



AKADÉMIAI KIADÓ

A hideg agglutinin betegség diagnosztikája és ellátási gyakorlata

Brúgós Boglárka^{1*}, Simon Zsófia¹, Zsigmond Soós Ildikó² és Illés Árpád¹

Hematológia-
Transzfuziológia

57 (2024) 3, 209-217

DOI:
[10.1556/2068.2024.00188](https://doi.org/10.1556/2068.2024.00188)
© 2024 Szerző(k)

¹ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen, Magyarország

² Országos Véraló Szolgálat, Közép-magyarországi Regionális Véraló Központ, Vércsoport Szerológiai Labor, Budapest, Magyarország

Beérkezett: 2024. március 26. - Elfogadva: 2024. április 13.

Megjelent az interneten: 2024. június 19.

A hideg agglutinin betegség az autoimmun hemolitikus anémiák ritka altípusa, egy indolens, low-grade lymphoproliferatív betegség, amely nem meríti ki a B-sejtes lymphoma kritériumait. A keringésben kimutatható a vörösvértestek felszínén lévő „I” antigén ellenes, rendszerint IgM típusú autoantitest. Hideg hatására a pentamer szerkezetű antitest a perifériás keringésben az antigénhez kötődve agglutinációt, súlyosabb esetben komplement aktivációt és hemolízist okoz. Vércsoport-szerológiai vizsgálat során erős C3d-pozitivitás igazolható. A betegség tünetei, a klasszikus „fatigue”, fáradékonyság, gyengeség részben a hemolitikus anémia, részben a komplement aktiváció, proinflammatorikus citokin emelkedés következményei. A hideg indukálta, IgM mediálta agglutináció felelős a betegség vaszkuláris tüneteiért (acrocyanosis). A betegség kezelésében B-sejt depléciós és komplementgátló kezelések javasoltak, de nagy, nemzetközi randomizált klinikai vizsgálatok hiányában a kezelésre vonatkozóan csak ajánlások állnak rendelkezésre. Közleményünkben a betegség kivizsgálására és kezelésére vonatkozó ajánlásokat foglaltuk össze.

ÖSSZEFOGLALÓ
KÖZLEMÉNY



KULCSSZAVAKAT

hideg agglutinin betegség, hemolitikus anémia, rituximab, sutimlimab

Diagnosis and treatment of cold agglutinin disease

Cold agglutinin disease is a rare type of autoimmune hemolytic anemia, driven by an underlying clonal B-cell lymphoproliferation, not fulfilling the criteria of B-cell lymphoma. Cold agglutinins are usually IgM-type autoantibodies against I antigens on red blood cells and can agglutinate red blood cells, especially on peripheral parts of the body (acral parts, nose, etc.) at lower temperatures; in severe cases, the complement system activation and hemolysis also occur. The direct antiglobulin test is positive for C3d. The symptoms of the disease as fatigue, and weakness are due to hemolytic anemia, complement activation, and an increase in proinflammatory cytokines. In contrast, vascular symptoms are consequences of cold-induced, IgM-mediated agglutination (acrocyanosis).

Currently, the recommended treatments for cold agglutinin disease are based on national guidelines and expert opinions. We are using B-cell-depleting drugs and complement-directed therapies. In our paper, we summarize the present recommendation for investigating and treating the disease.

KEYWORDS

cold agglutinin disease, hemolytic anemia, rituximab, sutimlimab

BEVEZETÉS

Az autoimmun hemolitikus anémia (AIHA) egy ritka szerzett betegség, háttérben a vörösvérsejtek felszíni antigénjei ellen irányuló autoantitestek állnak, amelyek komplement mediálta úton vagy anélkül okoznak hemolízist, ez utóbbi lehet enyhe kompenzált, de akár súlyos, életet veszélyeztető is. Az autoantitestek izotípusa és termikus jellemzői alapján meleg

*Levelezési cím / Corr. address:
Brúgós Boglárka; 4032 Debrecen
Nagyerdei krt. 98.
Tel.: +36306575406.
E-mail: brugosb@med.unideb.hu



(wAIHA) és hideg típusú AIHA (cAIHA) ismert [1]. A hideg típusú autoimmun hemolitikus anémiákat olyan autoantitestek okozzák, amelyek testhőmérséklet alatti hőfokon reagálnak az antigénnel. A cAIHA az összes hemolitikus anémia 20–30%-a [1, 2]. A hideg agglutininek hideg-reaktív antitestek, amelyek a vörösvértestek agglutinációjához vezetnek [3]. A komplement rendszer aktiválásával járó cAIHA a (primer) hideg agglutinin betegség (CAD), a szekunder hideg agglutinin szindróma (CAS) és a paroxizmális hideg hemoglobinuria (PCH) [4].

A hideg agglutináció több mint száz éve ismert [5], és bár a hideg agglutinin elektroforetikus jellemzőit már több mint hatvan éve leírták [6], a CAD klonális jellemzői csak az utóbbi években láttak napvilágot [7].

PATHOMECHANIZMUS

A hemolízisért és a klinikai tünetekért felelős hideg autoantitestek a hideg agglutininek (CA). Ezek olyan autoantitestek, amelyek a testhőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten reagálnak a vörösvérsejtek felszínén jelen lévő antigénnel. A keringésben normálisan is előfordulnak ártalmatlan hideg autoantitestek, amelyek poliklonálisak, illetve 0–4 °C-on reagálnak, klinikai szempontból nincs jelentőségük, és nem okoznak agglutinációt [8, 9], a titerük pedig nem haladja meg a 64-et. A vizsgálatok alapján azonban hangsúlyozandó, hogy elsősorban nem a CA títere lényeges, hanem a hőamplitúdó, amely a nem patogén CA esetekben alacsony. A hőamplitúdó az a legmagasabb hőmérséklet, amelyen az antitest az antigénnel reagál. Ha a termális amplitúdó kiszélesedik, tehát már szobahőmérsékleten vagy 28°–30°C-on is reagál az antitest, a végtagok ereiben agglutináció jön létre, majd komplement aktiváció és súlyos hemolízis alakul ki [4, 10, 11]. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos a CA-ek elkülönítése a cryoglobulinoktól. A cryoglobulinok olyan antitestek, amelyek a hideg hatására immunkomplexeket képeznek, de nem kötődnek a vörösvérsejtekhez, és nem okoznak agglutinációt. Gyakran rheuma-faktort is tartalmaznak, kevert típusúak, poliklonálisak, szemben a lymphoproliferatív kórképekben, monoklonális gammopátiában előforduló monoklonális cryoglobulinnal [12].

