



APLASTINEN ANEMIA

Tutkiminen

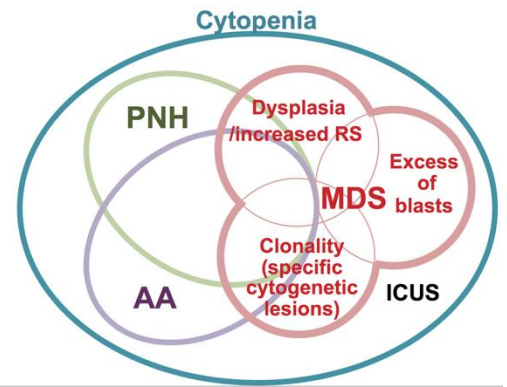
Diagnostiset kriteerit

- 1) Pansytopenia
- 2) Luuytimen solukkuus biopsianäytteessä < 30 %
- 3) Ei malignia tai myeloproliferatiivista tautia luuytimessä

Erotusdiagnoosi

Hankinnaiset

- 1) Hypoplastinen myelodysplastinen oireyhtymä
- 2) Paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria
 - a. 50-60 % AA potilaista on PNH kloni <10%
- 3) Yhden solulinjan aplasiat
 - a. Pure red cell aplasia (PRCA)
 - b. Pure white cell aplasia (PWCA)
 - c. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia
- 4) T-LGL, jossa luuytimen hypoplasia
- 5) Idiopathic cytopenia of uncertain significance (ICUS)



Syynnäiset

- 1) Fanconin anemia
- 2) Telomeropatiat (Dyskeratosis congenita)
S. Blood, 2016
- 3) Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia
- 4) Schwachman-Diamond syndrooma
- 5) Diamond-Blackfan anemia
- 6) GATA-2

Ogawa

Aplastisen anemian ja MDS eroavaisuuksia*

	Aplastinen Anemia	MDS
Splenomegalia	Ei	Mahdollinen
Sytopenia	Kyllä	Kyllä
Dysplasia	Mahdollinen erytroisessa linjassa	1-3 solulinjassa
Blastiylimäärä	Ei	Mahdollinen
Fibroosi	Ei	Mahdollinen
Poikkeava sytogenetiikka	Mahdollinen (8+, 7-)	Todennäköinen
Myeloiset som. mutaatiot	Mahdollinen	Todennäköinen

*Muokattu *Svensk Förening för Hematologi* kansallisesta AA:n hoito-ohjeesta



Diagnostiset kriteerit ja vaikeusasteen määrittely

Vaikea aplastinen anemia

Periferisen veren pansytopenia (vähintään kaksi seuraavista):

- 1) Neutrofiilit $< 0.5 \times 10^9/l$.
- 2) Trombosyytit $< 20 \times 10^9/l$.
- 3) Retikulosyytit $< 40 \times 10^9/l$. Kaava= $[(E\text{-Retik} (\%) \times B\text{-Eryt}) \times 1000]$

Luuydin

- 1) Biopsianäytteistä arvioituna luuytimen solukkuus on $< 25\%$ tai kokonaissolukkuuden ollessa 25-50% siitä on hematopoeettista solukkoa $< 30\%$.
 - Mikäli diagnostista epävarmuutta, otetaan toinen luuydinbiopsia toisen puolen kristasta (ei mahdollisesti aiemmin sädehoidetulta alueelta).

Tauti luokitellaan erittäin vaikeaksi, mikäli veren neutrofiilien määrä on $< 0.2 \times 10^9/l$.

Mikäli aplastinen anemia ei täytä vaikean tai erittäin vaikean aplastisen anemian kriteerejä, se luokitellaan ei-vaikeaksi (*engl. non-severe* tai *moderate*) aplastiseksi anemiaksi. Yhtenäisiä diagnostisia kriteerejä ei ole. Diagnoosin edellytyksenä voidaan pitää hypoplastista luuydintä (mikä tahansa hypoplasian aste) ja periferisen veren sytopenioita 2-3 solulinjassa (neutrofiilit $< 1.5 \times 10^9/l$, trombosyytit $< 100 \times 10^9/l$ ja/tai Hb < 100 g/l).

