© Коллектив авторов, 2009

О.А. Тиганова, Е.А. Баринкова, О.Ю. Муторова, К.Л. Кондратчик, Т.А. Высоцкая, Т.Ж. Махортых, Н.В. Непокульчицкая, И.С. Тарасова, А.А. Мазо, А.М. Тимаков, Х. Аль Рабаа, О.Ю. Фукс, И.Б. Алакаева, Л.В. Харазова, О.Л. Ковалева, Г.О. Бронин, В.В. Пастушенко, М.А. Мальцева, И.Я. Томилин, Д.Н. Лаврухин, А.И. Карачунский, Н.А. Финогенова, А.Г. Румянцев

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ 10 ЛЕТ РАБОТЫ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ МДГКБ*

МДГКБ Департамента здравоохранения г. Москвы; ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава;
кафедра детских болезней №1 педиатрического факультета и кафедра госпитальной педиатрии Московского факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Приобретенная апластическая анемия (ПАА) представляет собой редкое иммуноопосредованное костно-мозговое расстройство, характеризирующееся панцитопенией различной степени тяжести, на фоне сниженной клеточности костного мозга. В статье представлены результаты лечения пациентов, страдающих ПАА, за 10 лет наблюдения с момента первого назначения комбинированной иммуносупрессивной терапии (КИСТ). Среди больных в исследуемой группе преобладали больные со сверхтяжелой формой ПАА (75%). Дети с тяжелой ПАА составили 18,75%, с нетяжелой формой — 6,25%. КИСТ представляет собой сочетание циклоспорина А (ЦсА), антитимоцитарного глобулина (АТГ) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Среди всей группы пациентов с ПАА достигли полной ремисси 67±9%. Дети с тяжелой формой ПАА показали более высокий уровень достижения ремиссии, чем больные со сверхтяжелой формой — 83% против 62% (p=0,2026). Рецидивы составили 9,4% через 1,5; 2 и 3 года; больные, которые не ответили на терапию, — 28,1%. Развитие злокачественных заболеваний отмечалось у 3,125% пациентов. Исследование вновь показало, что ЦсА, АТГ и Г-КСФ являются эффективными при лечении ПАА. Однако ремиссионный статус не является окончательным, приблизительно 1/3 пациентов не достигают ремиссии, а также возможно развитие вторичных злокачественных заболеваний.

Acquired aplastic anemia (AAA) is rare immune-mediated disorder of bone marrow hemopiesis which is characterized by different degree of pancytopenia on the background of depressed cellular activity of bone marrow. Authors present results of AAA treatment during decade from the moment of first combined immunosuppressive therapy (CIST) usage. 75% of examined children had extremely severe AAA, 18,7% — severe AAA and 6,2% — moderate AAA. CIST includes combination of cyclosporine A (CsA), antithymocytic immunoglobulin (ATG) and granulocytic colony stimulating factor (GCSF). Rate of complete remission in studied group as a whole was 67,9%. Children with severe AAAA demonstrated more high rate of remission in comparison with children with extremely severe AAA (83% vs 62%, p=0,2026). Malignancy development occurred in 3,125% of cases. The study showed again, that CsA, ATG and GCSF were effective in AAA treatment. Still, remission state was not irreversible, about 1/3 of patients could not reach remission, and development of secondary malignancies was possible in patients with treated AAA.

Приобретенная апластическая анемия (ПАА) представляет собой редкое иммуноопосредованное костно-мозговое расстройство, характеризирующееся панцитопенией различной степени тяжести, на фоне сниженной клеточности костного мозга, при условии отсутствия признаков миелодисплазии, гемобластоза и миелофиброза в костном мозге (КМ) [1]. Заболевание, описанное почти 120 лет назад Паулем Эрлихом, в течение многих лет изучалось специалистами разных областей параклинической и клинической науки, оставаясь абсолютно фатальным. После определения в основе патофизиологического процесса ПАА иммуноопосредованного механизма, представляющего со-

* Коллектив авторов благодарит разработчиков и координаторов протокола лечения, позволившего подарить надежду больным ПАА. Мы благодарны всем сотрудникам отделения, принимавшим непосредственное участие в лечении детей, страдающих ПАА, врачам, медицинским сестрам. Их милосердие, упорство в противостоянии недугу, вера в будущее для своих маленьких пациентов помогли добиться описанных результатов. Особую благодарность хотим выразить старшим медицинским сестрам З.Л. Шикановой и Е.В. Баланкиной, а также сотрудникам архива МДГКБ З.С. Тетериной и Т.В. Гончаровой.

