

Behandeling van Auto-Immuun Hemolytische Anemie: Warm & Koud

Sophie Bernelot Moens, hematoloog

Disclosure belangen spreker Kennisplatform Transfusiegeneeskunde Regio Noordoost d.d. 15 februari 2024

dNn

Naam: Sophie Bernelot Moens

Geen (potentiële)
belangenverstrengeling

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties¹

Bedrijfsnamen

- Sponsoring of onderzoeksgeld²
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding³
- Aandeelhouder⁴
- Andere relatie, namelijk ...⁵

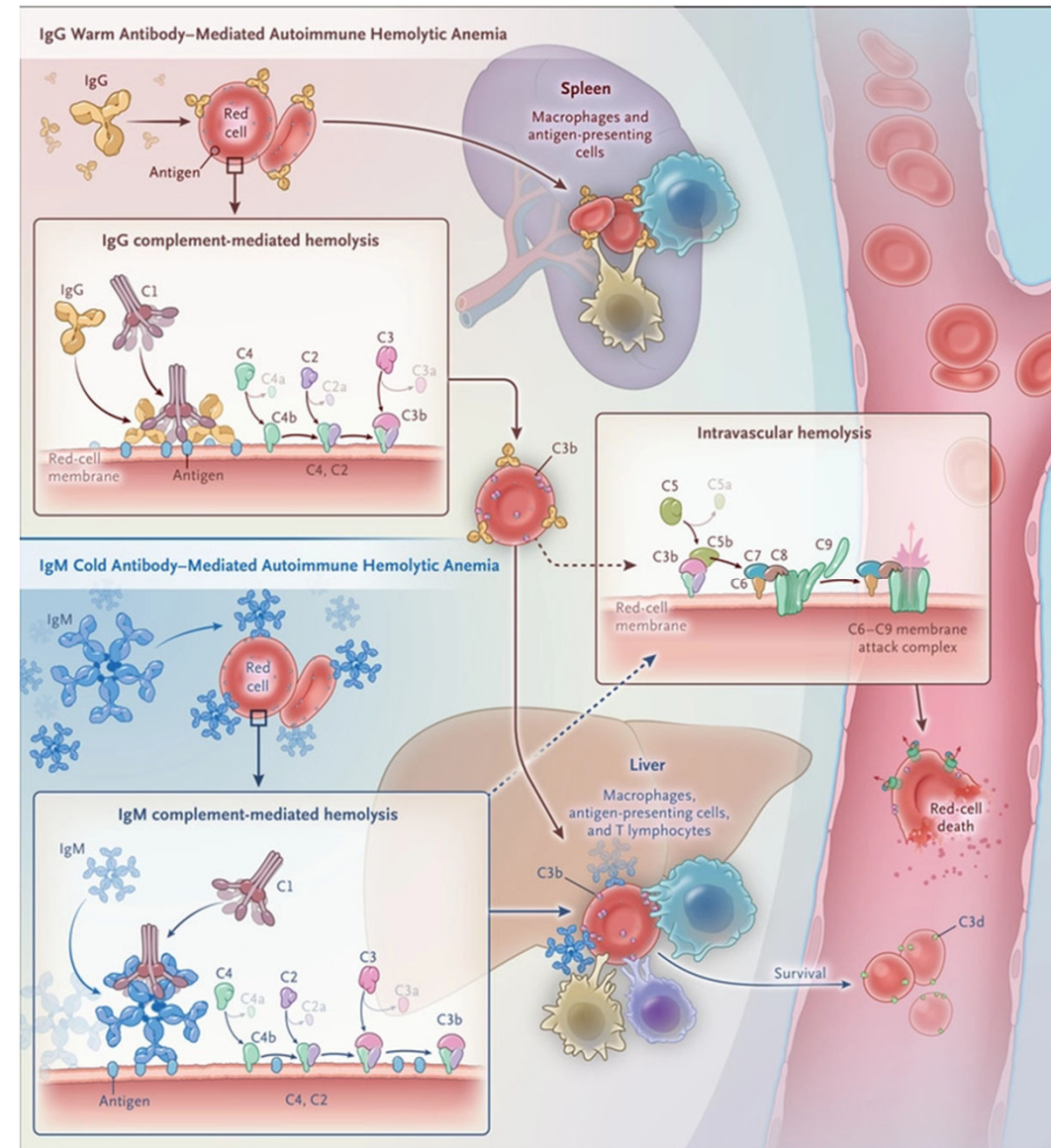
.
. .
. .
. .

Wat is Auto Immuun hemolytische anemie (AIHA)?

- Zeldzame anemie, veroorzaakt door antistoffen die een antigeen herkennen op de rode bloedcellen
 - Incidentie bij volwassenen: ~2/100.000/jaar
-
- Anemie
 - Hemolyse: Reticulocyten, LDH, Bilirubine, Haptoglobine
 - Positieve DAT = Directe Antiglobuline Test (Coombs test)

Plaats van hemolyse

- Warme AIHA: milt via FcγR binding en 'antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)'
- Koude AIHA: Lever (intravasculair) via complement systeem
- Classificatie bepalend voor behandeling!