Diagnoosivaiheen tutkimukset

Anamneesi

- 1) Hematologisen potilaan anamneesi (esitietolomake)
 - 2) Sukuanamneesi
 - Vanhempien ja isovanhempien kuoliniät ja -syyt
 - Syöpäsairaudet
 - Verisairaudet
 - Telomeropatit: pansytopenia, epänormaalit kynnet, leukoplakia, ihorikot
 - 3) Altistukset erityisesti 0-12 kk:n aikana ennen sairastumista
 - Lääkkeet: sytostaatit, kulta, karbamatsepiini, fenytoiini ja sen johdokset, felbamaatti, penisillamiini, kloramfenikoli, sulfonamidit, asetatsolamidi ja metamitsoli+pitofenoni
 - kattava [taulukko](#) esim. Williams Hematology (9e, 2015, table 35-3)
 - Kemikaalit: orgaaniset liuottimet, etenkin bentseeni
 - Säteily
 - 4) Hepatiitit, muut virusinfektiot (EBV, CMV ja parvovirus)
 - 5) Rokotukset
 - 6) Verenvuototaipumus
 - 7) Veren soluarvojen kehitys
-



8) Sisarusten olemassaolo

Status

- 1) Tavanomaiset asiat
- 2) Etsi perinnöllistä sairautta, jos epänormaalit kynnet, lymfödeema, leukoplakia (suussa), lyhytkasvuisuus, luustomalformaatiot tai poikkeava ihopigmentaatio

Tutkimukset

1) Laboratoriotutkimukset

- Veriryhmä
- B-PVK+T+valkosolujen erittelylaskenta, B/E-Retik ja B-morfo
- PNH-tutkimus (suositellaan sekä puna- että valkosolujen virtaussytometrasta tutkimusta)
- biologisesti aktiivinen B12-vitamiini (B12-TC2) ja fS-Folaat (harkinnan mukaan fE-folaatti)
- P/S-TfR ja P-Ferrit
- maksa-arvot (P-ALAT, P-AFOS, P-Bil, P-Bil-kj, P/S-Alb)
- Elektrolyytit ja krea
- Virustutkimukset: S –HAVAbG, S-HBsAg ja S-HBcAb, S-HCVAAb, S-HIVAbAg, S-ParvAb, CMVab ja EBVab
- LD ja uraatti

2) Luuydin tutkimukset

- Bm-PAD (jos diagnoosi epävarma, otetaan myös toisesta kristasta)
- Bm-MGGFe, Bm-kromhem ja Bm-Myelmut + biopankkinäytteet / SHR
- Harkiten Bm-LMark-H (MDS-erotusdiagnoosiikkaa, Della Porta-pisteet)

3) Kuvantaminen

- Thoraxin rtg
- Vatsan uä
- Vartalon / Thoraxin TT (jos pitkä neutropenia, erityisesti jos harkitaan kantasolusiirtoa)

4) Erityistapauksissa

- <50 vuotiaalla B-HLA1PK → HLA-DRB1*15
 - Bm/B-TCR-D, jos epäily LGL:stä.
 - Nuori potilas, etenkin jos perinnöllinen sytopenia
 - B-KromFA (Fanconin anemian kromosomitutkimus)
 - Nuorehko potilas, etenkin jos keuhkofibroosi tai dyskeratosis congenitan piirteitä
 - Telomeeritutkimukset, kt. <http://www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/veritaudit/mds/diagnoosi>
 - Epäily GATA2 syndroomasta
-



- virtausytometriset tutkimukset ja mutaatioseulonta, kt.
<http://www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/veritaudit/mds/diagnoosi>,
- Ituradan mutaatioiden seulonta (kaupallinen Bone marrow failure syndrome paneeli), mikäli diagnoosi on epäselvä ja erityisesti jos kantasolusiirto sisarelta tulee kyseeseen.