A CA a vörösvérsejtek felszínén lévő „I” és „i” antigének ellen irányul, a neonatális vörösvérsejteken csak az i antigének vannak jelen, míg a I antigén 18 hónapos kor után dominál. Az antitestek ritkán a Pr és H antigének ellen is irányulhatnak. CAD-ban a CA többsége monoklonális IgM κ ; λ lánc ritkán fordul elő, monoklonális IgG mintegy 5%-ban fordul elő, IgA nagyon ritka [4].

A CA észlelésekor a szekunder okokat mindig fontos kizárni, az infekciókhoz, szisztémás autoimmun betegségekhez, illetve lymphoproliferatív kórképekhez, tumorokhoz társuló eseteket szekunder, hideg-agglutinin szindrómának nevezzük [13]. Lymphoproliferatív betegségekhez társuló CAS-ban a könnyű lánc, κ és λ egyaránt lehet. Az infekcióhoz társuló CA-ek poliklonálisak, *Mycoplasma pneumoniae* infekció esetén anti-I-specifikusak, míg Epstein-Barr infekció

(EBV) és cytomegalovírus (CMV) fertőzésben anti-i specificitásúak.

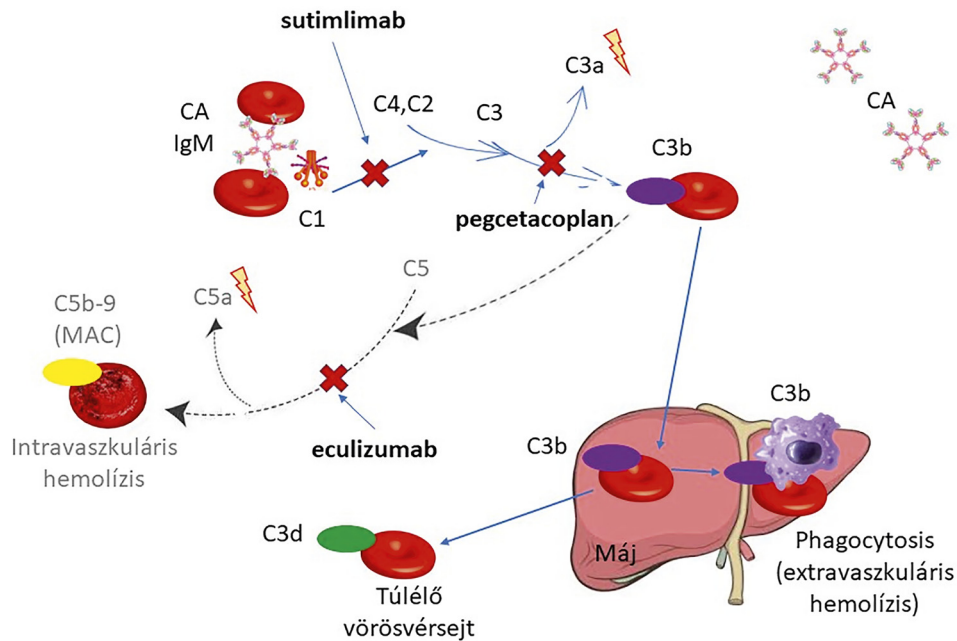
A hideg agglutinin titer CAD-ban ≥ 64 , átlagosan korábbi tanulmányok alapján 512, de sokszor több tízezres titer is mérhetünk [13]. A CA vörösvérsejt agglutinációt kiváltó képessége az IgM pentamer szerkezetének köszönhető [4], a fokozott agglutináció okozza a hideg indukálta tüneteket, amelyek a CAD-os betegek 40–90%-ában előfordulnak [13]. Az antigénhez kötött IgM erős komplement aktivátor, a hideg hatására az acrális részeken az antigénhez kötött IgM-hez C1q komplement fehérje kötődik, és ez a kapcsolat a komplement rendszer klasszikus útvonalának aktiválásához vezet [14]. Viszszatérve a centrális keringésbe, a CA 37 °C-on leválik a vörösvérsejtről, viszont a C3b (komplement) komplement komponens továbbra is ott marad, a C3b-opszonizált vörösvérsejteket a máj phagocytálja (extravaszkuláris hemolízis) [4] (1. ábra). A phagocytosist túlélő sejteken a C3b lebomlik, és inaktív iC3b, C3c, illetve C3d képződik. A hemolitikus anémiák kivizsgálása során kötelezően elvégzendő direkt antiglobulin teszt (DAT) vagy direkt Coombs-teszt a felszínhez kötött C3 komponenst mutatja ki, azonban még a monospecifikus DAT-teszt sem tudja az IgM-t kimutatni, hiszen az már rendszerint leválik a vörösvérsejtmembránról a vizsgálat időpontjában [4]. Stabil hideg agglutinin betegségben rendszerint a fenti mechanizmus, az extravaszkuláris hemolízis vezet vörösvérsejt destrukcióhoz, de súlyos esetekben a komplement kaskád végig fut és a membrán-attak komplex képződése révén intravaszkuláris hemolízis észlelhető, hemoglobinuriával, később hemosziderinuriával [15].

A monoklonális IgG előfordulása nagyon ritka, a szerkezetéből adódóan komplementet gyengén köt, az IgG alosztályok közül az IgG3 aktiválja leginkább a komplement rendszert, az IgG4 viszont egyáltalán nem [16].

A komplement rendszer aktivitását az alacsony C4 szint jelzi, amely a betegek 72%-ban 0,13 g l⁻¹ alatti, de egy korábbi 86 beteg adatait feldolgozó publikációban átlagosan 0,07 g l⁻¹ -nek adódott [13]. Ezen túl proinflammatorikus citokin szint emelkedést észleltek egy CAD-os beteg kapcsán, ahol emelkedett CRP mellett interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor-necrosis factor α , interferon (IFN)- γ emelkedést is leírtak [17]. Az immunregulatorikus citokinek szerepét wAIHA-ban számos közleményben megerősítették, de CAD-ban szerepe egyértelműen nem bizonyított [4, 18]. A lázas állapot okozta fokozott hemolízist CAD-os betegekben korábban „paradox hemolízis”-nek nevezték [19]. Ennek hátterében Berentsen és mtsai. közleménye alapján az állhat, hogy a stabil CAD-os betegben a C4 szint alacsony a folyamatos felhasználódás miatt, viszont egy akut infekció, vagy stressz pl. műtét kapcsán a hirtelen akut fázis reakció révén fokozza a komplement faktorok szintézisét is, ezáltal az emelkedő C4 szint növeli a hemolízis mértékét [8].

