung berücksichtigt die vermutete Ätiologie [7]:

- idiopathisch (>80 %)
- Auslösung durch Medikamente (<20 %), d. h. idiosynkratische Reaktion; die vorhersehbare Induktion einer Zytopenie/Aplasie durch Zytostatika oder gezielte Arzneimittel wird nicht als Aplastische Anämie klassifiziert
- postinfektiös, vor allem nach Hepatitis mit bisher nicht identifiziertem Erreger (<5 %) [8]
- im Erwachsenenalter sich erstmanifestierende hereditäre Formen („late onset inherited bone marrow failure syndromes“), z. B. im Rahmen einer Dyskeratosis congenita (DKC)

oder verwandten Telomeropathien, einer Fanconi Anämie (FA) bzw. im Rahmen von homozygoten Thrombopoetinrezeptor- (MPL) Mutationen (<1 %) [9, 10]

Bei der erworbenen Aplastischen Anämie hat diese Einteilung keine prognostische bzw. therapeutische Relevanz. Bei Nachweis einer DKC oder FA, die sich selten auch bis in die 5.-6. Lebensdekade als AA erstmanifestieren können, unterscheidet sich insbesondere das Vorgehen im Hinblick auf eine allogene Stammzelltransplantation sowohl im Hinblick auf den Empfänger (Konditionierungsregime, zu erwartende Toxizität, etwaige zusätzliche Vorbehandlungsoptionen, zugrunde liegende Multisystemerkrankung s.u.) als auch auf den Spender (Spenderauswahl, Screening von Familienspendern). Eine weitere Ausnahme stellt die medikamentös-induzierte Aplastische 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 (Sulphonamide, Cotrimoxazol, Chloramphenicol). Für eine ausführlichere Darstellung wird auf Spezialliteratur verwiesen [7, 11].

5.5 Differenzialdiagnose

Folgende Erkrankungen sind differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen bzw. mittels gezielter Diagnostik auszuschließen:

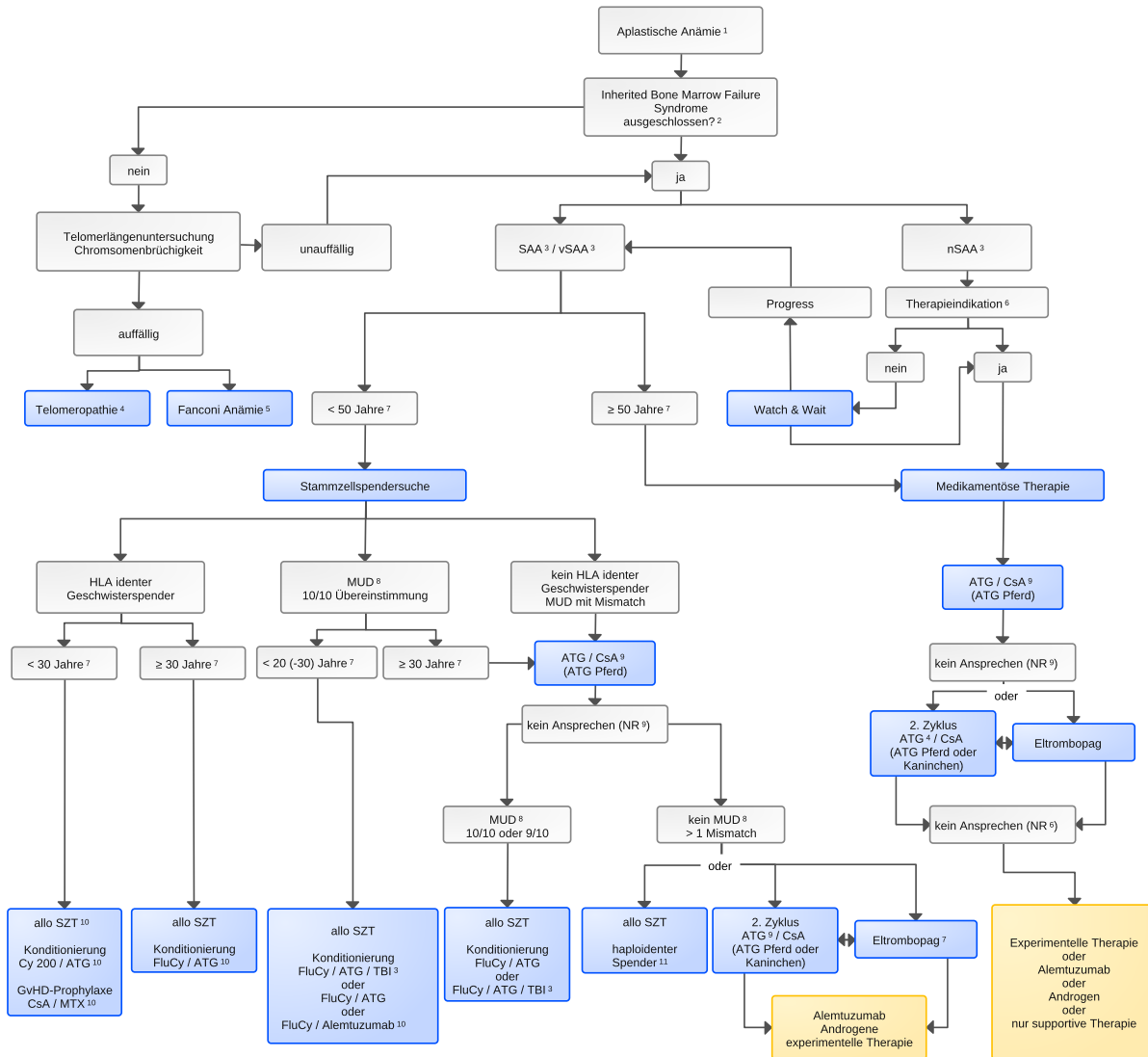
- hypoplastische akute Leukämie
- (hypoplastisches) myelodysplastisches Syndrom
- Haarzell-Leukämie und andere Lymphome
- Knochenmarkinfiltration durch solide Tumoren
- Osteomyelofibrose
- Hypersplenismus
- schwere megaloblastäre Anämie
- Anorexia nervosa
- systemischer Lupus erythematodes
- paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- isoliert aplastische Anämie ("pure red cell aplasia")
- Aplasie nach Chemotherapie oder Strahlentherapie.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Ziel ist die Induktion einer Remission und damit Verhinderung der Gefährdung durch Blutungen und durch neutropene Infektionen sowie Vermeidung von chronischer Transfusionsbedürftigkeit mit dem Risiko der Eisenüberladung und der Allosensibilisierung. Der Therapiealgorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Therapie-Algorithmus bei Aplastischer Anämie



