

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO
7-8 NOVEMBRE 2025



La malattia da agglutinine fredde

Cristina Danesin

U.O.C.Ematologia Treviso



Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Grifols							X
Bristol							X

Caso clinico

Paziente di sesso femminile, nata nel 1942

Principali dati anamnestici:

Polineuropatia sensitivo-motoria di tipo assonale (anti MAG e antigangliosidi negativa)

Pregressa epatite C

Cardiopatía ischemica senza lesioni stenosanti significative alla coronarografia

Dislipidemia

Diabete mellito tipo II

Spondilodiscartrosi

Lombosciatalgia sinistra in pregressa emilaminectomia L4-L5

Trasferita dalla Medicina in Ematologia (febbraio 2005) per anemia emolitica sintomatica. In Medicina trattata con steroide e ciclofosfamide.

Obiettivamente pallore cutaneo con ittero sclerale e della cute, soffio cardiaco sistolico 2/6, non linfadenopatie superficiali, non organomegalia.

Esami di laboratorio: GB 5000 (N 2400, L 1500), GR, 2.100.000, **Hb 7.8**, MCV 102, PLTs 285.000, **reticulociti 160.000**, **aptoglobina < 10**, **LDH 426**, **bilirubina totale 3.2**, **indiretta 2.9**, **DAT +** e **C3d**, **score di positività ++-**, **crioagglutinine + 1:1024**, crioglobuline negative, C3 lievemente ridotto, **C4 consumato**, FR < 10, **presenza di paraproteina IgMK 13.9% pari a 973 mg/dl**, autoimmunità negativa.

Immunofenotipo: **presenza di popolazione clonale B CD5-**.

Biopsia osteomidollare: buona cellularità, iperplasia della serie rossa, **minimi aggregati linfoidi verosimilmente aspecifici**.

TAC total body: non linfadenopatie, non organomegalia, angioma epatico al II segmento.

Durante il ricovero episodio di dispnea ingravescente → Angio TAC con riscontro di embolia polmonare, confermata anche alla scintigrafia perfusoria.

EcoDoppler venoso arti inferiori: TVP poplitea sinistra

Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA) Challenges

- Test blood reticulocyte count
- Perform blood smear
- Consider cold agglutinin titer if haptoglobin is low and iron deficiency is suspected

MARCATORI DI ANEMIA EMOLITICA

Incremento bilirubina non coniugata = emolisi extravascolare (w AIHA e CAD cronica)

incremento LDH = emolisi intravascolare (w AIHA con attivazione C e crisi acuta di CAD, forme miste e PCH)

Aptoglobina consumata, il miglior marker di emolisi

Reticolociti

Perform the direct antiglobulin test (DAT) with monospecific antisera anti-IgG, -IgA, -IgM, -C (C3d)

IgG+

IgG+ plus C+

C+

negative

wAIHA

(60-70% of cases)

Mixed AIHA

(5-10% of cases)

CAD

(20-25% of cases)

Diagnostic test if secondary forms are suspected: chest x-rays, abdomen ultrasound or TC scan, bone marrow evaluation (morphology, cytometry, cytogenetics, and biopsy), serum and urine electrophoresis, serum IgG, IgA and IgM levels, lymphocyte subpopulations by cytometry, autoimmune screening (ANA, anti-DNA, anti-ENA, LAC, ACA, anti-beta2 glycoprotein 1), infectious screening (parvovirus B19, mycoplasma pneumonia, mycobacterium tuberculosis, brucellosis, syphilis, EBV, CMV, hepatotropic virus, HIV, SARS-CoV-2)

Consider DAT positive for alloantibodies in recently transfused patients

Consider a false positive DAT (hypergammaglobulinemia, paraproteins. therapy with IvIg or daratumumab)

Cold agglutinin titer $\geq 1/64$

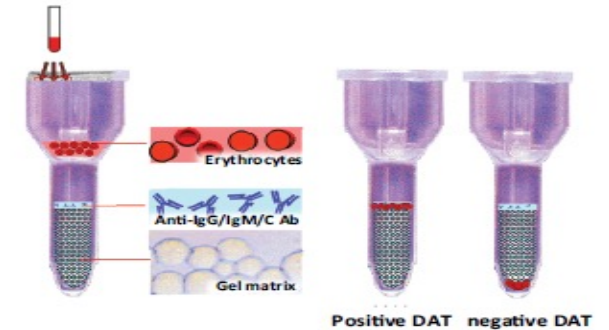
If AIHA is still suspected, perform more sensitive methods in reference laboratory (washes with cold eluate, flow cytometry, ELISA, Dual-DAT, Microgel, Donath-Landsteiner test, drug-dependent AIHA)

If DAT still negative, reconsider other causes of hemolysis (congenital, toxic, mechanical, drugs, infections, PNH).

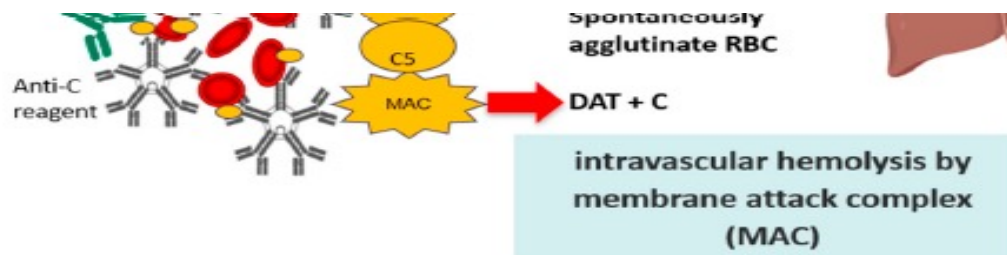
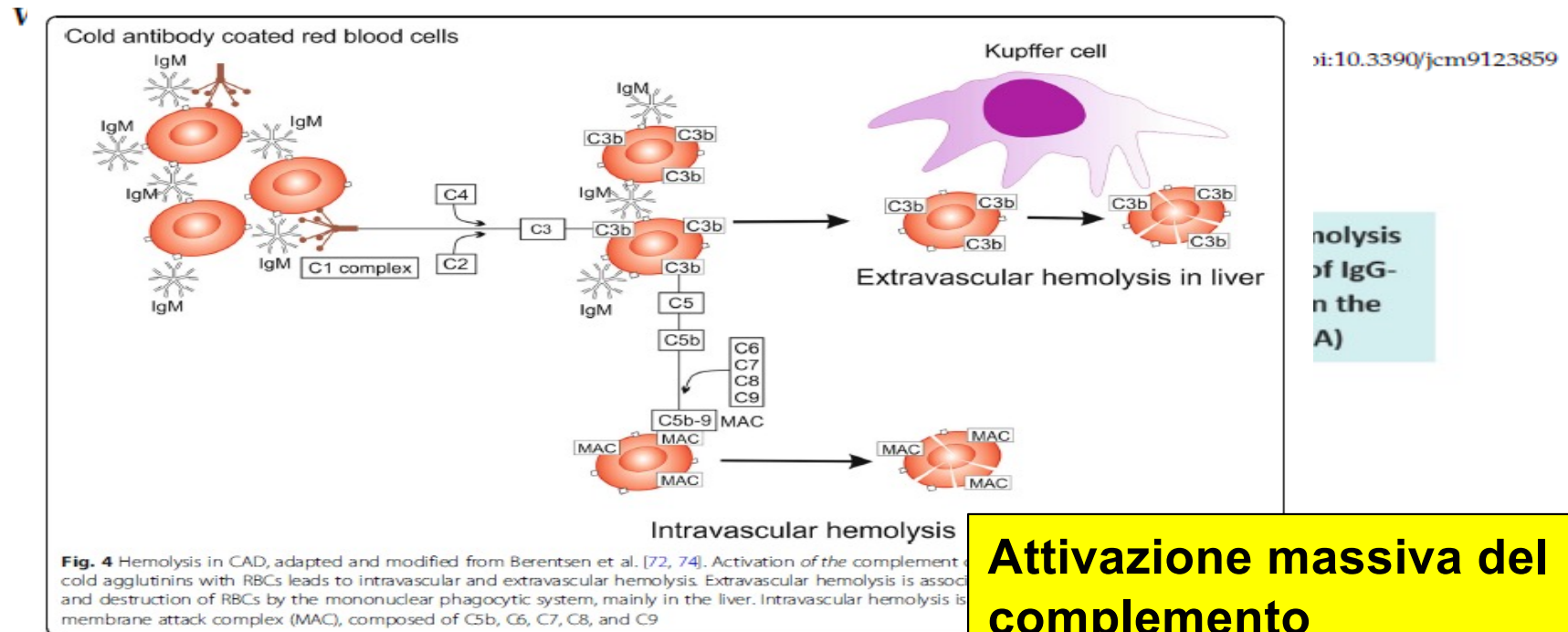
If all negative