Tukihoidot

Punasolut

- Sädetetyt punasolut kaikilla ATG:tä saavilla ja jos harkitaan kantasolusiirtoa
- Yksilöllinen korjausraja (*Niin paljon kuin tarpeen, niin vähän kuin mahdollista*)
 - Huom! rautakuorma 200-250 mg / pussi

Trombosyytit

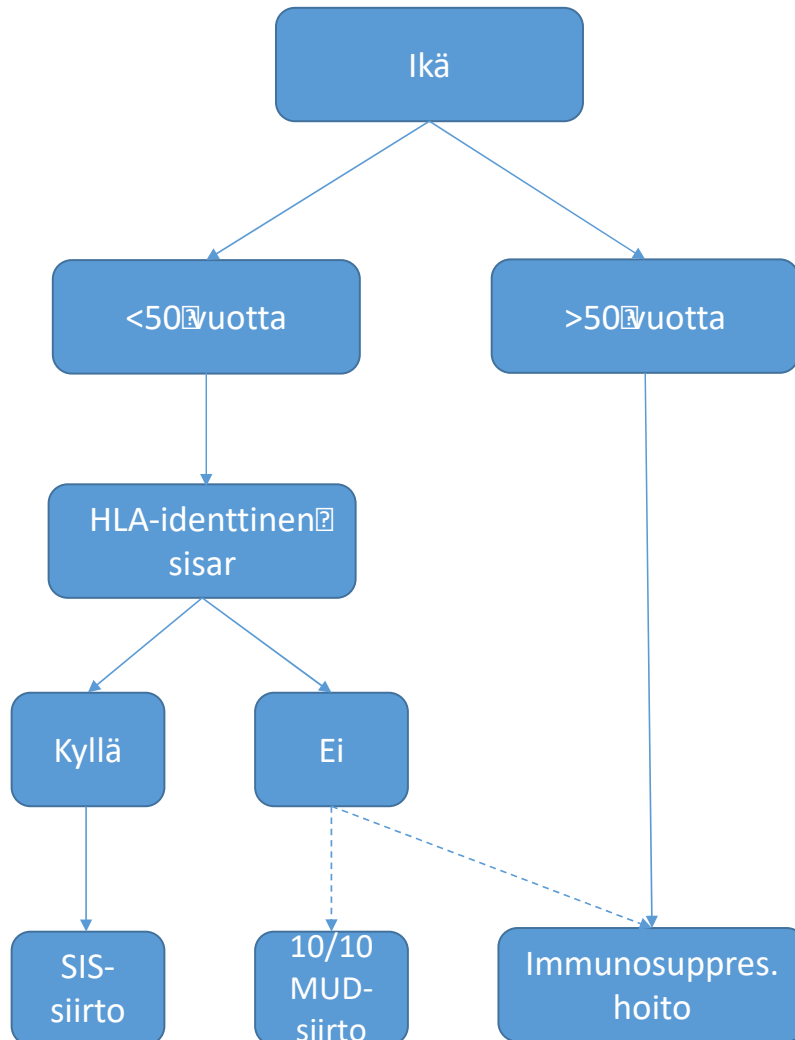
- Sädetetyt trombosyytit kaikilla ATG:tä saavilla ja jos harkitaan kantasolusiirtoa
- Trom $>10 \times 10^9/l$ tai yksilöllinen raja vuoto-oireiden mukaisesti
- Trom $>20 \times 10^9/l$, jos kuume >38 tai sepsis ja ennen ATG:tä
 - Huomioi toimenpiteet (esim. CVK:n asettaminen, poistaminen)

