

UTREDNING OCH BEHANDLING AV APLASTISK ANEMI HOS VUXNA

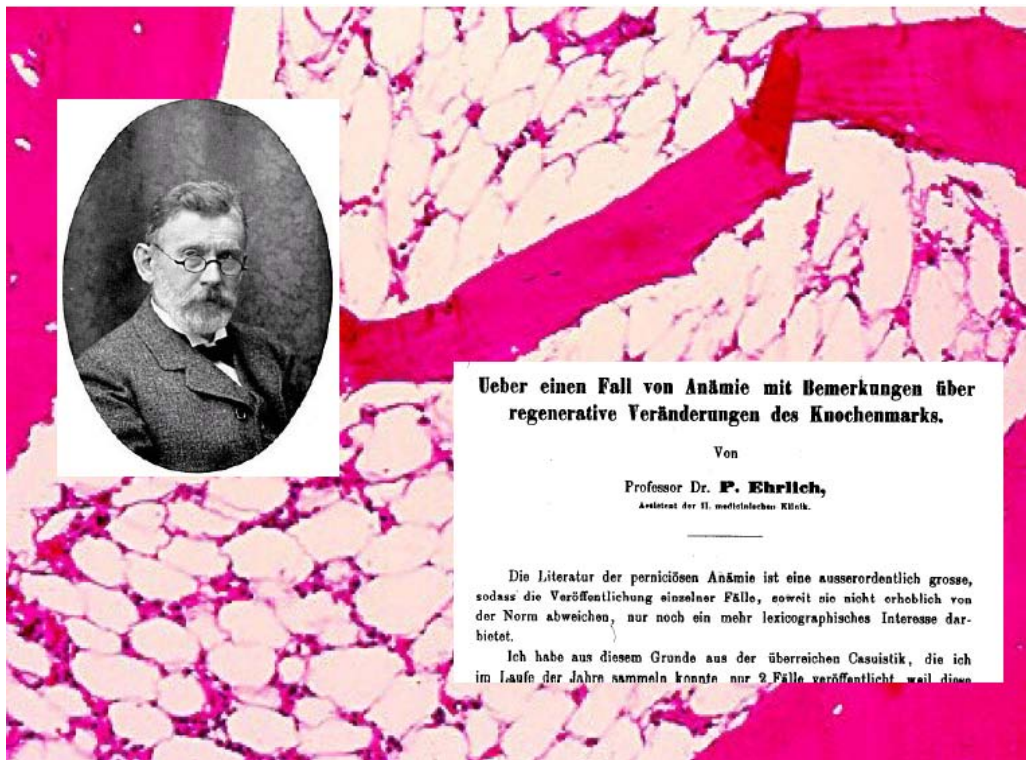
Per Ljungman
Mats Brune, Stig Lenhoff
för

Swedish Group for Blood and Marrow Transplantation (SBMTG)

Godkända vid SBMTG möte 110908

Gäller från 2011-10-01
Uppdateras senast 2112-06-30

www.sfhem.se/Filarkiv/



Innehållsförteckning

Introduktion	3
Bakgrund	3
Diagnostik och utredning	4
Utredning.....	4
Basal diagnostik	4
Kongenitala sjukdomar	5
PNH.....	5
Övrig differentialdiagnostik	5
Svårighetsgrad och prediktiva markörer	5
Prediktiva markörer.....	6
Behandling	6
Samråd.....	6
EBMT registrering/rapportering	6
Understödjande behandling.....	6
Transfusioner.....	6
Infektionsprofylax	6
Infektionsbehandling.....	6
Hematopoietiska tillväxtfaktorer.....	7
Kelerande behandling.....	7
Remissionssyftande behandling	7
Fig 2. Behandlingsalgoritm vid vSAA och SAA	7
Allo-BMT från syskondonator	8
Allo-BMT från obesläktad registerdonator	8
Senkomplikationer efter BMT	8
Immunosuppressiv behandling.....	9
Återfall och senkomplikationer efter IST.....	9
Androgener.....	9
Utvärdering.....	9
Jävsförhållanden.....	9
Referenser.....	10
Appendix	13
Immunosuppressiv behandling.....	13
Konditioneringsregimer BMT.....	13
Patienter >40 år med syskondonator	13
Patienter med obesläktad donator.....	14

Introduktion

Aplastisk anemi är ett sällsynt tillstånd och varje hematolog och sjukhus utreder och behandlar därför endast ett begränsat antal patienter. Prognosen har förbättrats men behandlingarna är resurskrävande och potentiellt riskfyllda och det är därför viktigt att erfarenheterna samlas och att patienter i Sverige behandlas på ett likartat sätt. Svenska gruppen för stamcellstransplantation (SBMTG) åtog sig därför att ta fram ett behandlingsprogram. Syften med de föreliggande riktlinjerna är att möjliggöra ett standardiserat omhändertagande inom landet och att även ge möjlighet till utvecklingsprojekt.