DAT-negative AIHA

(5-10% of cases)



New Insights in Autoimmune Hemolytic Anemia: From Pathogenesis to Therapy



Attivazione massiva del complemento

Freddo

Infezioni

Trauma maggiore

Interventi chirurgici

CAD

Prevalenza 5-20 casi per milione di abitanti

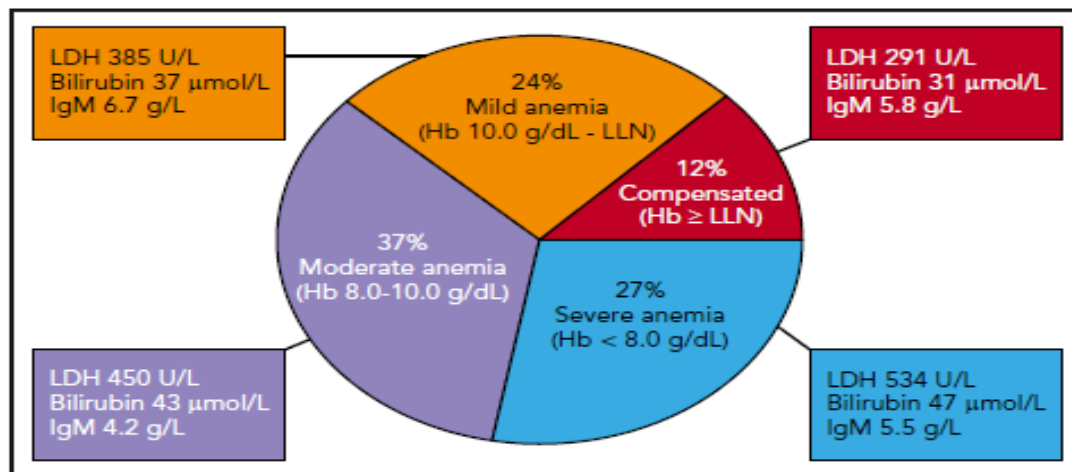
Incidenza da 0.5 a 1.9 casi per milione di abitanti per anno (variazioni con il clima).

E' definita come anemia emolitica autoimmune con DAT fortemente positivo per C3d e raramente per IgM (negativo o debolmente positivo per IgG) e agglutinine a freddo con un titolo di almeno 1:64 a 4°C.

Le crioagglutinine sono anticorpi monoclonali (IgM) con restrizione per catene k, prodotte da linfociti B clonali con specificità anti I (> 90%).

Il C3d può essere considerato un sostituto della positività per IgM poiché dopo l'attivazione del C a $T^{\circ} \leq 20^{\circ}\text{C}$, l'IgM si stacca dai GR sia in vivo che durante la procedura di lavaggio in vitro.

L'età media alla diagnosi è 68 anni (33 ÷ 96 anni) con tempo medio alla diagnosi 1 anno.

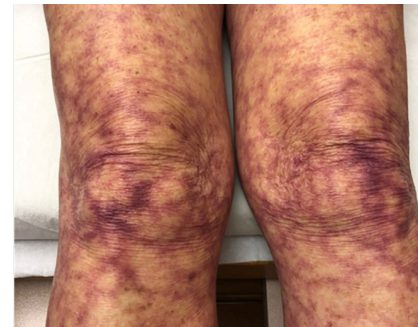
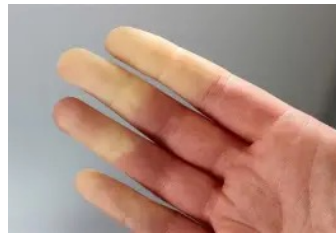
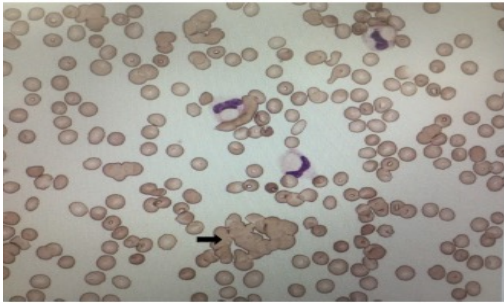


Nel 70% dei casi vi è anemia emolitica con sintomi circolatori assenti o di lieve entità;
Nel 21% anemia emolitica con severi sintomi circolatori;
Nel 9% sintomi circolatori con anemia emolitica compensata;
Nel 50% dei casi necessità di trasfusioni nella fase cronica o acuta.

Sintomi circolatori

- Acrocianosi
- Fenomeno di Raynoud
- Ulcerazioni fino alla gangrena

Nelle parti acrali del corpo (orecchie, dita, naso) ove le temperature raggiungono il range ottimale di reazione antigene-anticorpo.



FATIGUE: markers di CAD cronica correlata a continua attivazione del complemento e produzione di mediatori pro-infiammatori.

