

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ ИДИОПАТСКА СТЕКНАТА АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА

Член 1

Со ова упатство се пропишува начинот на медицинско згрижување при идиопатска стекната апластична анемија преку практикување на медицина заснована на докази.

Член 2

Начинот на медицинско згрижување е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување при идиопатска стекната апластична анемија, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на постапката, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2939/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ИДИОПАТСКА СТЕКНАТА АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА (АА)

- Основи
- Дефиниција
- Епидемиологија
- Етиологија
- Дијагностички критериуми
- Поделба на АА
- Клиничка слика и лабораториски наоди
- Примарни иследувања
- Диференцијална дијагноза
- Третман
- Референци
- Алгоритми 1, 2

ОСНОВИ

- Апластичната анемија е ретко заболување, кое може да биде конгенитално или стекнато. Стекнатите АА се делат на идиопатски (примарни), кога не може да се открие причината и секундарни (на пр. по хемотерапија и/или радиотерапија), поврзани со одреден предиспонирачки фактор. Во ова упатство е вниманието е усмерено на идиопатската стекната апластична анемија.

ДЕФИНИЦИЈА

- АА се дефинира како панцитопенија со хипоцелуларна коскена срцевина во која нема абнормална инфилтрација и нема зголемено количество на ретикулин.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Инциденцата на стекната апластична анемија во Европа и во Северна Америка е околу 2/1.00.000 популација/годишно.
- Инциденцата е два до три пати повисока во источна Азија.
- Дистрибуцијата на возраста има два пика, од 10-25 години и над 60 години.
- Нема разлика во половата дистрибуција.

ЕТИОЛОГИЈА

- Непозната кај поединечните случаи.
- За многу лекови и хемиски супстанции се смета дека се инволвирани во етиологијата на АА, но за само малку од нив постојат прифатливи докази за постоење на поврзаност од контролирани студии, а дури и тогаш обично е невозможно да се докаже причинската поврзаност (види Табела 1).

Табела 1. Регистрирани лекови за кои постојат соопштенија за ретка поврзаност со АА. Докажете се од прикази на случаи, неконтролирани серии и контролирани студии.

Антибиотици	Хлорамфеникол*, Сулфонамиди, Котримоксазол, Линезолид
Антиинфламаторни лекови	Соли на злато, Пенициламин, Фенилбутазон, Индометацин, Диклофенак, Напроксен, Пироксикам, Сулфасалазин
Антиконвулзивни лекови	Фенитоин, Карбамазепин
Антитироидни лекови	Карбимазол**, Тиоурацил
Антидепресиви	Дотиепин, Фенотијазини
Антидијабетици	Хлорпропамид, Толбутамид
Антималарични лекови	Хлорокин
Други***	Мебендазол, Тиазиди, Алопуринол

* Во неодамнешната студија во Тајланд не е забележана поврзаност на АА со таблети хлорамфеникол. Не постојат докази за поврзаност на хлорамфеникол капките за очи и АА.

** Поверојатно е дека ќе редизвика неутропенија.

*** Според епидемиолошката студија во Тајланд.

- Потребно е да се земе детална анамнеза за сите лекови, користени во периодот од 6 месеци до 1 месец пред клиничката манифестација на болеста.
 - Доколку на почетокот од болеста пациентот зема неколку лекови кои може да бидат етиолошки инволвирани кај АА, дури и ако докажете се единствено врз основа само на прикази на случаи, тогаш сите тие лекови се прекинуваат. Пациентот не смее повторно да ги зема тие лекови во подоцнежните фази кога постои заздравување на крвната слика.
 - Националниот центар за несакани дејства на лекови треба да биде информиран за сите случаи на АА каде постои можна поврзаност со лек.
- Внимателно земена професионална анамнеза може да открие експозиција на хемикалии или пестициди кои се доведуваат во врска со АА. На Табела 2 сумирани се овие агенсии.

Табела 2. Професионална експозиција или експозиција од околината како потенцијални етиолошки агенсии кај АА

Бензен и други органски растворувачи (докази од големи студии во индустријата)
Земјоделски пестициди <ul style="list-style-type: none"> ● Органохлорни, на пр. линдан. ● Органофосфорни- пентахлорофенол. ● ДДТ. ● Карбамати.
Масла за подмачкување и лубриканти
Нефлаширана вода, повреди од игли при немедицинска апликација, фармери изложени на шатки и гуски, анимални фертилајзери.
Рекреациони дроги: МДМА (метилендиокси-метамфетамин, екстази).

- Постинфективни апластични анемии, кои се имунолошки условени.

ДИАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ

- Панцитопенија во периферната крв, односно два од следниве три критериуми треба да се присутни:
 - Хемоглобин < 100 г/л.
 - Тромбоцити < 50x10⁹/л.
 - Неутрофили < 1.5 x10⁹/л.

- Хипоцелуларен коскен мозок со назначени простори со масно ткиво, варијабилна количина на резидуално хематопоеетско ткиво, отсутна абнормална инфилтрација и без зголемено количество на ретикулин (фиброзно ткиво).
- Отсуство на хепатоспленомегалија и лимфаденопатија.

ПОДЕЛБА НА АПЛАСТИЧНИТЕ АНЕМИИ

- Според тежината АА се дели на:
 - **Тешка АА**
 - Целуларноста на коскената срцевина <25%, или 25-50% со 30% резидуални хематопоеетски клетки.
 - Присуство на два од следниве три критериуми:
 1. Неутрофили < $0.5 \times 10^9/\text{л}$.
 2. Тромбоцити < $20 \times 10^9/\text{л}$.
 3. Ретикулоцити < $20 \times 10^9/\text{л}$.
 - **Многу тешка АА**: исто како за тешка, само неутрофилите се < $0.2 \times 10^9/\text{л}$.
 - **Лесна АА**: пациентите не ги задоволуваат критериумите за претходните два типа на АА.

КЛИНИЧКА СЛИКА И ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Симптоми, предизвикани од цитопении, имунодефицит:
 - Слабост (анемија).
 - Крвавења по кожата и мукозите (тромбоцитопенија).
 - Ретинални крвавења (тромбоцитопенија).
 - Инфекции (поретко се јавуваат).
 - Нема лимфаденопатија.
 - Нема хепатоспленомегалија (во отсуство на инфекции) - ако се присутни, силно укажуваат на друга дијагноза.
 - Конгенитална АА.
 - Фанконијева анемија (низок раст, скелетни малформации, дамки во вид на бело кафе) понекогаш може да се манифестира во триесеттите години од животот (до 32 години кај мажи, до 48 години кај жени).
 - Конгениталната дискератоза (леукоплакии, дистрофија на ноктите и пигментација на кожата) може да се манифестира кај млади адулти.
 - Некои пациенти со конгенитална АА може да немаат ниду еден од споменатите симптоми и дијагнозата се поставува дури откако ќе изостане одговор на имunosупресивната терапија.
- Анамнестички податок за пожелтување, обично 2-3 месеци претходно, може да укаже на постхепатитична АА.
- Лабораториски наоди
 - Леукоцитопенија, со неутропенија, но нормални вредности на лимфоцитите.
 - Анемија со макроцитоза и ретикулоцитопенија.
 - Моноцитите се намалени, но не и потполно отсутни.
 - Тромбоцитопенија и микротромбоцити.
 - Во периферната размаска крвните клетки немаат диспластични карактеристики, нема бласти или други абнормални клетки (на пр. влакнести клетки), а честа е анизопокилоцитозата и токсичните гранули во неутрофилите.

ПРИМАРНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Крвна слика со ретикулоцити.
- Периферна размаска.
- Биопсија на коскена срцевина со аспирација, вклучувајќи и цитогентика.
- Анализа на кршење на хромозомите во клетки од периферна крв, за докажување на Фанконијева анемија кај пациенти < 50 години.

- Имунофенотипизација со проточен цитометар за анализа на протеини, врзани со клетката со глицерофосфатидилинозитиол (ГПИ), Хамовиот тест во повеќето центри е напуштен, бидејќи е помалку сензитивен и помалку квантитативен во однос на проточната цитометрија како тест за докажување на пароксизмална ноќна хемоглобинурија (ПНХ).
- Хемосидерин во урината, доколку на проточна цитометрија постои дефицит на ГПИ протеини.
- Витамин B₁₂ и фолна киселина.
- Хепатални проби.
- Вирусолошки испитувања: хепатит А, В, С, EBV, CMV.
- Антинуклеарни антитела и анти-ДНК антитела.
- Рендгенографија на белите дробови.
- Ултрасонографија на абдоменот и ехокардиограм.
- Анализа на генски дефекти за конгенитална дискератоза во периферна крв, доколку постојат клинички знаци или изостане одговор на имуносупресивната терапија.