A CA-képződést leginkább a *M. pneumoniae* infekció okoz, korábban a specifikus szerológia bevezetése előtt a hideg agglutinin meghatározást használták diagnosztikai célból *Mycoplasma* infekció igazolására [20]. A *Mycoplasma*





1. ábra. A klasszikus komplement útvonal mediálta hemolízis CAD-ban, valamint a jelenleg elérhető komplement-gátló kezelés. CA-hideg-agglutinin, C-komplement, MAC-membrán-attak komplex (módosítva Berentsen és mtsai. 2020 cikke alapján [4])

infekció során képződő CA-k nem okoznak általában hemolízist és 4–6 hét alatt a titerük csökken.

A fentiekől eltérő tulajdonságúak a paroxizmális hideg hemoglobinuria hátterében álló Donath-Landsteiner (D-L) antitestek, amelyek bifázisos hemolizinek, a keringésben komplementet kötnek és intravaszkuláris hemolízist, hemoglobinuriát okoznak, IgG típusúak, a vörösvértestek P-antigénje ellen irányulnak [4]. A D-L antitestek a vörösvértestekhez kötődve alacsony hőfokon komplementet kötnek, és a centrális keringésbe érve 37 °C-on hemolízist okoznak. Gyermekkorban ritka, felnőttkorban extrém ritka, hátterében lymphoproliferatív betegségek, illetve syphilis állhat.

CAD (PRIMER HIDEG-AGGLUTININ BETEGSÉG)

Epidemiológia

A CAD-ot a WHO (Egészségügyi Világszervezet), legutóbbi 2022-es klasszifikációja alapján a monoklonális gammopátiák közé soroljuk (Táblázat 1) [21]. A betegség szerzett autoimmun hemolitikus anémia, amelynek hátterében egy low-grade

1. táblázat. A WHO (Egészségügyi Világszervezet) 2022-es klasszifikációja [21]

WHO klasszifikáció 5.	WHO klasszifikáció 4.
Plazmasejtes neoplasiák	
<i>Monoklonális gammopáthiák</i>	
Hideg-agglutinin betegség	korábban nem szerepelt
IgM monoklonális gammopathia	nem változott
Non-IgM monoklonális gammopathia	nem változott
Monoklonális gammopáthia vese szövődménnyel	korábban nem szerepelt

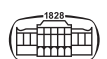
csontvelői lymphoproliferáció áll, illetve definíció szerint nem meríti ki a B-sejtes lymphoma fogalmát.

A klonális B-sejtek általában olyan IgM κ típusú monoklonális komponens termelnek, amelyek autoantitestként kötődnek a vörösvérsejtek felszínén lévő „I” (esetleg i) antigénhez.

A betegség incidenciája pontosan nem ismert, egy 86 CAD-os beteg adatait feldolgozó norvég tanulmányban a betegség incidenciája 1/1 millió, míg a prevalenciája 16/1 milliónak adódott, négyszer gyakoribb hideg éghajlatú országokban. A betegek átlagéletkora 76 év, az első tünetek 67 éves korban jelentkeztek, enyhe női túlsúly észlelhető [13]. Az átlagos túlélés a diagnózistól számítva 12,5 év, átlagosan 82 évesen haltak meg, tehát a CAD nem rövidíti az átlagélettartamot.

A CAD tünetei

A klinikum részben a komplement mediálta hemolízisnek köszönhető, részben a hideg indukálta agglutinációnak. A hemolitikus anémia tünetei, mint a sápadtság, nehézlégzés, tachycardia, gyengeség, sötét vizelet gyakori. Az anémia rendszerint nem súlyos, mivel a hemolízis kompenzált, de sok esetben a hemoglobin (Hgb) szint 70 g l⁻¹ alatti. A 86 norvég CAD-os beteget feldolgozó publikációban az átlag Hgb 89 g l⁻¹-nek adódott, a legalacsonyabb 45 g l⁻¹ volt [18]. Hemoglobinuria a betegek 15%-ban figyelhető meg. Egy 2020-ban megjelent multinacionális (5 ország), multicentrikus (24 centrum) tanulmányban Berentsen és mtsai 232 CAD-os beteg adatait dolgozták fel, a betegek 27%-ának volt súlyos anémiája (<80 g l⁻¹), de a többségüknek enyhe-középsúlyos anémiája volt (80–100 g l⁻¹) vagy kompenzált hemolízise [22]. A hideg indukálta, IgM mediált agglutináció



okozta vaszkuláris tünetek közül gyakori a Raynaud-jelenség, az acrocyanosis (a végtagok vörösödése/kékülése, amelyet extrém hidegérzet és izzadás kísér), ischaemia, livedo reticularis, súlyos esetben gangréna kialakulása, ezek a tünetek elsősorban a CA hőamplitúdójától függenek. Gyakori tünet a „fatigue”, amely egy multicentrikus, 50 beteg adatait feldolgozó tanulmányban a betegek 90%-ánál észlelhető napi szinten, a betegek 1/3-ában egész napos és jelentősen befolyásolja a betegek életminőségét [23], sok betegben nagyon súlyos, a háttérben az anémia, a folyamatos komplement aktiváció, illetve az emelkedett proinflammatorikus citokinek szerepe feltételezhető. Az wAIHA-ban ismert a fokozott thromboemboliás kockázat, CAD-ban 1,9x rizikót találtak, amelyre a folyamatos komplement aktiváció hajlamosít [24].