CAD Imposes a Substantial Burden on Patients: FACIT-Fatigue



CAD patients have a high level of fatigue, comparable to patients with other serious chronic conditions^{1,4,5,6}

FACIT-Fatigue is a 13-item scale that assesses fatigue on an individual's daily activities and functioning¹

- Scores range from 0 to 52, with higher scores indicating less fatigue

Patient population	FACIT-Fatigue
General population	43
RA/cancer anemia ^{2,3}	28–39
PNH ^{4,5}	24–36
CAD⁶	32.5

Malattia da agglutinine fredde (previously, "Primary CAD")¹

- **Disordine linfoproliferativo B a basso grado riscontrabile nel sangue periferico e midollo^{2,3}**
- **Non evidenza clinica nè radiologica di linfadenopatie**

Sindrome da agglutinine fredde (previously, "Secondary CAD")¹

- **Associata a condizioni sottostanti⁴:**
 - Neoplasia, tipicamente linfomi B
 - Infezioni acute (*Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr virus)
 - Malattie reumatiche (es LES)
 - SARS-CoV-2 ^{5,6}

CAD, cold agglutinin disease; CAS, cold agglutinin syndrome.

1. Berentsen S. *Blood Transfus.* 2013;11:167–68; 2. Alaggio R, et al. *Leukemia.* 2022;36:1720–48; 3. Climent F, et al. *Hemato.* 2022;3:163–73; 4. Jäger U, et al. *Blood Rev.* 2020;41:100648; 5. Quinn R and Murakhovskaya I. *Hemato.* 2021;2:463–76; 6. Fattizzo B, et al. *Front Immunol.* 2021;12:791429.

REVIEW ARTICLE

OPEN



LYMPHOMA

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms

Rita Alaggio¹, Catalina Amador², Ioannis Anagnostopoulos³, Ayoma D. Attygalle⁴, Iguaracyra Barreto de Oliveira Araujo⁵,

CAD è uno stabilito disordine linfoproliferativo B MYD 88 L265P negativo in dd con disordini a basso grado come linfoma linfoplasmocitico e della zona marginale. Descritte differenze nelle catene leggere e pesanti delle Ig M.

Ricorrenti alterazioni cromosomiche: +3, +12, +18

In NGS ricorrenti mutazioni KMT2D e CARD11

WHO Classification, 5 th edition	WHO Classification, revised 4 th edition
Hodgkin lymphoma	
Classic Hodgkin lymphoma	(Same)
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	(Same)
Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins	
Monoclonal gammopathies	
Cold agglutinin disease	Not previously included
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	(Same)
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	(Same)
Monoclonal gammopathy of renal significance	Not previously included
Diseases with monoclonal immunoglobulin deposition	
Immunoglobulin-related (AL) amyloidosis	Primary amyloidosis
Monoclonal immunoglobulin deposition disease	Light chain and heavy chain deposition disease

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
Confirmatory but not required for diagnosis	No overt malignant disease or relevant infection	Clinical assessment for malignancy. Radiology as required. Exclusion of recent infection with <i>Mycoplasma</i> or EBV
	Monoclonal IgMκ 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

New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia

Sigbjørn Berentsen*

Estensione termica

L'estensione termica serve a determinare l'intervallo di temperatura entro cui l'anticorpo manifesta attività agglutinante, fornendo una stima della sua potenziale rilevanza clinica. Le temperature di riferimento obbligatorie sono: 4 °C e 37 °C. Inoltre, è preferibile testare anche a temperatura ambiente. Una particolare attenzione va riservata ai casi in cui l'agglutinazione si osservi anche a 37 °C, in quanto ciò può suggerire la presenza di IgM a termotropismo insolitamente elevato ("IgM calde"), potenzialmente associate a forme più severe di emolisi.

Nella anemie emolitiche le complicanze trombotiche, sia venose che arteriose in vari distretti (compreso polmone, cuore, encefalo), possono interessare fino al 20% dei casi, associate alla severità dell'anemia, predominante emolisi intravascolare, splenectomia, alterazione dei marcatori di emolisi, terapie concomitanti, comorbidità trombotiche (in particolare anticorpi anti-fosfolipidi).

Tra i marcatori di emolisi, l'LDH > 1.5 volte il valore normale è il maggiore fattore di rischio trombotico e la profilassi con eparina a basso peso molecolare ha dimostrato di ridurre in modo significativo le trombosi.

Intravascular hemolysis and multitreatment predict thrombosis in patients with autoimmune hemolytic anemia

- Thromboses may complicate the clinical course of autoimmune hemolytic anemia.
- Among 287 patients, 11.4% experienced thrombosis, mainly pulmonary embolism.
- Predictors of thrombosis were severe hemolysis (LDH $\geq 1.5 \times$ upper limit of normality), need of transfusion, rituximab and cyclophosphamide, and concomitant infections.
- Primary thromboprophylaxis with low molecular weight heparin is advised in these settings.

Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: A 10-year retrospective analysis

Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:628–635.

Studio su 608 paz con CAD confrontati con 5873 paz senza CAD periodo 2006-2016

180 paz CAD (29.6%) presentava eventi trombotici (TE) vs 1033 paz non CAD (17.6%)

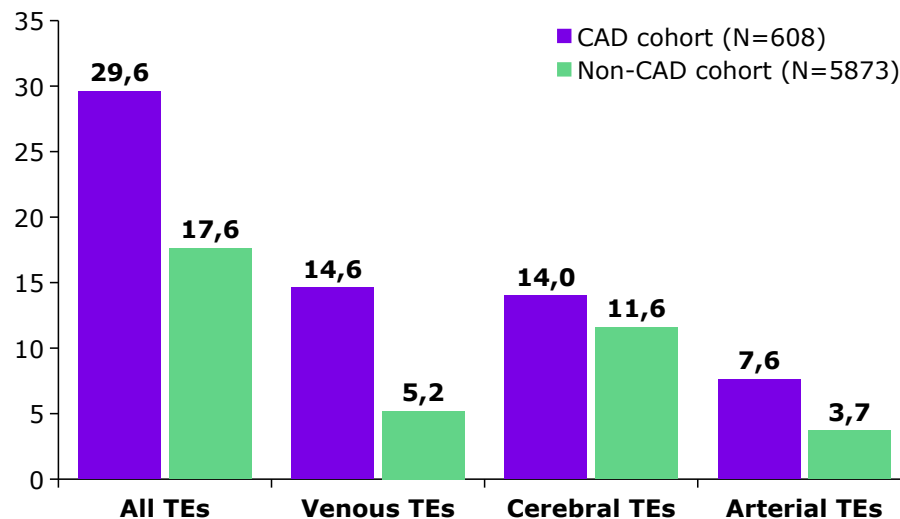
TE venosi: 14.6% vs 5.2%

TE arteriosi: 7.6% vs 3.7%

Eventi cerebrali 14% vs 11.6%

Incidenza di TE nei paz con CAD era 14.2 per 100 persone/anno vs 6 per 100 persone/anno nei non CAD