бой гиперактивность Т-супрессоров, подавляющих колониеобразующие единицы и, как следствие, ведущих к истощению пула стволовых клеток, нарушая их микроокружение без изменения фундаментальных функций стромы КМ, впервые появилась возможность бороться с этим недугом [2–4]. Первые сообщения о лечении ПАА относятся к началу 70-х годов прошлого века, когда были опубликованы данные о проведении аллогенных трансплантаций КМ (ТКМ) от полностью HLA-совместимых родственных доноров и терапевтическом эффекте антитимоцитарного глобулина (АТГ). В 80-х годах прошлого века была клинически продемонстрирована эффективность Циклоспорина А (ЦсА) [5], тогда же стали применяться схемы комбинированной иммуносупрессивной терапии (КИСТ) (АТГ + ЦсА), доложенные Frickhofen с сотрудниками по результатам мультицентрового рандомизированного исследования [6]. ТКМ при наличии полностью HLA-совместимого родственного донора до настоящего времени является предпочтительной, так как от 20 до 30% пациентов, лечившихся АТГ + ЦсА, не демонстрируют ответа на проведенную терапию и имеют риск развития рецидива или злокачественных заболеваний. Однако вероятность существования донора в семье мала и колеблется также от 20 до 30% [6].

Первые научно обоснованные рекомендации проведения курса КИСТ были даны Gluckman и соавт. по результатам французского мультицентрового рандомизированного исследования. Проведение КИСТ (АТГ + ЦсА) больным, страдающим ПАА, показывает эффективность, значительно превышающую монотерапию АТГ или его комбинацию с андрогенами у взрослых. Добавление к схеме АТГ + ЦсА гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) позволило намного снизить смертность, вызванную инфекционными агентами различной этиологии в процессе лечения [7].

В данной статье наша клиника представляет результаты лечения пациентов, страдающих ПАА, за 10 лет наблюдения с момента первого назначения КИСТ.

Материалы и методы исследования

С 01.01.1995 по 31.12.2004 в 14-м гематологическом отделении МДГКБ наблюдались 36 пациентов, у которых впервые был установлен диагноз ПАА.

Диагностику основного заболевания проводили в соответствии с общепринятым комплексом исследований, включающим клинический анализ крови пациента с определением показателя ретикулоцитов, биохимический анализ крови, цитологическое и гистологическое исследование КМ, иммунофенотипирование мононуклеаров КМ, гранулоцитов и моноцитов крови с антителами анти-CD16 и анти-CD14, пробу с диэпоксибутаном (лаборатория генетики ФГУ ФНКЦ ДГОИ), пробы Хэма и сахарозную (лаборатория «Дифференциальной диагностики гемолитических анемий» ГУ ГНЦ РАМН), а также исследования серологических маркеров и ПЦР-диагностику различных вирусных инфекций [8]. Время, прошедшее с момента возникновения первых отчетливых клинически оформленных симптомов до госпитализации и установления диагноза ПАА и начала лечения, варьировало от 2 дней до 3 месяцев, медиана составила 1 месяц. В дальнейшем родители 2 пациентов предпочли продолжить обследование и лечение в условиях других клиник, 2 больных погибли на диагностическом этапе до начала КИСТ: один — в результате течения генерализованной смешанной (бактериально-грибковой) инфекции, один — от кровоизлияния в головной мозг. Таким образом, в статье приведен анализ результатов КИСТ 32 больных. Интересно отметить, что наибольшее число больных относилось к двум возрастным группам: дети от 7 до 11 лет — 14 больных (38,9%) и от 11 до 15 лет — 13 больных (36,1%) лет. В полной группе пациентов был только один больной в возрасте менее 5 лет. Соотношение мальчиков к девочкам составило 1,6:1. Основные демографические показатели больных приведены в табл. 1.