A CAD diagnózisa

A hideg agglutinin betegség diagnózisa az anamnézis, a tünetek, a hemolizisre utaló labor eltérések (reticulocytosis, anémia, csökkent haptoglobin, emelkedett laktát-dehidrogenáz /LDH/, indirekt hyperbilirubinemia), a DAT-teszt pozitivitása, a CA titer alapján állítható fel (Táblázat 2). A perifériás kenet értékelése minden esetben indokolt. Megerősítő vizsgálatok, mint a szérum elektroforézis, immunfixáció, vércsoport-szerológia, a csontvelő-aspiráció, a csontvelő áramlási citometria, citogenetika, NGS (next generation sequencing-új típusú szekvenálás), illetve szükség esetén, csontvelő biopszia elvégzése javasolt. Lymphadenopathia esetén nyirokcsomó-biopszia elvégzése is indokolt.

A szekunder hideg agglutinin szindrómát okozó infekciót, lymphoid malignitást, autoimmun betegséget ki kell zárni (Táblázat 3). Komplement meghatározás (C3, C4, CH50) támogatja a diagnózist [13].

A hideg agglutinin általában IgM osztályú (esetenként IgG, esetleg IgA, utóbbi valószínűleg nem okoz CAD-ot), pentamer szerkezete révén kis mennyiségben is agglutinációt okoz. Döntő többségben kappa könnyűlánc fordul elő. A hideg antitestek jelenléte a vércsoport-meghatározást szobahőmérsékleten zavarhatja, az eltérések 37 °C-on tisztázhatók. A gondos mintafeldolgozás, a vérminta 37 °C-on tartása a vizsgálat előtt fontos a fals negatív eredmények

2. táblázat. A CAD diagnosztikus kritériumai [9]

	Kritérium
Diagnosztikus kritériumok	<ul style="list-style-type: none"> Krónikus hemolízis jelei • polispecifikus DAT pozitivitás • monospecifikus DAT erős C3d pozitivitás <ul style="list-style-type: none"> • CA titer >64 4°C-on • malignitás kizárható
Megerősítő vizsgálatok	<ul style="list-style-type: none"> • monoklonális IgMκ (ritkán IgG, IgA, vagy λ) • CA-asszociált lymphoproliferatív betegség kimutatás csontvelő biopsziával

3. táblázat. A CAS okai [11, 13]

Infekciók

- *Mycoplasma pneumoniae*
- Mononucleosis infectiosa
- Egyéb vírus infekció (CMV, influenza, rubeola, varicella, mumps, legionella, *Treponema pallidum*, malária)

Autoimmun betegségek

- SLE
- Rheumatoid arthritis

Lymphoid malignitás

- Non-Hodgkin lymphoma
- Krónikus lymphocytás leukemia (CLL)
- Waldenström macroglobulinémia
- Myeloma multiplex
- Kaposi sarcoma
- Egyéb lymphoproliferatív betegségek

elkerülése érdekében. A vörösvérsejtek DAT-pozitívak, amit komplement, általában C3d-fedettséjük okoz. A CA-ek általánosságban „I” antigén elleni specificitással bírnak, ritkán anti-i antitest is előfordul, transzfúziós megközelítésen kívül a klinikumban az autoantitest specificitásának nincs jelentősége. Klinikailag szignifikánsnak a >1:64 titerű CA tekinthető, de gyakorlati szempontból ez kevésbé jelentős, a napi rutinban általában csak azt határozzák meg, hogy klinikailag szignifikáns-e a titer vagy sem. A kiszélesedett hőamplitúdójú CA jelentős, a gyakorlat szempontjából ez a tulajdonság bír kiemelkedő jelentőséggel, súlyos tünetekkel általában a 28–31°C-on is aktív antitestek esetén kell számolni. Az antigén kötő képessége testhőn általában gyenge. A vércsoport-szerológiai kép alapján a CAD/CAS között különbséget tenni nem lehet, de elmondható, hogy CAD-ban monoklonális, míg CAS esetében lehet monoklonális (lymphomákhoz, malignus folyamatokhoz társulva) vagy poliklonális is a CA (infekciót kísérő, általában átmeneti). Hideg agglutinin jelenléte esetén a vérkép, illetve vércsoport szerológiai vizsgálatokra szánt vérminták 37°C-on történő szállítását, tárolását szem előtt kell tartani.

A WHO 2022-es klasszifikációja alapján a CAD a monoklonális gammopáthiák csoportjába tartozik, tehát a betegség háttérben álló klonalitás vizsgálata fontos.

A csontvelő szövettani vizsgálata során noduláris B-sejtes aggregáció látható, ami körül plazmasejt szaporulat előfordulhat (2–10%) [25]. A B-sejtek jellemzően IgM-expressziót mutatnak kappa könnyűlánc kifejeződéssel, immunfenotípusuk CD (cluster of differentiation) 19, CD20, CD22, Cd79b, FMC7 pozitív, CD23 negatív, CD5 az esetek több mint felében negatív. Ugyanez az immunfenotípusú B-sejt-populáció áramlási citometriával is kimutatható. *IGHV4-34* gén kódolja a monoklonális IgM nehézláncot az esetek 85%-ában és az *IGKV3-20*, *IGKV3-15* kódolja az esetek >80%-ában a kappa könnyűláncot, melyek együttesen felelősek az anti-I specificitásért [26]. NGS panel további genetikai mutációt igazolhat, mint a *KMT2D* (67%), *IGLL5* (61%), *CARD11* (33%) és *CXCR4* (28%) mutációk [25]. Citogenetikai vizsgálattal +3 vagy +3q kimutatható volt 12/13 vizsgált mintában, +12 vagy +18 kimutatható volt az



esetek többségében a 3 kromoszóma nyeres mellett, a +18 talán kedvezőtlenebb terápiás eredménnyel társul. Differenciáldiagnosztikai szempontból a lymphoplasmocytas lymphomától a MYD88 L265D mutáció hiánya, a nodális marginalis zóna lymphomától pedig a csontvelőn kívüli lymphoproliferáció hiánya különíti el [25].

A CAD terápiája

A legtöbb beteg esetében enyhe anémia észlelhető, akut exacerbáció rendszerint hideg hatására, infekció, vakcináció, műtét, vagy egyéb stresszhelyzetben fordul elő. A CAD kezelésében elsődleges az életminőség javítása, a tüneti kezelés. Legfontosabb a hideg kerülése, illetve az infekciók haladéktalan kezelése. Sok beteg esetén megengedhető a várakozás („watch and wait”), 100 g l⁻¹ feletti Hgb-szint esetén ritkán kell kezelést indítani. A fenti esetekben rendszeres folsav pótlás szükséges, B12-vitamint csak igazolt hiány állapot esetén pótlunk. Thromboprofilaxis akut exacerbáció, immobilizáció esetén indokolt.