il rischio di TE era 1.9 volte maggiore nei paz con CAD



HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

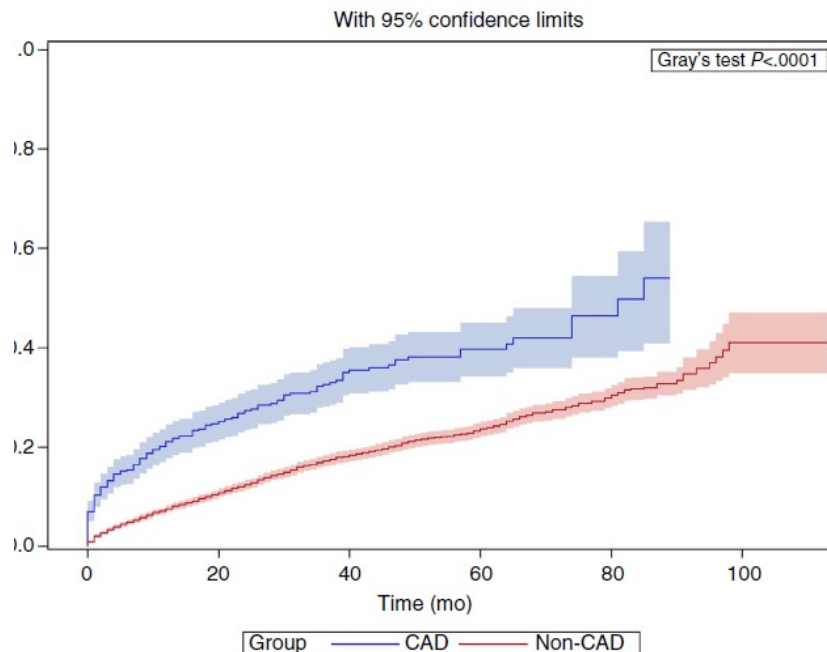
TREVISO, 7-8 NOVEMBRE 2025

Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: A 10-year retrospective analysis

Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:628–635.

TABLE 5 TEs in the patients with CAD and patients without CAD stratified by CCI score

CCI score	Patients with CAD with TEs/ total CAD (%)	Patients without CAD with TEs/total non-CAD (%)	HR ^a (95% CI)	Adjusted HR ^b (95% CI)
Missing	13/36 (36.1)	162/960 (16.9)	3.80 (2.10-6.88)	3.06 (1.69-5.56)
0	38/172 (22.1)	233/2202 (10.6)	2.69 (1.89-3.84)	2.44 (1.70-3.52)
1-2	73/262 (27.9)	395/1980 (20.0)	1.75 (1.36-2.25)	2.05 (1.56-2.68)
≥3	56/138 (40.6)	243/731 (33.2)	1.31 (0.98-1.76)	1.57 (1.14-2.16)



Heme libero consuma NO, inducendo vasocostrizione, aggregazione piastrinica, aumentata espressione di molecole di adesione.

Heme causa generazione di ROS che promuovono l'infiammazione reclutando leucociti ed inducendo secrezione di citokine da parte di monociti e macrofagi. Le citokine inducono ↑ TNF, attivazione piastrinica, danno endoteliale, esposizione della matrice sub-endoteliale e liberazione di T.F.

L'attivazione del complemento può avere un ruolo protrombotico analogamente all'EPN.

Valutare il valore di LDH (≥ 1.5 volte il valore normale) come fattore prognostico di rischio trombotico

Hemolytic Markers, Mortality and TE-risk in CAD (OPTUM® Database: extension 2007-2021): Results (1/2)

Mortality

- Survival probability was significantly lower in the CAD versus non-CAD cohort during full follow-up, and at 12-, 24- and 36-months (all $p < 0.001$)

CAD/non-CAD	Ratio (95% CI)	p-value
Adjusted IRR	2.19 (1.78, 2.67)	0.001
Adjusted HR	2.21 (1.81, 2.71)	0.001

- Adjusted IRR and HR of death in the CAD cohort was twice that of the non-CAD cohort

Thromboembolic Events

- Probability to remain TE-free was significantly lower in the CAD versus non-CAD cohort during full follow-up, and at 12-, 24- and 36-months (all $p < 0.001$)

CAD/non-CAD	Ratio (95% CI)	p-value
Adjusted IRR	2.24 (1.83, 2.72)	0.001
Adjusted HR	2.13 (1.75, 2.59)	0.001

- Adjusted IRR and HR of TE in the CAD cohort was twice that of the non-CAD cohort

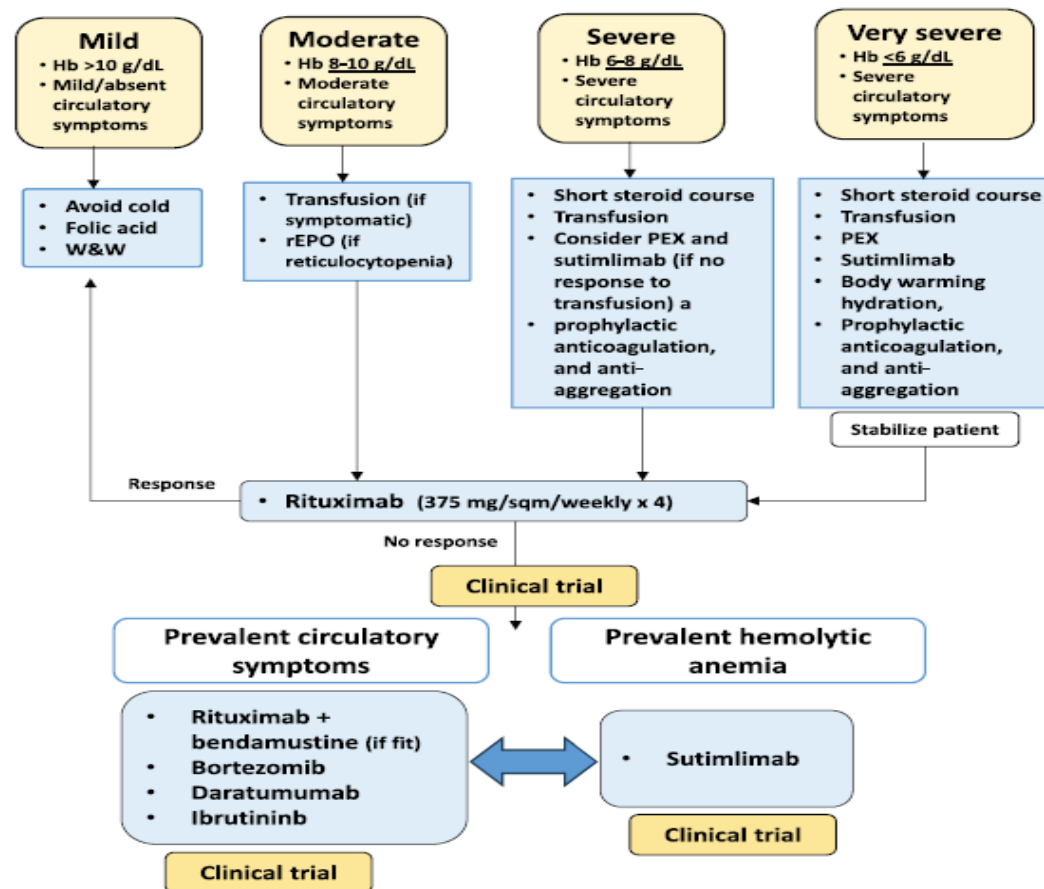
Hemolytic Markers, Mortality and TE-risk in CAD (OPTUM® Database: extension 2007-2021): Results (2/2)