Infektioprofylaksia

- Ennen hoitoja (dg-vaihe)
 - Valkosolukasvutekijää harkiten vaikeiden infektioiden aikana
 - Valkosolukasvutekijäprofylaksia saattaa vähentää infektoita
 - Harkitse sienilääkeprofylaksiaa (posa- tai vorikonatsoli)
 - jos harkitaan kantasolusiirtoa
 - jos neutropeenisiä infektoita
 - jos vaikeita limakalvorikkoja
 - Jos erittäin vaikea aplastinen anemia (b-neut $<0.2 \times 10^9/l$)
 - Harkitse profylaktista fluorokinolonia
 - Jos erittäin vaikea aplastinen anemia (b-neut $<0.2 \times 10^9/l$)
- ATG-hoidon aikana / jälkeen (ensilinjassa, aiemmin hoitamaton)
 - Pneumocystis Jiroveci profylaksia yksilöllisesti harkiten (ei rutiinisti)
 - Suositellaan B-Ly-CD4 tason tarkistusta, kun seerumitaudin estoon käytetty kortisoni purettu pois ja toimimaan PCP-profylaksia ohjeen mukaisesti
 - Virusprofylaksia yksilöllisesti harkiten (ei rutiinisti)
- 2. Linjassa / relapsi tai refraktaari tauti
 - yksilöllinen pohdinta infektioprofylaksiasta



Aplastisen anemian hoito



Ensilinjan hoito

Allogeeninen kantasolujensiirto

- Jos SAA tai VSAA (ei non-SAA)
 - HLA-identtinen sisarus siirto on ensisijainen <50 vuotiaalle
 - Kun ei merkittäviä komorbiditeettejä
 - Myös hyväkuntoisesta ja muuten terveestä (Karnofsky >90) iäkkäämmistä (50-70 v) voi harkita kantasolusiirtoyksikön konsultaatiota.
- Kantasolusiirtoon on edettävä nopeasti (<6 kk diagnoosista), joten luovuttajan haku käynnistetään heti.

Immunosuppressiivinen hoito

- Yleensä ensisijainen >50 vuotiaalle
 - SAA/VSAA, sekä non-SAA, jos transfuusiotarve tai infektiota.
- Yhdistelmä immunosuppressio (ORR 2/3, relapsiriski 10-30 %)



-
- Hevosessa valmistettu antilymfosyyttiglobuliini (Atgam®), 40mg/kg päivät 1-4
 - Siklosporiini (Sandimmun Neoral®) 5 mg/kg/vrk. Lääke jaetaan kahteen oraaliseen annokseen eli 2,5 mg/kg x 2, 12 tunnin välein päivästä 1. alkaen. Tavoitepitoisuus veressä on 200-400 ug/ml (Immunokemiluminometrinen vanha menetelmä) tai 150-300 ug/ml (Nestekromatografia-massaspektometria, uusi menetelmä).
 - Kortisoni seerumitaudin estoon 1 mg/kg/vrk (purku -25 % 2-4 vrk välein)
 - Iäkkäät (täysimittaiseen ATG-pohjaiseen hoitoon soveltumattomat)
 - Korkeampi ikä yhdistyy huonompaan hoitovasteeseen ja pitkäaikaiselviytymiseen hoitovaihtoehdosta huolimatta.
 - Iäkkäiden hoitovaste ATG+CsA on selvästi parempi kuin muilla lääkkeille yksinään tai yhdessä.
 - ATG:lle ei yläikärajaa, mutta vanhemmilla enemmän haittoja
 - Vaihtoehtoinen lääkitys (yksinään tai yhdistelminä)
 - Siklosporiini
 - Eltrombopagi
 - Androgeenit
 - Tukihoitojen parantaminen on parantanut tuloksia myös vain oireenmukaisessa hoidossa
 - Optimaalista siklosporiinihoidon kestoa ei tiedetä.
 - Purku aloitetaan hitaasti stabiilissa vaiheessa, aikaisintaan n. vuoden kohdalla (veriarvojen oltua >3 kk stabiilit)
 - -10 % kerta, minimi vuoden kuluessa!
 - Osa potilaista tarvitsee pienen siklosporiinin pysyvästi.
 - Hoitovasteen arviointi ja määrittely
 - Immunosuppressiivisen hoidon vaste ilmenee keskimäärin noin kahdessa kuukaudessa, mutta soluarvot voivat jatkaa paranemistaan jopa 1-1,5 vuotta hoidon jälkeen. Jos 3 kk:n kuluttua hoidon antamisesta potilas edelleen täyttää vaikean aplastisen anemia kriteerit, tarvitsee verituotesubstituutioita tai infektiokerkyys on edelleen lisääntynyt neutropenian takia, on syytä harkita 2. linjan hoitoja.
 - BJH:n⁽¹⁾ mukaan
 - CR, normaalit veriarvot
 - PR, Ei transfuusiotarvetta, SAA:n kriteerit eivät täyty
 - NR, SAA:n kriteerit täytyvät
 - NIH:n ”Robust” response⁽²⁾
 - Trom $> 50 \times 10^9/l$
 - Hb $> 100 \text{ g/l}$
 - Neut $> 1 \times 10^9/l$
 - ATG-hoidon haitat ja komplikaatiot
-