Bakgrund

Aplastisk anemi är beteckningen på tillstånd med pancytopeni i perifert blod och låg cellhalt i benmärgen som kan ha olika genes men som samtliga karakteriseras av ett lågt antal hematopoetiska stamceller. Aplastisk anemi kan delas in i tre undergrupper: kongenital, sekundär (t.ex. till radioterapi eller kemoterapi, dosberoende effekt) och idiopatisk/förvärvad. Den idiopatiska gruppen, alltså utan känd utlösande faktor, är den vanligaste och utgör 70-80% av fallen. Ytterligare 15-20% av patienterna har en aplastisk anemi som klassificeras som kongenital/ärfdig, medan resterande har en starkt misstänkt utlösande faktor såsom läkemedel eller annan yttre faktor.

Ett antal olika genetiska defekter har identifierats vid den kongenitala formen. Den vanligaste varianten är Fanconianemi som förutom aplastisk anemi ofta går med medfödda missbildningar. Pancytopenin vid Fanconianemi utvecklas vanligen i barndomen, men kan debutera senare i livet utan fysiska stigmata och är således en viktig differentialdiagnos vid utredning av pancytopeni hos unga vuxna.

Idiopatisk/förvärvad aplastisk anemi är en sällsynt sjukdom med en incidens i Skandinavien av cirka två fall per miljon invånare och år (1), men är väsentligt vanligare i andra delar av världen t.ex. i Sydostasien och Mexiko. Åldersfördelningen är bifasisk med toppar mellan 10-25 år och i åldrar över 60 år.

Ett antal olika yttre faktorer har associerats med utvecklingen av aplastisk anemi. De viktigaste av dessa är läkemedel, andra kemiska substanser, radioaktiv strålning och virusinfektioner. Många läkemedel har genom åren ansetts kunna utlösa aplastisk anemi. Cytostatika ger dosberoende pancytopeni och i tillräckligt höga doser en irreversibel aplastisk anemi. För övriga läkemedel är det mycket svårt att bevisa ett samband och därför vilar många av dessa samband på svag vetenskaplig grund. Kemiska substanser kan utlösa aplastisk anemi, den mest kända är bensen. Andra substanser i färger, lim och insektsbekämpningsmedel har också angetts kunna utlösa aplastisk anemi men det vetenskapliga stödet för detta är svagt.

Många olika virusinfektioner kan ge benmärgshämning men ger inte fullt utvecklade aplastisk anemi enligt definitionen. De flesta ger kortvariga episoder av pancytopeni. Undantaget är det syndrom som innebär en kombination av svår hepatit (non A/B/C/D/E) och aplastisk anemi (2, 3). Hepatiten har kliniska karakteristika som en virushepatit men inget utlösande virus har identifierats.

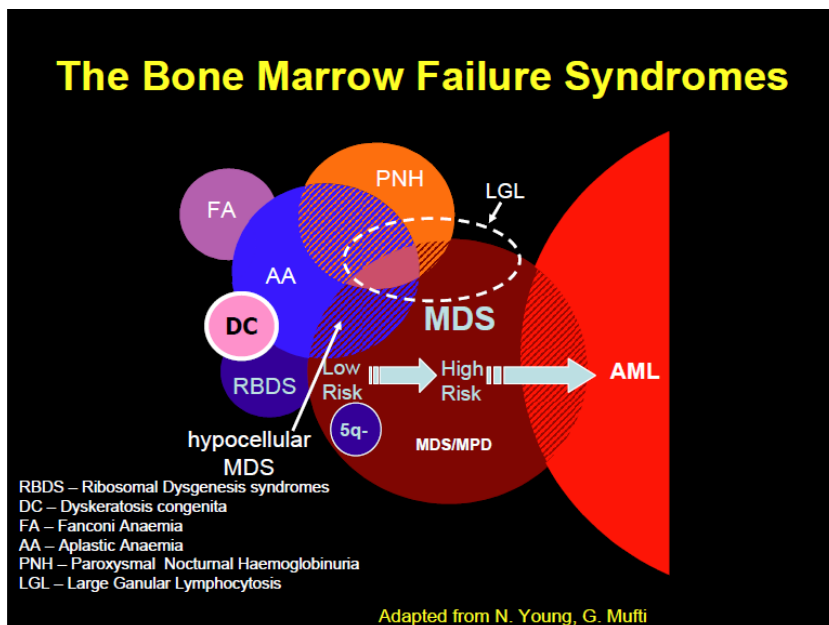
De bakomliggande patofysiologiska mekanismerna för aplastisk anemi är bara delvis kända även om kunskapen ökat de senaste åren (4). Såväl ett för lågt antal hematopoetiska stamceller som dysfunktion av dessa verkar kunna bidra till utvecklingen. Idiopatisk aplastisk anemi är primärt en autoimmun sjukdom med oligoklonal expansion av cytotoxiska T-celler inriktade mot hematopoietiska stamceller. Dessa T-celler utsöndrar gamma-interferon, TNF-