Biomarker State	Biomarker state (compared with normal)	Mortality	
		aHR (95% CI)	p-value
→ Patients with mild, moderate, or severe anemia had a significantly higher risk of mortality than those without anemia	Mild anemia	2.71 (1.48, 4.95)	0.001
→ Moderate and severe anemia were associated with increased risk of TEs compared with no anemia	Moderate anemia	7.23 (4.12, 12.69)	0.001
→ Elevated bilirubin levels were significantly associated with an increased risk of mortality compared with normal levels	Severe anemia	17.78 (9.72, 32.51)	0.001
→ Elevated LDH was somewhat associated with an increased risk of mortality , but did not reach statistical significance	Elevated bilirubin	1.59 (1.10, 2.30)	0.013
	Elevated LDH	1.44 (0.96, 2.17)	0.076

The evolving management algorithm for the patient with newly diagnosed cold agglutinin disease

Wilma Barcellini^a and Bruno Fattizzo^{a,b}

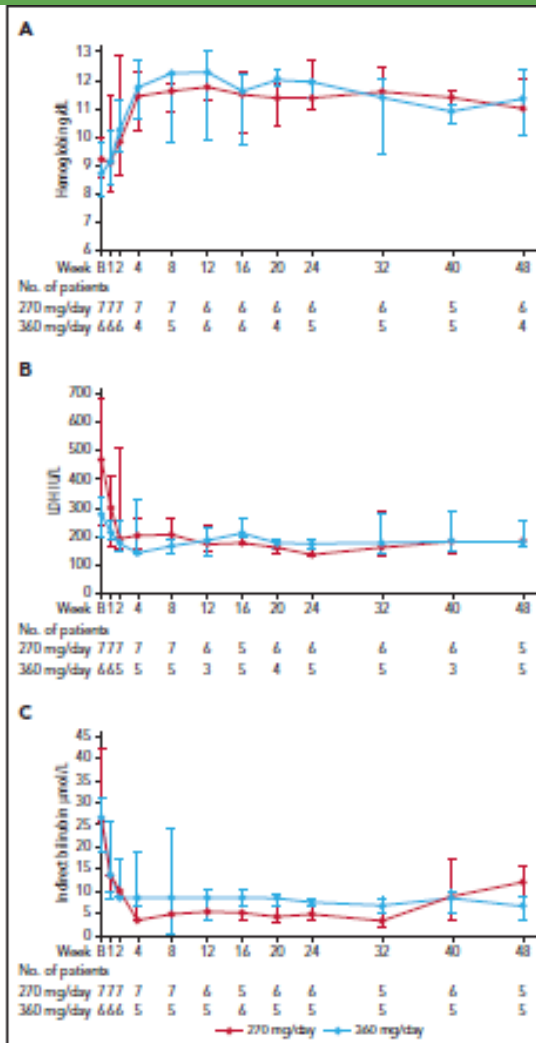
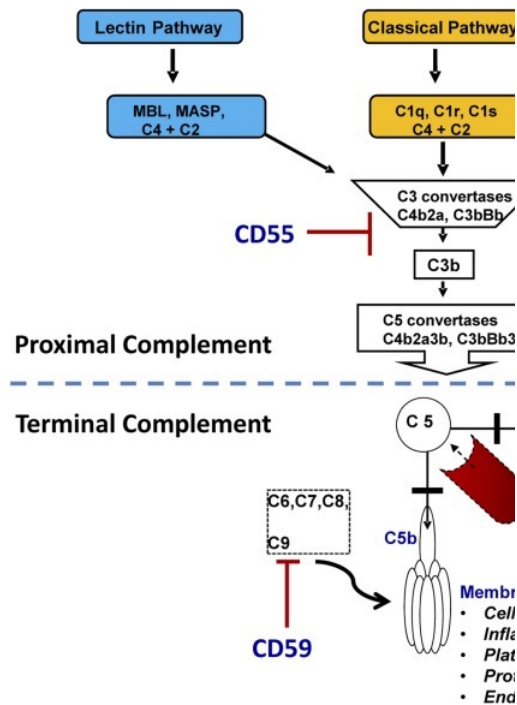
EXPERT REVIEW OF HEMATOLOGY
2024, VOL. 17, NO. 7, 287–294



HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO, 7-8 NOVEMBRE 2025

Safety and efficacy of peg-
agglutinin disease and w
hemolytic anemia



blood® 23 JANUARY 2025 | VOLUME 145, NUMBER 4

plan	270 mg sc/die o 360 mg sc/die per 48 sett	Anti C3	Incremento Hb 2.4 g/dl
------	---	---------	------------------------

900 mg ev ogni 15 gg	Anti C5	Risposta nel 30% No effetti sui sintomi
----------------------	---------	--

Eculizumab in cold aggl
prospective, bicentric, non-randomized phase 2 trial

n open-label,

RÖTH et al

blood advances

Off-label Use of Rituximab in CAD

Three regimens have been evaluated in prospective, uncontrolled studies:

•	Rituximab	375mg/mq/sett per 4 sett	Anti CD20	Risposta nel 50-60% Durata media 18-24 mesi
•	Rituximab + bendamustina	375 mg/mq gg 90 mg/mq gg 1-2 per 4 cicli Ogni 28 gg	Anti CD20 + chemioterapia	45 paz, 32 (71%) in risposta: 40% RC, 31% RP
•	Rituximab + fludarabina	375 mg/mq gg 1, 29, 57, 85 Fluda per os, 40 mg/mq gg 1-5, 29-33, 57- 61, 85-89	Anti CD20 + chemioterapia	Di 29 paz, 22 (76%) in risposta: 6 (21%) RC, 16 (55%) RP

Rituximab monotherapy (Berentsen)
Ph II - n=27 - 3% complete r. = 5%
partial r. = 46% no response

Median time to response: 1.5 mo
(range, 0.5-4.0 months)

Median duration of response: 11
(range, 2-42 months)

Safety: no serious infusion-related
One patient
with hematologic toxicity (transien
4 neutropenia, Grade 2 fever, and Grade 1
infection); two non-responder patients
died of unrelated diseases