Súlyosabb, transzfúzió-dependens betegekben kezelés indokolt. A kortikoszteroid-kezelés az esetek mintegy 20%-ában hatásos. A wAIHA-ban hatékony splenectomia a CAD-ban nem az, mivel a vörösvérsejtek szekvesztrációja elsősorban a májban történik. Plazmaferézis csak a súlyos, életet veszélyeztető esetekben javasolt, illetve ezzel párhuzamosan szisztémás kezelés elkezdése is feltétlenül indokolt. wAIHA-ban hatékony azathioprin, cyclophosphamid nem javasolt.

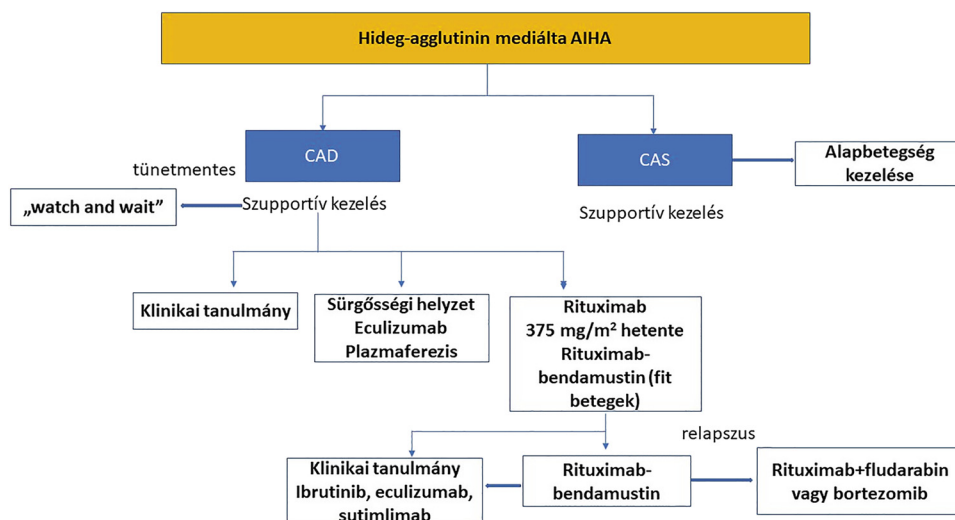
A CAD kezelésében B-sejt-depléciót okozó terápia, valamint komplement gátló kezelés indítható, illetve fontos az igazolt lymphoproliferatív betegség kontrollálása, amely a tartós hematológiai remisszió kulcsa.

2020-ben Jager és mtsai. publikálták az első nemzetközi ajánlást CAD-ban [27], bár azt hangsúlyozták, hogy nagy nemzetközi randomizált klinikai tanulmányok hiányában ez inkább útmutatásnak tekinthető. A betegség kezelési protokollja a 2. ábrán látható (2. ábra).

A CAD kezelésében jelenleg javasolt **elsőként választandó** és legjobban elfogadott terápia, az anti-CD20 monoklonális antitest, a *rituximab* 375 mg m⁻² dózisban hetente 4 héten át. A kezelés során 50%-os klinikai válasz érhető el, de 1 éven belül gyakori a relapszus. Jól tolerálható kezelés, és ismételhető relapszus esetén is [28]. Berentsen és mtsai. 2017-ben megjelent publikációjában 45 CAD-os beteg bevonásával 375 mg m⁻² dózisú *rituximabot* és 90 mg m⁻² *bendamustint* adtak az 1., illetve 2. napon 28 napos ciklusokban [29]. Klinikai választ a betegek 71%-ban észleltek (40%-ban CR-complete response, 31%-ban PR-partial response). Átlagosan 44 g l⁻¹-vel emelkedett a betegek hemoglobinszintje, relapszust csak a betegek 10%-ában észleltek a 32. hónapnál. A fenti kombináció alkalmazása elsősorban fit betegeknek ajánlott, bár a kezelést követő neutropenia ritka, filgrastim adása megfontolandó.

Másodvonalba *rituximab-bendamustin* kombináció javasolt, ha a beteg első vonalban nem ezt kapta, illetve akkor is javasolható, ha 2 éven túl kapta, de *rituximab* monoterápia is ismételhető, ha 1 éven túl kapta a beteg. Idősebb, fitt betegeknek *rituximab-fludarabin* kombináció adása megfontolandó. 29 beteg prospektív vizsgálatában 375 mg m⁻² *rituximabot* adtak (1, 29, 57, 85. napon), illetve *fludarabint* 40 mg m⁻² dózisban per os (1–5, 29–34, 57–61 és 85–89 napokon), a kezelés hatására 76% ORR (overall response rate), 21% CR és 55% PR-t értek el, a betegek 41%-ban grade 3-4 hematológiai toxicitást észleltek [30]. *Bortezomib* monoterápiával kapcsolatban is vannak megfigyelések (19 beteg, ORR 32%) [31].

Harmadvonalba nincsenek evidencia szintű terápiás ajánlások. Elsősorban klinikai tanulmányba való részvételt javasolnak. A Waldenström macroglobulinaemiában törzskönyvezett Bruton-tirozin kináz gátló *ibrutinib* és *acalabrutinib* adása is megfontolandó refrakter CAD-os esetekben, bár a típusos MYD88 L265P mutáció rendszerint CAD-ban nem mutatható ki [27]. BCL2-gátló *venetoclax* is megpróbálható. Refrakter esetekben az anti-CD38



2. ábra. CAD kezelési protokoll (módosítva Jager mtsai. 2020 ajánlása alapján [27])

monoklonális antitest, daratumumab sikeres alkalmazásáról is beszámoltak [32, 33].

Ha a fenti kemo-immunoterápiás kezeléseket a beteg nem vállalja, refrakter a kezelésre, súlyos immunhiány alakult ki vagy egyéb okból ellenjavallt a kezelés, **komplementgátló kezelések** alkalmazása javasolt (1. ábra). Komplementgátló kezelés jön szóba továbbá a súlyos terápia refrakter anémiás betegek esetében is.