Legende:

- ¹ für Kinder wird auf Protokolle und Leitlinien der pädiatrischen Studiengruppe Aplastische Anämie verwiesen;
- ² siehe Kapitel 6.3
- ³ nSAA - mäßig schwere Aplastische Anämie (non-severe AA); SAA - schwere Aplastische Anämie, vSAA - sehr schwere Aplastische Anämie (very severe AA)
- ⁴ siehe Kapitel 6.3.1
- ⁵ siehe Kapitel 6.3.2
- ⁶ siehe Kapitel 6.1.1
- ⁷ die Altersangabe ist eine Orientierung; entscheidend ist das biologische, nicht das chronologische Alter; dies gilt insbesondere auch bei Personen ≥ 50 Jahre, die nicht auf die medikamentöse Therapie ansprechen
- ⁸ MUD - Matched Unrelated Donor (nicht verwandter Spender); siehe Kapitel 6.1.3.2.1
- ⁹ medikamentöse Therapie: ATG - Antithymozytenglobulin, CsA - Cyclosporin A;
- ¹⁰ allo SZT: allogene Stammzelltransplantation; Cy200 - Cyclophosphamid 200 mg/kg, FluCy/ATG - Fludarabin, niedrig-dosiertes Cyclophosphamid und ATG, MTX - Methotrexat, TBI-Ganzkörperbestrahlung
- ¹¹ allo SZT mit haploidentem Spender; siehe Kapitel 6.1.3.2.1

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. Insbesondere bei der Knochenmarkstransplantation hat das Intervall zwischen Diagnose und Therapie einen signifikanten Einfluss auf die Prognose [12]. Daher soll bereits bei hinreichendem Diagnoseverdacht eine Vorstellung in einem hämatologischen Zentrum mit Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Aplastischer Anämie erfolgen. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten mit sich spät manifestierenden hereditären Erkrankungen wie FA und DKC.

6.1.1 Therapieindikation

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

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

6.1.2 Supportive Therapie

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach immunsuppressiver Therapie der AA ist in den letzten 30 Jahren kontinuierlich verbessert worden [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 oder unzureichend ansprechen [14]. Dies zeigt die besondere Bedeutung der supportiven Therapie für das Überleben der Patienten. Wichtige Säulen hierfür sind die Infektionsprophylaxe und -behandlung, eine restriktive Transfusionsstrategie und die Therapie einer Eisenüberladung.

6.1.2.1 Infektprophylaxe

Allgemein

- 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], siehe [Onkopedia - Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jirovecii Pneumonie – Prophylaxe](#).
- Bezüglich Pilzinfektionen wird aktuell der Verzicht auf eine Prophylaxe, oder der Einsatz von [Posaconazol](#), [Voriconazol](#) oder [Fluconazol](#) empfohlen, siehe [Onkopedia - Antimykotische Primärprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien](#)

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].

Besondere Situationen

- Bei Patienten unter ATG kann eine zusätzliche Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* durchgeführt werden, in der Fachinformation wird sie nicht explizit empfohlen, siehe auch [Onkopedia - Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jirovecii Pneumonie – Prophylaxe](#).
- Bei Patienten unter Alemtuzumab kann eine zusätzliche Prophylaxe gegen CMV-Infektionen durchgeführt werden [15], siehe auch [Onkopedia Antivirale Prophylaxe](#).

6.1.2.2 Blutungsprophylaxe

- Menolyse
- strikte Vermeidung aller Thrombozytenaggregationshemmer

- bei schwerer Thrombozytopenie und klinisch relevanten Blutungen eventuell Einsatz von Tranexamsäure, insbesondere bei unzureichendem Anstieg nach Thrombozytensubstitution.
- Bei Cyclosporin-Therapie Beachtung von Interaktionen mit anderen Medikamenten
- Thrombozytentransfusion, siehe Kapitel 6.1.2.3

6.1.2.3 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 Humane Thrombozyten-Antigene (HPA) 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 effizient 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 symptomatischer 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 wie z.B. Fieber und Infektionen, sollten prophylaktisch Thrombozyten bei Werten unter $5.000 /\mu\text{l}$ transfundiert werden [29, 30]. Obligate Voraussetzungen für die Anwendung dieses niedrigen Transfusionstriggers sind regelmäßige und engmaschige Kontrollen (z. B. mindestens einmal pro Woche), Fehlen von Blutungszeichen, und die Möglichkeit einer raschen Transfusion bei Blutungszeichen. 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 $20 \times 10^9/\text{l}$ angepasst werden [29]
- Sofortige Transfusion ist erforderlich bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Blutungen.
- Viele Patienten haben einen stabilen Grenzwert, bei dessen Unterschreiten stärkere Blutungszeichen auftreten. Dieser Patienten-individuelle Grenzwert ist in das Gesamtbild einzubeziehen, insbesondere, wenn es bei einem Patienten bei einem Thrombozytenwert über $5 \times 10^9/\text{l}$ 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 $50 \times 10^9/\text{l}$ 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 transfusionsassoziierten 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 $1 \times 10^9/L$ 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 [32]
 - Granulozytenkonzentrate [31]

6.1.2.4 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 Chelatortherapie 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 Chelatortherapie zu empfehlen [14]. Dies gilt insbesondere auch für Transplantationskandidaten, da eine Hyperferritinämie und Eisenüberladung mit höherer Transplantations-assoziiertes Mortalität und schlechterem Überleben belastet ist [34, 35, 36, 37, 38]. Empfohlen werden Deferasirox [39] und Deferoxamin. Bei Defepiron besteht Zurückhaltung aufgrund der potenziellen Nebenwirkung einer Agranulozytose.

6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation

6.1.3.1 HLA-idente Geschwister

6.1.3.1.1 Indikation

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

- als Primärtherapie [13, 40, 41]:
 - bei vSAA / SAA und Alter <50 Jahren. Grundsätzlich ist das biologische und nicht das chronologische Alter für die Indikation entscheidend. Hier sind sorgfältige

Untersuchung und Bewertung von Komorbiditäten erforderlich, deren Gewichtung für die Therapieentscheidung mit dem Alter zunimmt, siehe [Abbildung 1](#).