alfa och har Th1 karakteristika. Därutöver är antalet regulatoriska T-celler (T-regs) sänkt och antalet IL-17 producerande celler ökat hos patienter med svår aplastisk anemi (5). En del patienter med svår aplastisk anemi har korta telomerer (6), och längden på telomererna har visats ha prognostisk betydelse för patienter med aplastisk anemi (7). Mutationer i TERT eller TERC generna som ingår i telomerasgenkomplexet kan påvisas hos knappt 10% av patienterna. .

En andel av patienter med aplastisk anemi utvecklar MDS. Olika mekanismer har föreslagits ligga bakom denna utveckling såsom mutationer i telomerkomplexet, upprepad immunosuppressiv behandling samt användning av G-CSF (6-9).

Diagnostik och utredning

Diagnosen aplastisk anemi kan vara svår att ställa och upprepade benmärgundersökningar krävs. För att uppfylla definitionen krävs pancytopeni, samt en benmärg med låg cellularitet (<30%). Definitionen är baserad på fynd hos barn och unga vuxna. För äldre patienter kan 30% gränsen vara svår att applicera eftersom cellhalten sjunker med åldern. Även andra hematologiska sjukdomar som paroxysmal nocturn hemoglobinuri (PNH) och hypoplastiskt myelodysplastiskt syndrom (MDS) ger liknande klinisk bild och är viktiga differentialdiagnoser. Figur 1 visar en schematisk illustration av relationerna mellan olika orsaker till benmärgssvikt.



Utredning

Basal diagnostik

- Benmärgsbiopsi från två lokaler, behöver ofta upprepas.
- Hb, vita, trombocyter, B-diff, retikulocyter, B12, folsyra, S-Fe, ferritin, leverstatus
- Virusserologier (HIV, hepatit B och C, CMV, EBV, ev. parvovirus B19)
- HLA-typning av patient och potentiell syskonator bör göras redan vid diagnos på alla patienter som kan tänkas bli aktuella för BMT. Rikligt material från patienten kan behöva skickas vid grav cytopeni. Alternativt görs HLA-typning från munslemhinna. Vid vSAA samt vid SAA med dokumenterad infektionstendens eller vid eljest hotfull klinisk bild kan HLA-typning och URD-sökning startas redan i samband med första IST-behandlingen.

- HLA-typning kan även övervägas som led i utredningen. HLA-DRB1*15 (DRB1*15:01 och 15:02) ökar risken för att utveckla AA. DRB1*1501 har ofta en liten PNH klon och svarar bra på immunsuppressiv behandling.
- Flödescytometri (PNH-klon?) – erythrocyter och leukocyter.

Kongenitala sjukdomar

Utredningsbehov uppstår främst hos barn men möjligheten av framför allt Fanconianemi och telomersjukdomar kan behöva undersökas även hos unga vuxna.

- Fanconianemi: Kromosomfragilitetstest
- Telomersjukdomar: I Sverige finns idag inte uppsatt rutindiagnostik för telomersjukdomar t.ex. för att diagnostisera Dyskeratosis congenita. Telomerlängdsbestämning och mutationsanalys för TERC/TERT rekommenderas hos unga vuxna (⊕⊕⊕). Dessa kan bestämmas i Umeå (prof Göran Roos).
- Amegakaryocytic trombocytopeni: cMPL kan användas för diagnostik
- Schwachman-Diamonds sjukdom: Genanalys.

PNH

Det finns ett nära samband mellan AA och PNH. Patienter med PNH kan senare i förloppet utveckla AA och ca 50% av patienter med AA har en liten PNH klon. FACS ingår därför i utredning för att leta efter PNH klon.

