

Cold agglutinin disease (CAD)

Cecilia Karlström

ST kurs Benign Hematologi

2024-04-23



Fall CAD -

Autoimmuna hemolytiska anemier orsakade av köldantikroppar kan delas in i:

- **CAD** (cold agglutinine disease) – ett klonalt lymfoproliferativt tillstånd
- **CAS** (cold agglutinine syndrome) – kall hemolys sekundärt till annan sjukdom

Table 1

Cold-antibody mediated autoimmune hemolytic anemias.

Entity	Etiology	Autoantibody properties	Ig class	Complement activation	Predominant type of hemolysis	Incidence
Cold agglutinin disease (CAD)	Primary (low-grade LPD)	Cold agglutinins, anti-I (rarely anti-Pr or anti-IH)	IgM	Classical pathway ++, terminal pathway (+)	Extravascular	Uncommon, mainly elderly people
Cold agglutinin syndrome (CAS)	Secondary (Mycoplasma, EBV; aggressive lymphoma)	Cold agglutinins, anti-I or anti-i (rarely anti-IH?)	IgM or IgG	Classical pathway ++, terminal pathway (+)	Extravascular	Rare, any age
Paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH)	Children: Mostly postviral. Adults: Tertiary syphilis or hematologic malignancy.	Non-agglutinating biphasic Ab, anti-P	IgG	Classical pathway +++ , terminal pathway +++	Intravascular	Rare in children, ultra-rare in adults

Prevalens/incidens

Table 1.

Prevalence and incidence

	Population, 10 ⁶	Prevalence, cases/10 ⁶ inhabitants	Incidence, cases/10 ⁶ inhabitants/y	Outdoor temperature, °C, yearly- average
Norway	5.32	20.5	1.9	6.0*
Lombardy, Italy	7.0†	5.0	0.48	13.1

Calculation of prevalence was based on the number of patients still alive at the end of the study period. The yearly number of newly diagnosed cases was approximately constant from 2007 and was used to estimate incidence.

* Heterogeneous. Estimate based on yearly-average in Oslo, Bergen, and Trondheim.

† Refers to the relevant part of the region.

Definition

- CAD definieras som “en AIHA med ett monospecifikt direkt antiglobulin test (DAT) starkt positivt för komplement C3d och en köldagglutinin-titer >64 vid 4°C”


Diagnostik - hemolys

Table 3.

Hemoglobin and markers of disease activity at diagnosis

	Median (range)	Within reference range, % of patients
Hemoglobin, g/dL	9.2 (4.5-15.3)	10.0
Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	36 (5-136)	14.3
Lactate dehydrogenase, U/L	380 (117-2026)	9.7
Haptoglobin, g/L	<0.1 (<0.1-9.0)	11.2
Reticulocytes, 10^9 cells/L	147 (13-778)	20.7
Total IgM, g/L	3.2 (0.2-74)	34.6
Cold agglutinin titer at 4°C	512 (16-819,200)	8.6

Analys av köldagglutininer

- Plasma separeras
- Späds seriellt
- Samma mängd erythrocyter tillsätts
- Inkuberas över natt i 4° C
- Avläses manuellt avseende aggregation 
- Efter avläsning sätts proverna i 37° C ett par timmar
- Aggregationen upplöses om den orsakades av köldagglutininer

Labmedicin

ANVISNING



Utredning av köldantikroppar – bakgrund och provtagning

Köldantikroppar förekommer vid ett flertal tillstånd t.ex. autoimmun hemolytisk anemi av köldtyp, köldagglutininsyndrom, olika virusinfektioner och *Mycoplasma*-infektioner.

Som en del av utredningen bör information om patientens diagnos, mediciner samt transfusionshistorik lämnas på remissen.

Vid misstänkt autoimmun hemolytisk anemi av köldtyp är i vissa fall monospecifik DAT, med anti-C3d och ev. anti-IgG/IgM, starkt positiv. Den kliniska betydelsen av köldantikroppar är svårbedömd, men en semikvantitativ bestämning (titrering) av köldantikroppen kan vara vägledande.

Provsvär

Titring:

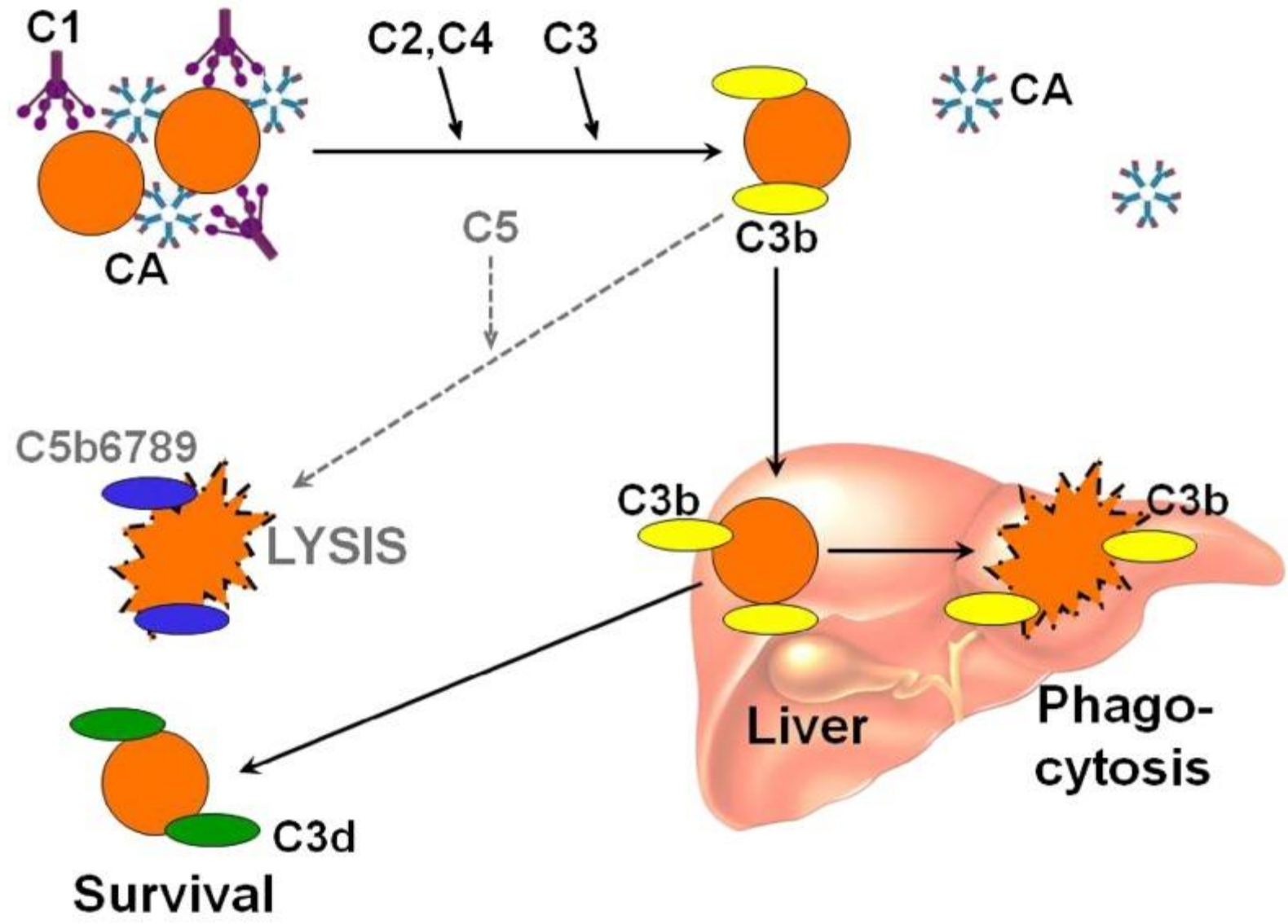
Titer	Köldantikroppen
<40	är sannolikt inte kliniskt signifikant
>40	är sannolikt kliniskt signifikant
≥640	orsakar troligen immunhemolys och är förenlig med hemolytisk anemi av köldtyp. Vid transfusion bör blod ges med blodvärmare.

Kryoglobuliner vs köldagglutininer (antikroppar)

- Kryoglobuliner kallas proteiner som faller ut när ett prov kyls $< 37^{\circ}\text{C}$ och går åter i lösning när provet värms till $\geq 37^{\circ}\text{C}$. De utgörs ofta av immunglobuliner av mono eller polyklonal typ men kan även innehålla andra proteiner.
- Köldantikroppar (vanligen IgM-typ) fäster på erythrocyter och det bildas erythrocytaggregat i provrören eftersom blodets temperatur sjunker under normal kroppstemperatur utanför kroppen.

DAT

- Positiv polyspecifik DAT
- Monospecifik DAT:
 - C3d+ (I princip alla)
 - IgG oftast negativt, men i enstaka fall svagt positivt (IgG 1+)



Berentsen S. Cold agglutinin disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016

Table 2

Diagnostic criteria for cold agglutinin disease.

Level	Criteria	Procedures, comments and reminders
Required for diagnosis	Chronic hemolysis	As assessed by hemoglobin levels and biochemical markers of hemolysis
	Polyspecific DAT positive	Performed in most laboratories but insufficient for diagnosis
	Monospecific DAT strongly positive for C3d	DAT is usually negative for IgG, but occasionally weakly positive
	CA titer ≥ 64 at 4°C	Blood specimen must be kept at 37-38°C from sampling until serum/plasma has been removed from the clot/cells
	No overt malignant disease or relevant infection	Clinical assessment for malignancy. Radiology as required. Exclusion of recent infection with <i>Mycoplasma</i> or EBV
Confirmatory but not required for diagnosis	Monoclonal IgM κ in serum (or, rarely, IgG or λ phenotype)	Blood specimen must be kept at 37-38°C from sampling until serum/plasma has been removed from the clot/cells
	Ratio between κ and λ positive B-cells > 3.5 (or, rarely, < 0.9)	Flow cytometry in bone marrow aspirate
	'CA-associated lymphoproliferative disorder' by histology	Bone marrow biopsy

Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. Front Immunol. 2020

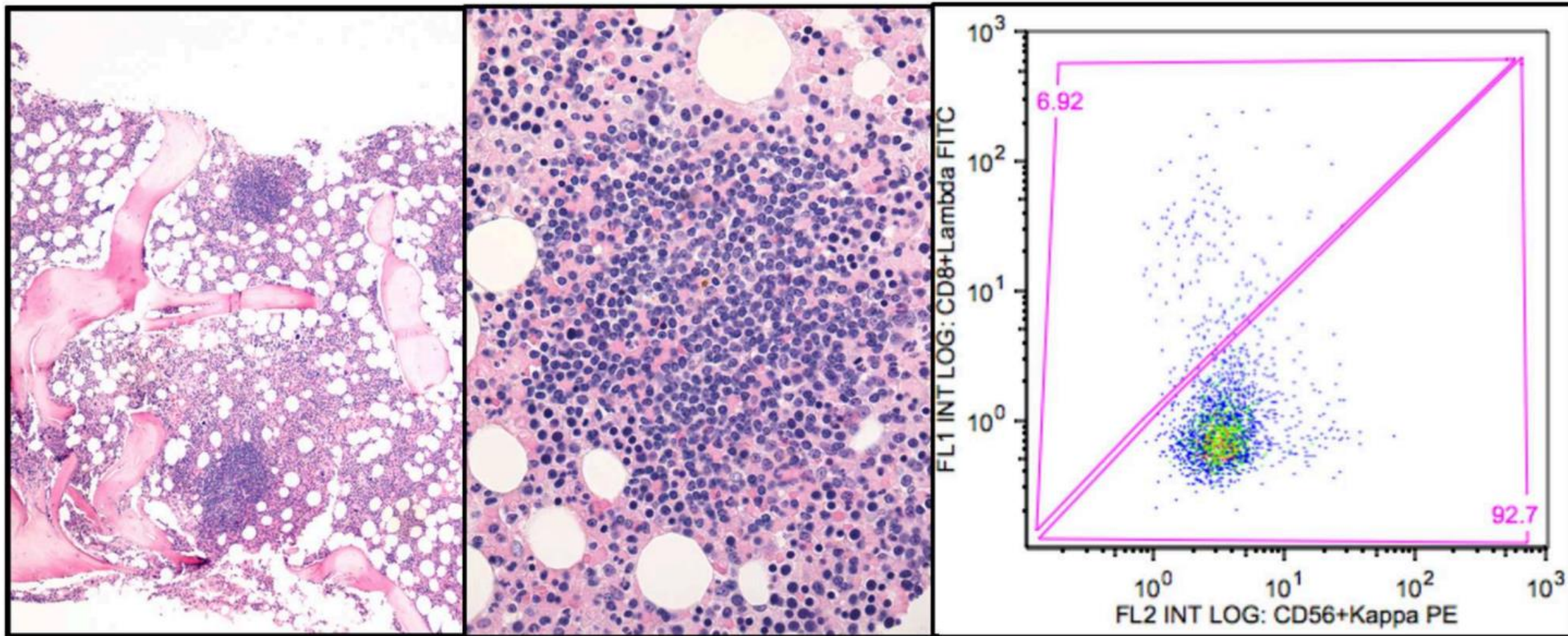


FIGURE 1 | CAD-associated lymphoproliferative disorder. **(A)** shows the nodular infiltration pattern. **(B)** highlights the resemblance to marginal zone B cell infiltration. **(C)** shows the typical flow cytometry finding of a monoclonal κ + B-cell population (gated on CD19+ B-cells). Courtesy of U. Randen. First published in Clin Adv Hematol Oncol 2020 by S. Berentsen et al. (41), reused under Creative Commons Attribution Non-Commercial License. Copyright: S. Berentsen, A. Malecka, U. Randen, and G.E. Tjønnfjord.

Symtom

- 90% av patienterna har köldinducerade cirkulatoriska symptom, allt från lätt akrocyanos till handikappande Raynaud
- 70% har förvärrad anemi vid febrila infektioner
- I Skandinavien är medianvärdet för hemoglobin 90g/L
- Hälften av obehandlade patienter kommer att vara transfusionsberoende kortare eller längre perioder

Table 2.
Clinical phenotypes

Clinical phenotype		Frequency	
Type	Definition	n	%
1	Hemolytic anemia with circulatory symptoms grade 1 or absent	146	69.5
2	Hemolytic anemia with circulatory symptoms grade 2-3	44	21.0
3	Circulatory symptoms with compensated hemolysis	20	9.5
All patients with available data		210	100.0

Circulatory symptoms grade 1, acrocyanosis only; grade 2, Raynaud-like symptoms interfering with daily living; grade 3, gangrene or ulcerations.

Table 4

Impact of CAD^a on patients with CAD in the United States recruited for the web-based survey (N=50).

Impact of CAD

Professional life^{b,c}

Had to take time off work

Could not work as much as they would like to

Not as efficient at work

Concerned that they would not be able to do the job when applying for a new position