Большинство пациентов страдали идиопатической ПАА — 27 (84,4%), у 5 больных (15,6%) прослеживалась отчетливая связь ПАА с течением вирусных гепатитов А или В [9]. У одного больного, страдавшего сверхтяжелой формой (СТФ) ПАА, был выявлен синдром пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) [10].

Форму ПАА определяли в соответствии с критериями, сформулированными Camitta B.M. в 1976 г. При распределении больных в соответствии с тяжестью ПАА выявилось, что в анализируемой группе преобладают пациенты, страдающие СТФ ПАА — 24 пациента (75%), тяжелой формой (ТФ) — 6 больных (18,75%), среднетяжелой (нетяжелой) (НТФ) — 2 больных (6,25%) [11]. Распределение пациентов в соответствии со степенью тяжести ПАА представлено на рис. 1.

Таблица 1

Демографические характеристики больных, лечившихся в 14-м гематологическом отделении МДГКБ

Данные о пациентах	Число пациентов	
	n	%
Всего	36	100
Возраст, годы:		
разброс	3–14	
медиана	10	
Пол:		
мальчики	22	61,1
девочки	14	38,9
Соотношение м:д	1,6:1	

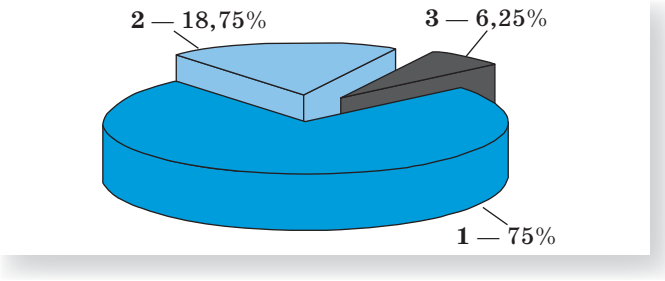

Рис. 1. Распределение больных по тяжести ПАА в соответствии с критериями Camitta B.M. [22].
1 — сверхтяжелая ПАА, 2 — тяжелая ПАА, 3 — нетяжелая ПАА.

Все дети, наблюдавшиеся в этот период в клинике, не имели HLA-совместимого родственного донора, в связи с чем все они получали КИСТ. План КИСТ был предложен научной исследовательской группой НИИ детской гематологии МЗ РФ в качестве протокола «IPH-APL» как стандарт для лечения детей, страдающих ПАА. Согласно протоколу лечения, больным с ТФ и СТФ ПАА, не имеющих HLA-совместимого сиблинга, показано проведение КИСТ в составе АТГ+ЦсА+Г-КСФ. Больным с НТФ ПАА показано проведение монотерапии ЦсА (Сандиммун Неорал, «Новартис Фарма») с начальной дозой 4–5 мг/кг/сут с регулярным контролем уровня препарата в сыворотке крови, а также мониторингом функции почек для коррекции дозы препарата.

При выборе ЦсА для терапии предпочтение отдавалось препарату Сандиммун Неорал, поскольку он выпускается в микроэмульсионной форме, обеспечивая более высокую биодоступность, чем другие циклоспорины, а его концентрация в крови стабильна и предсказуема, что предоставляет возможность более точно проводить коррекцию доз при первых лабораторных признаках нефротоксичности.

