

#### Glossar

AA	= aplastische Anämie
ALG	= Anti-Lymphozyten-Globulin
ATG	= Anti-Thymozyten-Globulin
CsA	= Ciclosporin A
GvHD	= Gift-versus-Host-Erkrankung
IST	= Immunsuppressive Therapie
KMT	= Knochenmarktransplantation
PNH	= Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
SAA	= schwere aplastische Anämie
VSAA	= sehr (very) schwere aplastische Anämie

Die Prognose erworbener aplastischer Anämien hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten stetig verbessert. Der Grund hierfür liegt in einer Optimierung und Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten, die sich in supportive und kausale Therapieverfahren einteilen lassen (2). Zur Planung der Behandlungsstrategie sollte jeder Patient mit einer aplastischen Anämie zum Diagnosezeitpunkt und zur Durchführung kausaler Therapien in einem hämatologischen Zentrum vorgestellt werden. Grundsätzlich orientiert sich die individuelle Therapie am Schweregrad der Erkrankung, dem Alter und klinischen Zustand des Patienten sowie der Verfügbarkeit eines HLA-identischen Familienspenders für eine allogene Knochenmarktransplantation (11).

#### Supportive Therapie

Die supportive Therapie der aplastischen Anämien dient der Kontrolle von Symptomen sowie der Prophylaxe und Behandlung von Folgeerkrankungen. Hierdurch wird per se eine Verbesserung der Krankheitsprognose erzielt; außerdem werden durch supportive Verfahren die klinischen Voraussetzungen für eine ursächliche Behandlung geschaffen (2). Die Umsetzung einer vorausschauenden Transfusionsstrategie zur Prophylaxe von hämorrhagischen und an-

ämischen Komplikationen bei möglichst geringer Immunisierung gegen zelluläre Antigene sowie die rechtzeitige Behandlung von Infektionserkrankungen sind hier von fundamentaler Bedeutung.

#### Thrombozytopenie

Thrombozytopenien mit konsekutiven Blutungskomplikationen stellen neben den neutropeniebedingten Infektionen die Haupttodesursache bei Patienten mit unbehandelter AA dar (7). Die prophylaktische und therapeutische Transfusion von Thrombozyten ist daher ein wesentlicher Bestandteil der supportiven Therapiemaßnahmen bei AA. Basierend auf den Ergebnissen einer retrospektiven Studie bei Patienten mit SAA und VSAA ist eine **prophylaktische Transfusion ab Thrombozytenwerten von  $5-10 \times 10^9/l$**  zu empfehlen; bei **Infekt- oder Blutungszeichen** sollten die Thrombozytenzahlen einen Wert von  **$10-20 \times 10^9/l$**  nicht unterschreiten (10, 13).

Von Beginn an sind nach Möglichkeit Thrombozytenkonzentrate (TK), die durch Aphereseverfahren von Einzelspendern gewonnen werden, zu verwenden. Durch *Depletion der Leukozyten* mittels spezieller Filter und durch  $\gamma$ -Bestrahlung (30 Gy) der Präparate vor Transfusion werden die Risiken einer Alloimmunisierung sowie einer transfusionsassoziierten Gift-versus-Host-Krankheit minimiert. Trotz dieser Maßnahmen ist eine Sensibilisierung gegen zelluläre Fremdantigene bei Patienten mit hohen Transfusionsfrequenzen während langwieriger Krankheitsverläufe nicht gänzlich auszuschließen. In diesen Situationen sind zur Vermeidung von Transfusionsreaktionen und zur effektiven Thrombozytensubstitution Zellpräparate von HLA-kompatiblen Spendern erforderlich. Eine Transfusion mit Blutprodukten von Familienmitgliedern ist bis zur Klärung der Frage einer Allo-KMT mit einem Familienspender kontraindiziert, da hierdurch eine Sensibilisierung gegen „minor histocompatibility“-Antigene mit einem erhöhten Risiko für eine Transplantatabstoßung droht. Die Gefahr einer transfusionsbedingten CMV-Infektion wird – ergänzend zur Leukozytendepletion – durch ausschließliche Verwendung von Zellprodukten von *CMV-seronegativen Spendern* verringert (2, 7).