Not able to work outside from late fall to early spring

Had to make modifications to avoid handling cold items

Unspecified

Not affected

Fatigue

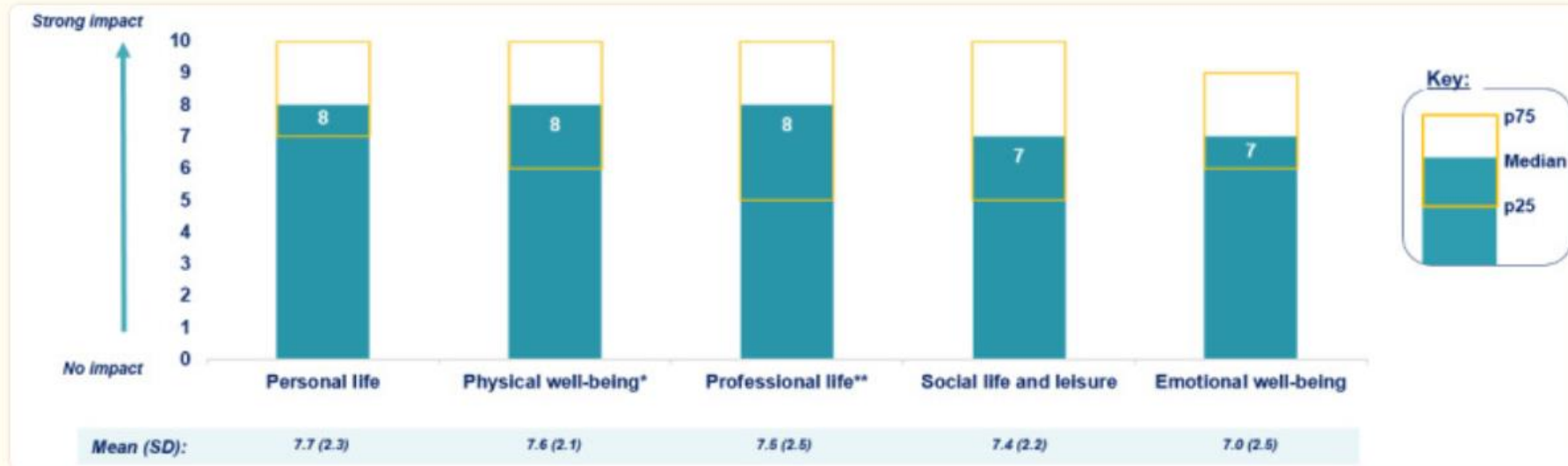


Figure 3

Impact of fatigue on daily life, reported by patients with cold agglutinin disease in the United States who were recruited for the web-based survey (N=50). p25: 25th percentile; p75: 75th percentile. *n=44 respondents affected; **n=37 respondents affected.

Icke farmakologisk handläggning

- Alla patienter kommer inte att behöva behandling
- Men inställningen till aktiv behandling har sannolikt varit för restriktiv, underskattning av symtom
- Håll patienten varm på avdelningen/dagvården
- Undvik infusion med kalla vätskor
- Behandla bakteriella infektioner
- Transfundera efter behov - med blodvärmare



Behandling – what not to use

~~Steroid~~

~~Splenektomi~~

Behandling

- Plasmaferes i akuta situationer – kortvarig effekt
- Rituximab monoterapi
- Rituximab – bendamustin
- (Rituximab – fludarabin po)

Rituximab

- 375 mg/m² 1 gång/vecka i 4 veckor
- OR 45-54%
- 1 CR, resten PR
- Hb ökade i median med 40g/L
- Mediantid till svar var 1,5 månad
- Medianresponstid 11 månader
- 6/10 svarade på en andra omgång vid relaps

Rituximab - Bendamustin

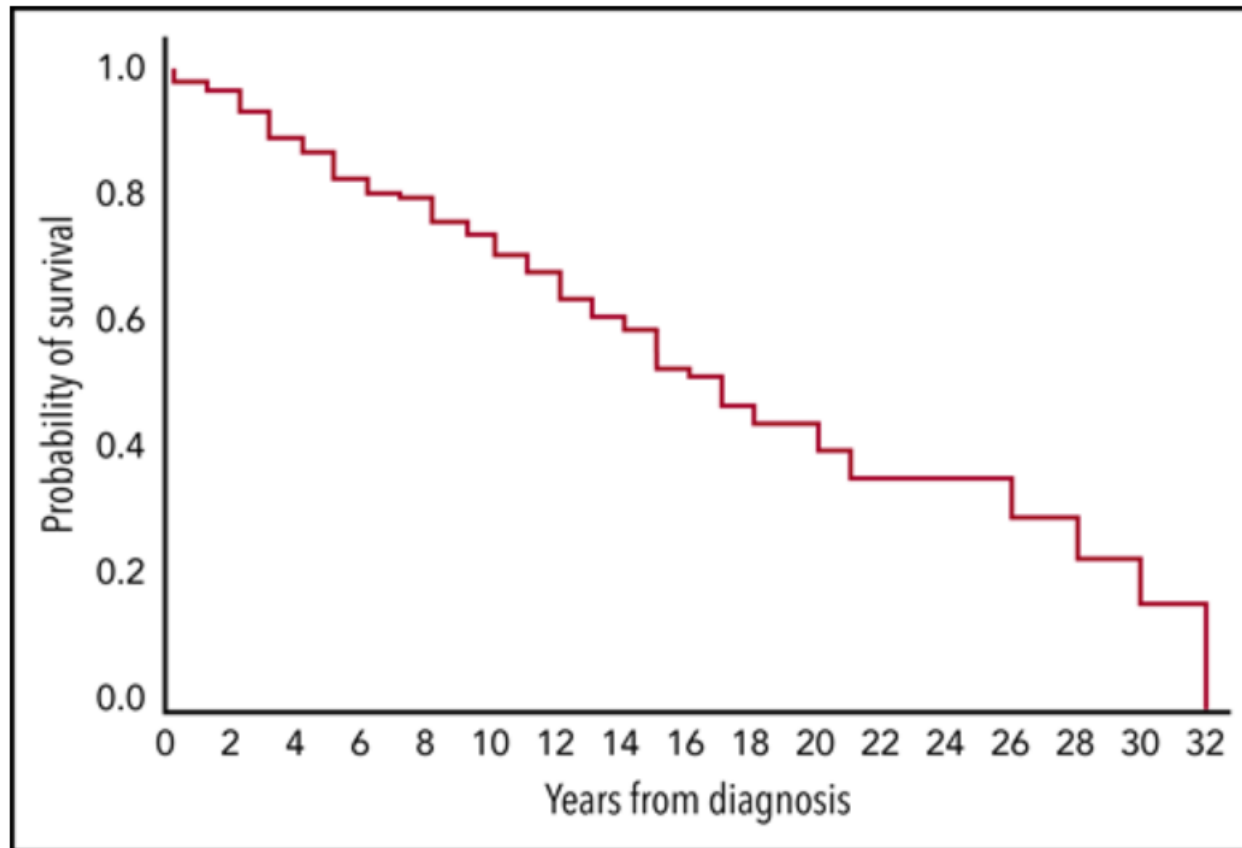
- Rituximab 375 mg/m² dag 1 och bendamustin 90 mg/m² dag 1 och 2 i 4 cykler med 28 dagars intervall
- 71% respons; 40% CR och 31% PR
- 14 patienter hade tidigare fått rituximab eller rituximab-fludarabin: 50% svarade (3 CR och 4 PR)
- Mediantid för respons hade ej uppnåtts efter 88 månader
- Grad 3-4 neutropeni hos 33% av pat, men bara 11% med infektion