А. Биопсија на коскена срцевина

- Потребно е да се направи и аспирација и биопсија.
- Биопсија може да се направи кај пациенти со тешка тромбоцитопенија и без да се дава трансфузија на тромбоцити доколку потоа се примени доволен површински притисок.
- Обично во аспиратот лесно се добиваат фрагменти. Доколку постои тешкотија да се добијат фрагменти, треба да се посомнева во друга дијагноза. Фрагментите се хипоцелуларни со проминентни масни простори и варијабилна резидуална хематопоеза.
- Еритропоезата е намалена или отсутна, честа е дисеритропоеза која може да биде назначена, само дисеритропоеза не смее да се користи за поставување на дијагноза на миелодиспластичен синдром.
- Мегакариоцитите и миелоидните клетки се намалени или отсутни, диспластични мегакариоцити или миелоидни клетки кај АА не се гледаат.
- Биопсијата е неопходна за проценка на вкупната целуларност, за проценка на морфологијата на резидуалните клетки, како и за исклучување на абнормални инфилтрати.
- Треба да се избегне тангенцијална биопсија, бидејќи супкортикалната коскена срцевина нормално е хипоцелуларна.
- Нема зголемување на ретикулинот, нема абнормални клетки.
- Нема зголемен број на бласти, а доколку се најдат, нивното присуство укажува на хипоцелуларен МДС или еволуција во леукемија.
- Понекогаш се гледаат лимфоидни агрегати, особено во раната фаза на болеста или кога АА се јавува во склоп на автоимуно заболување, како на пр. ревматоиден артрит или системски лупус.

Б. Цитогенетика

- Треба да се направи обид за добивање на кариотип, иако тоа може да биде тешко при многу хипоцелуларна коскена срцевина и често не се добива доволен број на метафази.
- Доколку цитогенетска анализа не е можна, доаѓа во предвид флуоресцентна ин ситу хибридизација (FISH), особено на 5-от и 7-от хромозом.
- Абнормални цитогенетски клонови може да се присутни и кај 12% од пациентите кои инаку имаат типична АА.
- Абнормални генетски клонови можат да се јават и во текот на болеста.

В. Тестови за откривање на ПНХ клон

- Проточна цитометрија со анализа на ГПИ-врзани протеини (CD55 и CD59) е сензитивен и квантитативен тест за ПНХ и може да се детектираат и мали ПНХ клонови кои можат да се најдат и до кај 50% од пациентите со АА, најлесно се откриваат помеѓу неутрофилите и моноцитите.
- Клиничко значење има откривањето на ПНХ клон со клинички или со лабораториски знаци за хемолиза.

- Потребно е одредување на хемосидерин во урина за да се исклучи интраваскуларна хемолита која е константна карактеристика на ПНХ.
 - Хемолитата кај ПНХ треба да се следи и со одредување на бројот на ретикулоцити, серумски билирубин, серумски трансминази и лактат дехидрогеназа.
- Г. Тестови на хепатална функција и вирусолошки тестови
- Хепаталната функција се тестира за докажување на претходен хепатитис.
 - Серолошките иследувања за сите познати хепатални вируси кај пациенти со АА најчесто се негативни.
 - Појавата на апластична анемија 2-3 месеци по акутна епизода на хепатит е почеста кај млади мажи.
 - Треба да се направат тестови за антитела за хепатитис А, површинскиот антиген на хепатитис Б (ХБсАг), антитела за хепатитис Ц и Епштајн-Бар вирус.
 - Анализи за ЦМВ и серологија за други вируси треба да се прават доколку доаѓа во предвид ТКС.
- Д. Витамин Б-12 и фолна киселина
- Тешка мегалобластна анемија може да се манифестира како панцитопенија.
 - Доколку се докаже дефицит на витамин Б-12 или на фолна киселина, тие треба да се коригираат пред да се постави конечна дијагноза на апластична анемија.
- Ѓ. Тестирање за авотантитела
- Антинуклеарни и анти-ДНК антитела треба да се одредат кај сите пациенти со АА.
 - Појавата на панцитопенија кај системски лупус може да биде:
 - Автоимуна и да се јави при целуларна коскена срцевина или
 - да е асоцирана со миелофиброза или ретко
 - да се јави со хипоцелуларна коскена срцевина.
- Е. Скрининг за конгенитална АА
- Скрининг за Фанконијева анемија треба да се прави кај сите пациенти кои се кандидати за ТКС, како и кај нивните сродници.
 - За другите пациенти тешко е да се одреди горната граница до која треба се прави скрининг, бидејќи болеста може да се манифестира во четвртата декада, а ретко и во петтата декада.
 - За потврда или за исклучување на Фанконијева анемија, лимфоцити од периферна крв се тестираат на спонтанна појава на кршење на хромозомите или кршење, предизвикано со диетилstilбутан или со митомизин-Ц.
 - Конгениталната дискератоза се потврдува со докажување на познати мутации, но, веројатно, сè уште постојат мутации кои допрва треба да се откријат.
- Ж. Радиолошки иследувања
- Рендгенографија на белите дробови при дијагноза за да се исклучи инфекција и за споредба со натамошни рендгенографии.
 - Ехотографија на абдоменот со наод на спленомегалија и/или наголемени лимфни јазли укажуваат на можност од малигно хематолошко заболување како причина за панцитопенијата.
 - Кај помлади пациенти абнормалности на бубрезите или нивна абнормална локализација се карактеристични за пациенти со Фанконијева анемија.

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

Треба да се исклучат сите други состојби со хипоцелуларна коскена срцевина и панцитопенија. Тука спаѓаат:

- Хипоцелуларен MDS/акутна миелобластна леукемија (AML)
 - Кај АА не се наоѓаат диспластични промени во миелоидната и мегакариоцитната линија, нема бласти во периферната крв или во коскената срцевина.

- Доколку во материјал од биопсија на коскена срцевина постои зголемена ретикулинска мрежа со зони на резидуална хематопоеза, тоа повеќе укажува на хипоцелуларен МДС.
- Како што е претходно споменато, дисеритропоезата е честа кај АА.
- Хипоцелуларна акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ)
 - Се јавува кај 1-2% од сите АЛЛ во детска возраст.
- Леукемија на влакнести клетки (Hairy cell)
 - Типично се манифестира со панцитопенија, а моноцитопенијата е постојана карактеристика.
 - Иако спленомегалијата е чест наод, во 30-40% случаи таа е отсутна.
 - Обично е тешко или невозможно да се добие аспират од коскена срцевина.
 - Во биопсија на коскена срцевина, покрај типичните интерстицијални инфилтрати на клетки со карактеристична морфологија, постои секогаш зголемен ретикулин.
 - Клетките имаат карактеристичен имунофенотип.
- Лимфоми, Hodgkin или non-Hodgkin, миелофиброза со панцитопенична презентација
 - Понекогаш може да се манифестираат со панцитопенија и хипоцелуларна коскена срцевина.
 - Потребен е внимателен преглед за фокуси од лимфомски клетки или фиброза. Бидејќи лимфоцитоза често може да се најде кај АА, потребно е да се направи имунофенотипизација и анализа на генски преуредувања.
 - Миелофиброзата, обично, е следена со спленомегалија. Присуството на фиброза во коскената срцевина во отсуство на спленомегалија укажува на секундарен малигнитет.
 - Инфекции со *Mycobacterium tuberculosis*. Микобактериски инфекции понекогаш може да се манифестираат со панцитопенија и хипоцелуларна коскена срцевина, ова најчесто се јавува кај инфекции со атипични микобактерии.
 - Други абнормалности кои се јавуваат во коскената срцевина се грануломи, фиброза, некроза на коскената срцевина и хемофагоцитоза.
 - Кај инфекции со *Mycobacterium tuberculosis* често е негативно боењето за ацидо-алкохол-резистентни бактерии и грануломите се отсутни.
 - Боењето за ацидо-алкохол-резистентни бактерии почесто е позитивно кај инфекции со атипични микобактерии.
 - Доколку постои сомнение за микобактериска инфекција, аспират од коскена срцевина треба да се испрати за бактериска култура.
- Апогехија *pervosa* или продолжено гладување
 - Може да биде следено со панцитопенија, а коскената срцевина може да е хипоцелуларна со желатиозна трансформација (серозна дегенерација/атрофија) со губење, како на масните, така и на хематопоезските клетки.

ТРЕТМАН

Стандарден третман

Супортивна нега

1. Трансфузии

- Поткрепата со трансфузии на еритроцити и тромбоцити е суштинска за пациентите со АА за да се одржи безбеден број на крвни елементи.
- Се препорачува давање на профилактички трансфузии на тромбоцити кога бројот на тромбоцитите ќе изнесува $<10 \times 10^9/l$ (или $<20 \times 10^9/l$ во присуство на покачена температура), отколку давање на тромбоцити само како одговор на крвање. (ннд-**D**)
- Кај индивидуални пациенти со АА тешко е да се предвидат крвањењата. Фатални крвањења, обично мозочни, се почести кај пациентите со тромбоцити $<10 \times 10^9/l$, кои имаат масивни ретинални крвањења, букални крвањења или пурпура која бргу се шири.
- При инвазивни или хируршки процедури се даваат трансфузии на тромбоцити за да се постигне корекција на бројот (види препораки за тромбоцитни трансфузии).