Institut  
Abteilung Hämatologie und Onkologie, Zentrum Innere Medizin, Universitätsklinikum Göttingen  
(Direktor: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper)

Korrespondenz  
Dr. med. Roland Schroers · Abteilung Hämatologie und Onkologie, Zentrum Innere Medizin,  
Georg-August-Universität Göttingen · Robert-Koch-Straße 40 · 37075 Göttingen · Tel.: 0551/398535 ·  
E-Mail: R.Schroers@medizin.uni-goettingen.de

eingereicht: 28.5.2003 · akzeptiert: 4.8.2003

#### Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 1841–1844 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

## Neutropenie

Vor dem Hintergrund langandauernder Neutropeniephasen sowie T-lymphozytärer Defizienzen nach IST und Allo-KMT ist das Infektionsrisiko bei Patienten mit aplastischen Anämien in Abhängigkeit vom Grad der Neutropenie (s. **Tab.2**, Beitrag Diagnostik) deutlich erhöht (7). Das vorherrschende Erregerspektrum im Kontext neutropenischer Infektionen umfasst grampositive und -negative **Bakterien** sowie **Pilze** wie *Candida species* und *Aspergillus species*, wobei Fieber in der Neutropenie nicht selten (30–50%) ohne mikrobiologisch dokumentierte Ursache und ohne klinischen Fokusbefund bleibt (5). Auch Viruserkrankungen treten bei Patienten mit AA häufiger auf (7); in den meisten Fällen handelt es sich um reaktivierte Infektionen mit **Viren** der Herpesgruppe (HSV, CMV und VZV).

Zur **Prophylaxe** von Infektionserkrankungen sollten allgemeine Maßnahmen wie sorgfältige Körper- und Schleimhautpflege, häufige Händedesinfektionen, Tragen eines keimdichten Mundschutzes, keimarme Ernährung empfohlen sowie Katheter vermieden werden (5). Ungeachtet des hohen Infektionsrisikos stellt die alleinige Neutropenie bei AA nach derzeitiger Studienlage jedoch keine Indikation für eine antibakterielle, antimykotische oder antivirale Pharmakoprophylaxe dar (2,7). Lediglich die Gefahr einer Infektion mit *Pneumocystis carinii* nach lymphozytendepletierender IST und Allo-KMT (CD4+ T-Lymphopenie) sollte durch eine Prophylaxe mit Pentamidin (einmal monatlich 300 mg per inhalationem) oder alternativ mit Cotrimoxazol (zweimal täglich 960 mg an 2 Tagen pro Woche) gemindert werden.

**Fieber bei Neutropenie** liegt definitionsgemäß vor, wenn Körpertemperaturen von  $\geq 38,3$  °C oder  $\geq 38,0$  °C für mindestens eine Stunde oder zweimal innerhalb von 12 Stunden bei Patienten mit neutrophilen Granulozytenkonzentrationen von weniger als  $0,5 \times 10^9/l$  (SAA und VSAA) oral gemessen werden (6). Bei Auftreten von neutropenischem Fieber oder andersartigen klinischen Infektionsschleusen sollte eine Hospitalisation des Patienten erfolgen. Nach einer initialen körperlichen Untersuchung und Materialgewinnung für mikrobiologische Kulturen wird unverzüglich eine **empirische intravenöse Therapie mit Breitspektrumantibiotika** (z.B. Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam jeweils in Kombination mit einem Aminoglykosid oder Chinolon; s.a. AGIHO<sup>1</sup>-Leitlinien [6]) sowie diagnostische Maßnahmen zur Erregerbestimmung eingeleitet.

Die diagnostische Abklärung von neutropenischen Infektionen beinhaltet neben der Bestimmung allgemeiner Laborparameter (u.a. CRP, Gerinnungsstatus und Laktat) folgende Untersuchungen zum Erregernachweis: aerobe und anaerobe venöse Blutkulturen, Abstriche von infizierten Haut- und Schleimhautoberflächen, Urin- und Stuhlkulturen, Liquorkulturen bei ZNS-Symptomen, serologische und molekulargenetische Analysen auf *Candida sp.*, *Aspergillus sp.* sowie HSV, CMV und VZV. Röntgenuntersuchungen des Thorax und – je nach Befund und Klinik – weiterführende bildgebende Untersuchungen (Röntgen/CT Nasennebenhöhlen, hochauflösendes [HR-]CT Thorax bei Verdacht auf Pilz-pneumonie, Sonographie/CT Abdomen) dienen dem Auffinden von Infektionsherden.