- bei vSAA eventuell auch noch bei älteren Patienten in Abhängigkeit von der klinischen Gesamtbeurteilung.
- als Sekundärtherapie [[13](#), [40](#), [41](#)]: bei schwerer oder sehr schwerer AA nach Versagen von mindestens einem Zyklus immunsuppressiver Kombinations-Therapie mit Pferde-ATG und [Ciclosporin A](#). Dies gilt für Patienten, welche trotz Spenderverfügbarkeit keine initiale Geschwisterspendertransplantation erhalten hatten, aber auch für Patienten >50 Jahre, bei denen eine allogene Transplantation bei Beachtung der Komorbidität in Betracht kommt.

6.1.3.1.2 Stammzellquelle

Als Stammzellquelle soll 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 [[42](#), [43](#)]. Empfehlungen zum Vorgehen bei hereditären Fällen von AA sind in Kapitel [6.3](#) dargestellt.

6.1.3.1.3 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](#), [40](#), [41](#)]. Zusätzlich sollte eine in-vivo Depletion durch ATG oder Alemtuzumab erfolgen. Eine randomisierte Studie zeigte zwar keinen signifikanten Einfluss von ATG auf die Abstoßungsrate, auf die Inzidenz schwerer akuter GvHD oder das Gesamtüberleben [[44](#)]. Analysen einzelner Zentren und eine retrospektive Analyse der EBMT zeigten 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](#), [42](#), [43](#)]. Da die Überlebenschance mit dem Alter abnimmt, besonders deutlich bei über 50-jährigen [[12](#), [13](#), [45](#)] 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 [[46](#)] 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 [[47](#)]. Entsprechend wird bei Patienten ≥ 30 Jahre empfohlen, als Konditionierungsregime vor allogener Geschwisterspendertransplantation entweder Fludarabin, niedrig-dosiertes Cyclophosphamid und ATG (FCA) oder Fludarabin, niedrig-dosiertes Cyclophosphamid und Alemtuzumab (Campath) (FCC) einzusetzen [[48](#), [49](#)].

6.1.3.1.3.1 GvHD-Prophylaxe

Das Standardregime für die GvHD-Prophylaxe ist die Kombination von [Ciclosporin](#) und Methotrexat (MTX). 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 +10). Die Kombinationstherapie CsA + MTX war mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert und wird als Standard für die GvHD-Prophylaxe bei Geschwister-

spendertransplantation der AA gesehen [50, 51]. Studien bei unverwandten Spendern setzten auch niedrigere MTX Dosierungen ein (10 mg/m² an Tag +1, +3,+6, +10) [52].

Nach Transplantation besteht ein erhebliches Risiko für ein spätes Transplantatversagen, insbesondere bei Patienten mit zunehmendem gemischtem Chimärismus [53]. Kompletter Spenderchimärismus oder stabiler gemischter Chimärismus ist mit geringer Rate an chronischer GvHD und gutem Überleben assoziiert [52]. Es besteht eine Korrelation zwischen zunehmendem, gemischtem Chimärismus, Transplantatverlust und Absetzen des **Ciclosporins**. Deswegen wird empfohlen, **Ciclosporin** mindestens 9 Monate in therapeutischer Dosis zu geben und langsam, d. h. über mindestens 3 Monate unter Überwachung des Chimärismus-Status auszuschleichen [53, 54].

6.1.3.2 Allogene Stammzelltransplantation von einem unverwandten Spender

6.1.3.2.1 Indikation für eine unverwandte Transplantation

Die Indikation für eine unverwandte Transplantation besteht in folgenden Situationen:

- Primärtherapie [13, 40, 41]:

Es gibt bisher noch keinen eindeutigen Konsens über den Einsatz unverwandter Transplantation als Primärtherapie der erworbenen Aplastischen Anämie. Gute Ergebnisse mit modifizierten Konditionierungsregimen 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 (HLA-A,-B,-C und HLA-DRB1 und DQB1) [55, 56, 57, 58].

- Sekundärtherapie [13, 40, 41]: bei SAA / vSAA und Alter ≤ 40 Jahren nach Versagen von mindestens einem Zyklus immunsuppressiver Kombinations-Therapie mit Pferde-ATG und **Ciclosporin** A und keine Verfügbarkeit eines geeigneten Geschwisterspenders; eventuell auch bei Patienten >40 Jahre, wenn andere Therapieoptionen ausgeschöpft sind und ein guter Allgemeinzustand besteht.

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

Für Patienten, die aufgrund Alter und Komorbidität für eine allogene Transplantation in Betracht kommen, auf mindestens eine Pferde-ATG-haltige immunsuppressive Therapie nicht angesprochen haben und über keine geeigneten unverwandten Spender verfügen, kann eine haploidente Transplantation erwogen werden .

6.1.3.2.2 Stammzellquelle

Bei der unverwandten Transplantation soll Knochenmark als Stammzellquelle bevorzugt werden. Sowohl EBMT als auch CIBMTR Auswertungen zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil der Knochenmarktransplantation gegenüber peripheren Blutstammzellen [63, 64].

Ein Einsatz von peripheren Blutstammzelltransplantation kommt bei Zweittransplantation aufgrund von Transplantat-Abstoßung in Betracht.

6.1.3.2.3 Konditionierung

Bei unverwandter Transplantation soll ein gegenüber der Geschwisterspendertransplantation modifiziertes dosisreduziertes Konditionierungsschema angewandt werden, welches bei Patienten >14 Jahren auch eine niedrig-dosierte Ganzkörperbestrahlung enthält. In mehreren Studien [52, 65, 66, 67], darunter auch prospektiv-randomisierten Studien [68, 69], wurde die Dosis von Cyclophosphamid und Bestrahlung untersucht. Die EBMT empfiehlt die Kombination aus Niedrig-Dosis Cyclophosphamid (300 mg/m² an Tag -6, -5, -4 und -3), Fludarabin (30 mg/m² an Tag -6, -5, -4 und -3), ATG (an Tag -6, -5, -4 und -3) oder Alemtuzumab [70, 71]. 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) [70, 71]. Im Falle einer Ganzkörperbestrahlung als Komponente einer Konditionierung soll eine hereditäre Erkrankung, z.B. Telomeropathien oder Fanconi Anämie, auf Grund der zu erwartenden deutlich erhöhten Toxizität im Vorfeld ausgeschlossen werden.

Als T-Zellantikörper kann in diesem Regime sowohl ATG als auch Alemtuzumab eingesetzt werden [70, 71, 72].