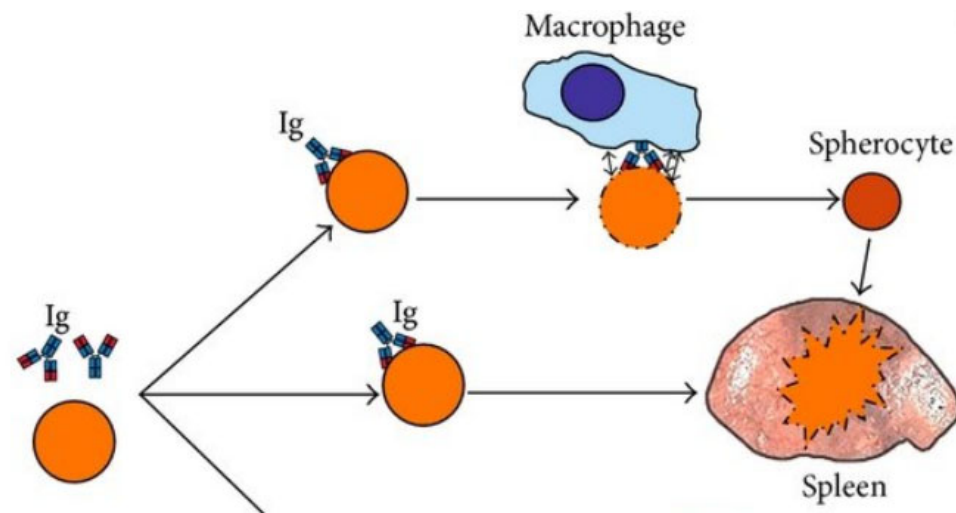


Classificatie: warm versus koud



- Warme AIHA (wAIHA) :

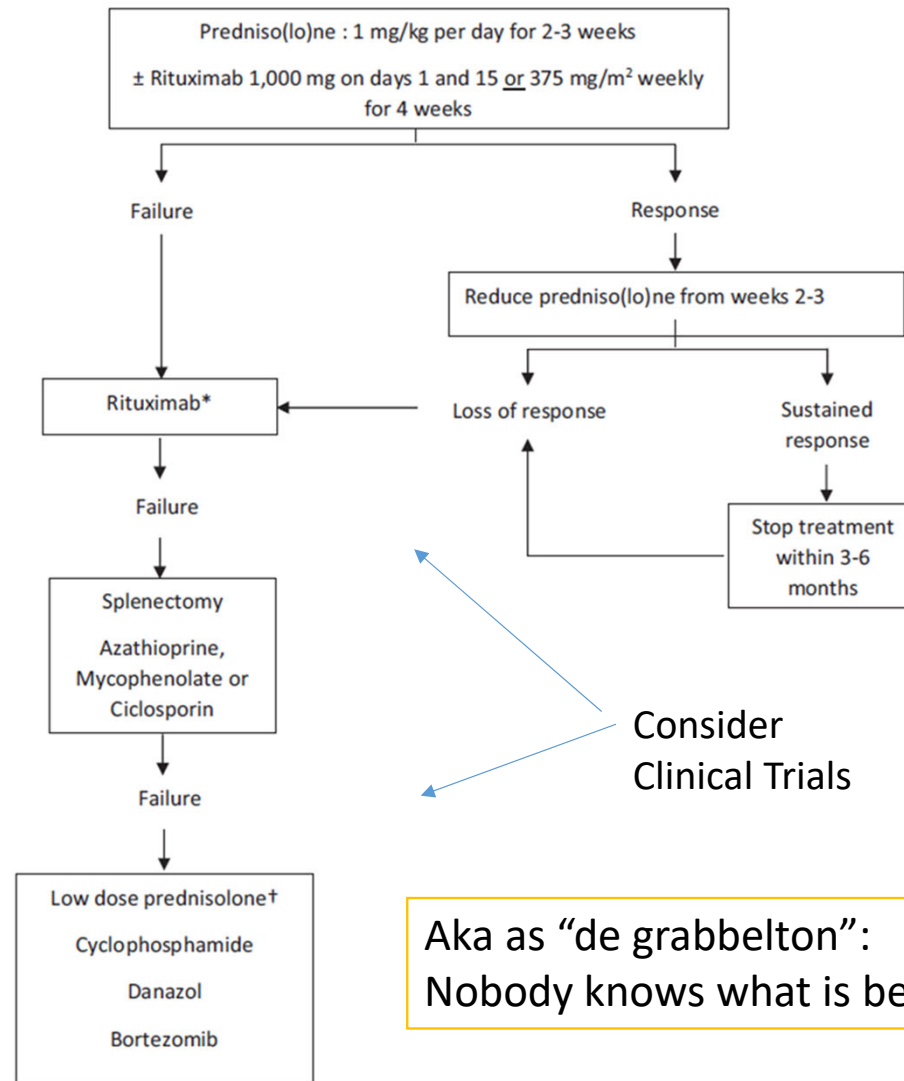
- Meestal DAT positief for IgG
- 50% primaire auto-immuun ziekte
- 50% secundair (lymfoom, SLE, immuundeficienties, etc)





Behandeling - wAIHA

- Behandel de onderliggende oorzaak!