<sup>1</sup> Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (<http://www.dgho-infektionen.de/agiho/>)

Persistiert das neutropenische Fieber unter der antibiotischen Primärbehandlung nach 72–96 Stunden, so sollten eine Wiederholung und evtl. Erweiterung der diagnostischen Initialmaßnahmen (insbesondere HR-CT Thorax zur Erfassung pulmonaler Infiltrate) sowie eine Therapiemodifikation vorgenommen werden. Carbapeneme (z.B. Meropenem) kommen im Rahmen der **Sekundärtherapie** wegen ihrer insgesamt breiteren und einer besseren Wirksamkeit im gramnegativen Keimspektrum zum Einsatz. Bei Verdacht auf eine katheterassoziierte Infektion oder auf ein Vorliegen grampositiver Problemkeime (Koagulase-negative Staphylokokken, MRSA) sollte ein Glykopeptid-Antibiotikum (Teicoplanin oder Vancomycin) verabreicht werden. Da **Pilzkrankungen** bei Patienten mit SAA und VSAA angesichts langer Neutropeniephasen a priori nicht unwahrscheinlich sind und besonders schwerwiegend verlaufen, ist die zusätzliche **empirische Behandlung mit einem Aspergillus-wirksamen Antimykotikum** (z.B. Amphotericin B) nach 4–5 Tagen Fieberpersistenz zu empfehlen (s.a. AGIHO<sup>1</sup>-Leitlinien [6]).

## Anämie

Die Anämie beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten; das Auftreten von Infektionserkrankungen, Blutungen und kardiovaskulären Komplikationen wird begünstigt (2). Je nach Ausprägung der anämischen Symptomatik und der klinischen Gesamtsituation des Patienten sollten Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK) mit dem Ziel durchgeführt werden, die **Hämoglobinkonzentrationen** langfristig in einem Bereich von **7–9 g/dl** zu halten. Entsprechend den Empfehlungen für Thrombozytentransfusionen (s.o.) werden auch bei der Substitution von Erythrozyten ausschließlich leukozytendepletierte und  $\gamma$ -bestrahlte Zellpräparationen verwendet (2).

Wesentliche Probleme bei langfristiger chronischer EK-Transfusionstherapie ergeben sich aus der hohen Eisenzufuhr bei limitierter Eiseneleminationskapazität des menschlichen Organismus. Die **sekundäre Hämosiderose** führt zur Schädigung und Fehlfunktion verschiedener Organe (Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Leberzirrhose). Da eine transfusionsbedingte Hämosiderose überdies wahrscheinlich zu einer Prognoseverschlechterung nach Allo-KMT führt, sollte – unter Beachtung des erhöhten Infektionsrisikos – rechtzeitig (Serumferritinspiegel konstant über 1000 ng/ml oder ab Transfusion von mehr als 30 Erythrozytenkonzentraten) eine Therapie mit Chelatbildnern (z.B. Deferoxamin) begonnen werden (2,7).

**kurzgefasst:** Im Rahmen supportiver Therapiemaßnahmen bei AA erfolgen prophylaktische Transfusionen in klinisch stabilen Situationen mit dem Ziel, die Hämoglobinkonzentration bei 7–9 g/dl und die Thrombozytenzahlen über  $5–10 \times 10^9/l$  zu halten. Die generelle Durchführung einer pharmakologischen Infektionsprophylaxe mittels Antibiotika, Antimykotika oder Virustatika ist in Anbetracht möglicher Resistenzentwicklungen nicht indiziert. Bei neutropenischem Fieber ist auch ohne Erregernachweis die sofortige Einleitung einer empirischen Therapie mit intravenös applizierten Breitspektrumantibiotika unter stationären Bedingungen erforderlich. Bei therapierefraktärem Fieber und/oder Nachweis pulmonaler Infiltrationen ist der frühzeitige Einsatz von Aspergillus-wirksamen Antimykotika nachdrücklich zu empfehlen.