Övrig differentialdiagnostik

- Pure erythroaplasia eller pure white cell aplasia
- T-LGL-leukemia with pancytopenia
- Hypoplastisk MDS

Differentialdiagnostiken mot hypoplastisk MDS är svår (se även MDS guidelines). Möjliga skillnader mellan sjukdomarna visas i nedanstående tabell:

	AA	MDS
Splenomegali	Nej	Möjligt
Cytopeni	Ja	Ja
Dysplasi		
erythropoes	Möjligt	Möjligt
granulocytopeni	Nej	Möjligt
trombocytopeni	Nej	Möjligt
Blastökning	Nej	Möjligt
Fibros	Nej	Möjligt
Cytogenetik	Oftast normal	-7/del(7q)

Svårighetsgrad och prediktiva markörer

Prognosen vid aplastisk anemi är beroende av svårighetsgraden. Följande definitioner används:

Svår AA (severe; SAA): Två av följande tre kriterier skall vara uppfyllda: Retikulocyter <60 (maskinell räkning) + ANC <0,5 + Trombocyter <20

Mycket svår AA (very severe AA; vSAA): Samma som ovanstående men ANC < 0,2

Moderat (non severe AA; nSAA): Aplastisk anemi där kriterierna för SAA inte är uppfyllda

Prediktiva markörer

Förutom graden av neutropeni har några andra prediktiva markörer beskrivits. Kombinationen antal retikuloocyter (Absolute reticulocyte count; ARC <25) och lågt totalantal av lymfocyter (Absolute lymphocyte count; ALC <1) vid diagnos har visats innebära lägre respons och överlevnad efter IST (10). I en senare studie från samma grupp korrelerades telomerlängden hos perifera leukocyter till prognosen. Korta telomerer var associerade med ökad risk för mortalitet, återfall och klonal evolution. Kombinationen telomerlängd och ARC gav ännu bättre prediktion; långa telomerer och $ARC \geq 25$ hade utmärkt prognos efter IST, medan korta telomerer och $ARC < 25$ hade mycket dålig prognos (7).

Behandling

Samråd

Varje patient där remissionssyftande behandling (intensiv immunsuppression (IST) eller benmärgstransplantation (BMT)) planeras ska bli föremål för snart samråd med BMT-center.

EBMT registrering/rapportering

Patienter såväl de som genomgår allogen transplantation som de som får IST bör rapporteras till EBMTs register (www.EBMT.org). Det kräver patientens medgivande till dataregistrering. BMT-center kan hjälpa till med registrering hos EBMT.

Understödjande behandling

Transfusioner

Transfusioner av erythrocyter och trombocyter är en viktig del i handläggningen av patienter med aplastisk anemi. Transfusionsgränser anpassas individuellt som vid andra hematologiska sjukdomar. Alla blodprodukter bör leukocytfiltreras för att minska risken för alloimmunisering samt för att minska risken för infektion med CMV hos seronegativa patienter. Strålade blodprodukter rekommenderas till alla patienter under och 6 månader efter immunsuppressiv behandling på grund av risken för transfusionsrelaterad GVHD (11). Granulocyttransfusioner kan övervägas vid svårbehandlade infektioner.

Infektionsprofylax

Patienternas infektionsrisk beror i första hand på granulocytantal och i andra hand på givna behandling. Grundläggande hygienrutiner skall följas vid kontakt med sjukvården. Rutinmässig antibiotikaprofylax rekommenderas ej, men gramnegativ profylax kan övervägas hos patienter med $ANC < 0,2$. Profylax mot svamp (aspergillustäckning), PCP och HSV kan övervägas till patienter med vSAA samt rekommenderas efter ATG behandling.

Infektionsbehandling

SAA patienter med feber måste akut utredas och intravenös antibiotikabehandling sättas in på motsvarande sätt som hos patienter med hematologiska maligniteter. Patienter med vSAA och långvarig svår neutropeni har särskilt hög risk för invasiva svampinfektioner i första hand med mögelsvamp^{af} och utredning med datortomografi av lungor och tidig insättning av svampbehandling är indicerad.

Hematopoietiska tillväxtfaktorer

Rutinmässig användning av hematopoetiska tillväxtfaktorer rekommenderas ej. Det är kontroversiellt om G-CSF vid infektioner minskar risken för mortalitet men behandling under en månad kan övervägas framförallt hos patienter med vSAA (⊕⊕⊕) (12).