Als GvHD-Prophylaxe werden in diesem Protokoll [Ciclosporin A](#) und Methotrexat (10 mg/m² an Tag 1 und 8 mg/m² 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) [52, 68] oder die Kombination einer reduzierten Cyclophosphamid-Dosis (120 mg/kg) mit 8 Gy Ganzkörperbestrahlung [73].

6.1.4 Immunsuppressive oder andere medikamentöse Therapie

6.1.4.1 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 [74, 75].

6.1.4.2 Erstlinientherapie

Die Standardtherapie außerhalb von Studien ist die Kombination von Pferde-ATG und [Ciclosporin](#), zur Reduktion unerwünschter Wirkungen des ATG obligat mit Kortikosteroiden kombiniert [76, 77]. Diese Kombinationstherapie ist in der Ansprechrate und dem Therapie-versagensfreien Überleben der Therapie mit ATG oder [Ciclosporin](#) überlegen – dies gilt auch für die nSAA [78]. Die entsprechenden Studien, welche diese Kombination als Goldstandard etabliert hatten, waren sämtlich mit Pferde-ATG durchgeführt worden [76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85]. Im Jahr 2007 wurde das einzige in Europa zugelassene Pferde-ATG-Präparat (Lymphoglobulin®) vom Markt genommen [86]. Die Kombinationstherapien wurden daraufhin mit Kaninchen-ATG durchgeführt. Eine 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 [87]. 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%) [84]. Weitere, allerdings nicht-randomisierte Studien, welche Kaninchen-ATG-Therapie in der Erstlinien-Therapie untersuchen, kommen teilweise zu diskrepanten Ergebnissen [88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97]. Fünf dieser Studien berichten ebenfalls über schlechteres Ansprechen und Gesamtüberleben mit Thymoglobulin im Vergleich zu historischen Kontrollen [88, 90, 91, 92, 95]. Die übrigen Studien zeigen gleiche Ansprechraten mit Pferde- und Kaninchen-ATG [93, 94, 96, 97], jedoch teilweise längere Zeit bis zum Ansprechen nach Kaninchen-ATG im Vergleich zu Pferde-ATG [96, 97]. Keine Studie berichtet über bessere Ansprechraten in der Primärtherapie mit Thymoglobulin. Die Frage, ob die schlechteren Ergebnisse mit Kaninchen-ATG von der Dosierung abhängig sind und durch Modifikation des Dosierungsschemas verbessert werden kann, bedarf noch kontrollierter, prospektiver Prüfung [98]. Eine im Mai 2017 erschienene Metaanalyse der bisherigen Vergleichstudien von Pferde-ATG und Kaninchen-ATG bestätigte die auch klinisch signifikant höhere Ansprechraten mit Pferde-ATG [99]. Die Ansprechraten der Kombinationstherapie ist besser als bei **Ciclosporin**-Monotherapie [85].

Der in Deutschland seit 2007 bis zum Bekanntwerden der oben zitierten Daten praktizierte Wechsel von Pferde-ATG auf Kaninchen-ATG war nicht Evidenz-basiert, sondern durch die mangelnde Verfügbarkeit bedingt.

Andere immunsuppressive Mehrfachkombinationen (z.B. Mycophenolat oder **Sirolimus**) haben keine Verbesserung der Ansprechraten erbracht [78, 80]. Mit Mycophenolat statt **Ciclosporin** trat eine hohe Rate früher Rezidive auf [79].

6.1.4.3 Zweitlinientherapie

Bei der Zweitlinientherapie ist zu trennen zwischen

- Refraktärität
- Rezidiv.

Bei Versagen der Erstlinientherapie mit Immunsuppression kommen folgende Therapien in Frage, siehe **Abbildung 1**:

- Stammzell-Transplantation von HLA-identem Geschwisterspender, siehe Kapitel **6. 1. 3. 1**
- Stammzell-Transplantation von unverwandtem Spender, siehe Kapitel **6. 1. 3. 2**
- Wiederholung der immunsuppressiven Therapie, ggf. mit Wechsel des ATG-Präparates, siehe Kapitel **6. 1. 4. 3. 1**
- Einsatz von Eltrombopag, siehe Kapitel **6. 1. 4. 3. 2**
- alternative Immunsuppression: Alemtuzumab [100, 101] oder Hochdosis-Cyclophosphamid [83, 102], siehe Kapitel **6. 1. 4. 3. 3**
- Androgentherapie, z. B. mit Danazol, [103, 104, 105].

6.1.4.3.1 Wiederholung der ATG-Therapie

Eine Wiederholung der Immunsuppression ist möglich. Bei Rezidiven ist die Chance auf erneutes Ansprechen hoch [106, 107]. Bei Versagen der ersten Therapie kann ein zweiter Kurs Immunsuppression durchgeführt werden, welcher bei 30-60% der Patienten noch ein Ansprechen induzieren kann [107, 108, 109]. Es gibt keine eindeutigen Daten, dass ein Wechsel des ATG Präparates die Ansprechraten einer Wiederholungstherapie verbessert [110]. 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 Kapitel [6. 1. 4. 2](#)

Ein direkter prospektiver Vergleich eines 2. ATG-Zyklus mit unverwandter Transplantation bei Kindern, welche auf die erste ATG-Therapie nicht angesprochen hatten, zeigte eine Ansprechrate auf die ATG-Therapie von lediglich 11% und bessere Überlebenswahrscheinlich mit unverwandter Transplantation [[111](#)].

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 [[112](#)].

6.1.4.3.2 Eltrombopag und andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Bei Patienten mit refraktärer AA ohne Ansprechen auf Standardimmunsuppression wurde in einer Monotherapie mit Eltrombopag in 40% der Fälle ein Ansprechen erreicht [[113](#), [114](#)]. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2 Monate. Eltrombopag wurde inzwischen zugelassen zur Behandlung der refraktären SAA bei Patienten, bei welchen eine allogene Stammzelltransplantation nicht in Betracht kommt.

In einer Phase II-Studie wurde Eltrombopag zusammen mit der Standardimmunsuppression gegeben. Die Ansprechrate nach 6 Monaten lag über 80% und es gab einen hohen Anteil kompletter Remissionen [[115](#)]. Allerdings gab es in dieser Studie keine randomisierte Vergleichsgruppe.

Derzeit wird die Kombination von Eltrombopag und Standardimmunsuppression in der Primärtherapie in randomisierten prospektiven klinischen Studien geprüft. Eine Erhebung der Erfahrungen mit Eltrombopag in Frankreich bestätigt die Studienergebnisse bei nicht vorbehandelten und bei refraktären Patienten [[116](#)].