- Алоимунизацијата е чест проблем кај политрансфундирани пациенти со АА, со индукција на антитела кон ХЛА или не-ХЛА (минорни антигени на хистокомпатибилност) антигени кои ги имаат леукоцитите, присутни во еритроцитните или во тромбоцитните трансфузии.
- Алоимунизацијата има за последица рефрактерност на тромбоцитни трансфузии и носи зголемен ризик од отфрлање на трансплантатот при алогена ТКС.
- Рутинското користење на филтрирани (леукодеплетирани) еритроцити и тромбоцити, веројатно, ќе ја намали инциденцата на појава на ХЛА алоимунизација.
- Доколку се јави рефрактерност на трансфузии на тромбоцити од случајни дарители, потребен е скрининг за ХЛА антитела, но потребно е да се исклучат и други причини, како лекови и инфекција.
- Други важни мерки за спречување на крвавења се добра хигиена на забите, давање на орална транексамична киселина и користење на норетистерон за контрола на менорагиите.
- Пациенти, сензибилизирани кон тромбоцити од случајни дарители кои развиле рефрактерност кон трансфузии, треба да добиваат ХЛА компатибилни трансфузии на тромбоцити. Доколку пациентот е кандидат за ТКС, членови на фамилијата како дарители на крв или тромбоцити треба да се одбегнуваат заради можноста од сензибилизација кон минорните антигени на хистокомпатибилност и натамошниот ризик од отфрлање на трансплантатот. Во исклучителни случаи, кога пациентот развил мултиспецифични ХЛА антитела, а ургентно му се потребни тромбоцити, член на фамилијата може да биде најсоодветен дарител.
- Кај пациенти, кандидати за рана или подоцнежна ТКС, треба да се даваат цитомегаловирус (ЦМВ) негативни крвни продукти, сè додека не се одреди ЦМВ статусот на пациентот. Кога ЦМВ статусот на пациентот е одреден, ЦМВ негативни продукти се даваат само кога пациентот и потенцијалниот дарител се ЦМВ негативни.
- Рутинско давање на озрачени еритроцити и тромбоцити кај сите пациенти со АА кои се потенцијални кандидати за ТКС или кај сите пациенти кои примаат имunosупресивна терапија:
 - Експертскиот комитет за АА претходно предложил дека треба рутински да се користат озрачени крвни продукти кај сите пациенти со АА, кандидати за ТКС, иако не постојат докази за тоа. Праксата на давање на озрачени крвни деривати е прифатена во многу центри во Европа и САД. Можно е воведувањето на рутинско користење на филтрирани (леукодеплетирани) крвни продукти да довело до намалување на ризикот од алоимунизација кај пациенти со АА.
 - Во однос на рутинското давање на озрачени крвни продукти кај сите пациенти со АА кои добиваат имunosупресивна терапија праксата ширум светот е конфликтна. Бидејќи не постојат докази во оваа област, препораката за рутинско давање е емпириска. Не може да се даде препорака за тоа колку долго треба да продолжи ваквото давање, но една можност е да се даваат, сè додека бројот на лимфоцити не надмине $1 \times 10^9/\text{л}$.
 - За пациентите кои се лекуваат со ТКС останува апсолутна потреба од давање на озрачени крвни продукти, почнувајќи од периодот на кондиционирање за ТКС.

2. Хематопоеетски фактори на раст

- Во моментот не постојат ефикасни и безбедни хематопоеетски фактори на раст кои би ја поддржувале еритропоезата и тромбопоезата кај пациенти со АА.
- При давање на рекомбинантен хуман еритропоетин (рХуЕпо) постои можност за појава на тешка анемија или на влошување на анемијата заради еритроидна аплазија, предизвикана од антитела против рХуЕпо. Во комбинација со други лекови кои се користат кај АА, на пр. циклоспорин, постои можност од токсичност, на пр. хипертензија. Рутинската употреба на рХуЕпо кај АА не се препорачува. (ннд-**D**)
- Не постојат клинички студии за користење на рекомбинантен хуман тромбопоетин, ниту на втора генерација лекови кои ја стимулираат тромбопоезата кај пациенти со АА.
- Препораките за користење на гранулоцитниот-колоно-стимулирачки фактор (G-CSF) се дадени во делот за Третман на инфекции.

3. Превенција на инфекции

- Ризикот од инфекција е одреден од бројот на неутрофили и моноцити кај пациентот. Пациентите со АА се под ризик од бактериска и фунгална инфекција. Инфекциите со *Aspergillus* имаат многу висока стапка на mortalitet кај пациенти со тешка апластична анемија (ТАА) заради чести пролонгирани периоди на тешка неутропенија (и моноцитопенија).
- Пациенти со висок ризик од инфекција треба да се згрижат во изолација кога се хоспитализирани и треба да примаат:
 - Профилактички антибиотици и антифунгални лекови,
 - Редовна нега на устата која вклучува антисептични средства за испирање на устата, како хлорхексидин и
 - Храна со мала содржина на бактерии. Простории со ламинарен проток на воздух не се неопходни, но треба да се користат кога се достапни.
- Профилактички антибиотици се даваат за превенција на Грам-негативна сепса, или како комбинација на два антибиотици кои не се ресорбираат, како што се неомицин и колистин, или кинолони, како ципрофлоксацин. Ципрофлоксацин не може да се користи за третман на фебрилни неутропенични епизоди ако се користи профилактички. Изборот дали да се даваат не-апсорбилни антибиотици или ципрофлоксацин треба да биде оставен на индивидуалните центри.
- Пациентите со АА во ризик од фунгална инфекција, вклучително аспергилус. Флуконазол е неефикасен кон соевите на аспергилус. Лекови на избор се итраконазол и посаконазол, за посаконазолот не докажано дека е супериорен на итраконазолот. Обата се поефикасни од флуконазол. Не постојат податоци кои би го оправдале профилактичкото давање на вориконазол.
- Нема индикации за рутинска профилакса против *Pneumocystis jirovecii* или антивирусна профилакса кај нетретирани пациенти со АА.
- Антивирусна профилакса со ацикловир е есенцијална за сите трансплантирани пациенти, а често се дава во текот на давањето и во првите 3-4 недели по имunosупресивна терапија со АТГ. Профилакса против *Pneumocystis jirovecii* е есенцијална по трансплантација на коскена срцевина (ТКС), но не е индицирана по третман со АТГ (Ljungman, 2000).
- Пациенти кои се со тешка неутропенија (неутрофили $<0.2 \times 10^9/\text{л}$), кои не се хоспитализирани, а кои во скоро време не биле трансплантирани или лекувани со имunosупресивна терапија, треба да се користат профилактички антибиотици и антимиотици и да одбегнуваат храна која може да е контаминирана со бактерии или со габи. За вакви пациенти кои се со интермедијарен ризик од инфекции (неутрофили $0.2-0.5 \times 10^9/\text{л}$) одлуката за продолжување со антибиотска и антимиотична профилакса се носи врз индивидуална основа според честотата и тежината на претходните инфекции.

4. Третман на инфекциите

- Како и кај сите пациенти со неутропенија, при појава на покачена температура може да е потребна итна хоспитализација и третман пред да се добијат резултатите од бактериолошките испитувања. Тоа најчесто значи иницијална примена на синергистичка комбинација на антибиотици, како што се аминокликозид и β -лактамски пеницилин, а точниот избор зависи од локалните прилики во болницата во однос на микробиолошката сензитивност/резистенција. Траењето на неутропенијата, историјата на пациентот во однос на инфекции и скоро користените антибиотици, ќе влијаат на изборот, вклучувајќи го раното воведување на амфотерицин во терапијата.
- Ако перзистира покачена температура, се препорачува рано вклучување на системска антифунгална терапија во протоколот за фебрилна неутропенија. Ако пациентот имал претходна габична инфекција, или ако се докаже или има сомневање за габичната инфекција, треба да се користи антифунгална терапија заедно со антибиотите од прв избор. Рана (или иницијална) употреба на соодветна липидна формулација на амфотерицин или на еден од поновите одобрени антимиотични лекови, како вориконазол или каспофунгин, треба да се земат предвид кај пациенти со АА кои може да имаат потреба од пролонгиран третман, со цел да се избегне сериозна нефротоксичност.

- Кај пациенти со тешка апластична анемија, појавата на белодробни инфилтрати или инфекција на синусите треба да се смета како знак за веројатна габична инфекција. Рендгенографија на градниот кош треба да се направи како дел од иследувањата кај ново или перзистирачко покачување на температурата.
- Краткотрајно давање на супкутан G-CSF во доза од 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ден}$ може да се земе предвид кај тешки системски инфекции кај кои нема одговор на интравенски антибиотици и антимиотици. (ннд = С)
 - Може да предизвика привремен неутрофилен одговор само кај оние пациенти кои имаат резидуална гранулоцитна активност во коскената срцевина (одн., кај оние со не тешка болест) (Marsh, 2007).
 - Ако нема одговор по 1 недела, разумно е давањето на лекот да се прекине.
 - GM-CSF генерално не се препорачува за третман на тешки инфекции кај пациенти со АА, бидејќи може да предизвика тешка хеморагија и друга сериозна токсичност.