Kelerande behandling

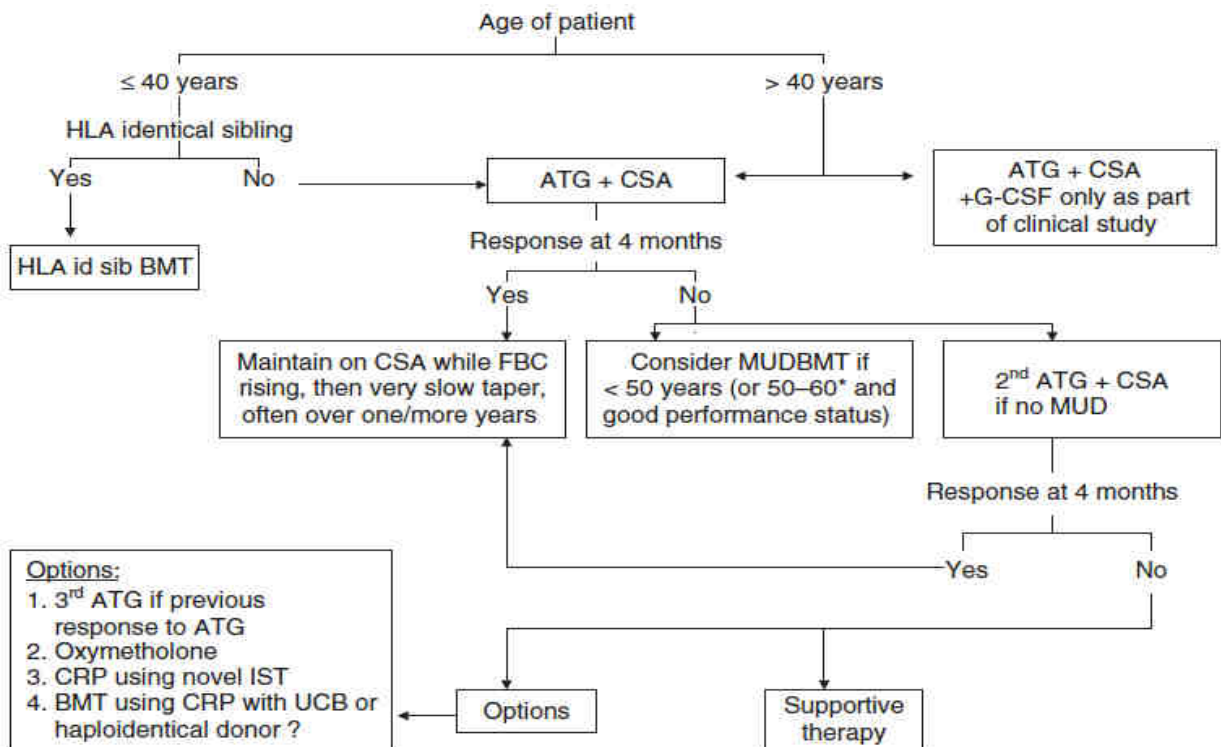
Höga järnnivåer har associerats med såväl ökad transplantationsrelaterad mortalitet som försämrad märgfunktion. Det är därför viktigt att undvika järnupplagring kan tidig kelerande behandling övervägas (⊕⊕). Biverkningar av tillgängliga läkemedel måste vägas in.

Remissionssyftande behandling

Valet av primärbehandling beror främst på ålder och svårighetsgrad av sjukdomen. Två huvudvarianter finns – IST och BMT. EBMT har analyserat resultaten av respektive behandling i förhållande till ålder och granulocytantal och dessa resultat kan användas för att ge en grov uppskattning om vilken behandling som bör väljas i första hand. En schematisk uppställning har nyligen publicerats, se figur 2 (13). Allogen benmärgstransplantation med HLA-identisk syskonkonator är att föredra hos patienter med vSAA och SAA patienter under ca 40 år. IST föredras om syskonkonator saknas eftersom den transplantationsrelaterade mortaliteten stiger med ålder (14). Eventuella komorbiditeter, patientens egna preferenser, sjukdomens svårighetsgrad, infektionstendens och prediktiva markörer bör vägas in. Åldersgränsen är arbiträr och även transplantationsrelaterade risker måste vägas in.

Till patienter över ca 40 år ges normalt kombinerad IST (ATG+cyklosporin) som förstahandsbehandling (⊕⊕⊕). Patienter utan komorbiditeter med enäggstvilling kan transplanteras direkt även i högre åldrar.

Fig 2. Behandlingsalgoritm vid vSAA och SAA



Från Marsh et al 2009 (13)

Allo-BMT från syskondonator

Indikation för allogen stamcelltransplantation med HLA-identisk syskondonator diskuteras ovan. Om flera tillgängliga donatorer finns bör kvinnlig donator till manlig patient undvikas och likaså är en CMV serostatus match att föredra (⊕⊕). Registerdata visar tydligt att benmärg är att föredra som stamcellskälla framför perifera stamceller såväl med syskon som obesläktad donator (⊕⊕⊕) (15).

Rekommenderad konditionering till yngre patienter är cyklofosamid 50 mg/kg x 4 + ATG (⊕⊕⊕). Profylax mot akut GVHD ges med cyklosporin och metotrexat (appendix).