Bisher ist Eltrombopag nur für die Behandlung der refraktären SAA zugelassen und nicht für die Primärtherapie, unabhängig vom Schweregrad. Eine erhöhte Rate von „clonal evolution“ bei einer Subgruppe von Patienten in zeitlichem Zusammenhang zur Therapie spricht für die Expansion präexistenter Klone unter Eltrombopag-Therapie [[117](#)]. Eine erhöhte Inzidenz sekundärer klonaler Erkrankungen wurde bei Patienten mit Eltrombopag-Therapie bisher nicht nachgewiesen [[117](#)].

Die Gabe von G-CSF in Kombination mit der Immunsuppression führt zu einem beschleunigten Anstieg der neutrophilen Granulozyten und einer Verminderung der Infektionen und Hospitalisierungsdauer [[84](#)]. Das trilineäre Ansprechen, das ereignisfreie Überleben, die Rezidivrate und das Gesamtüberleben werden durch Gabe von G-CSF nicht verbessert [[77](#)]. In einer Studie wurde in der G-CSF-Gruppe eine signifikant geringere Rezidivrate im Vergleich zu Triple-Immunsuppression ohne G-CSF beobachtet [[118](#)]. In einer weiteren klinischen Studie wurde dies jedoch nicht bestätigt [[107](#)]. In einer retrospektiven Analyse der EBMT war der Einsatz von G-CSF mit einer höheren Rate von MDS/AML assoziiert [[119](#)]. Außerhalb von klinischen Studien wird die Gabe von G-CSF bei Aplastischer Anämie nicht empfohlen [[13](#), [120](#)].

6.1.4.3.3 Andere Formen der Immunsuppression

Alemtuzumab erreichte in einer randomisierten Studie in der Primärtherapie eine geringere Ansprechrate als ATG [[100](#)]. Bei Patienten mit refraktärer Erkrankung wurden jedoch Ansprechraten von 37%-48% berichtet [[121](#)].

Die Hochdosis-Cyclophosphamid-Therapie ist sehr umstritten. Positiven Berichten [122, 123] steht eine klinische Studie gegenüber, welche wegen hoher Toxizität im Hochdosis-Cyclophosphamid-Arm vorzeitig abgebrochen wurde [102]. Eine neuere Studie aus China schlug eine Modifikation des Hochdosis-Cyclophosphamid-Protokolls mit einer kumulative Dosis über 4 Tage von 120 mg/kg Körpergewicht (KG) statt 160 mg/kg/KG im Baltimore-Protokoll vor und berichtete über eine Ansprechrate von 73% nach 12 Monaten und einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 81% nach 5 Jahren [124]. In einer aktuellen Studie des NIH konnte dies nicht bestätigt werden. Erneut wurde eine lange Neutropenie, eine hohe Rate infektiöser Früh-todesfälle und ein Zweijahresüberleben von lediglich 72% beobachtet [125].

Patienten, welche auf mindestens eine Standard-Immunsuppression nicht 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- oder Transplantationsprotokolle, z. B. haploidente Transplantation oder Nabelschnurbluttransplantation [126] 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. Die Teilnahme an diesem Register, welche Patienten unabhängig von der Therapieform erfasst, ist zu empfehlen.

Bei Patienten mit refraktärer AA ohne Ansprechen auf Standardimmunsuppression wurde in einer Monotherapie

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Medikamente

Details zum Zulassungsstatus und zu Dosierungen sind in den Anhängen [Aplastische Anämie - Therapieprotokolle](#) und [Aplastische Anämie - Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

6.2.1.1 Anti-Thymozyten-Globulin (ATG)

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 30 mg/kg und Tag an 4 aufeinanderfolgenden Tagen) [84]. Eine retrospektive Untersuchung aus einem einzelnen Zentrum berichtet über eine bessere Ansprechrate, wenn die gleiche kumulative Dosis von Thymoglobulin (17.8 mg) über 9 Tage statt über 5 Tage gegeben wird, d.h. 1,97 mg/kg/Tag [98].

Begleitend zur ATG-Therapie ist die Gabe von Kortikosteroiden erforderlich (z.B. Prednisolon, initial mindestens 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 Kortikosteroid-Dosis nach Schweregrad und Dauer der Symptome erforderlich [87].

6.2.1.2 Ciclosporin

Ciclosporin soll initial in einer Dosierung von 5 mg/kg KG/Tag p.o. gegeben werden; danach erfolgt die Dosierung spiegeladaptiert (Vollblutkonzentration Talspiegel 150-250 ng/ml) [51]. **Ciclosporin** sollte mindestens 4 Monate fortgesetzt werden, danach weitere Steuerung der Therapie nach Ansprechen und Verlauf. In der Praxis resultiert in der Regel eine Therapiedauer von 12 Monaten oder länger [127]. Viele Patienten haben nach 4 Monaten angesprochen, zeigen aber noch einen langsam kontinuierlichen Anstieg der Blutbildwerte [128]. 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 [129]. Die Häufigkeit von **Ciclosporin**-abhängigen Remission liegt bei bis zu 14-18% [77, 129].

6.3 Sonderformen

6.3.1 Telomeropathien (syn. Dyskeratosis congenita, DKC, kryptische DKC, late onset DKC)

Telomeropathien sind hereditäre Störungen der Telomerhomöostase, die zum überwiegenden Teil ausgelöst werden durch Mutationen im Telomerase-Komplex, in Shelterin-Proteinen oder DNS-Helikasen. Als Konsequenzen dieser Mutationen, welche homozygot oder heterozygot vorliegen können, kommt es zu einer vorzeitigen Telomerverkürzung und zur Telomer-assoziierten replikativen Seneszenz. Klinisch finden sich altersabhängig bei diesen Patienten, insbesondere im Kindesalter, die typischen Hautveränderungen z.B. Nageldystrophie, Leukoplakien, Pigmentierungsstörungen, dazu interstitielle Lungenveränderungen sowie Leberfibrose/-zirrhose. Bei 95% der Betroffenen tritt bis zum 40. Lebensjahr eine Aplastische Anämie auf [130]. Insbesondere im jungen und höheren Erwachsenenalter sind mono-/oligosymptomatische Verläufe typisch, welche sich durch eine alleinige Manifestation z.B. im Knochenmark als Aplastische Anämie manifestieren und dann klinisch zunächst nicht von einer erworbenen Form unterschieden werden können [3].