5. Терапија со хелатори на железо

- Преоптовареноста со железо може да предизвика значителни проблеми кај многу трансфундирани пациенти.
- Идеално треба да се започне со супкутан десфериоксамин кога серумскиот феритин е $> 1000/\mu\text{g}$. (ннд = С)
- Проценката се прави на индивидуална база заради ризикот од локална хеморагија и инфекција од супкутаните инјекции (Gordon-Smith, 1991; Porter, 2001).
 - Треба да се направи ехокардиограм пред започнувањето на терапијата со десфериоксамин.
 - Ако супкутаниот десфериоксамин не се толерира и пациентот има постојана централна линија, тогаш може да се даде интравенски десфериоксамин.
 - Треба да се мисли на ризикот од инфекција со *Yersinia* кај пациенти кои се на терапија со десфериоксамин.
 - Со оглед на релативно високата инциденца на агранулоцитоза, поврзана со оралниот хелатор на железо деферипрон, тој не се препорачува рутински кај пациенти со АА.
 - Во однос на деферасирокс постојат соопштенија за развој на цитопени кај мал број на пациенти. Одлуката дали да се започне со давање се носи на индивидуална основа.
- За пациенти со оптоварување со железо по одговор на АТГ или по успешна ТКС, стандарден начин за отстранување на вишокот на железо е венепункција.

6. Вакцинации

- Вакцинации, вклучувајќи и инфлуенца, треба да се дадат само ако е апсолутно потребно. (ннд= С)
- Сите живи вакцини треба да се избегнуваат по ТКС и по третман со АТГ доживотно.
- После ТКС пациентите со АА треба рутински да се вакцинираат, како што е препорачано за сите приматели на алогена коскена срцевина.

7. Психолошка и општа нега

- Психолошката нега за пациентот, фамилијата и за блиските пријатели е од голема важност.
- АА е ретка болест и бара внимателно објаснување на нејзината природа, прогноза, како и дискусија за важните прашања, како што е бременоста.
- На пациентите треба да им се даде можност да бидат упатени во центри кои се специјализирани за третман на АА.

Специфичен третман на апластична анемија

- Стандарден специфичен третман за новодијагностициран пациент со АА е:

1. Алогена трансплантација на матични клетки (АТМК) од ХЛА-идентичен сроден дарител или
2. Имуносупресивна терапија со комбинација на АТГ и циклоспорин.

- Основно е пред да се даде специфичниот третман пациентот да е клинички стабилизан во однос на контрола на крвавењата и третманот на инфекција.
- **Препорака:** Опасно е да се даде имunosупресивна терапија во присуство на инфекција или неконтролирано крвавење. (ннд-**D**)
- Присуството на инфекција е неповолен фактор за исходот на трансплантацијата на матични клетки (ТМК). (ннд-**C**)
- **Препорака:** Бидејќи АА е ретка болест, хематологот кој е одговорен за пациентот треба да контактира центар/специјалист кој е експерт за АА веднаш по откривањето, за да дискутира за терапевтскиот план за пациентот. (ннд-**D**)
- Кортикостероидите не се ефикасни, тие ја засилуваат бактериската и габичната колонизација и може да преципитираат сериозни гастроинтестинални крвавења во присуство на тешка тромбцитопенија. (ннд = **C**)
- Слично, хематопоетските фактори на раст, како G-CSF и rHuEpo, не треба да се користат кај новодијагностицирани пациенти во обид “да се лекува” АА. (ннд-**D**)

Види алгоритам 1. Тераписка шема кај тешка стечена апластична анемија

Трансплантација на коскена срцевина од ХЛА-идентичен сроден дарител

Резултати

- Шансите за долготрајно излекување се 75-80%.
- При протоколи за кондиционирање со циклофосфамид и АТГ инсуфициенција на графтоот се јавува кај 4-14% од трансплантираните.
- Во поново време акутна болест на трансплантатот-против домаќинот (GVHD) од III и IV степен се јавува поретко, хроничен GVHD се јавува кај 30-40% од трансплантираните, освен ако не се користи Campath-1H при кондиционирањето, кога ризикот е <5% .
- Резултатите се најлоши при претходно лекување со имunosупресивна терапија и тогаш постои зголемен ризик за отфрлање на трансплантатот.

Индикации

- Трансплантација на коскена срцевина (ТКС) од ХЛА-идентичен сроден дарител е иницијалниот третман од избор за новодијагностицирани пациенти со АА, ако:
 - Имаат тешка или многу тешка АА (види ‘Дефиниција на тежината на болеста на основа на анализата на крвната слика и наодот од коскената срцевина’),
 - Се помлади од 40 години (контроверзна е горната граница на возраста за ТКС. Резултатите од ТКС со користење на ХЛА-идентичен сроден дарител се полоши кај пациенти >30 години, во споредба со пациенти <30 год. (Vasigalupo et al, 2000a).
- При одлучување дали да се третираат пациентите на возраст од 30–40 години со АТГ и циклоспорин или да се трансплантираат веднаш, треба да се земе предвид општата здравствена состојба на пациентот.
- Кај пациенти на возраст >40 години, кај кои терапијата со АТГ и циклоспорин била неуспешна, а имаат ХЛА идентичен сроден дарител и се во добра општа состојба, може да дојде во предвид ТКС. Заради високата смртност, поврзана со трансплантацијата, кај овие пациенти може да се преферира протокол за кондиционирање со намален интензитет. (ннд=В)
- **Кај пациенти со Фанконијева анемија или друг тип на наследна АА не треба да се применуваат препораките од ова упатство.**

Кондиционирање, извор на матични клетки и следење по трансплантацијата

- Стандарден протокол за кондиционирање кај пациенти <30 години е циклофосфамид и АТГ.
- За пациентите помеѓу 30 и 40 години не е утврден најдобриот протокол.

- Пациенти >40 год. може да добиваат протокол со намален интензитет: циклофосфамид, флударабин и АТГ или Алемтузумаб. Сличен пристап може да се примени и кај пациентите помеѓу 30 и 40-годишна возраст.
- Не постои индикација за користење на протоколи кои содржат зрачење. (ннд = В)
- Се препорачува како извор на матични клетки да се користи коскена срцевина, а не мобилизирани периферни матични клетки. (ннд = В)
- Треба да се дадат најмалку 3×10^8 нуклеирани клетки/кг, не постојат податоци за минималниот број на CD34+ клетки од коскена срцевина, но се препорачува доза од 3×10^6 /кг.
- Постои значителен ризик за инсуфициенција на трансплантатот кај пациенти со АА и најчесто е асоциран со прерано прекинување на циклоспоринот или со ниска циклоспоринемија.
- Присуство на прогресивен мешан химеризам (присуство на >10% клетки на примателот во коскената срцевина, или пораст за >15% во период од 3 месеци) претскажува висок ризик од инсуфициенција на трансплантатот.
- Циклоспорин треба да се дава најмалку 9 месеци по ТКС во дози доволни да одржат циклоспоринемија помеѓу 250 и 350 $\mu\text{g}/\text{l}$. Дозите потоа се намалуваат до прекинувањето во текот на 3 месеци.
- Во периодот на намалување на циклоспоринот треба да се направи анализа на мешан химеризам и доколку тестот е позитивен, дозите на циклоспорин не се намалуваат или прекинуваат.
- Фертилноста по ТКС за АА обично е добро зачувана или скоро нормална, доколку за кондиционирање е користен протокол со циклофосфамид, а без ирадијација. Нема потреба од криопрезервација на сперма (или ооцити). (ннд = В)
- Доколку за кондиционирање се користи протокол кој содржи флударабин, треба да се планира криопрезервација, бидејќи постоечките податоци за фертилитет се недоволни.

Види алгоритам 2. Тераписка шема за не тешка стечена апластична анемија

Имуносупресивна терапија: антитимоцитен глобулин и циклоспорин

1. Резултати

- Процентот на одговор по давањето на коњски АТГ и циклоспорин се движи помеѓу 60-80%, а процентот на 5-годишно преживување се движи околу 75-85%.
- Одговорот корелира со возраста, апсолутниот број на ретикулоцити ($\text{APC} \geq 25 \times 10^9/\text{l}$) и апсолутниот број на лимфоцити ($\text{ALC} \geq 1 \times 10^9/\text{l}$).
- Одговорот е спор и се јавува по 3-4 месеци. Пациентите ќе имаат потреба да продолжат со регуларна супортивна нега со крвни продукти во тој период.
- Релапс се јавува кај околу 10% од пациентите, подолго давање на циклоспорин и споро намалување на дозата на циклоспорин го намалува ризикот од релапс.
- Ризикот од доцни клонални заболувања по 11 години изнесува 8% за МДС/АМЛ, 10% за хемолитичка ПНХ и 11% за солидноткивни тумори.
- Од 2007 година коњскиот АТГ е повлечен од пазарот и во европските земји е достапен единствено зајачки АТГ. Коњски АТГ од друг производител е достапен единствено во САД.
- Резултатите од давањето на зајачки АТГ се значително полоши, процент на одговор 35% и преживување од 55%.
- Зајачкиот АТГ има поизразен имуносупресивен ефект и треба да се дава само во центри кои имаат искуство со апликација на АТГ.