Rituximab - Fludarabin

- Rituximab 375 mg/m² dag 1 och fludarabin po 40 mg/m² dag 1-4 i fyra cykler med 28 dagars intervall
- 76% respons (21% CR och 55% PR)
- Estimerad responsduration 66 månader
- Grad 4 neutropeni hos 14% av patienterna
- 59% av patienterna drabbades av infektioner (grad 1-3)
- Oro för långtidstoxicitet

Överlevnad

Figure 2.



Medianöverlevnad: 16 år

5-årsöverlevnad: 83%

Mortalitet: 3,5%

Berentsen S et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. Blood. 2020

Table 4.**Late-onset malignancies according to treatment groups**

Treatment		Type of late-occurring malignancy; patients, n (%)				
Group	Patients, n	DLBCL	AML/ALL	MDS	Solid tumors	All malignancies
Rituximab plus fludarabine (follow-up of prospective trial)	29	2 (7)	2 (7)	1 (3.5)	4 (14)	9 (31)
Rituximab plus bendamustine (follow-up of prospective trial)	45	2 (4.5)	0 (0)	0 (0)	2 (4.5)	4 (9)
All patients	232	8 (3.5)	2 (1)	2 (1)	18 (8)	29 (13)

Ökad risk för tromboembolism

- 29,6% av patienter med CAD hade minst en tromboembolisk händelse jmf med 17,6% av patienter utan CAD
- Venösa, arteriella och cerebrala tromboemboliska händelser var alla vanligare hos CAD-patienter

TABLE 3 Number and percentage of patients with CAD and patients without CAD identified in the Optum database (2006-2016)