Für die Aplastische Anämie wird die Häufigkeit einer Telomererkrankung auf ca. 5% geschätzt. Die Diagnosestellung erfolgt mittels Bestimmung der Telomerlänge in den Lymphozyten und ggf. einer genetischen Bestätigung bekannter Mutationen mittels Next-Generation Sequencing (NGS). Diese Diagnostik wird an spezialisierten Zentren angeboten und systematisch erfasst, z. B. im internationalen Aachener Telomeropathieregister.

Klinisch ist die Diagnosestellung mit weitreichenden Konsequenzen für den Patienten verbunden. Zum einen sprechen die Patienten auf Grund der zugrundeliegenden Pathophysiologie typischerweise nicht auf immunsuppressive Therapie an, können aber stattdessen präferentiell von einer dann zielgerichteten Androgentherapie mit z.B. Danazol zur Reaktivierung der Telomeraseaktivität profitieren [105, 131]. Zum anderen ist die Diagnosestellung wichtig, da Patienten mit einer Telomeropathie zu deutlich erhöhten Komplikationen wie lebenslimitierenden Lungenfibrosen nach allogener Stammzelltransplantation, insbesondere nach Bestrahlung im Rahmen der Konditionierung, neigen. Dies führt zu einer 5-Jahres-Überlebensquote von nur 50% und einer 10-Jahres-Überlebensquote von nur 25%. Zusätzlich ist die korrekte Diagnosestellung wichtig im Rahmen einer Familienspende für eine allogene Stammzelltransplantation, da aufgrund des hereditären Charakters klinisch asymptomatische Geschwister mitbetroffen sein können, was zu einem primären oder sekundären Graft-Failure post transplantationem führen kann [132]. Im Falle des Vorliegens einer Telomeropathie sollte Kontakt mit einem entsprechend spezialisierten Zentrum aufgenommen werden und der Patienten in ein entsprechendes Register aufgenommen werden. Bzgl. des Vorgehens bei Patienten mit Erstmanifestation einer DKC im

Kindesalter bzw. bei FA wird auf die entsprechende pädiatrische Literatur bzw. Leitlinien verwiesen.

6.3.2 Fanconi Anämie

Die Fanconi Anämie ist eine nach dem Schweizer Pädiater Guido Fanconi benannte, hereditäre Erkrankung [133]. Sie ist phänotypisch und genotypisch heterogen. Ursache sind Mutationen in unterschiedlichen Genen, u. a. *FANCA*, *FANCB*, *FANCC* ..., aber auch *BRCA1*, *BRCA2* und *RAD1*. Die meisten Aberrationen werden autosomal rezessiv vererbt. Die Mutationen führen zu Störungen der zellulären Reparatur von DNS-Crosslinks. Viele Fanconi-Anämie-Patienten haben angeborene Fehlbildungen z. B. von Daumen oder Radius, Minderwuchs, endokrine Störungen, Osteoporose u. a.

In Abhängigkeit von der genetischen Aberration ist das klinische Bild variabel. Bei den meisten Patienten wird es durch eine progrediente Knochenmarksinsuffizienz bis zum Bild einer Aplastischen Anämie dominiert. Pathognomonisch ist eine vermehrte Chromosomenbrüchigkeit in der zytogenetischen Analyse des Knochenmarks. Alle hämatologischen Zellreihen sind betroffen, erste Laborauffälligkeit ist oft eine hyperchrome makrozytäre Anämie. Durch den DNS-Reparaturdefekt haben Patienten mit Fanconi Anämie ein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms (MDS, siehe [Onkopedia Myelodysplastisches Syndrom](#)), einer akuten myeloischen Leukämie (AML, siehe [Onkopedia Akute Myeloische Leukämie](#)) und von Plattenepithelkarzinomen.

Die meisten Patienten mit Fanconi Anämie werden im Kindesalter diagnostiziert. Einige haben einen milden Verlauf und benötigen keine Therapie. Andere mit intermediärem oder schwerem Verlauf sprechen auf eine Androgentherapie an [134]. Eine kurative Option ist die allogene Stammzelltransplantation [135]. Begrenzend ist das erhöhte Risiko für exzessive Toxizität bei Verwendung einer Standard-Konditionierung aufgrund des DNS-Reparaturdefektes. Wenn indiziert, sollte eine allogene Stammzelltransplantation im Kindesalter durchgeführt werden.

Viele Fanconi-Anämie-Patienten erreichen heute das Erwachsenenalter. Die Jugendlichen und jungen Erwachsenen sollen in Transitionsprogramme der Hämatologie integriert werden und mit Risiko-adaptierten Verlaufsprogrammen überwacht werden.

7 Verlaufsbeobachtung

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

Statuskontrollen, Zellzählung, Differenzialblutbild einmal pro Monat, PNH-Diagnostik (siehe auch [Onkopedia - Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie](#)). Knochenmarkuntersuchung (mit Zytogenetik, bzw. Untersuchung klonaler Marker, falls solche aus der Basisdiagnostik bekannt sind) jährlich oder bei auffälligen Blutbildveränderungen.

Das Ansprechen auf immunsuppressive Therapie tritt verzögert ein, im Median dauert es 3-4 Monate [76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85]. Die Bewertung des Therapieerfolgs erfolgt in der Regel nach vier Monaten [136]. Häufig wird keine vollständige Normalisierung der peripheren Blutwerte erreicht [137].

Die Rezidivrate nach erfolgreicher Therapie beträgt 30% - 40% [138, 139]. Es besteht bei den Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von MDS, AML und klinisch symptomatischer PNH sowie von soliden Tumoren [140, 141, 142].