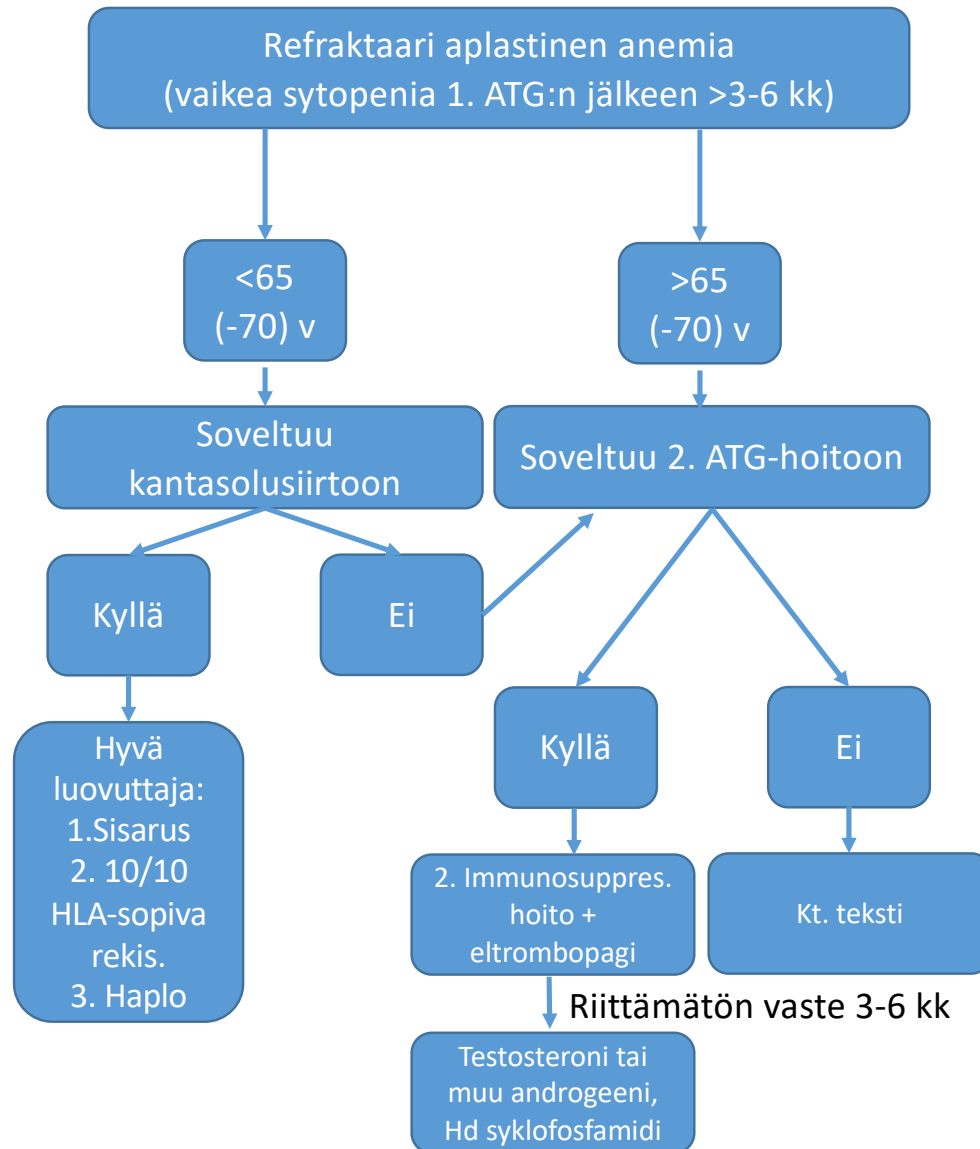


- Haittavaikutuksia esiintyy usein. Vilunväristykset, kuume ja erytematoottinen tai urtikarielli ihottuma ovat tavallisia. Verenpaineen laskua voi esiintyä. Anafylaktiset reaktiot ovat mahdollisia ja niiden hoitoon on varauduttava. Infuusioflebiittejä voi esiintyä. Trombosyyttien määrä veressä laskee usein. Erityisesti PNH-potilaat voivat saada hemolyyttisen reaktion.

 - Seerumitauti
 - ilmaantuu 6-18 vrk kuluttua ATG-hoidon aloittamisesta. Tavallisia oireita ovat kuume, makulopapulaarinen tai urtikarielli ihottuma, pahoinvointi, muut ruoansulatuskanavaperäiset oireet, myalgia ja artralgia.
 - Oireet helpottuvat yleensä nopeasti kortikosteroidiannosta lisäämällä.
-



Refraktaari tauti tai 2. linjan hoito



- Arvioi ja kirjaa vaste
 - Transfuusiotarve (punasolu- ja trombosyyttisiirtojen määrä ja tiputusväli)
 - Neutrofiilitaso
 - Retikulosyyttitaso ja sen kehitys
- Tee kantasolusiirtoyksikön konsultaatio <65 (70) vuotiaalle, joille voisi harkita kantasolusiirtoa
 - Hyvä luovuttaja, potilaan hyvä kunto (Karnofsky >90) ja muu terveys ovat edellytykset iäkkäämmän potilaan kantasolusiirrolle.⁽³⁾



- 2. ATG, jos potilas ei sovellu kantasolusiirtoon, mutta muutoin hyväkuntoinen potilas
 - Kaniinissa valmistettu antitymosyyttiglobuliini (Thymoglobuline®) 3,5 mg/kg päivät 1-5