41% Grades 3 to 4 hematologic toxicity
(14% Grade 4);
59% Grades 1 to 3 infection; 10% herpes zoster

One death was considered re
but not bendamustine
Two deaths were not conside

istine'
comp
respc

onse
25-1:
ie:
0-59)

3 to 4
infecti
e redi
s amc

Altre terapie in caso di mancata risposta

Daratumumab	Schedula da mieloma, con durata variabile	Ab anti CD 38 (plasmacellule a lunga emivita e LT)	Risposta variabile
Bortezomib	1.3 mg/mq gg1,4,8, 11, singolo ciclo	Inibitore proteosoma	Risposta 30%, In alcuni casi efficacia del ritrattamento
Ibrutinib	420 mg/die	BTK inhibitor	Maggiori risposte nelle CAS

Daratumumab monotherapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia and cold agglutinin disease



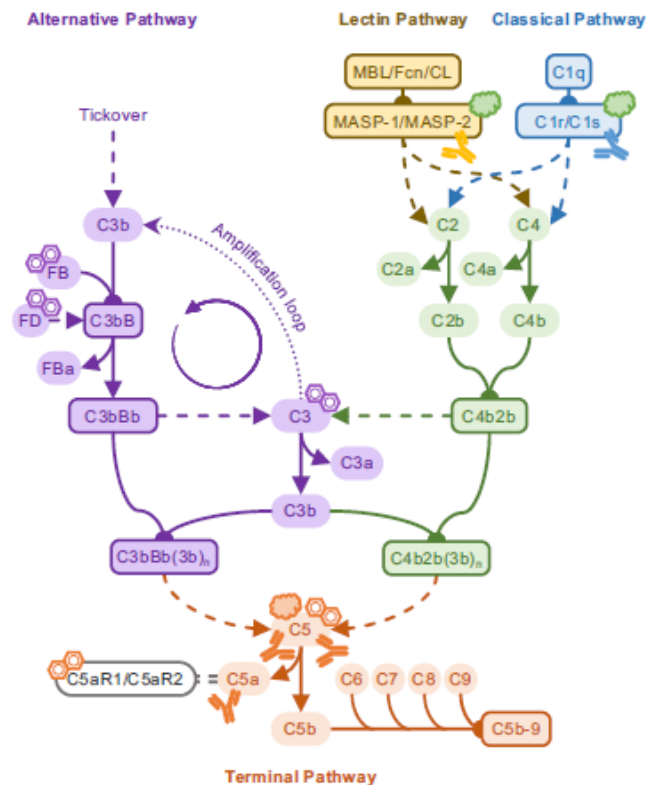
11 JUNE 2024 • VOLUME 8, NUMBER 11

7 paz con CAD, risposta nel 57%, tempo medio di risposta 3 settimane, 2 paz divennero trasfusione indipendenti, in 4 paz miglioramento dei sintomi circolatori

Tipping the balance: intricate roles of the complement system in disease and therapy

Richard B. Pouw¹  · Daniel Ricklin¹ 

Seminars in Immunopathology (2021) 43:757–771



Sutimlimab

Sutimlimab

Humanized monoclonal Ab

IgG₄ (S241P; L248E)

Designed to **inhibit the classical complement pathway**

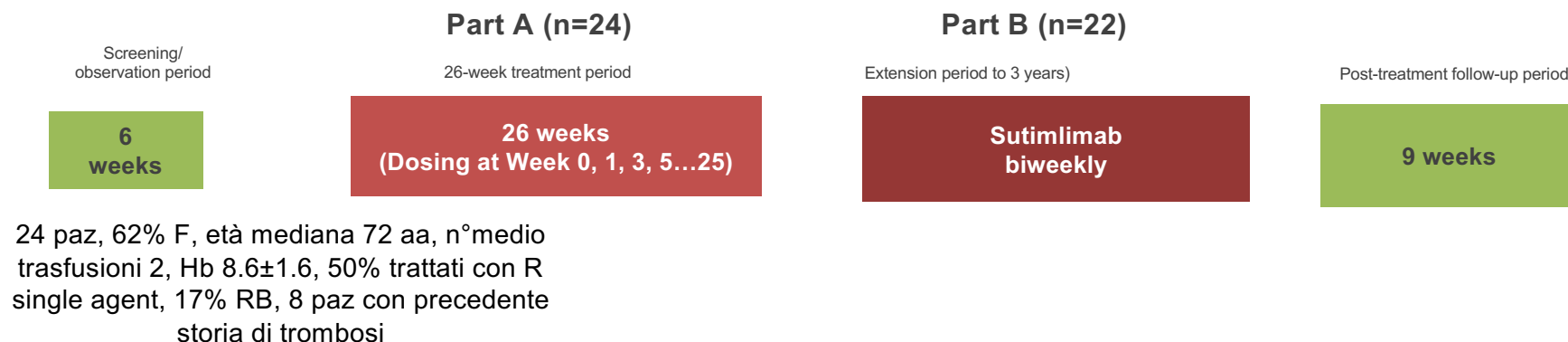
Selectively targets the **active and inactive form of C1s**

Designed to leave the lectin and alternative pathways intact

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO, 7-8 NOVEMBRE 2025

CARDINAL: An Open-Label Phase 3 Study of Sutimlimab in Patients With CAD and a Recent History of Transfusion



Key eligibility criteria

Screening Hb ≤10 g/dL
Active hemolysis: total bilirubin above normal
≥1 blood transfusion within 6 months of enrollment
No treatment with rituximab within 3 months or combination therapies within 6 months
CAS excluded

Dosing

IV, weight-based dosing at Days 0 and 7 and then every 2 weeks
<75 kg: 6.5 g; ≥75 kg: 7.5 g

Primary endpoint: Composite responder analysis (at the TAT)^a
Increase in Hb of ≥2 g/dL from baseline OR normalization to ≥12 g/dL
AND
Absence of transfusion from Weeks 5 to 26
AND
No use of protocol-prohibited CAD medication