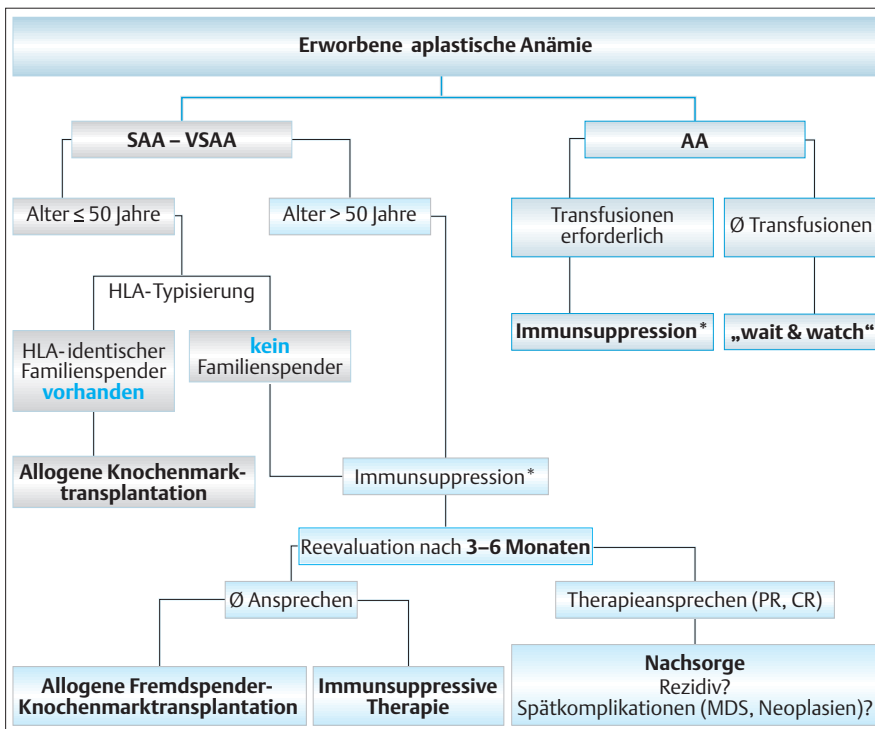


Abb. 1 Flussdiagramm zur kausalen Therapie der erworbenen aplastischen Anämien (modifiziert nach 1, 2, 14). (\* ATG/CsA/Prednisolon).

## Kausale Therapie

Patienten mit einer erworbenen aplastischen Anämie, die Transfusionen benötigen oder bei denen die diagnostischen Kriterien für eine SAA und VSAA erfüllt sind (siehe **Tab. 1**, Beitrag Diagnostik), werden zusätzlich zu den supportiven Maßnahmen kausal behandelt. Gemäß dem in **Abb. 1** gezeigten differentialtherapeutischen Algorithmus (1, 2, 14) werden in diesem Zusammenhang immunsuppressive Therapieverfahren und allogene Knochenmarktransplantationen angewandt. Bei Patienten mit Aplastischen Anämien, die im Rahmen von viralen Infektionserkrankungen (z.B. HIV oder HBV) auftreten, sollte zunächst eine antivirale Therapie durchgeführt werden. Zur weiteren Optimierung der kausalen Therapieverfahren ist grundsätzlich eine Behandlung im Rahmen von **kontrollierten Studien** (Leitung: H. Schrezenmeier, Universitätsklinikum Ulm) wünschenswert.

### Allogene Knochenmarktransplantation

Die allogene Knochenmarktransplantation (KMT) ist die Therapie der Wahl für alle Patienten mit einer SAA oder VSAA, die jünger als 50 Jahre sind und über einen HLA-identischen Familien- bzw. Geschwisterspender verfügen (1, 2, 11, 15). Durch eine erfolgreiche Geschwister-KMT kommt es zur dauerhaften Rekonstitution der normalen hämatopoetischen Knochenmarkfunktion. Bei Patienten, die nicht innerhalb eines Studienprotokolls behandelt werden, empfiehlt eine internationale Expertengruppe den Einsatz von Cyclophosphamid, ALG und Methylprednisolon im Rahmen der Konditionierung; zur Immunsuppression nach allogener KMT werden Methotrexat- und Ciclosporin-Gaben empfohlen (11). Die langfristigen Überlebensraten nach allogener KMT mit einem HLA-identischen Geschwisterspender liegen bei 70–80%, wobei das Alter des Patienten zum Transplantationszeitpunkt einen wesentlichen prognostischen Faktor darstellt (1, 15). Ungeachtet wesentlicher Fortschritte seit der ersten allogenen KMT mit Geschwisterspendern

bei SAA im Jahr 1970 zeichnet sich das Verfahren weiterhin durch eine hohe therapieassoziierte Morbidität und Mortalität aus. Im Vordergrund stehen hierbei neben Infektionskomplikationen die Transplantatabstoßungen (10–12% der Patienten) sowie die akute Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD; Grad III/IV bei 6–9%) und die chronische GvHD (insgesamt bei ca. 20% der Patienten – schwerwiegend bei 5%) (1).