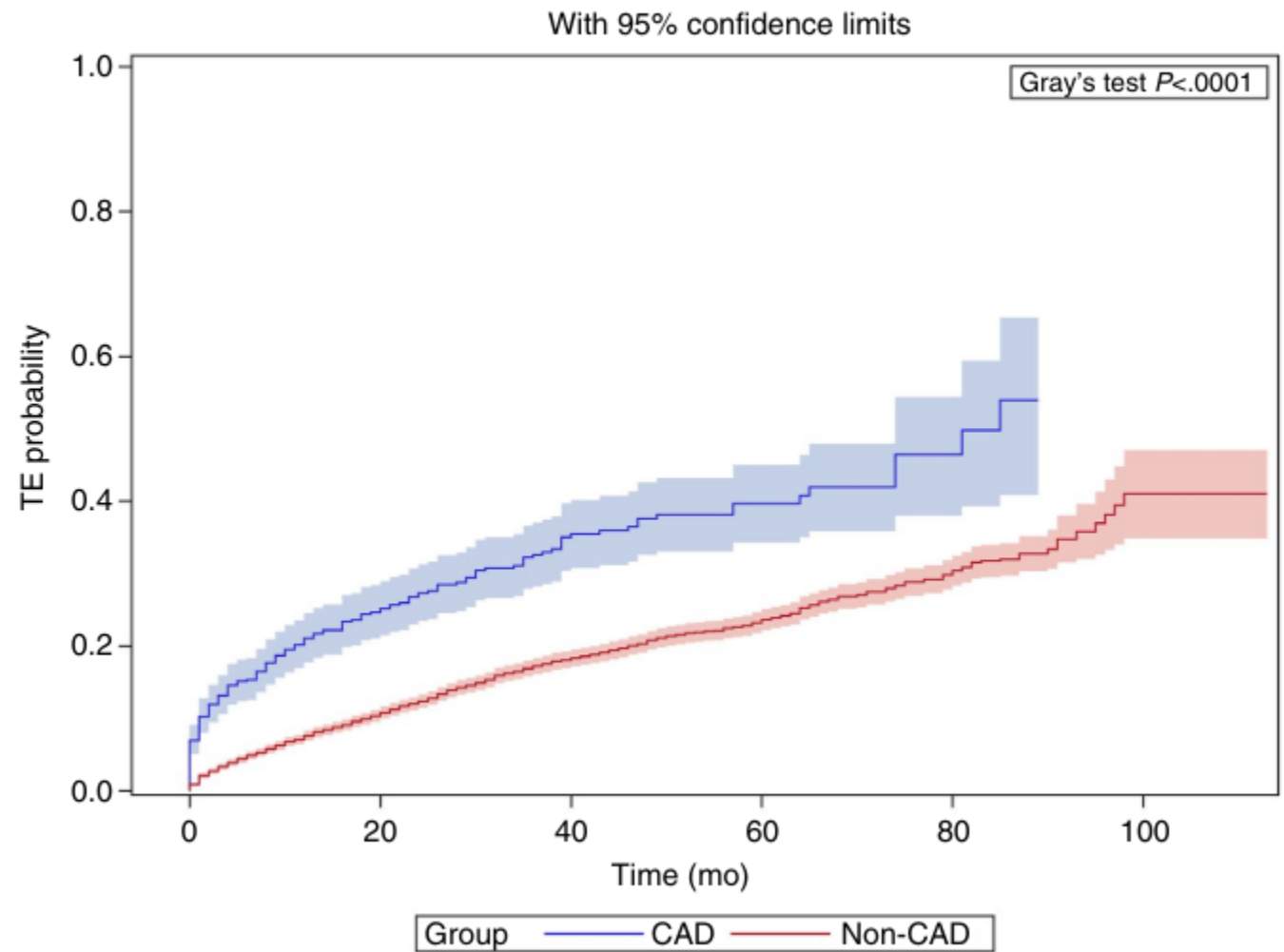
Disease	Patients with CAD, n (%) (N = 608)	Patients without CAD, n (%) (N = 5873)	HR ^a (95% CI)	Adjusted HR ^b (95% CI)
Any venous event	89 (14.6)	308 (5.2)	3.50 (2.76-4.43)	2.95 (2.28-3.82)
Portal vein obstruction	5 (0.8)	2 (0.03)		
Deep vein thrombosis	19 (3.1)	77 (1.3)		
Pulmonary embolism	30 (4.9)	88 (1.5)		
Mesenteric vein thrombosis	7 (1.2)	12 (0.2)		
Other venous events	56 (9.2)	205 (3.5)		
Any cerebral event	85 (14.0)	682 (11.6)	1.50 (1.20-1.88)	1.26 (1.00-1.60)
Cerebral infarction, occlusion, and stenosis of cerebral and precerebral arteries	72 (11.8)	566 (9.6)		
Vascular syndromes of brain in cerebrovascular diseases, transient cerebral ischemic attacks, and related syndromes	21 (3.5)	220 (3.7)		
Any arterial event	46 (7.6)	218 (3.7)	2.50 (1.82-3.44)	1.93 (1.37-2.72)
Arterial embolism and thrombosis	13 (2.1)	37 (0.6)		
Myocardial infarction	34 (5.6)	191 (3.3)		
Total patients with TEs	180 (29.6)	1033 (17.6)	2.36 (2.01-2.76)	1.94 (1.64-2.30)

Abbreviations: CAD, cold agglutinin disease; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; TE, thrombotic event.

^aUnadjusted Cox regression model.

^bCox regression model adjusted for age, sex, race, region, active time in the system, history of prior TEs (Yes/No), history of HIV/AIDS, history of malignant cancer except for nonmelanoma skin cancer (Yes/No), history of organ failure (Yes/No), history of organ transplantation (Yes/No), history of chemotherapy use (Yes/No), history of radiation use (Yes/No), history of anticoagulant medication use (Yes/No), history of antiplatelet medication use (Yes/No), and Charlson Comorbidity Index score.

FIGURE 1 Cumulative incidence curve of first thrombotic event (TE) after index date in patients with CAD and patients without CAD. CAD, cold agglutinin disease