Az első, CAD-ban is alkalmazott effektív komplementgátló kezelés, az anti-C5 monoklonális antitest, az *eculizumab* volt, amelyet 13 beteg kapott. Elméletben a kezelésnek nem kellene hatékonyan lennie, hiszen a CAD-ban a vörösvértestek komplement fixációja a C5 komponens előtt történik [34].

A betegség pathomechanizmusát figyelembe véve a súlyos, életet veszélyeztető hemolitikus anémiás esetekben akutan ható kezelés szükséges, amelyre a komplementgátló kezelés megfelelő. Az FDA 2022-ben fogadta be a *sutimlimabot* (TNT009, BIW009), amely egy humanizált monoklonális IgG4 antitest, szelektíven kötődik a C1s komplement fragmentumhoz, ezáltal gátolja a C1 komplex képződést és így a klasszikus komplement kaskádát [35]. Egy korai fázis I. vizsgálat eredményei alapján két fázis III. vizsgálat igazolta a *sutimlimab* hatékonyságát, mindkét vizsgálat 2021-ben fejeződött be. A CARDINAL vizsgálatba 24 beteget vontak be, a legtöbb beteg hemoglobinszintje már a harmadik héten elérte a 110 g l^{-1} -t, és maradt is a vizsgálati időszak végéig (2 év követési idő). A betegek fáradékonysága a FACIT-Fatigue kérdőív alapján jelentősen csökkent [36]. A kezelés rapidan csökkentette a betegek inflammatorikus citokin szintjeit (IL-6 és IL-10), amely egyben azt is bizonyítja, hogy a CAD-os betegek jelentős fáradékonyságát a komplement-mediálta gyulladás okozza [37].

A CADENZA vizsgálat egy fázis III. randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálat volt, amely a *sutimlimab* biztonságosságát és hatékonyságát igazolta CAD-os betegekben. 42 beteget randomizáltak, a hemoglobin szint 110 g l^{-1} felé emelkedett már az első héten, az első három hét során a bilirubinszint normalizálódott. A FACIT-Fatigue score már az első héten 5 ponttal nőtt a kiindulási értékhez képest. A vizsgálat során súlyos thromboemboliás szövődmény nem volt. A *sutimlimab* elkezdése előtt 1 hónappal a tokos baktériumok elleni védőoltás javasolt, illetve a beteget szorosan követni kell infekció, autoimmun betegség, főként szisztémás lupus erythematosus (SLE) irányában, mivel komplement hiányos állapotokban az SLE kialakulása fokozott. A *sutimlimab* dózisa $<75 \text{ kg}$ esetén $6,5 \text{ g}$, 75 kg felett pedig $7,5 \text{ g}$ intravénásan (iv.), az első két hétben hetente, majd 2 hetente kell adni, a kezelés folyamatosan alkalmazandó.

További komplementgátló kezelés az ANX005, amely egy C1q ellenes molekula, in vitro gátolta a klasszikus komplement kaskádát és a hemolízist, fázis 1 vizsgálat folyamatban van. A C1s aktivált formáját szelektíven gátló, második generációs klasszikus komplement inhibitor, *riliprubart* fázis 1b vizsgálatban hatékony volt, további vizsgálatok folyamatban vannak [38]. A *pegcetacoplan*, amely a C3 komplementet gátolja elfogadott kezelés paroxizmális nocturnális hemoglobinuriában (PNH), wAIHA-ban és CAD-ban is, bár

alkalmazása során súlyos infekciókkal kell számolni, mivel a gyógyszer a lektin és alternatív útvonalon keresztüli komplement aktivációt is gátolja [4]. A *sutimlimab* kezelés a fentivel szemben biztonságosabb, mivel csak a klasszikus komplement útvonalat gátolja, tehát a lektin és az alternatív útvonal intakt marad, amely fontos a fertőzésekkel szembeni védekezésben [39].

A fenti gyógyszereken túl teoretikusan az NGS alapján igazolt mutációk esetén célzott kezelés is megpróbálható a myelomás és lymphomás betegek kezelésének analógiájára. *KMT2D* mutáció esetén hiszton-deacetiláz inhibitor alkalmazása, illetve könnyűlánc-ellenes vakcináció jön szóba a könnyűláncokat kódoló régiók mutációja esetén (*IGKV3-15* és *IGKV3-11* gének) [40].

Szupportív kezelés

Akut helyzetben, súlyos anémia esetén transzfúzió adása nem ellenjavallt. A wAIHA-val ellentétben keresztpróba negatív transzfúzió elérhető, viszont a beadott vörösvértestek fele hamar, egy óra alatt elpusztul, tehát inkább kerülni érdemes. Ha mégis transzfúzióra kerül sor, 37°C -ra való melegítés szükséges. A magas plazmatartalmú készítmények is kerülendők, mivel a bevitt komplement fokozza a hemolízist. Az összes intravénásan adott készítmény, infúzió melegítése szintén javasolt. Thromboprofilaxis indokolt aktív, súlyos hemolízis, emelkedett LDH érték és korábbi splenectomia esetén. 1–5 mg folsav pótlás is indokolt aktív hemolíziskor. D-vitamin (800 NE) és kalcium (700–1,200 mg) pótlás javasolt a 7,5 mg prednizolont 3 hónapon túl is szedő betegek esetén. A rendszeresen 20 mg-nál nagyobb kortikoszteroid dózist szedő betegek esetében *Pneumocystis jirovecii* elleni, Sumetrolim profilaxis indokolt.

A beteg figyelmét fel kell hívni a hideg ételek, italok fogyasztásának kerülésére. Ha a CA hőamplitúdója jelentősen kiszélesedett figyelni kell a körterem, váróterem melegítésére a hemolízis mérséklése céljából.

A kezelésre adott válasz kritériumait a 4. táblázat részletezi.

4. táblázat. A CAD kezelésre adott válasz kritériumai [11]

Válasz	Definíció
CR (teljes válasz)	<ul style="list-style-type: none"> nincs anémia a hemolízisnek nincs jele CAD tünetei megszűntek nincs monoklonális komponens a csontvelőben nincs jele a klonális lymphoprolifrációnak
PR (részleges válasz)	<ul style="list-style-type: none"> hemoglobin szint 20 g l^{-1}-vel való stabil növekedése vagy normál tartományba kerülése szérum IgM szint 50%-kal való csökkenése javuló klinikai tünetek nincs szükség transzfúzióra
Nincs válasz	



B-sejt depléciós kezelést vagy komplementgátló kezelést válasszunk?