 - Siklosporiini ja kortisoni, kuten 1. ATG:ssä
 - Eltrombopagi (kt. lääkkeen käyttö alla)
- Eltrombopagi lääkitys
 - Eltrombopagi aloitetaan suoraan hoitoannoksella 150 mg / vrk (jos etninen tausta on aasialainen, aloitusannos on 75 mg / vrk).
 - Keskimääräinen paras hoitovaste ilmenee 7,5 kk kuluttua hoidon aloituksesta, joten hoitoa kannattaa jatkaa vähintään 6 kk ajan.
 - Lääkeannoksen säätäminen ja lopettaminen
 - Jos trom > 200 , vähennä annosta -25 mg kahden viikon välein, kunnes trom taso > 50 .
 - Jos trom > 400 , tauotetaan lääkitys kunnes trom < 200 , jatka -25 mg pienemmällä annoksella (titraa kuten edellä).
 - Lääkityksen lopettaminen (kun vakaa tilanne esim. ”robust response” 3 kk ajan)
 - Puolita annos
 - Jos arvot pysyvät vakaina yli 8 viikon ajan puolitetulla annoksella, eltrombopagihoito on lopetettava ja verenkuvaa seurattava.
 - Jos trombosyyttiarvo pienenee arvoon < 30 , hemoglobiini arvoon < 90 g/l tai absoluuttinen neutrofiliarvo arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$, eltrombopagihoito voidaan aloittaa uudelleen edellisellä tehokkaaksi todetulla annoksella.
 - Hoidon aikana on seurattava maksa-arvoja.
- 2. ATG:n vaihtoehtoja (yksin tai yhdistelminä)
 - Eltrombopag
 - Siklosporiini
 - Androgeenit
 - Danatsol 400-600mg/vrk
 - Testosteroni 40mg x1 5-7 vrk/vko