2. Индикации

- Имуносупресивната терапија е индицирана за пациенти кои не се погодни за ТКС од сроден дарител. Тоа вклучува (ннд-В):

- Пациенти со не тешка АА кои се зависни од трансфузии на еритроцити и/или тромбоцити.
- Пациенти со не тешка АА кои, иако не се зависни од трансфузии, можат да имаат значителна неутропенија и да се во ризик од инфекција.
- Пациенти со тешка АА или многу тешка АА кои се на возраст од >40 години.
- Помлади пациенти со тешка или со многу тешка болест кои немаат ХЛА-компатибилен сроден дарител.
- Деца со не тешка АА со ХЛА-идентичен сроден дарител и кои се зависни од трансфузии, особено ако има пад на крвните елементи, може да се земат во предвид за ТКС.
- За оние пациенти со не тешка АА кои не се зависни од трансфузии на еритроцити и тромбоцити и кај кои се одржува безбеден број на крвни клетки, разумно е да се опсервира бројот на крвните клетки и пациентот редовно да се следи без да се започнува имunosупресивна терапија. Одлуката дали и кога да се започне со третманот обично зависи од бројот на крвните клетки и од индивидуалниот избор на пациентот и неговиот начин на живот.
- Коњски АТГ се препорачува како прволиниска ИСТ кога за тоа постои индикација.
- Доколку коњски АТГ не е достапен, разумно е да се земе во предвид лекување со зајачки АТГ, иако процентот на одговор е послаб.
- Алтернатива е ИСТ само со циклоспорин.
- Постојат ограничени податоци за давање на алемтузумаб како прволиниска терапија кај АА.
- Кај деца може да дојде во предвид како прволиниска терапија рана трансплантација од несроден дарител со користење на протоколи за кондиционирање кои се базирани на флударабин.

3. Начин на давање

- АТГ е моќен имunosупресивен лек и неговата употреба кај пациенти со тешка неутропенија бара многу внимателно следење, профилакса и третман на инфекции, исто како и адекватна (и понекогаш интензивна) поткрепа со трансфузии на тромбоцити. (ннд-А)
- АТГ се дава 5 дена како дневна и.в. инфузија во текот на 12–18 h преку централен венски катетер.
- Дневната доза е 1.5 ампула/10 кг телесна тежина (еден вијал од зајачки АТГ, Thymoglobuline, содржи 25 мг протеин, така што дневната доза е 3.75 мг/кг).
- Тест доза (1/10-ина од ампулата (или 2.5 мг за зајачки АТГ), разредено во 100 мл физиолошки раствор како интравенска инфузија во текот на 1 h) често се дава претходно и ако се јави тешка системска реакција или анафилакса, понатамошните дози на тој препарат не смеат да се дадат.
- Непосредните несакани ефекти се алергиски и се јавуваат често, вклучувајќи покачена температура, треска, исип, хипертензија или хипотензија и задршка на течности.
- На секоја дневна доза треба да ѝ претходи интравенски метилпреднизолон и хлорфенамин.
- Трансфузии на тромбоцити треба да се дадат за да се одржи безбеден број на тромбоцити (идеално $>30 \times 10^9/\text{л}$), но не треба да се дадат заедно со давањето на АТГ заради антиромбоцитната активност на АТГ.
- Пред давање на АТГ кај пациентот треба да се направи проценка дали се јавува соодветно покачување на бројот на тромбоцити по давањето на тромбоцити од случајни дарители. Доколку покачувањето е слабо, треба да се направат соодветни иследувања (види Супортивна терапија трансфузии).
- Пациентот треба да биде згрижен во изолација со реверзна бариера и секоја покачена температура, дури и ако постои сомнение дека се должи на АТГ, треба да се третира со антибиотици од широк спектар.
- Интравенски метилпреднизолон (или преднизолон) се дава во доза од 1-2/мг/кг/д пред секоја доза на АТГ, а потоа се дава орално за да се превенира серумската болест, дозата се

преполовува на секои 5 дена. Серумската болест типично се јавува меѓу 7-14-от ден од почетокот на третманот со АТГ.

- Ако серумската болест се јави, интравенски се започнува со хидрокотизон 100 мг на секои 6 часа. Најчестите симптоми на серумската болест се: артралгија, мијалгија, исип, температура, блага протеинурија и консумација на тромбоцитите, која често пати бара засилени трансфузии на тромбоцити.
- Пациентот треба да остане хоспитализиран од почетокот на терапијата со АТГ и во текот на периодот кога може да се јави серумската болест. Доколку во секое време постои можност за хоспитализација или пристап до дневна болница за третман на доцните компликации, како што се серумска болест, инфекција или крвавење, тогаш доаѓа предвид хоспитализација само за 5-дневниот курс со АТГ терапија. (ннд-С)
- Циклоспорин пер ос треба да се започне или првиот ден од давањето на АТГ или по прекинот на давањето на преднизолон, во доза од 5 мг/кг/ден, со цел да се одржи ниво на циклоспорин во крвта меѓу 150-250 µг/л кај возрасни и меѓу 100-150 µг/л кај деца.
- Брзото намалување на дозите на циклоспорин носи значаен ризик од релапс, па се препорачува циклоспоринот да се дава најмалку една година од постигнувањето на максималниот одговор, а потоа да се намалува многу споро, на пр. за по 25 мг на секои 3 месеци.
- Во текот на терапија со циклоспорин, потребно е редовно следење на крвниот притисок, реналната и хепаталната функција.
- Бидејќи одговорот на АТГ е одложен до 3 месеци, пациентите ќе имаат потреба да продолжат со регуларна супортивна нега со крвни продукти во текот на тоа време.
- Во моментов нема податоци за повторно давање на зајачки АТГ.

4. АТГ кај повозрасни пациенти

- Одлуката да се даде АТГ кај повозрасни пациенти е тешка и бара внимателна проценка, како и дискусија со пациентот за ризиците.
- Кај повозрасни пациенти по давањето на коњски АТГ стапката на одговор и стапката на преживување се пониски во однос на помладите, 37% одговор и 50% преживување кај пациенти > 60 години. За пациенти > 70 години 10-годишно преживување е 33%, во споредба со 60% на возраст помеѓу 50-70 години.
- Пациенти на возраст >60 години имаат повисок ризик за сериозно срцево нарушување по давањето на АТГ.
- Потребно е да се исклучи хипоцелуларен МДС.
- Доколку пациентот не е кандидат за ИСТ, потребно е да се третира супортивно.
- Доаѓа во предвид давање на циклоспорин, но заради значителниот ризик од бубрежна токсичност и хипертензија, се препорачува пониска циклоспоринемија (100-150 µг/л).
- Оксиметолон доаѓа во предвид кај мажи, но кај жени често предизвикува неприфатливи знаци за маскулинизација. Потребно е претпазливост заради ризикот од срцева инсуфициенција, хепатална токсичност, покачување на серумскиот холестерол, нарушена толеранција на гликоза и простатизам.

Дефиниција на одговорот

- Критериумите за одговор за апластична анемија се сумирани на Табела 3.
- Одговорот треба да биде потврден со 2 или со повеќе анализи на крвната слика во интервал од најмалку 4 недели и идеално треба да се одредат кај пациенти кои не примаат хематопоетски фактори на раст (Camitta, 2000).

Следење на пациентите по АТГ

- По третманот со АТГ и циклоспорин, пациентите треба да бидат следени внимателно со редовна крвна слика за докажување на релапс или за појава на подоцнежни клонални нарушувања, како ПНХ, МДС и АМЛ.
- На 3–4 месеци по АТГ, треба да се направи скрининг за ПНХ.

- Понатамошно испитување на коскената срцевина со цитогенетика е индицирано ако има доказ за релапс или за други промени во бројот на крвните клетки или на крвната размаска.
- Внимателен преглед на крвната размаска е важен во следењето за појава МДС.
- Се сугерира скринингот за ПНХ да се изведува еднаш годишно за сите пациенти.