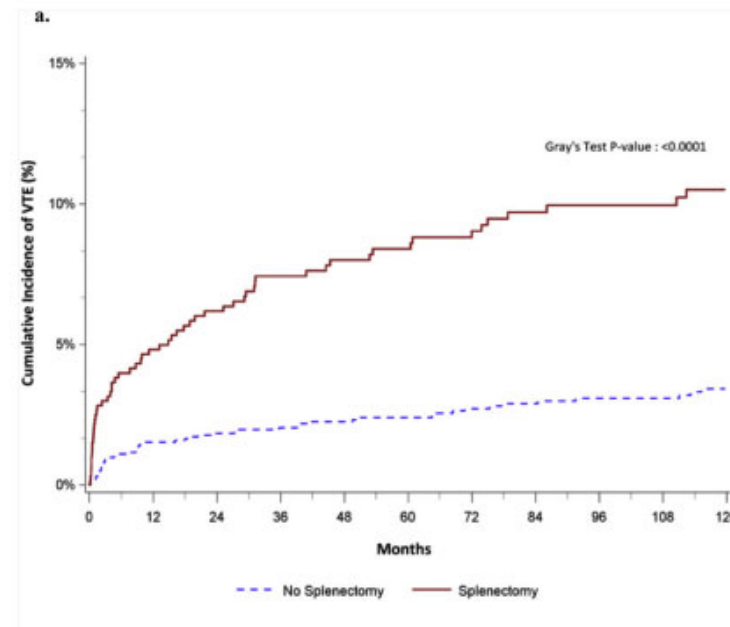




Splenectomie?

- Response rate tot 80% in geselecteerde populatie
- Beoordeling bijdrage milt mogelijk?
- Risico op infecties, VTE

VTE post splenectomie



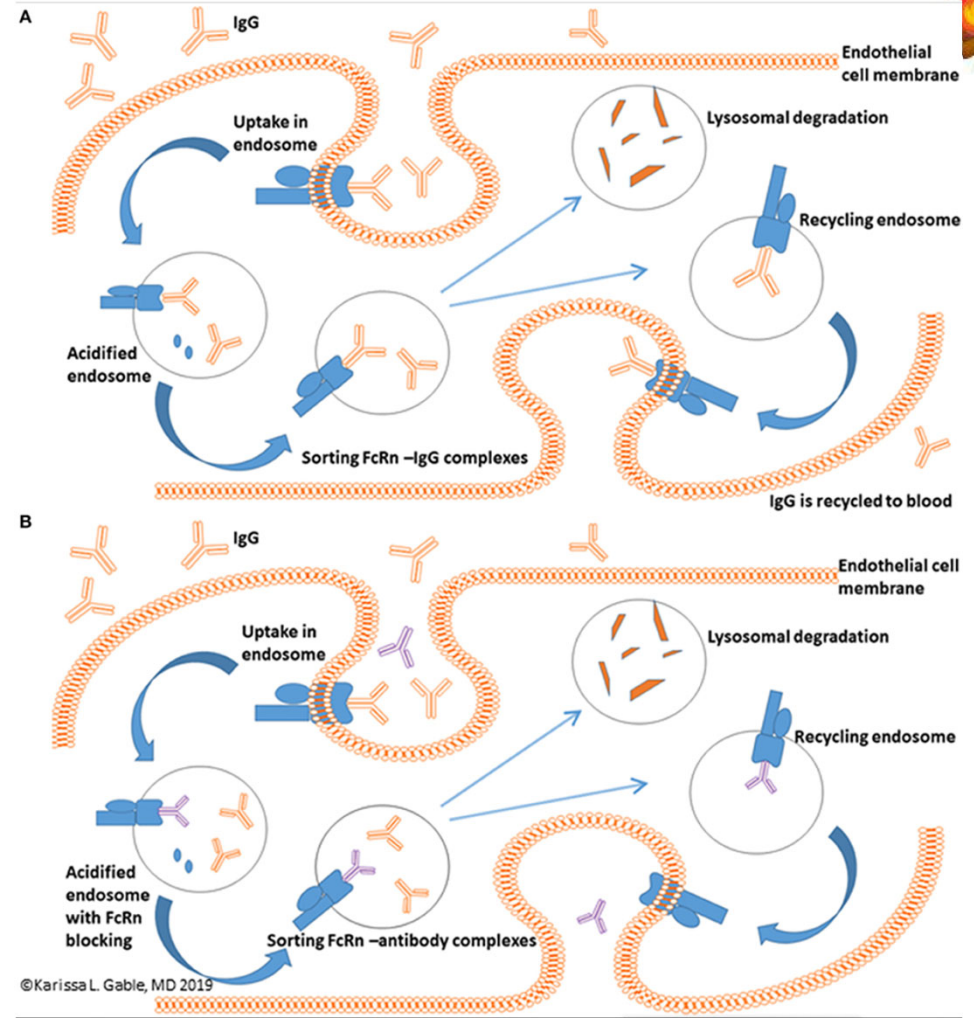
Overige mogelijkheden warm - studie

- Momenta studie (MOM-M281-006)