Relapsi

- Immunosuppression purun aikana
 - Jatka siklosporiinia (täysi annos, uusi hitaampi purku)
- Jos myöhäinen relapsi, hoida kuten refraktaarissa tilanteessa
 - Arvioida mahdollista klonaalista evoluutiota (Bm-kromhem ja Bm-myelmut)



Rautakuorman purku

- Rautakuorma on yleinen ongelma runsaiden punasolusiirtojen jälkeen
- Rautakuormaan liittyvän maksavaurion mittarina toimii P-Alat
- Ferritiini ja maksan T2* MRI-kuvauksessa mittaavat elimistön rautakuormaa. P-Ferrit toistetuksi >1000 ng/ml tai muutoin todistettu rautakuorma, suositellaan rautakuorman purkua.
 - Stabiilissa tilanteessa venesektiot, kunnes P-ferrit <1000.
 - Immunosuppressiivisen hoidon aikana deferasiroksi (Exjade®)
 - Annostelussa noudatetaan PF:n ohjeistusta.
 - Huomioi potilaan munuaisfunktio. Pyri ensisijaisesti säilyttämään siklosporiinin tavoitepitoisuus ja tauota tarvittaessa rautakelaatiohoito, mikäli krea-arvo nousee hoidon aikana.
 - AA-potilailla on alustavaa näyttöä veriarvojen kohenemisestä deferasiroksi-kelaation aikana.⁽⁴⁾
 - Eltrombopagi mobilisoi tehokkaasti solunsisäistä rautaa. Alustavan tutkimusnäytön perusteella eltrombopagi-hoito tavanomaisin hoitoannoksilla edesauttaa rautakuorman purkaamista.^(5,6)

Erityistilanteet

- Raskaana oleva potilas
 - Tukihoito, trom >20
 - Alloimmunisaatio on usein ongelma
 - Siklosporiini monoterapiana on turvallinen (jos transfuusiotarve)

Klonaalisen evoluution merkitys⁽⁷⁾

- Kantasolusiirto "parantaa" mahdollisen taustalla olevan klonaalisen sairauden.
 - 10-15 % immunosuppressiivisen hoidon saaneista klonaalinen tauti etenee (PNH, MDS, AML). Klonaalisen evoluution riski ei häviä ajan myötä.
- Somaattiset mutaatiot geeneissä *PIGA*, *BCOR* ja *BCORL1* ovat ennusteeltaan hyvänlaatuisia ja mutaatiot geeneissä *DNMT3A* ja *ASXL1* yhdistyvät huonoon vasteeseen immunosuppressiiviselle hoidolle ja riskiin taudin transformaatiosta.
 - Länsimaiden julkaistuissa kansallisissa hoitosuosituksissa mutaatioilla ei ole vaikutusta hoidon valintaan. Uptodaten ohje suosii kuitenkin kantasolusiirtoa, jos todetaan mutaatio *DNMT3A* tai *ASXL1* geeneissä.

Seuranta

- Potilaat on syytä pitää hematologisen poliklinikan seurannassa toistaiseksi.
 - Luuydinnäyte kontrolloidaan, mikäli epäillä relapsia tai klonaalista evoluutiota.
 - PNH
 - Jos PNH-soluja on <1 % (pieni kloon), suositellaan varmistamaan löydös ainakin kerran 6–12 kk kuluttua.
-



- Jos PNH-soluja on >1 %, tarkasta PNH-status +6 kk ja +12 kk kohdalla, sitten kliinisen tilanteen perusteella
- Kantasolusiirron saaneet potilaat
 - Seuranta tapahtuu siirtoyksikön tavanomaisen protokollan mukaisesti ja jatkuu hematologian pkl:n seurannalla.
 -