9 Literatur

1. Schrezenmeier H and Bacigalupo A (Eds.): Aplastic Anemia - Pathophysiology and Treatment. Cambridge University Press 2000. ISBN 0 521 64101 2
2. Oshrine B, Bessler M. Ask the Hematologists. *The Hematologist* 9:4-5, 2012. <http://www.hematology.org/Publications/Hematologist/2012/8274.aspx>
3. Dokal I: Dyskeratosis congenita. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011:480-486, 2011. DOI:10.1182/asheducation-2011.1.480
4. Brümmendorf TH, Maciejewski JP, Mak J et al.: Telomere length in leukocyte subpopulations of patients with aplastic anemia. *Blood* 97: 895-900, 2001. PMID:11159514
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica* 95: 1236-1240, 2010. DOI:10.3324/haematol.2010.025619
10. 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
11. 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
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
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
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
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
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
17. Schlesinger A, Paul M, Gafter-Gvili A et al.: Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 9:97-107, 2009. DOI: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](#)
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](#)
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](#)
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](#)
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](#)
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](#)
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](#)
25. Killick SB, Win N, Marsh JC et al.: Pilot study of HLA alloimmunization after transfusion with pre- storage leucodepleted blood products in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 97:677-684, 1997. [PMID: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](#)
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 Plas-maderivaten. 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](#)
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 out-patient setting? Prophylactic platelet transfusions in aplastic anemia. *Transf Med Hemo-ther* 35 (suppl.1):38, 2009 (Abstract). <http://content.karger.com/produktedb/produkte.asp?aktion=showpdf&artikelnr=242471&ausgabe=251862&produktnr=224170&filename=242471>
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/haematol.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 antithy-mocyte globulin (ATG)? A survey from the European Group for Blood and Marrow Trans-plantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Br J Haematol* 150:377-379, 2010. [DOI: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](#)
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](#)
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](#)
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](#)
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](#)
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](#)
39. Armand P, Kim TS, Virtanen JM et al.: Iron Overload in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Outcome: A Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 20:1248-1251, 2014. [DOI:10.1016/j.bbmt.2014.04.024](#)
40. 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](#)
41. Schrezenmeier H, Passweg J and Bacigalupo A: In *Aplastic Anemia - Pathophysiology and Treatment*. Cambridge University Press 287-294, 2000. ISBN 0 521 64101 2
42. 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](#)
43. Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H et al.: Bone marrow versus peripheral blood sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for marrow in all age groups. *Haematologica*, Epub 2012. [DOI:10.3324/haematol.2011.054841](#)
44. 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](#)
45. Passweg JR, 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](#)
46. 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](#)
47. 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](#).

48. Sureda A, Bader P, Cesaro S et al.: Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 50:1037-1056, 2015. DOI:10.1038/bmt.2015.6
49. Killick SB, Bown N, Cavenagh J et al.: Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol* 172:187-207, 2016. DOI:10.1111/bjh.13853
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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
57. Dufour C, Pillon M, Passweg J et al.: Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 99:1574-1581, 2014. DOI:10.3324/haematol.2014.106096
58. Dufour C, Veys P, Carraro E et al.: Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol* 171:585-594, 2015. DOI:10.1111/bjh.13614
59. Clay J, Kulasekararaj AG, Potter V et al.: Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 1711-1716, 2014. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.06.028
60. Esteves I, Bonfim C, Pasquini R et al.: Haploidentical BMT and post-transplant Cy for severe aplastic anemia: a multicenter retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 50: 685-689, 2015. DOI:10.1038/bmt.2015.20
61. Liu L, Wang X, Jin S et al.: Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for non-responders to immunosuppressive therapy against acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 51: 424-427, 2016. DOI:10.1038/bmt.2015.249

62. Lu Y, Sun RJ, Zhao YL et al.: Unmanipulated Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Achieved Outcomes Comparable With Matched Unrelated Donor Transplantation in Young Acquired Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* pii: S1083-8791(18)30267-2, 2018 (Epub ahead of print); DOI:10.1016/j.bbmt.2018.05.015
63. Bacigalupo A, Socie G, Hamladji RM et al.: Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica* 100:696-702, 2015. DOI:10.3324/haematol.2014.115345
64. Eapen M, Le RJ, Antin JH et al.: Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 118:2618-2621, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-05-354001
65. Kojima S, Matsuyama T, Kato S et al.: Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 100:799-803, 2002. PMID:12130489
66. 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 retrospective study from the EBMT-SAA Working Party. *Haematologica* 95:976-982, 2010. DOI:10.3324/haematol.2009.018267
67. Tolar J, Deeg HJ, Arai S et al.: Fludarabine-based conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in severe aplastic anemia: early results of a cyclophosphamide dose deescalation study show life-threatening adverse events at predefined cyclophosphamide dose levels. *Biol Blood Marrow Transplant* 18:1007-1011, 2012. DOI:10.1016/j.bbmt.2012.04.014
68. 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
69. Anderlini P, Wu J, Gersten I et al.: Cyclophosphamide conditioning in patients with severe aplastic anaemia given unrelated marrow transplantation: a phase 1-2 dose de-escalation study. *Lancet Haematol* 2:e367-e375., 2015. DOI:10.1016/S2352-3026(15)00147-7
70. 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
71. 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 retrospective study from the EBMT-SAA Working Party. *Haematologica* 95:976-982, 2010. DOI:10.3324/haematol.2009.018267
72. 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.
73. 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
74. 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. PMID:10049197

75. 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](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07389.x)
76. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2017225/)
77. 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:10.1182/blood-2002-04-1134](https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1134)
78. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7756640/)
79. 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](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06085.x)
80. 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](https://doi.org/10.3324/haematol.13829)
81. 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](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07450.x)
82. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8435323/)
83. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11075769/)
84. 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)
85. 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/)
86. 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)
87. 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/)
88. 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)
89. 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-stimulat-

- ing factor in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. Epub, 2012. DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09064.x
90. 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://www.bloodjournal.org/content/118/21/3434>
 91. 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.
 92. 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.
 93. 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
 94. Vallejo C, Montessino P, Rosell MG: Comparison between lymphoglobuline and thymoglobuline-based immunosuppressive therapy as first-line treatment for patients with aplastic anemia. *Blood* 114, Abstract 3194, 2009. <http://www.bloodjournal.org/content/114/22/3194>
 95. Saracco P, Lorenzati A, Oneto R: Italian registry of pediatric acquired aplastic anemia: a retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 46 Suppl 1: S374, 2011.
 96. Vallejo C, Montesinos P, Polo M, Cuevas B, Morado M, Rosell A, Xicoy B, Diez JL, Salamero O, Cedillo A, Martinez P, Rayon C. Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. *Ann Hematol* 94:947-954, 2015. DOI:10.1007/s00277-015-2305-3
 97. Shin SH, Yoon JH, Yahng SA et al.: The efficacy of rabbit antithymocyte globulin with ciclosporine in comparison to horse antithymocyte globulin as a first-line treatment in adult patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann Hematol* 92:817-824, 2013. DOI:10.1007/s00277-013-1674-8
 98. Li X, Shi J, Ge M et al.: Outcomes of optimized over standard protocol of rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia: a single-center experience. *PLoS One* 8:e56648, 2013. DOI:10.1371/journal.pone.0056648
 99. Hayakawa J, Kanda J, Akahoshi Y et al.: Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. *Int J Hematol* 105:578-586, 2017. DOI:10.1007/s12185-017-2179-3
 100. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein et al.: Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. *Blood* 119:345-354, 2012. DOI:10.1182/blood-2011-05-352328
 101. 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
 102. 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
 103. 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