Efficacy and Safety of M281 in Adults with Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A

Multicenter, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study with a Long-term Open-label Extension

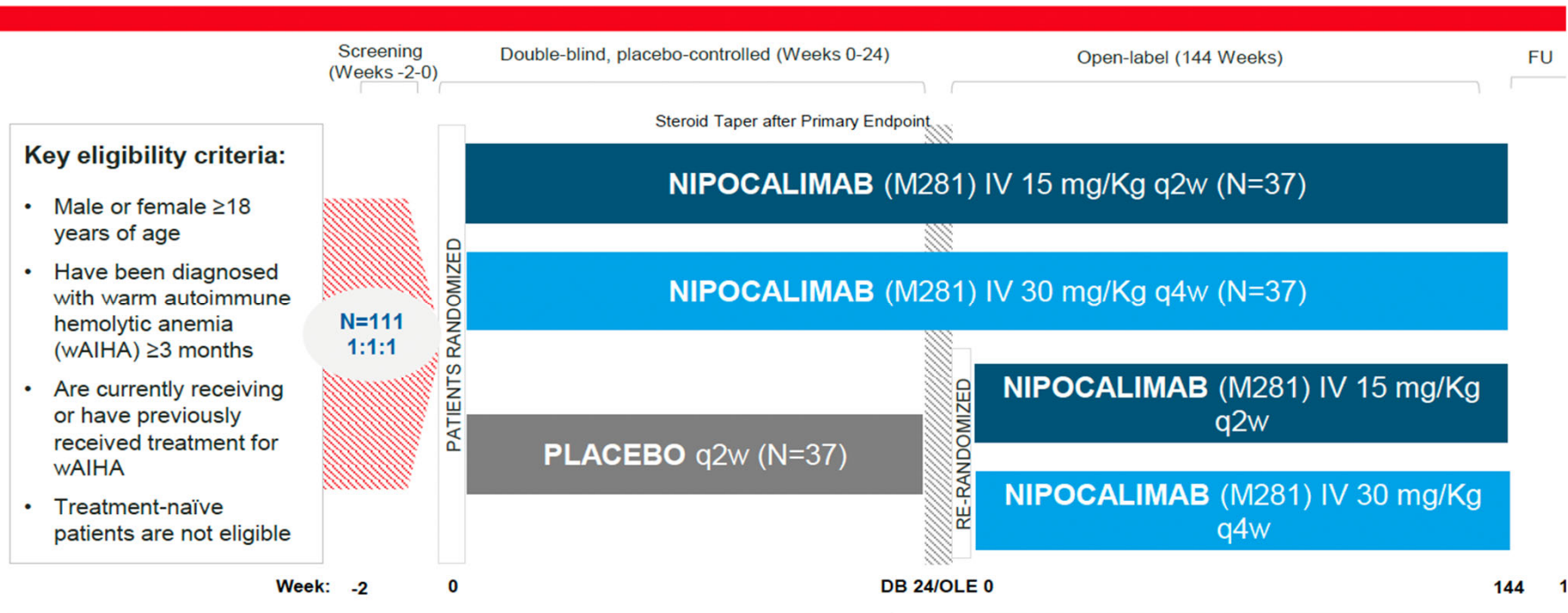
Gable et al, front. Imm. 2020

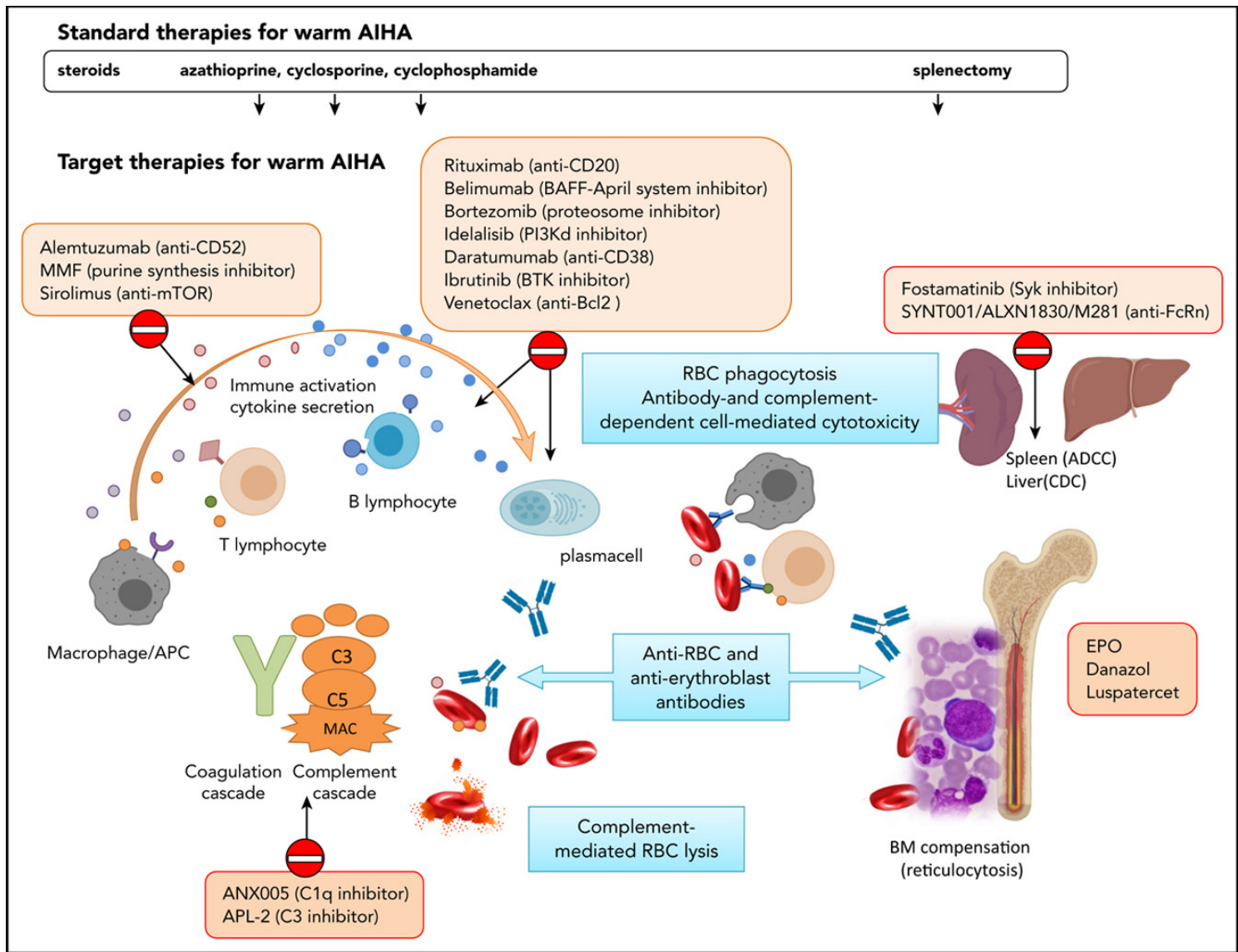




Overige mogelijkheden warm - studies

- Momenta studie (MOM-M281-006)

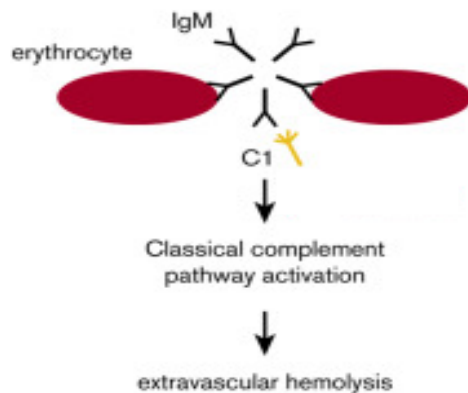






Classificatie: koud

- Koude AIHA (cAIHA)- Cold Agglutinin Disease:
 - DAT positief for C3d (+/-IgM) met een koude agglutinine titer > 64 bij 4°C.
 - Altijd een oorzaak!
 - Meestal: "CAD-LPD" – monoklonale B-cel populatie
 - Minder vaak: Secundair (mycoplasma infectie, lymfoom)



CAD-LPD: Een nieuwe WHO entiteit



Randen et al (2014) ¹