Больным, страдающим ТФ и СТФ ПАА, в первой линии терапии применяли АТГ с 1-го по 4-й дни в дозе, зависящей от источника, на фоне 14-дневного курса метилпреднизолона из расчета 1 мг/кг/сут для профилактики сывороточной болезни. Большинство пациентов в качестве базовых иммуносупрессивных препаратов получали АТГ лошадиного происхождения — АТГАМ («Фармации Апджон», США) в курсовой дозе 160 мг/кг — 17 больных и Лимфоглобулин («Пастер-Мерье», Франция) в курсовой дозе 25–50 мг/кг — 11 больных. В качестве препарата, выбранного для проведения 2-го курса АТГ у 10 больных выступал Тимоглобулин кроличьего происхождения («Пастер-Мерье», Франция) в курсовой дозе 12,5 мг/кг. Одной пациентке, страдавшей сверхтяжелой рефрактерной формой, в качестве 3-го курса АТГ применяли Антилимфолин козьего происхождения (НИИ геронтологии МЗ РФ, Россия) в дозе 20 мг/кг на курс.

С 5-го дня терапии больным назначали Г-КСФ (Граноцит, «Авентис Фарма», Франция и Нейпоген, «Ф. Хоффман-Ля Рош», Швейцария) в дозе 10 мкг/кг/сут с последующим постепенным снижением дозы и уменьшением частоты введения препарата [12].

Схема лечения больных приведена на рис. 2.

При оценке результатов терапии рассматривали такие понятия, как:

- полная гематологическая ремиссия (ПР), характеризующаяся показателями гемоглобина >110 г/л, тромбоцитов > 100 000/мкл, гранулоцитов >1500/мкл;
- частичная гематологическая ремиссия (ЧР), характеризующаяся показателями гемоглобина 90–110 г/л, тромбоцитов 30 000–100 000/мкл, гранулоцитов 500–1500/мкл;
- минимальный гематологический ответ (МО), характеризующийся показателями гемоглобина 80–90 г/л, тромбоцитов 10 000–20 000/мкл, при условии сокращения или полного отсутствия в трансфузионной потребности.

Статистический анализ проводили по методу Каплан–Майера.

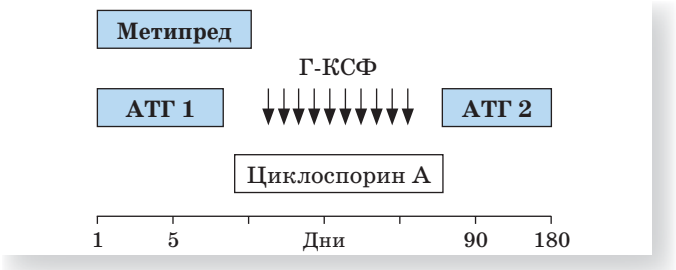

Рис. 2. Схема терапевтического плана протокола «IPH-APL».

Результаты и их обсуждение

В статье приведен анализ лечения больных, страдавших впервые выявленной ПАА и лечившихся в гематологическом отделении МДГКБ с 01.01.1995 по 31.12.2004. Анализ проведен 12.12.2006. Максимальный срок наблюдения составил 11 лет, минимальный — 2 года. Медиана наблюдения составила 6 лет. Принимая во внимание немногочисленность группы пациентов, создать статистически достоверные группы больных, получивших разные виды АТГ, не представляется возможным. Поэтому все больные рассматривались нами как единая группа.

2 (6,3%) больным с НТФ ПАА проводилась монотерапия ЦсА, что привело к достижению ПР и ЧР; у одного (3,13%) больного с ТФ была достигнута ПР, 2 (6,3%) больных с СТФ погибли. Начало лечения монотерапией ЦсА у больных с СТФ ПАА было связано с отсутствием АТГ в отделении. 7 (21,9%) больных получили КИСТ с одним курсом АТГ: у одной (3,13%) больной с ТФ

был достигнут МО, в настоящее время она потеряна из-под наблюдения; у 3 (9,4%) больных со СТФ была достигнута ПР, у одного из них отмечался рецидив через 5 лет. У 3 (9,4%) больных со СТФ после 1-го курса АТГ не был зафиксирован даже МО, все они погибли от фатальных инфекционных осложнений. 17 (53,1%) больных получили КИСТ с двумя курсами АТГ: у 2 (6,3%) с ТФ и 10 (31,3%) со СТФ не был достигнут гематологический ответ, к настоящему времени все больные погибли от генерализованных инфекций разной этиологии. У 2 (6,3%) больных с ТФ и СТФ была достигнута ПР, однако оба пациента имели рецидивы через 3 и 4 года соответственно. 3 (9,4%) больных (с ТФ один больной и СТФ 2 больных) получили в процессе терапии 3 курса АТГ в связи с формированием рефрактерной формы заболевания. Причиной смерти 2 больных стал генерализованный геморрагический синдром, у третьего больного через 3,5 года была выявлена трансформация в острый нелимфобластный лейкоз на фоне терапии ЦсА и Г-КСФ.