Табела 3. Критериуми за одговор на имunosупресивната терапија кај АА

Одговор	Критериуми за одговор кај тешка АА	Критериуми за одговор кај не тешка АА
Без одговор	Сè уште тешка	Влошена или не одговара на критериумите, изнесени подолу
Делумен	Независна од трансфузии	Независност од трансфузии (ако пред тоа била зависна)
	Повеќе не ги задоволува критериумите за тешка болест	Удвојување на вредностите или нормализација во најмалку една клеточна линија или зголемување во однос на почетниот хемоглобин од > 30 г/л или (ако иницијално бил < 60 г/л) Neutrofili од $> 0.5 \times 10^9/l$ (ако иницијално биле $< 0.5 \times 10^9/l$) Тромбоцити од $> 20 \times 10^9/l$ (ако иницијално биле $< 20 \times 10^9/l$)
Комплетен	Хаемоглобин нормален според возраста Неутрофили $> 1.5 \times 10^9/l$ Тромбоцити $> 150 \times 10^9/l$	Исти критериуми како за тешката болест

Трансплантација на коскена срцевина од несроден дарител

1. Резултати

- Со користење на протоколи за кондиционирање, базирани на флударабин (без ирадијација) или протоколи со нискодозна ирадијација на целото тело, вкупното преживување на 5 години се движи помеѓу 65 и 73%.
- Вкупната стапка на инсуфициенција на трансплантатот е 18%, до 35% кај пациенти > 14 -годишна возраст.

2. Индикации

- МУД ТКС може да се земе предвид кога пациентите ги исполнуваат сите наведени критериуми:
 1. Имаат донор со потполно совпаѓање (на ниво на ДНК) за класа I и класа II антигени.
 2. Возраст < 50 години (иако и пациенти на возраст 50-60 години се кандидати, доколку се во добра општа состојба).
 3. Да има барем еден неуспешен третман со АТГ и циклоспорин (и за возрасни и за деца), иако за возрасни врз основа на индивидуални карактеристики на пациентот може да се претпочита давање на втор циклус на имunosупресивна терапија.
 4. Имаат тешка АА или многу тешка АА.
 5. Немаат активна инфекција и/или крвавење во време на изведувањето на ТКС.
 6. Имаат конституционална АА, а немаат ХЛА-идентичен сроден дарител.
- Одлуката за натамошен третман со ТКС од несроден дарител или втор циклус на имunosупресивна терапија не секогаш е праволиниска. Лошата страна на давањето втор циклус на АТГ може да биде влошување на состојбата на пациентот со континуирана сепса

и зголемено оптоварување со железо што би ги намалило шансите за успешен исход на трансплантацијата.

- Бидејќи АА е ретка и затоа што постои особено голем ризик кај ТКС од несроден дарител кај оваа состојба, оваа процедура треба да се изведува единствено во центри со искуство во трансплантацијата кај АА и кои се акредитирани за трансплантација од несроден дарител.

3. Протоколи за кондиционирање

- Кај помлади пациенти се користат протоколи со циклофосфамид, флударабин, АТГ или алемтузумаб и имunosупресивна терапија со циклоспорин и метотрексат.
- Кај постари пациенти доаѓа предвид намалување на дозата на АТГ и додавање на ирадијација на целото тело во доза од 200 CGy.
- Прифатливо е да се користи било АТГ, било алемтузумаб, во зависност од претходната експозиција на пациентот кон АТГ и од преференците на центарот каде се изведува ТКС.
- Извор на матични клетки треба да биде коскена срцевина, а не периферни матични хематопоеетски клетки и треба да се дадат најмалку 3×10^8 /кг нуклеирани клетки.

4. Барање на несроден дарител за ТКС

- Со барање на несроден дарител за ТКС кај пациенти со тешка АА, а кои немаат ХЛА-идентичен сроден дарител, треба да се започне во време на давањето на првиот циклус на АТГ.

Други имunosупресивни лекови

Високи дози на циклофосфамид без супортивно давање на матични клетки

- Употребата на високи дози на циклофосфамид без поддршка со матични клетки не се препорачува ниту кај новодијагностицирани пациенти, ниту кај оние со неуспешен третман со АТГ и циклоспорин, заради неговата сериозна токсичност и висок морталитет.

Микофенолат мофетил (ММФ)

- Микофенолат мофетил ја инхибира пролиферацијата на Б- и Т-лимфоцитите и се користи во третманот и превенцијата на отфрлањето кај трансплантација на органи, како и за третман на автоимуну нарушувања, како што се улцеративниот колитис, ревматоидниот артритис и мултиплата склероза.
- Додавање на ММФ кон стандардниот имunosупресивен протокол не довело ниту до подобрување на одговорот ниту до намалување на релапсите.
- ММФ, се чини, дека е неефикасен и кај пациенти со рефрактерна АА.

Алемтузумаб

- По објавените резултати за ефикасноста на алемтузумаб во третманот на авотимуни цитопении, во тек се проспективни клинички студии за проценка на ефикасноста во третманот на пациенти со рефрактерна АА.

Оксиметолон

- Оксиметолон е многу декади екстензивно користен во терапијата на АА пред воведувањето на терапија со АТГ и циклоспорин.
 - Кај некои пациенти, оксиметолон може да ја стимулира особено еритропоезата, но понекогаш може да даде и трилинеарен одговор.
 - Во комбинација со АТГ, го зголемува одговорот во компарација со давањето само на АТГ (Basicalupo et al, 1993).
 - Оксиметолон е хепатотоксичен и затоа мора да се користи со претпазливост, со редовно следење на тестовите за хепатална функција и преку ултразвук на хепарот.
 - Заради вирилизирачкиот ефект, понекогаш не е прифатлив за жени.

- Лекот сè уште се користи како опција за оние пациенти кај кои повеќе третмани со АТГ и циклоспорин биле безуспешни, или кај некои пациенти кај кои стандардната имunosупресивна терапија не е можно да се примени.

Употреба на G-CSF со АТГ и циклоспорин

- Оправданоста за користење на G-CSF по АТГ и циклоспорин е обидот да се редуцира ризикот од инфекција во текот на 3 месеци кога се очекува хематолошкиот, особено неутрофилниот одговор и да се подобри одговорот (трилинеарен) на имunosупресивната терапија, бидејќи G-CSF може да делува во комбинација со други ендогени хемopoетски фактори кои ги стимулираат хемopoетските матични клетки.
- Рутинската долготрајна употреба на G-CSF по АТГ и циклоспорин не се препорачува надвор од клинички студии.

Третман на пациенти со апластична анемија во присуство на абнормален цитогенетски клон

- При дијагноза и до кај 12% од пациентите со АА може да се најде абнормален цитогенетски клон.
- Најчесто се среќаваат трисомија 8, трисомија 6, 5q-, како и аномалии на хромозомите 7 и 15.
- Честопати абнормалниот клон е мал и неретко транзитoren и исчезнува спонтано или по хематолошки одговор на имunosупресивна терапија.
- Присуството на моносомија 7 е злослутен знак со висок ризик од трансформација во МДС или акутна леукемија.
- Пациенти со АА и абнормален цитогенетски клон (освен моносомија 7) кои не се кандидати за ТКС треба да се лекуваат со имunosупресивна терапија.
- Доколку, пак, ги исполнуваат критериумите за ТКС (тешка АА, ХЛА-идентичен сроден дарител и возраст <30-40 години), тогаш треба да се трансплантираат.
- Кај пациенти со АА и моносомија 7 се преферира миелоаблативно кондиционирање, додека кај пациентите со друг тип на клонови се користи стандардно имunosупресивно кондиционирање.
- Присуството на абнормален цитогенетски клон (освен моносомија 7) само по себе не е индикација за ТКС, доколку пациентот нема тешка АА.
- Кај пациенти со АА и абнормален цитогенетски клон, прегледот на коскена срцевина со цитогенетска анализа треба да се повторува на секои 6-12 месеци. Порастот на бројот на абнормални метафази укажува на можноста од трансформација. Доколку се јават знаци за дисплазија или се јават бласти, треба да се разгледа можноста за рана ТКС.

Третман на пациенти со апластична анемија кои имаат значаен ПНХ клон кој резултира со клинички и/или лабораториски знаци за хемолита

- Пациентите со АА може подоцна да развијат хемолитична ПНХ и обратно, пациенти со хемолитична ПНХ можат подоцна да прогредираат до АА (Socie et al, 2000).
- Мали клонови на ПНХ клетки во отсуство на знаци за хемолита може да се јават кај 50% од пациентите.
- За овие пациенти се препорачува да бидат лекувани исто како и пациентите со АА кои немаат ПНХ клон.
- Кај сите пациенти кои не се трансплантирани, еднаш годишно треба да се прави скрининг за ПНХ со проточна цитометрија.
- Еволуцијата во хемолитичка ПНХ е проследена со влошување на анемијата, ретикулоцитоза или со рекурентна панцитопенија.
- Абдоминална болка и иктерус укажуваат на можна дијагноза на тромбоза на хепатичните вени (Budd Chiari синдром) и треба да се направи Доплер ултразвучен преглед.
- Може да бидат потребни регуларни или интермитентни трансфузии на крв и стандардни осиромашени со леукоцити еритроцитни пакувања се безбедни за употреба. Ретко има потреба да се користат измиени еритроцити за превенција на акутна хемолита, која може понекогаш да се јави по трансфузија на крв кај пациенти со ПНХ.