För äldre patienter rekommenderas fludarabin 30 mg/m² x 4 kombinerat med cyklofosamid 30 mg/kg x 4 + ATG som tycks ge bra resultat hos patienter >40 år (appendix). Dessa patienter har då oftast tidigare fått immunosuppressiv behandling.

Allo-BMT från obesläktad registerdonator

Resultaten av transplantation med obesläktade registergivare (URD) har förbättrats kraftigt under senare år sannolikt beroende på bättre supportive care, andra konditioneringsregimer och bättre HLA-matchning genom typning på allelnivå (16-18). Trots detta får transplantation med alternativ donator normalt ses som andra linjens behandling hos vuxna patienter med SAA. Även vid obesläktad givar transplantation är benmärg att föredra som stamcellskälla (19).

En viktig fråga är när URD transplantation skall komma i en behandlingsalgoritm. Traditionellt har en omgång IST givits och om den misslyckats, dvs ej uppnådd PR efter 4 månader, har sökning inletts samtidigt som ytterligare en ATG behandling givits. Här kan man tolka de förbättrade resultaten vid URD så att för vuxna (< 50 år) med vSAA och sAA med granulocytopeni (<0,5) eller stort transfusionsbehov kan URD transplantation bli aktuell om man hittat en 8/8 match eller bättre (A, B, C, DR, typat på allelnivå) redan efter en ATG behandling (⊕⊕⊕) (13). För äldre patienter andra än de med vSAA är vanligtvis URD-BMT aktuell först efter två omgångar immunosuppression (fig 2).

Erfarenheterna med cord blood respektive haploidentiska donatorer är mycket begränsade och transplantation bör genomföras endast inom ramen för kliniska studier (⊕⊕) (20, 21) .

Olika konditioneringsregimer har använts vid URD BMT och det finns begränsade data som säger att någon av dessa är att föredra. EBMT rekommenderar konditionering hos vuxna med fludarabin, cyclofosamid, och ATG samt TBI 2 Gy (⊕⊕). GVHD profylax ges med cyklosporin och metotrexat (appendix). Alternativa protokoll inkluderar TLI i.st.f. TBI (22, 23) eller alemtuzumab för patienter som ej tolererar ATG (⊕⊕) (24). Cyklosporin ges ofta under relativt lång tid (6-12 mån) efter BMT eftersom dessa patienter ej är betjänta av GVHD (⊕⊕).

Senkomplikationer efter BMT

Senkomplikationer är huvudsakligen relaterade till kronisk GVHD och dålig immunrekonstitution men även sekundära tumörer förekommer framför allt hos de patienter som fått TBI. Allvarig kronisk GVHD kan påtagligt påverka livskvaliteten.

Immunosuppressiv behandling.

I normalfallet ges patienter < 40 år utan syskonator samt patienter > 40 år kombinerad IST med antithymocytglobulin (ATG), cyklosporin (CsA) och kortison (25). Ett problem är att ett i Sverige tidigare existerande antilymfocytglobulin (Lymphoglobulin[®]) framställt från häst ej längre finns tillgängligt. En nyligen publicerad randomiserad studie visar att kanin-ATG (r-ATG; Thymoglobulin[®]) har sämre effektivitet än häst-ATG (ATGAM[®]), och var associerat med en ökad risk för sena infektionskomplikationer (26) vilket även stöds av en retrospektiv studie (27), samt okontrollerade erfarenheter från andra länder. Häst ATG är därför förstahandsalternativet (⊕⊕⊕⊕). Det enda på marknaden tillgängliga häst ATG (ATGAM[®]; Pfizer) är dock ibland svårt att få tag i med lång leveranstid.

Kombinationsbehandling ATG+CSA är också förstahandsvalet för patienter med nSAA då svarsfrekvensen är högre än vid CsA given som singeldrog (⊕⊕⊕⊕) (28). För äldre patienter med co-morbiditet, framför allt om de har nSAA, kan cyklosporin som singeldrog övervägas (⊕⊕) (29).

Komplett respons definieras som TPK > 150, Hb > 120 och ANC > 1,5 och partiell respons definieras som TPK > 20 och Hb > 80 utan transfusion samt ANC > 0,5 som bibehålls minst en månad. Vid utebliven respons inom 4 månader efter första IST skall möjligheten till allo-BMT undersökas (se ovan). För patienter där allo-BMT ej är aktuell övervägs upprepad IST. För framförallt äldre patienter med måttligt transfusionsbehov och ej vSAA kan man också expertera utan ytterligare behandling då respons på IST kan vara fördröjt (⊕⊕). Svarsfrekvens vid upprepad IST har rapporterats vara 30% (13, 30). Häst ATG föreslås om en andra IST planeras. Experimentell alternativ IST med alemtuzumab (MabCampath[®]) kan övervägas (⊕⊕) (31). Detta är ett EBMT protokoll och patienter bör registreras med SAA WP.