Таким образом, принимая во внимание отсутствие благоприятных исходов заболевания до начала КИСТ, у детей, страдающих ПАА (результаты лечения представлены в табл. 2 и на рис. 3), к моменту анализа данных разную степень ответа демонстрировал 21 больной (67±9%). У большей части пациентов ответ на лечение был отмечен в сроки от 80 до 120 недель протокола. Медиана составила 86 недель. При анализе общей выживаемости у больных с ТФ и СТФ за 10 лет наблюдения было выявлено, что из 8 больных с ТФ живы 6 (83±15%), а из 24 больных со СТФ живы 15 (62±10%) (p=0,2026) (рис. 4). По данным исследования, из 18 мальчиков живы 14 (77±10%) и из 14 девочек живы 7 (54±11%) (p=0,1675) (рис. 5). Результаты лечения общей группы больных ПАА представлены на рис. 6.

Таблица 2

Результаты лечения пациентов, страдающих ПАА

Результаты лечения	Число больных	%
Всего больных	32	100
Больные, ответившие на терапию	20	62,5
Полный гематологический ответ	15	46,9
Частичный гематологический ответ	5	15,6
Минимальный гематологический ответ	3	9,4
Отсутствие гематологического ответа	9	28,1
Умерли	10	31,25
Рецидивы	3	9,4

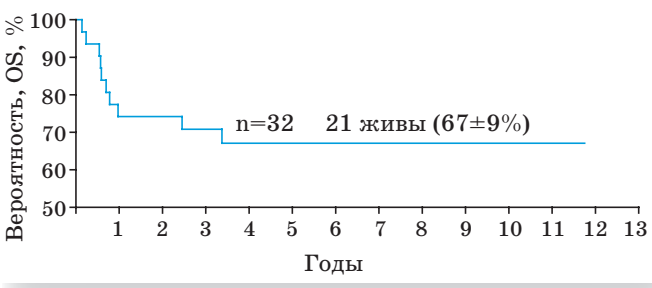

Рис. 3. Вероятность выживаемости общей группы детей, страдающих ПАА и получавших КИСТ, за 10 лет наблюдения.

Среди ответивших на лечение детей у 3 из 32 больных были выявлены рецидивы (табл. 3). Все рецидивы были спонтанными, без каких-либо провоцирующих факторов. Необходимо отметить, что у одного ребенка, страдающего ТФ заболевания, прием ЦсА носил хаотичный характер, иногда с полной отменой препарата родителями пациента.

В целом, токсичность КИСТ определялась побочными эффектами каждого из препаратов, используемых в процессе лечения. В данной статье, анализируя результаты лечения больных ПАА, мы не ставили целью провести количественный анализ токсических проявлений. Однако хочется отметить, что у большинства детей отмечалась АТГ-ассоциированная токсичность в виде лихорадки, кожных аллергических реакций, артериальной гипертензии, а также сывороточной болезни. По нашим наблюдениям на токсичность не оказывали влияния тип АТГ и очередность применения препарата в зависимости от вида животного, использованного при создании препарата. Среди ЦсА-ассоциированных эффектов у небольшой части больных отмечался гипертрихоз, гиперплазия десен и периодическое повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Однако необходимо отметить, что ни одно из проявлений токсичности препаратов не привело к фатальным последствиям [13, 14].