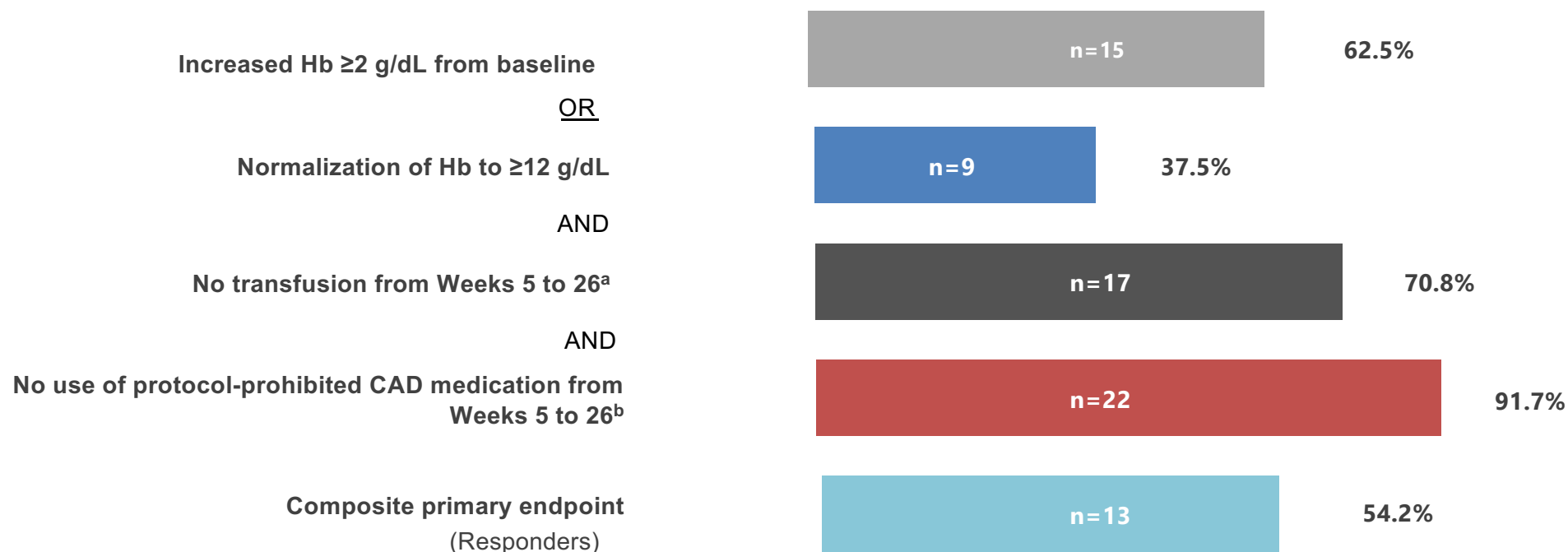
Secondary endpoint: Key disease-related markers
Mean change from baseline in:
Anemia (Hb)
Hemolysis (eg, total bilirubin, LDH)
Quality of life (fatigue, as measured by FACIT-Fatigue)
Transfusion use after the first 5 weeks

^aDefined as the average of Weeks 23, 25, and 26.
CAD, cold agglutinin disease; CAS, cold agglutinin syndrome; FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; Hb, hemoglobin;
IV, intravenous; LDH, lactate dehydrogenase; TAT, treatment-assessment timepoint.
Röth A, et al. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1323–34.

Composite Primary Endpoint: Responder Analysis at the Treatment-Assessment Timepoint (Part A)

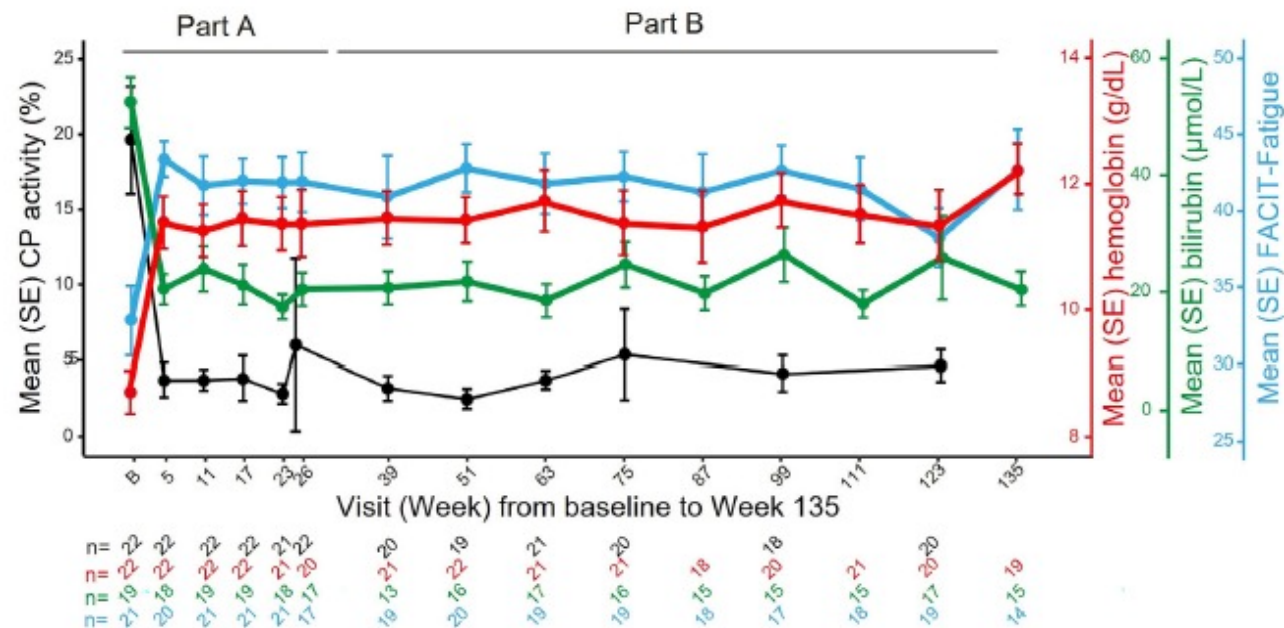
Responder analysis^{1,2}

Patients (%; N=24)



Sustained inhibition of complement C1s with sutimlimab over 2 years in patients with cold agglutinin disease

RÖTH ET AL. *Am J Hematol*. 2023;98:1246–1253.



CARDINAL Safety Results (Parts A and B)

Infezioni

Non infezioni da meningococco

Durante la Parte A, 1 paziente sviluppò infezioni del tratto respiratorio e 1 sepsi da *Streptococcus pyogenes* e una infezione da ferita da staphylococcal che non vennero ritenute correlabili al sutimlimab.

Durante la Part B, vennero registrate infezioni serie in 7 pazienti (31.8%), tra cui 1 sepsi da *Streptococcus pneumoniae* (era richiesta vaccinazione), che avveniva in corsi di riacutizzazione di BPCO in paziente con multiple comorbidità.