- “CAD-geassocieerde LPD heeft niet de eigenschappen van tot nu toe gekarakteriseerde B-cel non-Hodgkin lymfomen volgens de WHO-HAEM4”

WHO-HAEM5 ²

- Erkent CAD als nieuwe entiteit onder “B-cell lymphoid proliferations and lymphomas”, gebaseerd op bevindingen Noorse cohort

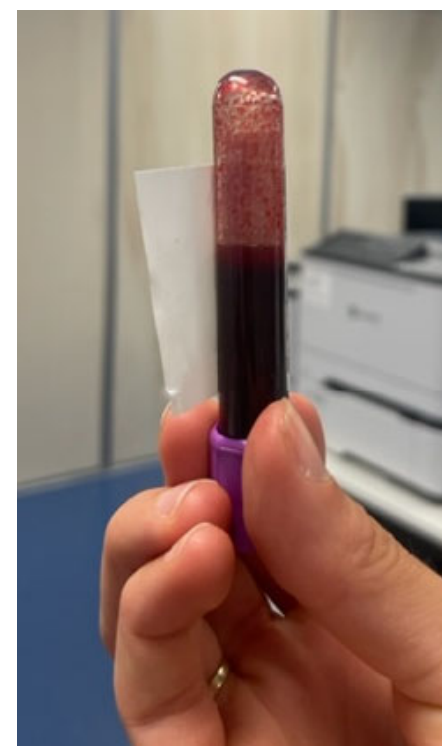
Level	Criteria
Essential criteria	Chronic hemolysis
	Monospecific DAT strongly positive for C3d
	Cold agglutinin titer ≥ 64 at 4°C
	No overt malignant disease or relevant infection
	Evidence of a clonal B-cell disorder
Desirable criteria	Monoclonal IgM κ in plasma/serum (or, rarely IgG or λ phenotype)
	Ratio between κ and λ positive B-cells > 3.5 (or, rarely < 0.9)
	Cold-agglutinin-associated lymphoproliferative disorder by histopathology
	MYD88 L265P mutation not found



Aandachtspunten bij diagnostiek

- Warme afname en vervoer bij koude antistoffen!