A kétféle hatásmechanizmusú kezelést összehasonlító tanulmányok nem állnak rendelkezésre, de mindkét kezelést illetően érveket, illetve ellenérveket lehet felhozni [37] (Táblázat 5).

Akut exacerbációt infekció, hideg expozíció, trauma okozhat, ilyenkor akut hemolízis észlelhető. Fontos a kiváltó ok kezelés, transzfúzió adása, tüneti kezelés. Sürgős helyzetekben a komplementgátló kezelés, elsősorban a *sutimlimab* adása javasolt, mintegy „bridging” terápiaként is, és ezzel párhuzamosan, ahogy a beteg klinikai állapota, az infekció engedi B-sejt depléciós kezelés elkezdése is indokolt. Ezáltal a folyamatosan adandó komplementgátló kezeléssel fokozatosan át lehet térni a fix idejű B-sejt-gátló kezelésre, bár egyértelmű evidenciák nem állnak rendelkezésre erre vonatkozóan.

A keringési tünetek dominanciája esetén elsősorban a B-sejt depléciós kezelés javasolt, mivel a komplementgátló kezelésnek nincs hatása a vaszkuláris tünetekre.

A legtöbb, terápiát igénylő CAD-os betegeknek enyhe anémiájuk van, fáradékony és nincsenek súlyos keringési tünetei. Az ilyen „típusos” fitt CAD-os betegnek elsősorban *rituximab-bendamustin* kombináció adását javasoljuk. Az idősebb, nem fitt betegeknek *rituximab* monoterápia jön szóba. Másodvonalban viszont ha relapszus észlelhető, illetve ha az alkalmazott B-sejt depléciós kezelés nem effektív, vagy a korábbi kezelések szövődményeként immunhiány alakult ki, *sutimlimab* adását javasoljuk. A *sutimlimab*on túl szintén másodvonalbeli kezelés a *bortezomib*, vagy klinikai tanulmányba való beválasztás.

Sürgős esetekben plazmaferezis indokolt, mivel az IgM típusú antitestek 80%-a a keringésben van, viszont hatása rövid távú, és mindenképpen párhuzamos kezelés elindítása szükséges. A sürgős, életet veszélyeztető esetekben a nagyon

5. táblázat. A B-sejt depléciós és a komplement-gátló kezelés összehasonlítása (FDA-az Egyesült Államok Gyógyszer- és Élelmiszeripari Ügynöksége, EMA-Európai Gyógyszerügynökség, ISU-immunszuppresszív kezelés)

Sutimlimab	Rituximab/Rituximab-Bendamustin
FDA, EMA befogadta	Off-label
Komplement gátlás (C1s, klasszikus útvonal)	B-sejt depléció
Hgb↑, fatigue javul, keringési tünetekre nincs hatása	Hgb↑, fatigue javulhat, keringési tünetek, hemolízis is javul
Gyors hatás	Lassú hatás
Folyamatos kezelés	Fix idejű kezelés
Elhagyva relapszus (átlagos 9 hét múlva)	Relapszus gyakori, de (tartós) remissziót, akár gyógyulást is hozhat
Nem citotoxikus	Bendamustin citotoxikus
Mérsékelt ISU hatás, kezelés előtt vakcináció	ISU hatás ismert (átmeneti)
2 hetente iv. adagolás (compliance?)	Kezelés után csak utánkövetés, rugalmasabb a beteg számára
Magas kezelési költség	Elfogadható költség

gyors hatása miatt egyértelműen komplementgátló kezelés adása javasolt, amennyiben elérhető.

Következtetések

A hideg agglutinin betegség egy ritka, hemolitikus anémia, amelynek a háttérben egy low-grade lymphoproliferatív klón áll, az általuk termelt antitestek komplement mediálta hemolízist okoznak. A szekunder hideg-agglutinin szindrómától el kell különíteni. A betegség leggyakoribb tünetei a fatigue, fáradékonyosság, keringési tünetek, amelyek jelentős életminőség romláshoz vezetnek. A betegek kezelése individuális megközelítést igényel, az enyhébb tünetek, keringészavar hiánya esetén elsősorban kemoimmunoterápia adása javasolt, míg a súlyos keringési tünetek, akut súlyos hemolízis gyors hatású komplementgátló kezelést igényel első vonalban, amelyre a jelenleg elfogadott C1s-gátló kezelés, *sutimlimab* alkalmas. A *sutimlimab* kezelés mindenképpen hiánypótlónak tekinthető, mivel nemcsak sürgős esetekben adható, hanem a B-sejt-gátló kezelésre refrakter esetekben is, amikor a komplementgátló kezeléssel szemben más alternatív terápia nincs.

A fenti kezelések hatástalansága vagy relapszus esetén egyéb innovatív terápia, illetve klinikai tanulmányba való bevonás jöhet még szóba.

Nyilatkozat: A közlemény más folyóiratban nem jelent meg, a kéziratot máshova nem küldtük el. A levelező szerző elolvasta a szerzői útmutatót. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

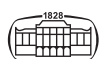
Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: BB írta a kéziratot, SZs, ZSSI és IÁ szakértői tanácsokkal segítette a kézirat elkészítését.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik a közleménnyel kapcsolatban.