Die Mehrzahl der SAA-Patienten verfügt nicht über einen HLA-identischen Familienspender. Eine KMT von einem unverwandten HLA-identischen Knochenmarkspender (MUD) oder nicht-HLA-identischen Familienspender kommt für diese Patienten grundsätzlich in Betracht der deutlich höheren Komplikationsraten mit einer langfristigen Überlebensrate von lediglich 30–50% (1, 8, 15; H. Schrezenmeier, A. Bacigalupo und B. Camitta, persönliche Mitteilung) wird sie in aller Regel nur in Ausnahmesituationen – z.B. Patienten mit einer VSAA, die jünger als 20 Jahre sind und nicht auf eine IST ansprechen – durchgeführt (2). Wichtige Voraussetzungen sind die Identifikation eines HLA-identischen Fremdspenders mittels hochauflösender molekulargenetischer HLA-Typisierungsverfahren sowie eine intensivste Konditionierung und Immunsuppression zur Reduktion der Transplantatabstoßungen bzw. GvHD-Prophylaxe (2, 11).

### Immunsuppressive Therapie

Für Patienten mit einer erworbenen SAA oder VSAA, für die eine allogene KMT nicht in Betracht kommt, und für diejenigen Patienten mit einer (leichtgradigen) AA, die neutropeniebedingte Infektionserkrankungen erleiden oder transfusionsbedürftig sind, stellt die kombinierte immunsuppressive Behandlung mit ATG bzw. ALG, Methylprednisolon und Ciclosporin die derzeitige Standardprimärtherapie dar (2–4, 11). Bei ALG und ATG handelt es sich um biologische Antikörperprodukte, die durch Immunisierung von Tieren (Kaninchen und Pferden) mit Lympho-

zyten aus dem Ductus thoracicus (ALG) oder mit Thymuslymphozyten (ATG) hergestellt werden. Belege für signifikante Effektivitätsunterschiede der verschiedenen handelsüblichen Präparate existieren nicht. Analog dem Protokoll der „German aplastic Anemia Study Group“ wird Pferde-ATG (Lymphoglobulin IMTIX SangStat) in einer Dosierung von 0,75 ml/kg Körpergewicht an 5 aufeinanderfolgenden Tagen über einen zentralvenösen Katheter (Venenschädigung bei peripherenvenöser Applikation) verabreicht. Zur Prophylaxe von allergischen Reaktionen und Unterdrückung der ATG-bedingten Serumkrankheit wird Methylprednisolon (1 mg/kg) für insgesamt 4 Wochen gegeben. Die Behandlung mit Ciclosporin (zunächst 5 mg/kg pro Tag aufgeteilt in 2 Gaben; danach spiegeladaptiert) beginnt begleitend zur ATG-Behandlung und wird für mindestens 6 Monate bzw. bis 4 Wochen nach maximalem Therapieansprechen fortgeführt.

Annähernd 60–80% der Patienten sprechen auf die kombinierte Erstbehandlung mit ATG/CsA/Corticosteroid an, wobei sowohl komplette Remission (CR) mit Normalisierung der peripheren Blutbildparameter als auch partielle Remissionen (PR) mit Anstieg der Neutrophilenzahlen über  $0,5 \times 10^9/l$ , Sistieren des Transfusionsbedarfs bzw. Anstieg der Hämoglobinkonzentration über 8 g/dl und Zunahme der Thrombozytenzahlen auf über  $20 \times 10^9/l$  beobachtet werden (1–4, 9). Therapierefraktäre Patienten ohne Nachweis eines Effektes 3–6 Monate nach der ersten immunsuppressiven Standardtherapie sprechen mit einer Wahrscheinlichkeit von ungefähr 40% auf einen zweiten Kurs ATG/CsA/Corticosteroid an (2, 11). Alternativ sollte eine Behandlung mit neueren Immunsuppressiva im Rahmen von aktuellen Therapiestudien erwogen werden. Auch für die 30–40% der Patienten, die nach initialem Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie ein Rezidiv erleiden, kommt eine erneute Immunsuppression mit der Standardkombination oder mit alternativen Substanzen in Betracht (2, 11).

Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Immunsuppression liegen bei 70–80% und entsprechen – ohne nähere Berücksichtigung des Patientenalters und des initialen Neutropenigrades – den Überlebensraten nach Geschwister-KMT (1, 3). Im Vergleich zu allogenen transplantierten Patienten sind viele der immunsuppressiv behandelten Patienten jedoch nicht dauerhaft geheilt und erleiden Rezidive oder erkranken an Spätneoplasien. Neuen Daten zufolge beträgt die Überlebensrate 7–12 Jahre nach Standardimmunsuppression daher lediglich 50–60% (3, 9).