CBC Profile				
WBC	8.64	8.64	2.56	6.25
RBC	2.26	2.26	5.29	0.29
HGB	5.0	5.0	11.5	5.2
HCT	0.244	0.244	0.562	0.032
MCV	108.0	108.0	106.2	110.3
MCH	2.212	2.212	2.174	++++
MCHC	20.5	20.5	20.5	162.5

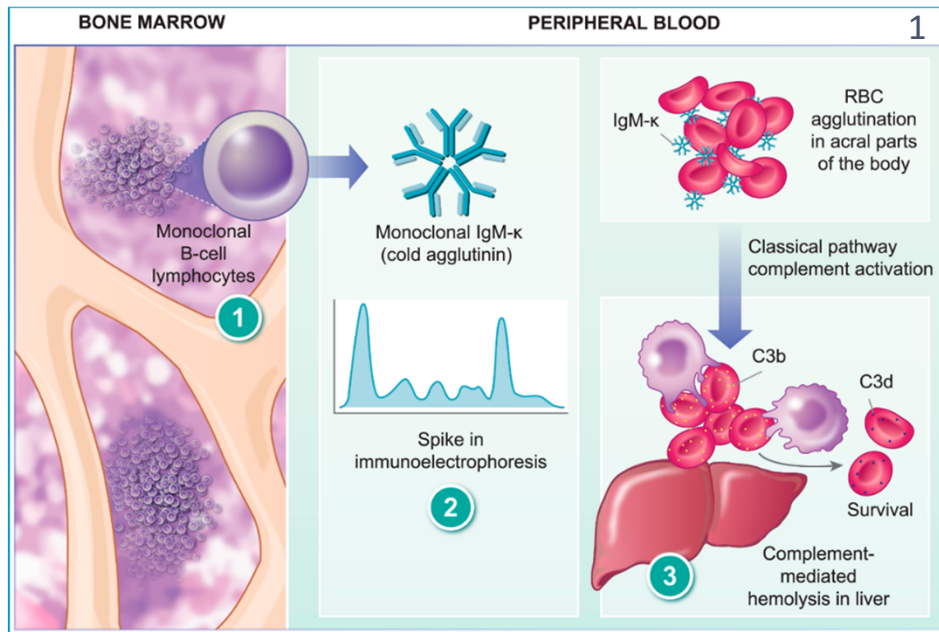




Uitgangspunten behandeling

- Vaak milde chronische hemolyse:
 - “Keep it warm” en ondersteun de aanmaak (foliumzuur)
 - Maar: kwaliteit van leven wel sterk beïnvloed
 - Cold induced peripheral symptoms (CIPS); hoeven geen relatie met anemie te hebben
- Eerste lijn: 4 x Rituximab wekelijks
- Steroïden & Splenectomie dragen niet bij aan de behandeling van Cold Agglutinin Disease!
- Indien nodig: transfusie van verwarmde bloedproducten
- Opereren in verwarmde omgeving

CAD - treatment targets



Rituximab monotherapie:

ORR 50%, median response duration <1 year ^{2,3}

Immunochemotherapie:

High response rates, long duration, high toxicity ^{4,5}

C1 complement remmer Sutimlimab:

Targets hemolysis but not CIPS ? ^{6,7}

BTKi

Ibrutinib:

CIPS improvement in 9/9 patients ⁷

Zanubrutinib:

?



Inhibitie van c1s met sutimlimab vermindert hemolyse

	First in human trial (Jager, Blood 2019)	Cardinal trial (Roth, NEJM 2021)	Cadenza trial (Roth, Blood 2022)
Type studie	Phase 1b	Single-group, prospective	RCT
Aantal patiënten	10 SUT	24 SUT	22 SUT, 20 placebo

- Snelle significante Hb-stijging
- Genormaliseerd bilirubine
- Transfusie-onafhankelijkheid

Belangrijke bijwerkingen (CADENZA):

- Rhinitis (18.2% vs 0%)
- Acrocyanose (13.6% vs 0%)
- Raynaud (18.2% vs 0%)
- Bij 3 patiënten behandeling gestaakt (14%)

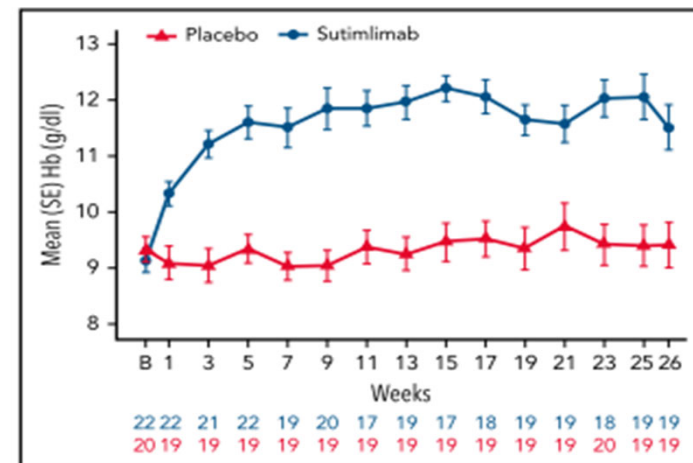


Figure 2. Effect of sutimlimab on Hb levels from baseline to week 26. Sutimlimab treatment resulted in rapid and sustained increase in Hb levels. B, baseline.