Återfall och senkomplikationer efter IST

Relaps efter IST förekommer i 15-20%. En ny IST kan då ges och chansen till respons är sannolikt bättre än vid primärt refraktär aplastisk anemi. Andra senkomplikationer är klonal evolution, ofta med MDS- eller PNH-utveckling.

Androgener

Det är visat att behandling med androgener kan resultera i respons hos patienter med aplastisk anemi (32). Problemet är biverkningar och androgener används därför sällan i dag. Intressant är att androgener kan öka telomerasaktiviteten i CD34+ celler vilket kan förklara effekten (33). Androgener kan övervägas hos patienter som inte svarar på immunosuppressiv behandling och inte är kandidater för transplantation (⊕⊕) (13).

Utvärdering

Målet är att utvärdera riktlinjerna. För att detta skall vara möjligt är registrering av patienter med aplastisk anemi nödvändig. Utvärdering planeras inom ramen för ett planerat doktorandprojekt.

Jävsförhållanden

Per Ljungman: Advisory board: Vical, GSK. Föreläsning: Roche, Alexion.
 Mats Brune: Advisory board: Genzyme, EpiCept, MEDA. Föreläsning: MSD
 Stig Lenhoff: Advisory board: Cellgene, Janssen-Cilag. Föreläsning: BMS

Referenser

1. Kelly JP, Jurgelon JM, Issaragrisil S, Keisu M, Kaufman DW. An epidemiological study of aplastic anaemia: relationship of drug exposures to clinical features and outcome. *Eur J Haematol Suppl.* 1996;60:47-52.
2. Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, Montante B, Marsh J, Tichelli A, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. *British journal of haematology.* 2010;149(6):890-5.
3. Brown K, Tisdale J, Barret A, Dunbar C, Young N. Hepatitis-associated aplastic anemia. *The New England journal of medicine.* 1997;336:1059-.
4. Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(1 Suppl):S119-25.
5. de Latour RP, Visconte V, Takaku T, Wu C, Erie AJ, Sarcon AK, et al. Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia. *Blood.* 2010;116(20):4175-84.
6. Ball SE, Gibson FM, Rizzo S, Tooze JA, Marsh JC, Gordon-Smith EC. Progressive telomere shortening in aplastic anemia. *Blood.* 1998;91(10):3582-92.
7. Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, Wu CO, Calado RT, Young NS. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia. *Jama.* 2010;304(12):1358-64.
8. Marsh JC. Hematopoietic growth factors in the pathogenesis and for the treatment of aplastic anemia. *Semin Hematol.* 2000;37(1):81-90.
9. Socie G, Mary JY, Schrezenmeier H, Marsh J, Bacigalupo A, Locasciulli A, et al. Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood.* 2007;109(7):2794-6.
10. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. *British journal of haematology.* 2009;144(2):206-16.
11. Marsh J, Socie G, Tichelli A, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Risitano AM, et al. Should irradiated blood products be given routinely to all patients with aplastic anaemia undergoing immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin (ATG)? A survey from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *British journal of haematology.* 2010;150(3):377-9.
12. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, Marsh J, Bacigalupo A, Duhrsen U, et al. A randomized controlled study in newly-diagnosed severe aplastic anemia patients receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the EBMT. *Blood.* 2011.
13. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *British journal of haematology.* 2009;147(1):43-70.
14. Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, Carreras J, Aljurf M, Gale RP, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. *Haematologica.* 2010;95(12):2119-25.
15. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, 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*. 2007;110(4):1397-400.
16. Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P, Aljurf M, Marsh J, Socie G, 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*. 2009;94(9):1312-5.
 17. Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, et al. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood*. 2011.
 18. Bacigalupo A, Socie G, Lanino E, Prete A, Locatelli F, Locasciulli A, 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*. 2010;95(6):976-82.
 19. Eapen M, Le Rademacher J, Antin JH, Champlin RE, Carreras J, Fay J, et al. Effect of stem cell source on outcomes after adult unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 2011.
 20. Jaing TH, Huang IA, Chen SH, Yang CP, Liang DC, Hung IJ. Cord blood transplantation in children with relapsed or refractory severe aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(1):18-21.
 21. Eapen M, Horowitz MM. Alternative donor transplantation for aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:43-6.
 22. Pillai A, Hartford C, Wang C, Pei D, Yang J, Srinivasan A, et al. Favorable preliminary results using TLI/ATG-based immunomodulatory conditioning for matched unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric severe aplastic anemia. *Pediatric transplantation*. 2011.
 23. Shank B, Brochstein JA, Castro-Malaspina H, Yahalom J, Bonfiglio P, O'Reilly RJ. Immunosuppression prior to marrow transplantation for sensitized aplastic anemia patients: comparison of TLI with TBI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14(6):1133-41.
 24. Marsh JC, Gupta V, Lim Z, Ho AY, Ireland R, Hayden J, et al. Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft versus host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Blood*. 2011.
 25. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group :see comments:. *The New England journal of medicine*. 1991;324(19):1297-304.
 26. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Biancotto A, Wu CO, Young NS. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *The New England journal of medicine*. 2011;365(5):430-8.
 27. Atta EH, Dias DS, Marra VL, 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*. 2010;89(9):851-9.
 28. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, 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 [see comments]. *Blood*. 1999;93(7):2191-5.
 29. Tichelli A, Socie G, Henry-Amar M, Marsh J, Passweg J, Schrezenmeier H, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia.