Таблица 3

Число рецидивов у наблюдаемых больных в зависимости от схемы лечения

Форма ПАА	ЦсА	АТГ 1	АТГ 2	Сроки рецидива (от окончания лечения), годы
СТФ	+	+	—	3
СТФ	+	+	+	2
ТФ	+ (погрешности и отказ от приема препарата со стороны родителей)	+	+	1,5

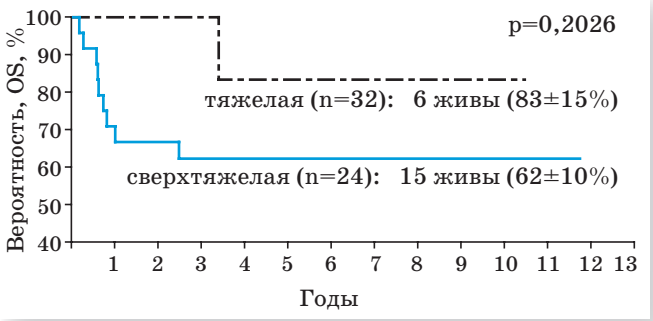

Рис. 4. Вероятность выживаемости детей, страдающих ТФ и СТФ ПАА и получавших КИСТ, за 10 лет наблюдения.

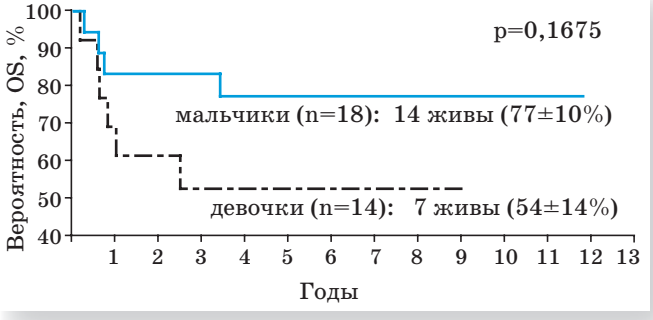

Рис. 5. Вероятность выживаемости мальчиков и девочек, страдающих ПАА и получавших КИСТ, за 10 лет наблюдения.

Среди причин смерти больных в исследуемой группе первое место делят сепсис и неконтролируемый геморрагический синдром, как правило, на фоне смешанной генерализованной инфекции и рефрактерного течения основного заболевания, (табл. 4). У 5 (15,6%) больных ведущей инфекцией был системный аспергиллез, в 2 случаях определивший тяжесть и скоротечность геморрагических осложнений, в другом (3,125%) случае — синегнойный сепсис. У одного больного с рефрактерно текущей ТФ ПАА через 3,5 года от начала терапии была констатирована трансформация ПАА в острый нелимфобластный лейкоз на фоне непрерывного приема ЦсА и Г-КСФ и после 3 курсов АТГ [15, 16].

Таблица 4

Структура причин летальных исходов

Причины смерти	Число больных	% *
Изолированный геморрагический синдром	1	3,125
Геморрагический синдром на фоне системной инфекции	4	12,5
Сепсис	4	12,5
Малигнизация с прогрессией опухоли	1	3,125

* % от общего числа больных ПАА.

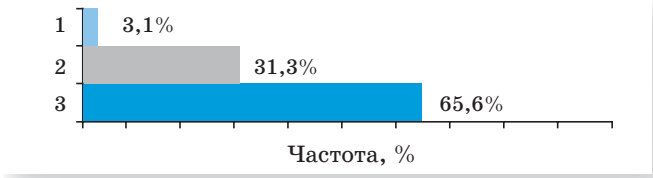

Рис. 6. Результаты терапии общей группы больных ПАА.

Обсуждение

Основываясь на опыте мировых и отечественных исследовательских групп, безусловно, что применение ТКМ от полностью HLA-совместимого донора должно рекомендоваться в первой линии терапии детей, страдающих ПАА [17–19]. Однако, учитывая небольшую вероятность наличия идентичного сиблинга в семье, КИСТ является необходимой для этого контингента больных. Большой накопленный опыт разных клинических групп позволяет следовать общим рекомендациям, эволюционирующим в единый стандарт терапии ПАА [20, 21].