Een Orphan drugs access program (ODAP)

Doelen van ODAP Sutimlimab

- Sutimlimab (complementremmer) snel beschikbaar maken voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs in combinatie met beoordeling van effectiviteit (in de praktijk)
- Consensusdocument over gepast gebruik van sutimlimab in CAD

Plaatsbepaling sutimlimab in het behandelingspectrum van CAD



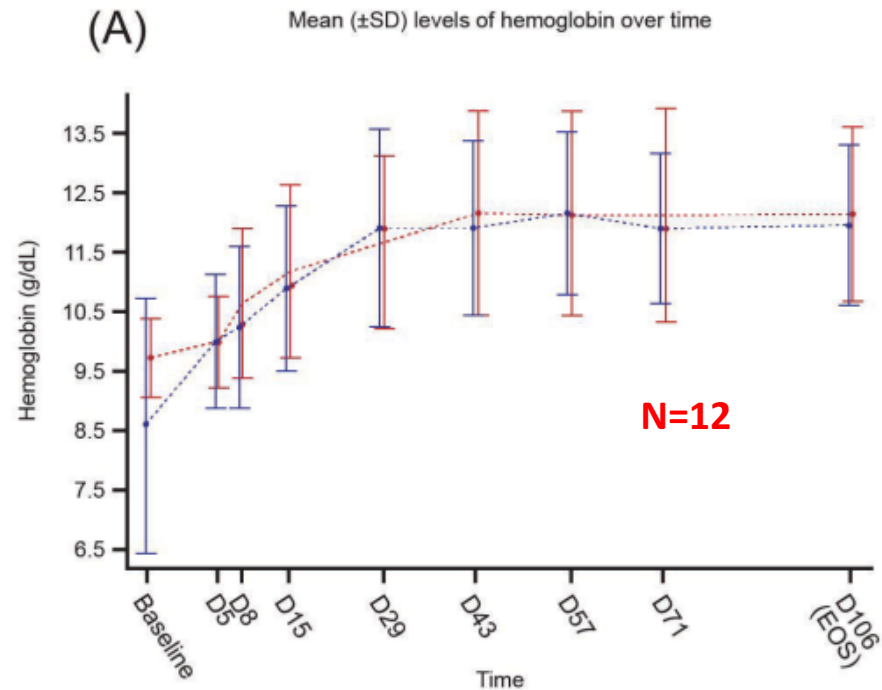
3 jaar





Behandeling in studieverband

- Riliprubart (BIVV020) is een gehumaniseerd anti-C1s monoclonal antilichaam¹
 - Remt alleen geactiveerd C1s
 - langere werkingsduur (tot 3 maanden)
- Open label follow-up studie
 - Open in Amsterdam UMC
 - Infusie elke 12 weken





BTK remming: Hovon 169

BTKi in WM

Ibrutinib: Major response 83% in MYD88^{mut} WM^{1,2}

Zanubrutinib vs. ibrutinib: ASPEN trial: Deeper responses and

safety advantages, both in MYD88^{mut} and MYD88^{WT} 3

Verwachte start: April 2024!

- **Amsterdam UMC**

- **Erasmus MC**

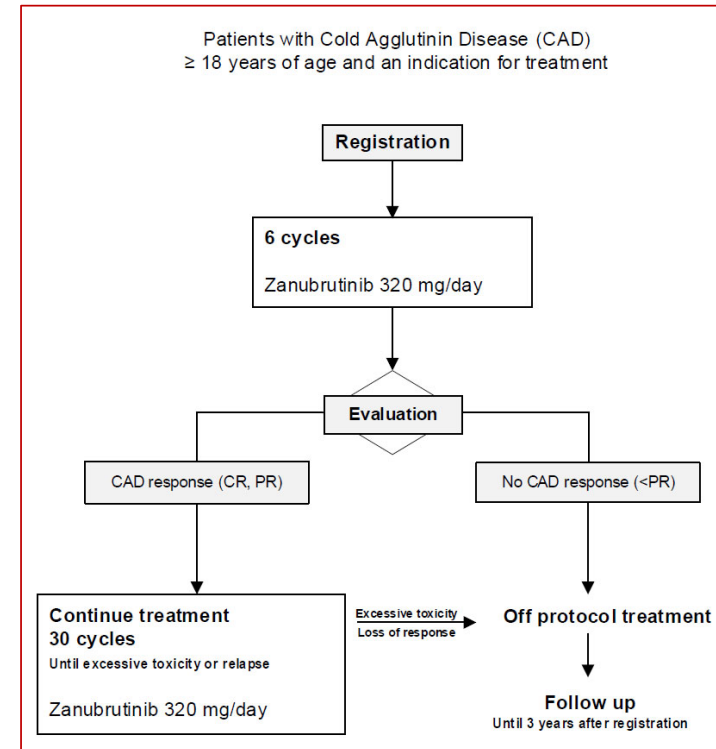
BTKi in CAD

- **Radboud UMC**

Ibrutinib (retrospective)