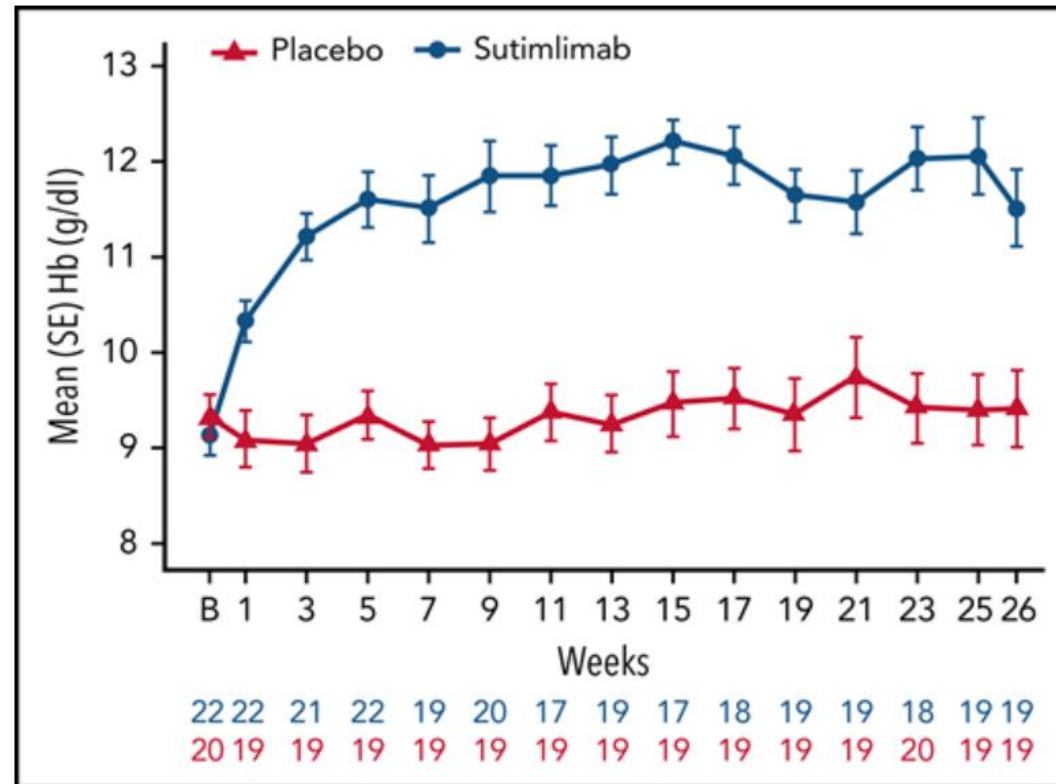
Komplementhämmare

- Ej i klinisk rutin
- Eculizumab – C5 hämmare
- Sutimlimab – C1s hämmare

- Kommande studie Stockholm/Uppsala/Falun (C1s)

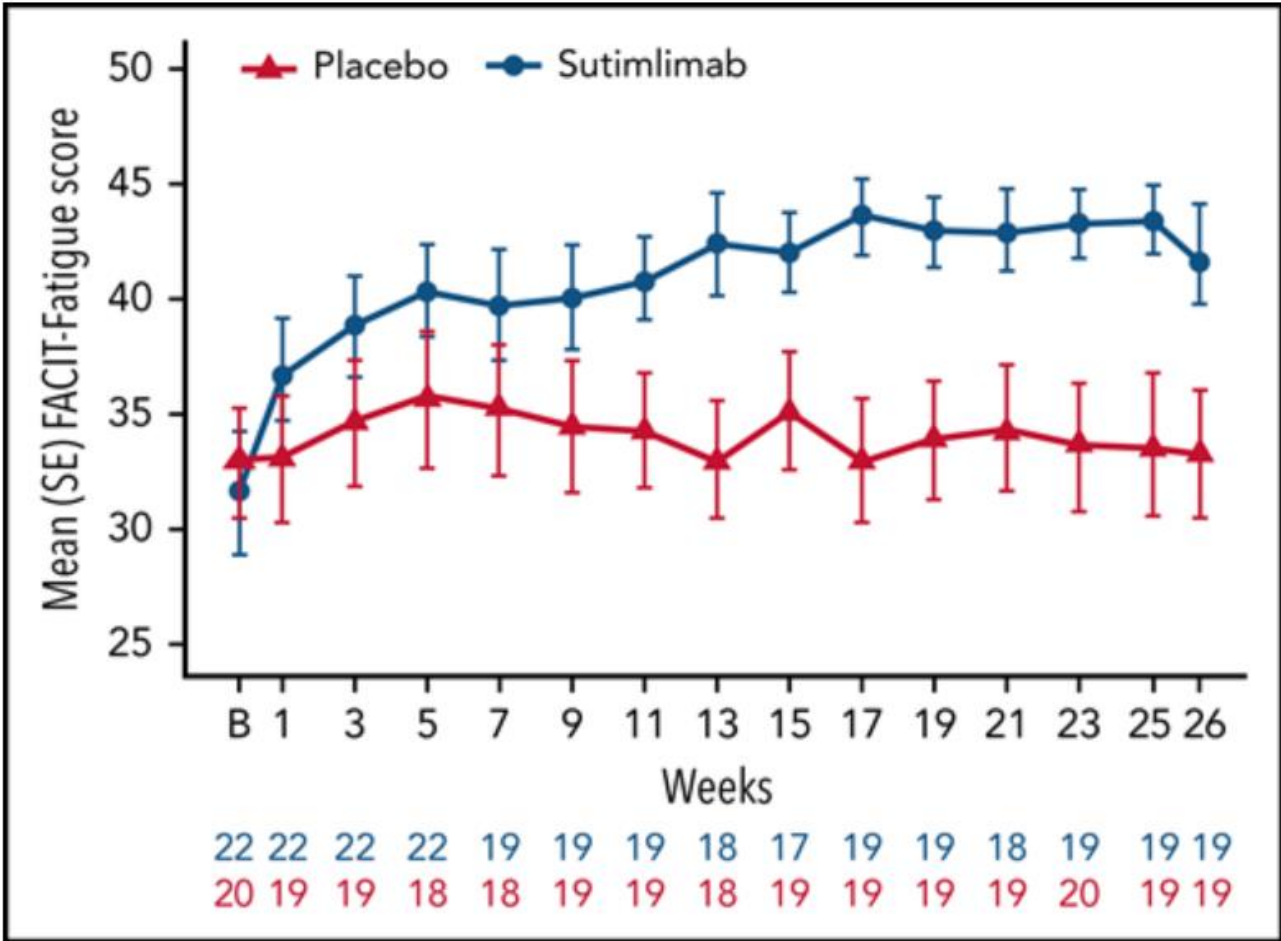
Sutimlimab – fas 3 studie

Figure 2.



Röth A et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood*. 2022.

Figure 4.



Röth A et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. Blood. 2022.

Enjaymo (sutimlimab)

Enjaymo är avsett för behandling av Cold Agglutinin Disease (köldhemolys).