Tulevaisuus

- Aplastisen anemia ensilinjan hoitotutkimus RACE (ATG+CsA vs. ATG+CsA+ELT) on päättynyt rekrytoinnin osalta 4/2019. Tuloksia odotetaan myöhemmin tänä vuonna (viimeistään ASH 2019)
-



Viitteet

1. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2009 Oct;147(1):43–70.
2. Winkler T, Fan X, Cooper J, Desmond R, Young DJ, Townsley DM, et al. Eltrombopag for refractory severe aplastic anemia: dosing, duration, long term outcomes and clonal evolution. *Blood*. American Society of Hematology; 2019 Apr 16;:blood.2019000478–37.
3. Rice C, Eikema DJ, Marsh JCW, Knol C, Hebert K, Putter H, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients aged 50 years or older with Severe Aplastic Anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Inc; 2018 Sep 4;:1–24.
4. Lee J-W, Yoon S-S, Shen ZX, Ganser A, Hsu H-C, El-Ali A, et al. Hematologic responses in patients with aplastic anemia treated with deferasirox: a post hoc analysis from the EPIC study. *Haematologica*. 2013 Jul;98(7):1045–8.
5. Vlachodimitropoulou E, Chen Y-L, Garbowski M, Koonyosying P, Psaila B, Sola-Visner M, et al. Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron(III) alone or combined with a second chelator. *Blood*. 2017 Oct 26;130(17):1923–33.
6. Zhao Z, Sun Q, Sokoll LJ, Streiff M, Cheng Z, Grasmeder S, et al. Eltrombopag mobilizes iron in patients with aplastic anemia. *Blood*. American Society of Hematology; 2018;131(21):2399–402.
7. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):35–47.

Muu kirjallisuus

- www.uptodate.com - Treatment of aplastic anemia in adults
 - [Bacigalupo, A. \(2017\). How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*, blood–2016–08–693481–32. <http://doi.org/10.1182/blood-2016-08-693481>](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-693481)
 - [Bacigalupo, A., Oneto, R., Schrezenmeier, H., Hochsmann, B., Dufour, C., Kojima, S., et al. \(2018\). First line treatment of aplastic anemia with thymoglobuline in europe and asia: Outcome of 955 patients treated 2001-2012. *American Journal of Hematology*, 1–17. <http://doi.org/10.1002/ajh.25081>](https://doi.org/10.1002/ajh.25081)
 - [Bacigalupo, A., Socié, G., Hamladji, R. M., Aljurf, M., Maschan, A., Kyrz-Krzemien, S., et al. \(2015\). Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica*, 100\(5\), 696–702. <http://doi.org/10.3324/haematol.2014.115345>](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.115345)
 - [Killick, S. B., Bown, N., Cavenagh, J., Dokal, I., Foukaneli, T., Hill, A., et al. \(2015\). Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 172\(2\), 187–207. <http://doi.org/10.1111/bjh.13853>](https://doi.org/10.1111/bjh.13853)
-



- [Ogawa, S. \(2016\). Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood*, 128\(3\), 337–347. <http://doi.org/10.1182/blood-2016-01-636381>](http://doi.org/10.1182/blood-2016-01-636381)
 - [Townsley, D. M., Scheinberg, P., Winkler, T., Desmond, R., Dumitriu, B., Rios, O., et al. \(2017\). Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *New England Journal of Medicine*, 376\(16\), 1540–1550. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1613878>](http://doi.org/10.1056/NEJMoa1613878)
 - [Vaht, K., Göransson, M., Carlson, K., Isaksson, C., Lenhoff, S., Sandstedt, A., et al. \(2017\). Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011. *Haematologica*, 102\(10\), 1683–1690. <http://doi.org/10.3324/haematol.2017.169862>](http://doi.org/10.3324/haematol.2017.169862)
-