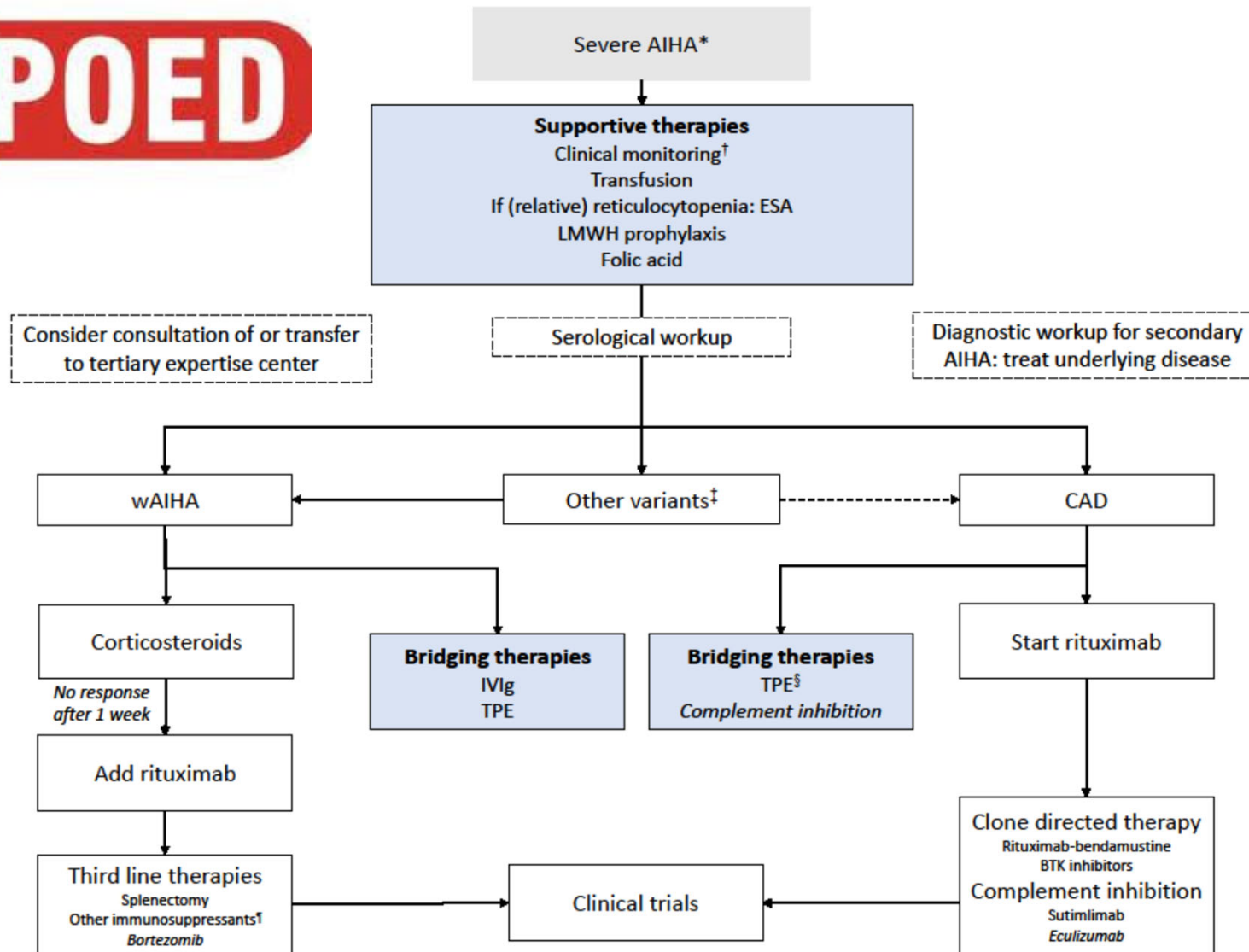
Rapid and deep responses in

4/4 patients with primary CAD⁴



Zanubrutinib could be an effective, well-tolerated non-cytotoxic treatment for CAD⁵

SPOED



*hemoglobine levels < 5 mmol/L en transfusie frequentie ≤ 7 dagen.

Take to work



- Correcte classificatie van AIHA bepaalt diagnostiek en behandeling
- Warme AIHA: Steroïden, Rituximab, Studie behandeling
- Koude AIHA: Rituximab, immuno-chemotherapie, complement (ODAP, BTK inhibitie)
- Fulminante AIHA: consulteer expertise centrum + betrek transfusie lab

Studies: <https://hematologienederland.nl/studies-benigne-hematologie/>