Tidig bedömningsrapport

köldagglutininsjukdom (CAD)
[Tidig bedömningsrapport](#) 2022-05-23



Under beredning – nationell samverkan

NT-rådet har 2022-06-10 beslutat om nationell samverkan för Enjaymo. Det betyder att läkemedlet ingår i processen för nationellt ordnat införande. NT-rådet har beställt en hälsoekonomisk bedömning av Enjaymo från TLV. När den färdigställts kommer NT-rådet att göra en sammanvägd bedömning och ge en rekommendation till regionerna om läkemedlets användning.



NT-rådets rekommendation

köldagglutininsjukdom (CAD)
[Rekommendation att avvakta](#) 2023-01-13



Avtal



Uppföljning

Motivering

NT-rådet beslutade 2022-06-10 att Enjaymo omfattas av nationell samverkan. Det innebär att NT-rådet kommer att avge en rekommendation om dess användning till regionerna. För att NT-rådet ska kunna göra en bedömning av behandlingens värde med hänvisning till den etiska plattformen för prioritering behövs en hälsoekonomisk värdering. NT-rådet har beställt en sådan värdering från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).

Till dess att NT-rådet kan göra en sammanvägd bedömning och avge en rekommendation, rekommenderas regionerna att avvakta med införande av Enjaymo för att undvika införande på osäkra grunder och en ojämlik hantering i landet.

Sammanfattning

Ovanligt tillstånd

Ibland missad diagnos

Sannolikt underbehandlat

Stor påverkan på livskvalitet

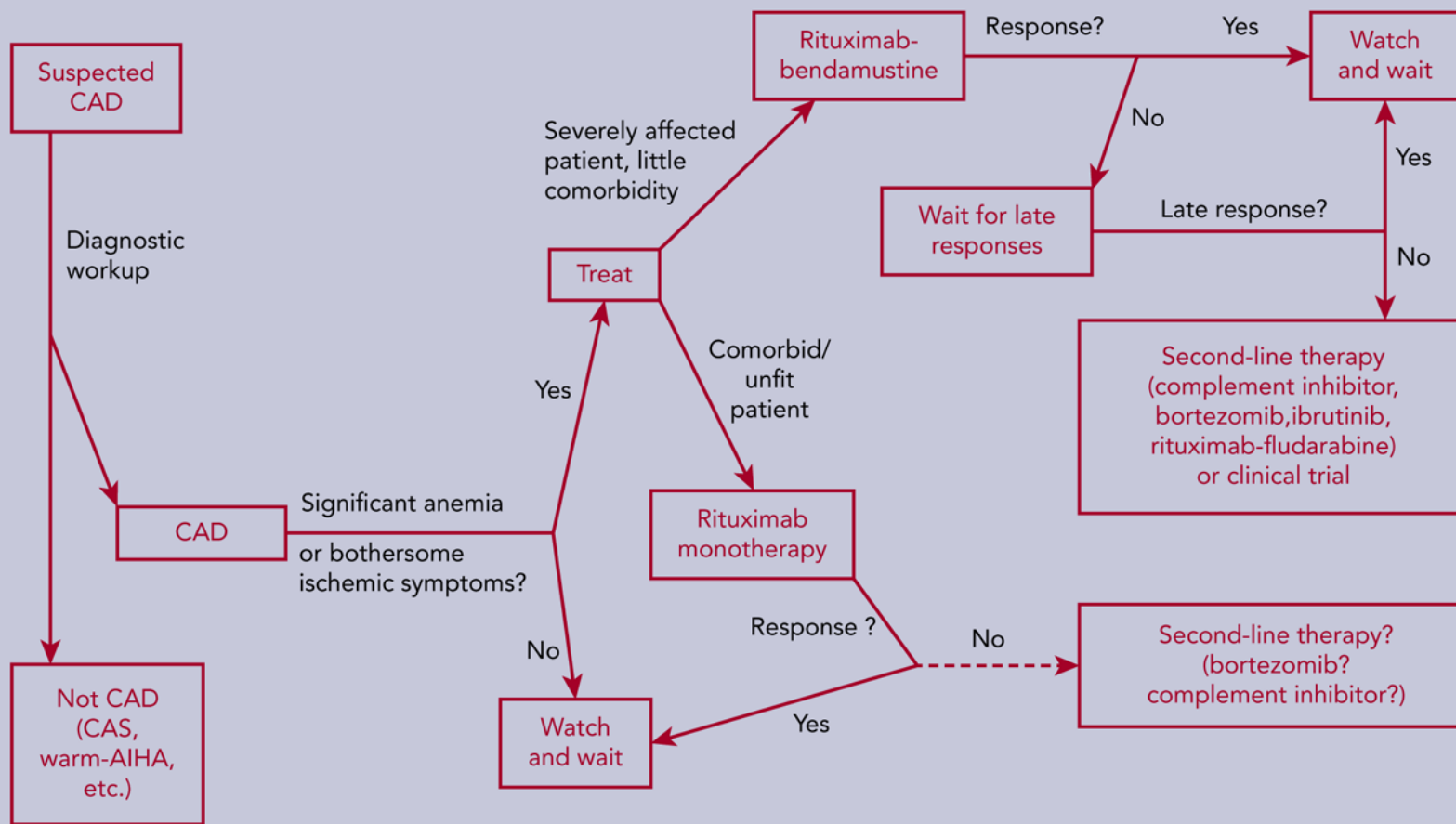
Relativt effektiv behandling finns

Behov av nya behandlingsalternativ

How I treat cold agglutinin disease

Sigbjørn Berentsen

Department of Research and Innovation, Haugesund Hospital, Haugesund, Norway



Counseling on thermal protection: All patients with confirmed CAD