Zur Optimierung der Therapie sind zusätzliche Androgengaben, gleichzeitige Behandlungen mit verschiedenen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (Interleukin 3, Stem Cell Factor, G-CSF, GM-CSF) sowie eine begleitende Splenektomie bezüglich ihrer Effektivität untersucht worden. Ein signifikanter Einfluss dieser Therapiemaßnahmen auf die langfristigen Überlebensraten nach der Standardbehandlung mit ATG/CsA/Corticosteroid konnte bisher allerdings nicht eindeutig belegt werden und ist weiterhin Gegenstand von Studien (2, 15).

**kurzgefasst:** Die allogene Knochenmarktransplantation von einem HLA-identischen Geschwisterspender ist die effektivste kausale Behandlung der schweren aplastischen Anämien und stellt bei jungen Patienten die Therapie der Wahl dar. Patienten mit erworbener SAA und VSAA, die nicht transplantiert werden können, sowie transfusionsbedürftige AA-Patienten sollten immunsuppressiv behandelt werden. Als Standard außerhalb von derzeitigen Studienprotokollen ist hierbei eine Kombinationstherapie aus ALG bzw. ATG, CsA und Methylprednisolon anzusehen.

## Prognose

Obwohl sich die Prognose der erworbenen aplastischen Anämien seit der Einführung effektiver Kausaltherapien wesentlich verbessert hat, handelt es sich weiterhin um schwerwiegende Erkrankungen, an denen 10–20% aller Patienten innerhalb von 6–12 Monaten sterben. Neben den erkrankungsbedingten Komplikationen (Blutungen und neutropeniebedingte Infektionen) sowie den therapieassoziierten Frühkomplikationen (Transplantatabstoßung und GvHD nach Allo-KMT) ist die Kenntnis und Berücksichtigung der Spätkomplikationen und Folgeerkrankungen wichtig für die Patientenbetreuung. Im Vordergrund stehen in diesem Zusammenhang klonale und maligne Erkrankungen (PNH, MDS, akute myeloische Leukämien sowie solide Tumoren), die bevorzugt nach Immunsuppression auftreten und bei insgesamt bis zu 25% der Patienten im Lauf von 10 Jahren beobachtet werden (2, 3, 12).

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

## Literatur

- Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Socié G, Tichelli A, Hows J, Schrezenmeier H. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. *Semin Hematol* 2000; 37: 69–80
- Ball SE. The modern management of severe aplastic anemia. *British Journal of Hematology* 2000; 110: 41–53
- Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101: 1236–1242
- Frickhofen N, Rosenfeld SJ. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol* 2000; 37: 56–68
- Kern WV, Beyer J, Böhme A, Einsele H, Maschmeyer G, Schmidt CA, Szenlenyi H. Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten – Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 1582–1588
- Link H, Blumenstengel K, Böhme A, Cornely O, Kellner WV, Schiel X, Auner HW. Antimikrobielle Therapie von ungeklärtem Fieber bei Neutropenie. *AGIHO* 2001: <http://www.dgho-infektionen.de/agiho/>
- Ljungman P. Supportive treatment of patients with severe aplastic anemia. Cambridge University Press, In Schrezenmeier H, Bacigalupo A, eds. *aplastic anemia – Pathophysiology and Treatment*. 2000: 138–153
- Margolis DA, Casper JT. Alternative-donor hematopoietic stem-cell transplantation for severe aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 43–55
- 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* 2003; 289: 1130–1135
- Sagmeister M, Öec L, Gmür J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 1999; 93: 3124–3126
- Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Aglietta M, Camitta B, Frickhofen N, Gratwohl A, Heimpel H, Socié G, Storb R, Tichelli A, Young N. Guidelines for treating aplastic anemia. Consensus document of a group of international experts. Cambridge University Press, In Schrezenmeier H, Bacigalupo A, eds. *Aplastic Anemia – Pathophysiology and Treatment*. 2000: 308–315
- Socié G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A. Late clonal disease of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 91–101
- Wandt H, Ehninger G, Gallmeier WM. New Strategies for prophylactic transfusion in patients with hematologic diseases. *The Oncologist* 2001; 6: 446–450
- Young NS. aplastic anemia. Churchill Livingstone, In Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, eds. *Hematology – Basic Principles and Practice*. 2000: 297–331
- Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 534–546