- European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Annals of internal medicine*. 1999;130(3):193-201.
30. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, Bargetzi M, Hoffmann T, Wodnar-Filipowicz A, et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 1998;100(2):393-400.
 31. Risitano AM, Selleri C, Serio B, Torelli GF, Kulagin A, Maury S, 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. *British journal of haematology*. 2010;148(5):791-6.
 32. Young N. Aplastic anemia: research themes and clinical issues. *Prog Hematol*. 1981;12:227-73.
 33. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, Regal JA, Kajigaya S, Stratakis CA, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood*. 2009;114(11):2236-43.

Appendix

Immunosuppressiv behandling

ATG

ATGAM 40 mg/kg/dag i 4 dagar som 12-18 tim infusion. Alternativ om ej ATGAM går att få tag Thymoglobulin 3,75 mg/kg/dag i 5 dagar eller ATG-Fresenius 5 mg/kg/dag i 5 dagar

CsA 5 mg/kg/dag po från dag 1 till dag 365. Målkoncentrationer 125-175 ng/ml i helblod (kromatografisk metod) eller 175-225 ng/ml (immunokemisk metod). Därefter långsam uttrappning med 5-10% av dosen/månad med planerad utsättning vid 24 månader om stabila blodvärden under uttrappning. För patienter med partiell remission (se nedan) kan behandling behöva ges under ännu längre tid. Vid tecken på fallande blodvärden bör dosen höjas igen om njurfunktionen tillåter.

Prednisolon (el. methylprednisolon) 1-2 mg/kg dag 1-5 med start 30 min innan ATG. Därefter 1 mg/kg till dag 14 med uttrappning följande 14 dagar i avsaknad av serumsjuka.

Understödjande behandling ges med infektionsprofylax (se ovan). Trombocyter ges dagligen med mål att hålla tpk nivåer > 20. Omeprazol under steroidbehandling.

G-CSF 5 µg/kg/dag rekommenderas vid vSAA.

Alemtuzumab IST

Alemtuzumab ges i dos 3 mg dag 1, 10 mg dag 2 och sedan 30 mg dag 3-5.

Premedicinering ges med kortison, antihistamin och paracetamol följt av CsA från dag 7 i en dos av 1 mg/kg.

Konditioneringsregimer BMT

Patienter < 40 år med syskondonator

Cyklofosamid 50 mg/kg per dag från dag -5 till -2
r-ATG (Thymoglobulin) 3,75 mg/kg per dag, dag -3 och -2

Profylax mot akut GVHD ges med cyklosporin och metotrexat 3 doser 10mg/m² dag +1, +3 och +6.

Patienter >40 år med syskondonator

Fludarabin 30 mg/m² per dag från dag -5 till -2
Cyklofosamid 30 mg/kg per dag, dag -5 till -2
r-ATG (Thymoglobulin) 3,75 mg/kg per dag, dag -3 och -2
Benmärgsinfusion dag 0

Profylax mot akut GVHD ges med cyklosporin och metotrexat 3 doser 10mg/m² dag +1, +3 och +6.

Patienter med obesläktad donator

Standardkonditionering

Fludarabin 30 mg/m² per dag från dag -5 till -2
Cyklofosamid 30 mg/kg per dag från dag -5 till -2
r-ATG (Thymoglobulin) 3,75 mg/kg per dag, dag -3 och -2
TBI 2 Gy dag -1
Benmärgsinfusion dag 0

Profylax mot akut GVHD ges med cyklosporin och metotrexat 3 doser 10mg/m² dag +1, +3 och +6.

Alternativ konditionering

Alemtuzumab
Fludarabin 30 mg/m² dag -5 till -2
Cyklofosamid 30 mg/kg dag -5 till -2
Alemtuzumab (MabCampath) dos 15 mg sc dag-7 och -1 dagar.