Опыт нашего отделения подтвердил достаточность монотерапии ЦсА для лечения НТФ ПАА, а также необходимость комбинированного подхода к лечению ТФ и СТФ ПАА, включающего АТГ, ЦсА и Г-КСФ. Все токсические эффекты КИСТ не являются фатальными, корригируются сопроводительной терапией и исчезают после отмены препаратов. При рефрактерном течении или МО на терапию 3-й курс АТГ не эффективен. Основными причинами неудач явились тяжелые генерализованные инфекции в дебюте (включая системный аспергиллез, цитомегаловирусную инфекцию), не позволяющие начать своевременно иммуносупрессивную терапию; развитие системных жизнеугрожающих инфекций и формирование резистентности к трансфузиям у пациентов с МО и рефрактерным течением заболевания. Поэтому успех терапии ПАА во многом зависит от исходного инфекционного статуса больного, позволяющего своевременно и быстро установить диагноз основного заболевания с уточнением формы и немедленно начать КИСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bunn HF, Erslev AJ, Koepke JA, et al.* Current issues. Acquired aplastic anemia. Toltzis Communications, Inc, 1991.

2. *Jandl JH.* Blood. Aplastic Anemia. Text book of Hematology. 2nd ed. Boston, NY: Little, Brown and company, 1996: 201–238.

3. *Kurre P, Johnson FL, Deeg HJ.* Diagnosis and treatment of children with aplastic anemia. Pediatric Blood Cancer. 2005; 45: 770–780.

4. *Young NS, Calado RT, Scheinberg P.* Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood. 2006; 108 (8): 2509–2519.

5. *Williams*. Hematology. 7th ed. Eds. M. Lichtman et al. Mc Graw-Hill Professional, 2005: 428.

6. *Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H et al.* Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cuclosporine. N. Engl. J. Med. 1991; 324: 1297.

7. *Guinan EC*. Aplastic Anemia: management of pediatric patients. Hematology, 2005: 26–32 [Medline] [Order article via Infortrieve].

8. *Масчан А.А.* Лечение апластических анемий у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1998.

9. *Brown KE*. Hepatitis-associated Aplastic Anemia. N. Engl. J. Med. 1997; 336 (15): 1059–1064.

10. *Nakakuma H*. Mechanism of intravascular hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Am. J. of Hem. 1996; 53: 22–29.

11. *Camitta BM, Rappeport JM, Parkman R, Nathan DG.* Selection of patient for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood. 1975; 45: 355–363.

12. Протокол для лечения приобретенных апластических анемий у детей НИИ детской гематологии МЗ РФ «IPH-APL». М., 1993.

13. *Bacigalupo A, Broccia G, Corda G et al.* Antithymocyte globulin, cyclosporine, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of EBMT SAA Working Party. Blood. 1995; 85 (5): 1348–1353.

14. *Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H*. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trail comparing treatments of aplastic anemia. Blood. 2002; 101 (4): 1236–1242.

15. *Kojima S, Ohara A, Tsuchida M et al*. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. Blood. 2002; 100 (3): 786–790.

16. *Tichelli A, Cratwohl B.* Late hematological complications in severe aplastic anemia. Br. J. Haem. 1988; 69: 413–418.

17. *Ades L, Mary J-Y, Robin M et al.* Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood, 2004; 103: 2490–2497.

18. *Bacigalupo A.* Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. Semin. Hematol. 2000; 37 (1): 69-80.

19. *J. Marsh, H. Schrezenmeier, P. Martin et al.* Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporine alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anemia Working Party. Blood. 1999; 93 (7): 2191–2195.

20. *Fuhrer M, Rampf U, Baumann I et al*. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. Blood. 2005; 106 (6): 2102–2104.

21. *Viollier R, Passweg J, Gregor M et al*. Quality-adjusted survivalanalysis show differences in outcome after immunosupression or bone marrow transplantation in aplastic anemia. Ann Hematol. 2005; 84: 47–55.

22. *Camitta B.M.* Criteria for severe aplastic anemia. Lancet. 1998; 1 (85): 303–304.