104. 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
105. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, Hardy N, Mihalek AD, Lingala S, Kim YJ, Yao J, Jones E, Gochuico BR, Heller T, Wu CO, Calado RT, Scheinberg P, Young NS. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N Engl J Med* 374:1922-1931, 2016. DOI:10.1056/NEJMoa1515319
106. 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
107. 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
108. 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
109. Tichelli A: Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 100:393-400, 1998. PMID:9488634
110. 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.
111. 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
112. 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
113. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR et al.: Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med* 367:11-19, 2012. DOI:10.1056/NEJMoa1200931
114. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B et al.: Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood* 123:1818-1825, 2018. DOI:10.1182/blood-2013-10-534743
115. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, Weinstein B, Valdez J, Lotter J, Feng X, Desierto M, Leuva H, Bevans M, Wu C, Larochele A, Calvo KR, Dunbar CE, Young NS. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 376:1540-1550, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1613878
116. Lengline E, Drenou B, Peterlin P et al.: Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French reference center for aplastic anemia. *Haematologica*103:212-220, 2018. DOI:10.3324/haematol.2017.176339
117. Winkler T, Cooper JN, Townsley DM et al.: Eltrombopag for Refractory Severe Aplastic Anemia: Dosing Regimens, Long-Term Follow-up, Clonal Evolution and Somatic Mutation Profiling. *Blood* 2017 (American Society of Hematology Annual Meeting, Abstract 777), http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/777

118. 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)
119. Socie 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)
120. 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)
121. 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)
122. Brodsky RA, Jones RJ: High-dose cyclophosphamide in aplastic anaemia. *Lancet* 357:1128-1129, 2001. PMID:[11303606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11303606/)
123. 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/)
124. Zhang F, Zhang L, Jing L et al.: High-dose cyclophosphamide compared with antithymocyte globulin for treatment of acquired severe aplastic anemia. *Exp Hematol* 41:328-334, 2013. DOI:[10.1016/j.exphem.2013.01.001](https://doi.org/10.1016/j.exphem.2013.01.001)
125. Scheinberg P, Townsley D, Dumitriu B et al.: Moderate-dose cyclophosphamide for severe aplastic anemia has significant toxicity and does not prevent relapse and clonal evolution. *Blood* 124:2820-2823, 2014. DOI:[10.1182/blood-2014-05-573642](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573642)
126. 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)
127. Kojima S, Nakao S, Young N et al.: The Third Consensus Conference on the treatment of aplastic anemia. *Int J Hematol* 93:832-837, 2011. DOI:[10.1007/s12185-011-0873-0](https://doi.org/10.1007/s12185-011-0873-0)
128. 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/)
129. 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)
130. Röth A, Baerlocher GM: Dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 141:412, 2008. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2008.07052.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07052.x)
131. 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)
132. Killick SB, Bown N, Cavenagh J et al.: Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol* 172:187-207, 2016. DOI:[10.1111/bjh.13853](https://doi.org/10.1111/bjh.13853)
133. Fanconi G: Familial constitutional panmyelocytopenia, Fanconi's anemia (F.A.). I. Clinical aspects. *Seminars in Hematology* 4:233-240, 1967. PMID:[6074578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6074578/)
134. Scheckenbach K, Morgan M, Filger-Brillinger J et al.: Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol. *Blood Cells Mol Dis* 48:128-131, 2012.

135. Camitta BM: What is the definition of cure for aplastic anemia? Acta Haematol 103:16-18, 2001. [PMID:10705154](#)
136. Chao MM, Ebell W, Bader P et al.: Konsensus-Empfehlungen Deutscher Transplantationszentren zur hamatopoetischen Stammzelltransplantation bei Fanconi Anämie. Klin Pädiatr 227_157165, 2015. [DOI:10.1055/s-0035-1548841](#)
137. Frickhofen N, Rosenfeld SJ: Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. Semin Hematol 37:56 -68, 2000. [PMID:10676911](#)
138. 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](#)
139. 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](#)
140. 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](#)
141. 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](#)
142. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A et al.: Late haematological complications in severe aplastic anaemia. Br J Haematol 69:413-418, 1988. [PMID:3044440](#)

10 Aktive Studien und Register

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

- vSAA/SAA: Immunsuppression in Kombination mit Eltrombopag: RACE-Studie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099747>
- LKP und Studienleitung für Deutschland: Prof. Dr. H.Schrezenmeier & Dr. Britta Höchsmann, Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm
- nSAA: Immunsuppression in Kombination mit Eltrombopag: EMAA-Studie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02773225>
- LKP und Studienleitung für Deutschland: Dr. Britta Höchsmann, Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm
- Aachener Telomeropathieregister und Einsendeunterlagen für Telomerlängenbestimmung : <https://www.ukaachen.de/?id=7382>

11 Medikamentöse Therapie-Protokolle

- [Aplastische Anämie - Medikamentöse Therapie](#)

13 Zulassungsstatus

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

14 Links

www.aplastische-anaemie.de

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Universitätsklinikum Ulm
Institut für klinische Transfusionsmedizin
Helmholtzstr. 10
89081 Ulm
h.schrezenmeier@blutspende.de

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

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
tbruemendorf@ukaachen.de

Dr. med. Hans Joachim Deeg

Fred Hutchinson Cancer Research Center
1100 Fairview Ave N
Seattle, WA 98109

Dr. med. Britta Höchsmann

Universitätsklinik Ulm
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik
Helmholtzstr. 10
89081 Ulm
b.hoechsmann@blutspende.de

Dr. Sigrid Machherndl-Spandl

Ordensklinikum Linz Elisabethinen
Interne 1 - Hämatologie mit
Stammzelltransplantation, Hämostaseologie
und medizinische Onkologie
Fadingerstr. 1
A-4020 Linz
sigrid.machherndl-spandl@ordensklinikum.at

Dr. med. Jens Panse

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
jpanse@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Jakob Passweg

Universitätsspital Basel
Hämatologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
jakob.passweg@usb.ch

Prof. Dr. med. Alexander Röth

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Hämatologie
Westdeutsches Tumorzentrum
Hufelandstr. 55
45122 Essen
alexander.roeth@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Jörg Schubert

Elblandklinikum Riesa
Innere Medizin II
Hämatologie/Onkologie & Gastroenterologie
Weinbergstr. 8
01589 Riesa
joerg.schubert@elblandkliniken.de

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
bernhard.woermann@charite.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)