- Сите пациенти треба да примаат регуларен недомест на фолна киселина (5 мг/д).
- Ако се јави дефицит на железо заради интраваскуларна хемолиза, орално се надоместува железо, но внимателно, бидејќи може да направи акутна хемолиза. Се препорачува да се започне со ниска доза, на пример 200 мг секој втор ден и потоа да се зголемува за 200 мг/д ако не се јави акутна хемолиза (Packman, 1998).
- За пациенти со тешка хемолиза и/или чести епизоди на акутна интраваскуларна хемолиза, преднизолон обично помага да се редуцира степенот на хемолиза, но континуирана употреба на високи дози обично е ограничено заради нивните несакани ефекти, заради што се применува режим на секој втор ден со ниски дози меѓу 10-15 мг.
- Алтернативна опција е да се земе предвид орално циклоспорин, со одржување на ниво во крвта од 150 - 250 $\mu\text{g}/\text{l}$, што може да го подобри нивото на хемоглобин, како и бројот на неутрофили и тромбоцити (Van Kamp et al, 1995).
- Екализумаб, моноклонално антителио кое го блокира комплемент C5, неодамна се покажало ефективно во намалувањето на хемолитичките епизоди и потребите од трансфузија, како и во намалувањето на ризикот од тромбози кај пациенти со хемолитичка ПНХ.
- АТГ сè уште доаѓа во предвид кај пациенти кои имаат значителен ПНХ клон (>50%). Очекуваниот ризик од хемолиза во текот на апликацијата на АТГ и во периодот на серумска болест може да се намали со започнување на преднизолон од првиот ден на давање на АТГ и со користење на доза од 2мг/кг наместо 1мг/кг.
- АТГ не се препорачува доколку постои анамнестички податок за тромбоза, асоцирана со ПНХ.
- ТКС од сроден ХЛА-идентичен дарител кај хемолитична ПНХ е индицирана единствено за оние пациенти кои подоцна развиваат тешка АА или пациенти со мултипли и витално загрозувачки венски тромбози (Saso et al, 1999).
- Давањето на антикоагулантна терапија кај пациенти со АА и значаен ПНХ клон (>50% од гранулоцитите) е контроверзно. Во некои центри се дава рутински, додека во други центри антикоагулантна терапија се започнува по епизода на венска тромбоза или при намален проток низ хепаталните вени нотирани на Доплер ултразвук или при појава на рекурентна абдоминална болка.
- Рутинска антикоагулантна терапија е контраиндицирана кај пациенти со АА и број на тромбоцити < 50 x 10⁹/л.

Третман на апластична анемија во гравидитет

- Апластичната анемија може да се јави во бременост, иако секогаш треба да се мисли дека тоа може да се должи на случај или на други можни причини. Болеста може да се повлече спонтано по прекинување на бременоста, спонтано или терапевтски и по породувањето, но не во сите случаи.
- Постои значаен ризик од релапс (33%) на апластичната анемија кај пациентки кои претходно имале одговор на имunosупресивна терапија.
- Кај успешно изведена алогена трансплантација на коскена срцевина, се чини, дека бременоста не предизвикува релапс.
- Нормална крвна слика пред зачнувањето не е гаранција дека нема да дојде до релапс на заболувањето.
- Можно е пациентка со АА да ја мине бременоста безбедно.
- Финалната одлука дали да се продолжи со бременоста или да се направи терапевтски абортус, ја носи пациентката по нејзино комплетно информирање за ризиците.
- Супортивната нега е основа на третманот на АА во бременоста и бројот на тромбоцити треба, ако е можно, да се одржува > 20 x10⁹/л со трансфузии на тромбоцити.
- Ако пациентката има потреба од трансфузии или ако бројот на крвните клетки се намалува кон ниво кое бргу ќе бара трансфузија, се препорачува да се започне со орален циклоспорин 5 мг/кг/ден за да се одржи ниво на циклоспоринемија меѓу 150 - 250 $\mu\text{g}/\text{l}$. Одговорот на циклоспорин е одложен и може да бидат потребни од 6-12 недели.
- Важно е пациентката и вредностите на крвната слика да се следат често во текот на бременоста, на почетокот месечно, а потоа почесто, во зависност од тежината на болеста.

Блиската соработка помеѓу акушерскиот тим и лекарот од примарната здравствена заштита е суштинска.

- Начинот на породување се одредува врз основа на опстетрички индикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ades, L., Mary, J.Y., Robin, M., Ferry, C., Porcher, R., Esperou, H., Ribaud, P., Devergie, A., Traineau, R., Gluckman, E. & Socie, G. (2004) Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Blood*, 103, 2490–2497.
2. Alter, B.P. (2007) Diagnosis, genetics and management of inherited bone marrow failure syndromes. *American Society of Hematology. Education Program*, 2007, 29–39.
3. Appelbaum, F.R., Barrall, J., Storb, R., Ramberg, R., Doney, K., Sale, G.E. & Thomas, E.D. (1989) Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anaemia. *Experimental Hematology*, 15, 1134–1139.
4. Bacigalupo, A., Hows, J.M., Gluckman, E., Nissen, C., Marsh, J., Van Lint, M.T., Congiu, M., De Planque, M.M., Ernst, P. & McCann, S. (1988) Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working Party. *British Journal of Haematology*, 70, 177–182.
5. Bacigalupo, A., Brand, R., Oneto, R., Bruno, B., Socie, G., Passweg, J., Locasciulli, A., Van Lint, M.T., Tichelli, A., McCann, S., Marsh, J., Ljungman, P., Hows, J., Marin, P. & Schrezenmeier, H. (2000a) Treatment of acquired severe aplastic anaemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy – The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Seminars in Hematology*, 37, 69–80.
6. Bacigalupo, A., Bruno, B., Saracco, P., Di Bona, E., Locasciulli, A., Gabbas, A., Dufour, C., Arcese, W., Testi, G., Broccia, G., Marotenuo, M., Coser, P., Barbui, T., Leoni, P. & Ferster, A., for the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO) (2000b) Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone and granulocyte colony stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *Blood*, 95, 1931–1934.
7. Bacigalupo, A., Locatelli, F., Lanino, E., Marsh, J., Socie, G., Maury, S., Prete, A., Locasciulli, A. & Cesaro, S. (2005) Fludarabine, cyclophosphamide and ATG for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anaemia – a report of the EBMT SAA Working Party. *Bone Marrow Transplantation*, 41, 45–50.
8. Bacigalupo, A., Locatelli, F., Lanino, E., Marsh, J., Socie, G. & Passweg, J. (2009) Fludarabine, cyclophosphamide with or without low dose TBI for alternative donor transplants in Acquired Aplastic Anemia (SAA): a report from the EBMT-SAA Working Party. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15, 5.
9. Bennett, J.M. & Orazi, A. (2009) Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. *Haematologica*, 94, 264–268.
10. Camitta, B.M. (2000) What is the definition of cure for aplastic anemia? *Acta Haematologica*, 103, 16–18.
11. Camitta, B.M., Rappaport, J.M., Parkman, R. & Nathan, D.G. (1975) Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*, 45, 355–363.
12. Champlin, R.E., Perez, W.S., Passweg, J., Klein, J.P., Camitta, B.M., Gluckman, E., Bredeson, C. & Horowitz, M.M. (2007) Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomised controlled study of conditioning regimens. *Blood*, 109, 4582–4585.
13. Deeg, H.J., O'Donnell, M., Tolar, J., Agarwal, R., Harris, R., Feig, S.A., Territo, M.C., Collins, R.H., McSweeney, P.A., Copelan, E.A., Khan, S.P., Woolfrey, A. & Storer, B. (2006) Optimisation of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood*, 108, 1485–1491.
14. Frickhofen, N., Heimpel, H., Kaltwasser, J.P. & Schrezenmeier, H., for the German Aplastic Anaemia Study Group (2003) Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year