RÖVIDÍTÉSEK

AIHA	autoimmun hemolitikus anémia
cAIHA	hideg autoimmun hemolitikus anémia
wAIHA	meleg autoimmun hemolitikus anémia
CA	hideg agglutinin
CAD	hideg agglutinin betegség
CAS	hideg agglutinin szindróma
CD	cluster of differentiation
CMV	cytomegalovírus
CLL	krónikus lymphocytás leukémia
CR	teljes válasz
DAT	direkt antiglobulin teszt
D-L	Donald Landsteiner
EBV	Ebstein–Barr-vírus
Hgb	hemoglobin



EMA	Európai Gyógyszerügynökség
FDA	az Egyesült Államok Gyógyszer- és Élelmi-szeripari Ügynöksége
IFN	interferon
Ig	immunglobulin
IL	interleukin
ISU	immunszuppresszív
MAC	membrán attack komplex
NGS	next generation sequencing, új generációs szekvenálás
PCH	paroxizmális hideg hemoglobinuria
PR	részleges válasz
PNH	paroxizmális nocturnalis hemoglobinuria
SLE	szisztémás lupus erythematosus
WHO	Egészségügyi Világszervezet

IRODALOM

- [1] Barcellini W, Fattizzo B. The changing landscape of autoimmune hemolytic anemia. *Front Immunol* 2020; 11: 946. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00946>.
- [2] Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune hemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion center. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; (282): 2023–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6281.2023>.
- [3] Ulvestad E, Berentsen S, Bø K, Shammass FV. Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. *Eur J Haematol* 1999; 63: 259–66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1999.tb01887.x>.
- [4] Berentsen S. New insights in the pathogenesis and therapy of cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Front Immunol* 2020; 11: 590. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00590>.
- [5] Landsteiner K. Über Beziehungen zwischen dem Blutserum und den Körperzellen. *Munch Med Wochenschr* 1903; 50: 1812–4.
- [6] Christenson WN, Dacie JV, Croucher BE, Charlwood PA. Electrophoretic studies on sera containing high-titer cold haemagglutinins: identification of the antibody as the cause of an abnormal gamma 1 peak. *Br J Haematol* 1957; 3(3): 262–75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1957.tb05795.x>.
- [7] Randen U, Trøen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica* 2014; 99(3): 497–504. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091702>.
- [8] Berentsen S, Beiske K, Tjonnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Hematology* 2007; 12(5): 361–70. <https://doi.org/10.1080/10245330701445392>.
- [9] Berentsen S, Randen U, Tjonnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2015; 455–71. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.01.002>.
- [10] Hopkins C, Walters TK. Thermal amplitude test. *Immunohematology* 2013; 29(2): 49–50.
- [11] Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016(1): 226–31. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.226>.
- [12] Napodano C, Gulli F, Rappacini GL, Marino M, Basile U. Cryoglobulins: identification, classification and novel biomarkers of mysterious biomarkers. *Adv Clin Chem* 2021; 104: 299–340. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.09.006>.
- [13] Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population-based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91: 460–6.
- [14] Varela JC, Tomlinson S. Complement: an overview for the clinician. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29: 409–27. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.02.001>.
- [15] Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; 122: 1114–21. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-474437>.
- [16] Silberstein LE, Berkman EM, Schreiber AD. Cold hemagglutinin disease associated with IgG cold-reactive antibody. *Ann Intern Med* 1987; 106: 238–42. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-2-238>.
- [17] Ulvestad E, Berentsen S, Mollnes TE. Acute phase hemolysis in chronic cold agglutinin disease. *Scand J Immunol* 2001; 54: 239–42. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.2001.00960.x>.
- [18] Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemoth* 2015; 42(5): 287–93. <https://doi.org/10.1159/000439002>.
- [19] Ulvestad E. Paradoxical hemolysis in a patient with cold agglutinin disease. *Eur J Hematol* 1998; 60: 93–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1998.tb01004.x>.
- [20] Peterson OL, Ham TH, Finland M. Cold agglutinins (Autohemagglutinins) in primary atypical pneumonias. *Science* 1943; 97: 167. <https://doi.org/10.1126/science.97.2511.167>.
- [21] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasm. *Leukemia* 2022; 36: 1720–48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
- [22] Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 2020; 136(4): 480–8. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005674>.
- [23] Joly F, Schmitt LA, Watson PAM, Pain E, Testa D. The burden of cold agglutinin disease on patients' daily life web-based cross-sectional survey of 50 American patients. *JMIR Form Res* 2022; 6(7): e34248. <https://doi.org/10.2196/34248>.
- [24] Broome CM, Cunningham JM, Mullins M, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: a 10-year retrospective analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4(4): 628–35. <https://doi.org/10.1002/rth2.12333>.
- [25] Climent F, Cid J, Sureda A. Cold agglutinin disease: a distinct clonal B-cell lymphoproliferative disorder of the bone marrow. *Hematol* 2022; 3(1): 163–73. <https://doi.org/10.3390/hemato3010014>.
- [26] Pascual V, Victor K, Spellerberg M, Hamblin TJ, Stevenson FK, Capra JD. VH restriction among human cold agglutinins. The VH4-21 gene segment is required to encode anti-I and anti-i specificities. *J Immunol* 1992; 149: 2337–44.
- [27] Jager U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the first international consensus meeting. *Blood Rev* 2020; 41: 100648. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100648>.
- [28] Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004; 103: 2925–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3597>.



- [29] Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood* 2017; 130: 537–41. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-778175>.
- [30] Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010; 116: 3180–4. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-288647>.
- [31] Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood* 2018; 132: 547–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-835413>.
- [32] Mohamed A, Alkhatib M, Alshurafa A, El Omri H. Refractory cold agglutinin disease successfully treated with daratumumab. A case report and review of literature. *Hematology* 2023; 28(1): 2252651. <https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2252651>.
- [33] Jalink JM, Jacobs CFJ Dr, Khwaja JK, et al. Daratumumab monotherapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia and cold agglutinin disease. *Blood* 2024 Mar 20. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012585>.
- [34] Röth A, Bommer M, Huttmann A, et al. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv* 2018; 2: 2543–9. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024190>.
- [35] Jäger U, D'Sa S, Schorghofer C, et al. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. *Blood* 2019; 133: 893–901. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856930>.
- [36] Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in cold agglutinin disease. *N Engl J Med* 2021; 384(14): 1323–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027760>.
- [37] Weitz IC, Ueda Y, Shafer FE, et al. Inflammation and fatigue in patients with cold agglutinin disease (CAD): analysis from the phase 3 Cardinal study. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 7–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-140335>.
- [38] D'Sa S, Vos JMI, Barcellini W, et al. Safety, tolerability, and activity of the active C1s antibody riliprubart in cold agglutinin disease: a phase 1b study. *Blood* 2024; 143(8): 713–20. <https://doi.org/10.1182/blood.2023022153>.
- [39] Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Front Immunol* 2023; 14: 1180509. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1180509>.
- [40] Berentsen S, Malecka A, Randen U, et al. Cold agglutinin disease: where do we stand, and where are we going? *Clin Adv Hematol Oncol* 2020; 18(1): 35–44.