- follow-up of a randomised trial comparing treatments of aplastic anaemia. *Blood*, 101, 1236–1242.
15. Gupta, V., Ball, S., Sage, D., Ortin, M., Freires, M., Gordon-Smith, E. & Marsh, J. (2005b) Marrow transplants from matched unrelated donors for aplastic anaemia using alemtuzumab, fludarabine and cyclophosphamide based conditioning. *Bone Marrow Transplantation*, 35, 467–471.
 16. Gupta, V., Brooker, C., Tooze, J.A., Yi, Q.-L., Sage, D., Turner, D., Kangasabapathy, P. & Marsh, J.C.W. (2006) Clinical relevance of cytogenetics abnormalities in adult patients with acquired aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 134, 95–99.
 17. Heimpel, H. (1996) When should the clinician suspect a drug-induced blood dyscrasia, and how should he proceed? *European Journal of Haematology*, 57(Suppl.), 11–15.
 18. Hill, A., Hillmen, P., Richards, S., Elebute, D., Marsh, J., Chan, J., Mojciak, C. & Rother, R. (2005) Sustained response and long term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood*, 106, 2559–2565.
 19. Hillmen, P., Muus, P., Dührsen, U., Risitano, A.M., Schubert, J., Luzzatto, L., Schrezenmeier, H., Szer, J., Brodsky, R.A., Hill, A., Socié, G., Bessler, M., Rollins, S.A., Bell, L., Rother, R.P. & Young, N.S. (2007) Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 110, 4123–4128.
 20. Issaragrisil, S., Kaufman, D., Anderson, T., Chansung, K., Leaverton, P., Shapiro, S. & Young, N., the Aplastic Anaemia Study Group (2006) The epidemiology of aplastic anaemia in Thailand. *Blood* 107, 1299–1307.
 21. Kahl, C., Leisenring, W., Deeg, H.J., Chauncey, T., Flowers, M., Martin, P., Sanders, J. & Storb, R. (2005) Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long term follow up. *British Journal of Haematology*, 130, 747–751.
 22. Kao, S.Y., Xu, W., Brandwein, J.M., Lipton, J.H., Messner, H.A., Minden, M.D., Schimmer, A.D., Schuh, A.C., Yee, K. & Gupta, V. (2008) Outcomes of older patients (≥ 60 years) with acquired aplastic anaemia treated with immunosuppressive therapy. *British Journal of Haematology*, 143, 738–743.
 23. Kauffmann, D.W., Kelly, J.P., Jurgelon, J.M., Anderson, T., Issaragrisil, S., Wilhom, B.E., Young, N.S., Leaverton, P., Levy, M. & Shapiro, S. (1996) Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *European Journal of Haematology*, 57(Suppl.), 23–30.
 24. Kelsey, P., Murphy, M.F., Brown, M., Carrington, P., Hall, G., Jeffrey, R.R., Machin, S., Taylor, C. & Thomas, D. (2003) Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*, 122, 10–23.
 25. Kobayashi, R., Yabe, H., Hara, J., Morimoto, A., Tsuchida, M., Mugishima, H., Ohara, A., Tsukimoto, I., Kato, K., Kigasawa, H., Tabuchi, K., Nakahata, T., Ohga, S. & Kojima, S., for the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group (2006) Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *British Journal of Haematology*, 135, 693–696.
 26. Kwon, J.Y., Lee, Y., Shin, J.C., Lee, J.W., Rha, J.G. & Kim, S.P. (2006) Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 95, 115–120.
 27. Lawler, M., McCann, S.R., Marsh, J.C., Ljungman, P., Hows, J., Vandenberghe, E., O’Riordan, J., Locasciulli, A., Socié, G., Kelly, A., Schrezenmeier, H., Marin, P., Tichelli, A., Passweg, J.R., Dickenson, A., Ryan, J. & Bacigalupo, A., for the Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group (2009) 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. *British Journal of Haematology*, 144, 933–945.
 28. Leleu, X., Terriou, L., Duhamel, A., Moreau, A.-S., Andrieux, J., Dupire, S., Coiteux, V., Berthou, C., Micol, J.-B., Guieze, R., Facon, T. & Bauters, F. (2006) Long-term outcome in

- acquired aplastic anemia treated with an intensified dose schedule of horse antilymphocyte globulin in combination with androgens. *Annals of Hematology*, 85, 711–716.
29. Locasciulli, A., Oneto, R., Bacigalupo, A., Socie, G., Korthof, E., Bekassy, A., Schrezenmeier, H., Passweg, J. & Fuhrer, M. (2007) Outcome of patients with acquired aplastic anaemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppression treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*, 91, 11–18.
 30. Marsh, J.C.W., Ganser, A. & Stadler, M. (2007) Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired bone marrow failure states. *Seminars in Hematology*, 44, 138–147.
 31. Marsh, J.C.W., Socie, G., Tichelli, A., Schrezenmeier, H., Hochsmann, B., Risitano, A.M., Fuehrer, M., Bekassy, A., Korthof, E.T., Locasciulli, A., Ljungman, P., Bacigalupo, A., Camitta, B., Young, N.S. & Passweg, J. (2009) Should irradiated blood products be given routinely to all patients with aplastic anaemia undergoing immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin (ATG)? A survey from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. 35th Annual Meeting of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*, 43(S1), 315a.
 32. McCann, S., Passweg, J., Bacigalupo, A., Locasciulli, A., Locatelli, A., Ryan, J., Schrezenmeier, H. & Lawler, M. (2007) 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 Transplantation*, 39, 109–114.
 33. McKay, D. & Josephson, M. (2006) Pregnancy in recipients of solid organs – effects on mother and child. *The New England Journal of Medicine*, 354, 1281–1293.
 34. Myers, K.C. & Davies, S.M. (2009) Haemopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure syndromes in children. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15, 279–292.
 35. Parker, C., Omine, M., Richards, S., Nishimura, J., Bessler, M., Ware, R., Hillmen, P., Luzzatto, L., Young, N., Kinoshita, T., Rosse, W. & Socie, G., for the International PNH Interest Group (2005) Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood*, 106, 3699–3709.
 36. Porter, J.B. (2001) Practical management of iron overload. *British Journal of Haematology*, 115, 239–252.
 37. Schrezenmeier, H., Bacigalupo, A., Aglietta, M., Camitta, B., Frickhofen, N., Fuhrer, M., Gluckamn, E., Gratwohl, A., Heimpel, H., Hows, J., Kojima, S., Locasciulli, A., Marmont, A., Marin, P., Marsh, J., McCann, S., Passweg, J., Pasquini, R., Podesta, M., Socie, G., Storb, R., Tichelli, A., Torok-Storb, B., Wodnat-Filipovicz, A. & Young, N. (2000) Consensus document for treating aplastic anaemia. Consensus document of a group of international experts. In: *Aplastic Anaemia, Pathophysiology and Treatment* (ed. by H.Schrezenmeier & A.Bacigalupo), pp. 308–318. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
 38. Schrezenmeier, H., Passweg, J.R., Marsh, J.C.W., Bacigalupo, A., Bredeson, C.N., Bullorsky, E., Camitta, B.M., Champlin, R.E., Gale, R.P., Fuhrer, M., Klein, J.P., Locasciulli, A., Oneto, R., Schattenberg, A.V., Socie, G. & Eapen, M. (2007) 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.
 39. Socie, G., Mary, J.-Y., Schrezenmeier, H., Marsh, J., Bacigalupo, A., Locasciulli, A., Fuhrer, M., Bekassy, A., Tichelli, A. & Passweg, J. (2007) Granulocyte colony stimulating factor for severe aplastic anaemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 109, 2794–2796.
 40. Styczynski, J., Einsele, M., De La Camara, R., Cordonnier, C., Ward, K.N., Kjungman, P. & Engelhard, D., for the European Conference on Infection in Leukemia (2008) Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with haematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Confernece on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 43, 757–770.
 41. Tichelli, A., Socie, G., Marsh, J., Barge, R., Frickhofen, N., McCann, S., Bacigalupo, A., Hows, J., Marin, P., Nachbaur, D., Symeonidis, A., Passweg, J. & Schrezenmeier, H., on behalf of the European Group for Blood and Marriow Transplantation (EBMT) Severe Aplastic Anemia Working Party (2002) Outcome of pregnancy and disease outcome among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Annals of Internal Medicine*, 137, 164–172.

42. Viollier, R., Socié, G., Tichelli, A., Bacigalupo, A., Korthof, E., Marsh, J., Cornish, J., Ljungman, P., Oneto, R., Bekassy, A., Fuehrer, M., Maury, S., Schrezenmeier, H., Van Lint, M.T., Wojcik, D., Locasciulli, A. & Passweg, J.R., for the working party aplastic anaemia (WPSAA) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2007) Recent improvement in outcome of unrelated donor transplantation for aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplantation*, 41, 45–50.
43. Walne, A.J. & Dokal, I. (2009) Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *British Journal of Haematology*, 145, 164–172.
44. Young, N.S. & Alter, B.P. (eds) (1994) *Aplastic Anaemia: Acquired and Congenital*. WB Saunders, Philadelphia.
45. Zheng, Y., Liu, Y. & Chu, Y. (2006) Immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anemia (SAA): a prospective comparison of four different regimens. *Experimental Hematology*, 34, 826–831.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Marsh, J.C.W., Ball, S.E., Cavenagh, J., Darbyshire, P., Dokal, I., Gordon-Smith, E.C., Keidan, J., Laurie, A., Martin, A., Mercieca, J., Killick, S.B., Yin, J. Writing group: British Committee for Standards in Haematology (2009) Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *British Journal of Haematology* 147, 43-70.
2. Marsh, J.C.W., Cavenagh, J., Darbyshire, P., Dokal, I., Gordon-Smith, E.C., Keidan, J., Killick, S., Laurie, A., Martin, A., Mercieca, J., Yin J. Guidance from the BCSH Aplastic Anemia Writing Committee relating to recent prospective studies of rabbit antithymocyte globulin (ATG) used for a first course of immunosuppressive therapy (IST) in aplastic anemia. Addendum to the 2009 guidelines on the management of aplastic anaemia. (2011).
1. **Доступно на http://www.bcshguidelines.com/documents/Use_of_rabbit_ATG_July_2011.pdf**
2. **Упатството треба да се ажурира на 4 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до јуни 2015 година.**