1 paziente con infezione delle vie urinarie da *Klebsiella pneumoniae* con esito fatale 14 giorni dopo l'ultima dose di sutimlimab in corso di ricovero per peggioramento delle condizioni generali e acrocianosi

Nessun caso di LES

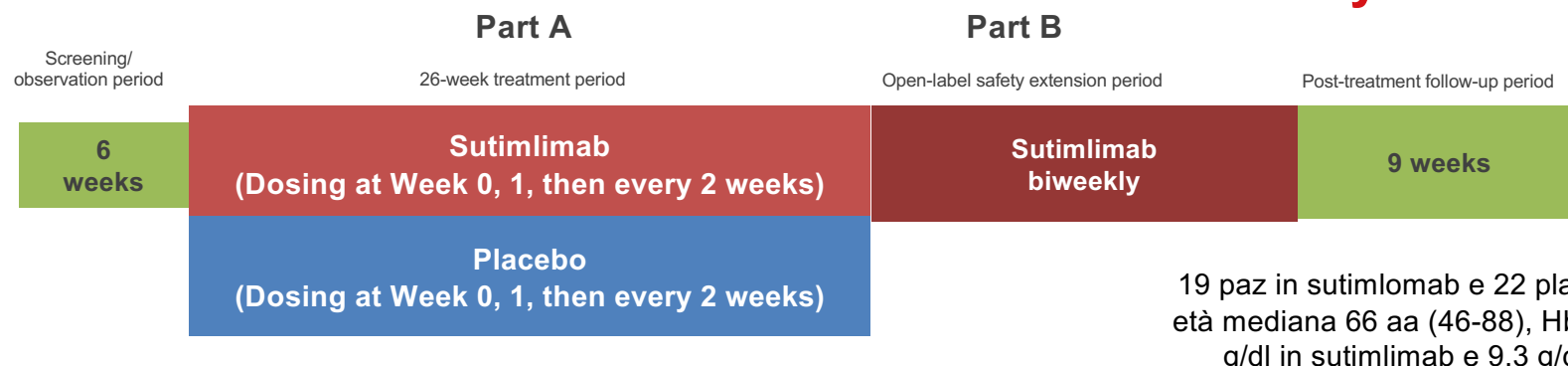
Nessun caso di ipersensibilità al farmaco

2 pazienti (9.1%) svilupparono un evento tromboembolico, 1 una trombosi arteriosa periferica ad un dito del piede ed 1 una trombosi da CVC durante la parte B dello studio

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO, 7-8 NOVEMBRE 2025

CADENZA PART A: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sutimlimab in Patients With CAD Without Recent History of Transfusion



Key eligibility criteria

Screening Hb ≤ 10 g/dL

Bilirubin level above the normal reference range

- Exclusion of patients with a history of blood transfusion within 6 months of screening, or >1 transfusion within 12 months
- CAS excluded

Primary endpoint defined as meeting all the following criteria:

Increase Hb ≥ 1.5 g/dL from baseline at TAT,^a

AND

Absence of transfusion from Weeks 5 to 26,

AND

No use of protocol-prohibited CAD medication from Weeks 5 to 26

Secondary endpoints – key disease-related markers:

- Mean change from baseline at TAT in:
 - Anemia (Hb)
 - Hemolysis (eg, bilirubin, LDH)
 - Quality of life (measured by FACIT-Fatigue)
- Incidence of solicited symptomatic anemia at end of treatment

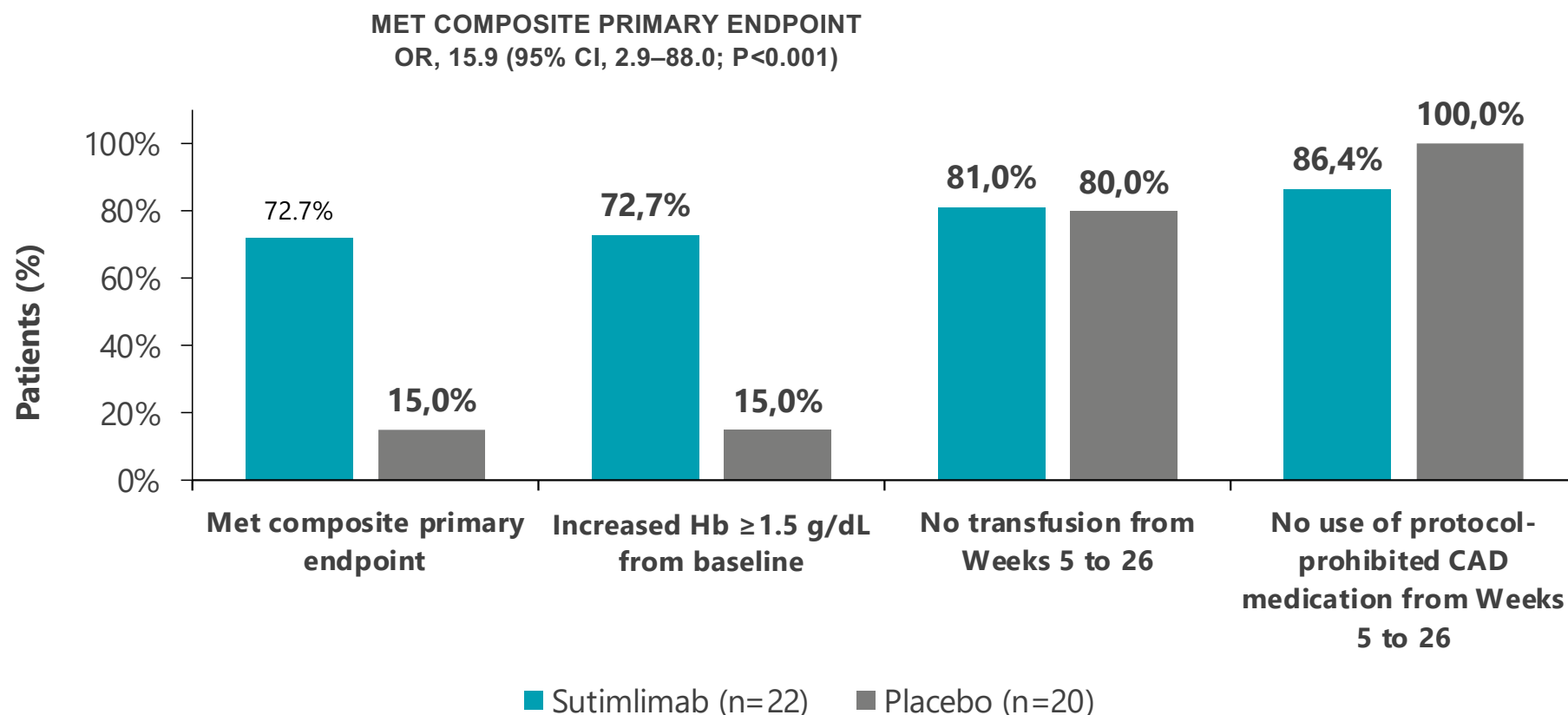
^aDefined as the average of Weeks 23, 25, and 26.

CAD, cold agglutinin disease; CAS, cold agglutinin syndrome; FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; Hb, hemoglobin; IV, intravenous; LDH, lactate dehydrogenase; TAT, treatment-assessment timepoint.
Röth A, et al. *Blood*. 2022;140(9):980–91.

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO, 7-8 NOVEMBRE 2025

CADENZA: Composite Primary Endpoint – Responder Analysis at the Treatment-Assessment Timepoint



CADENZA Safety Results (Parts A and B)

Infezioni

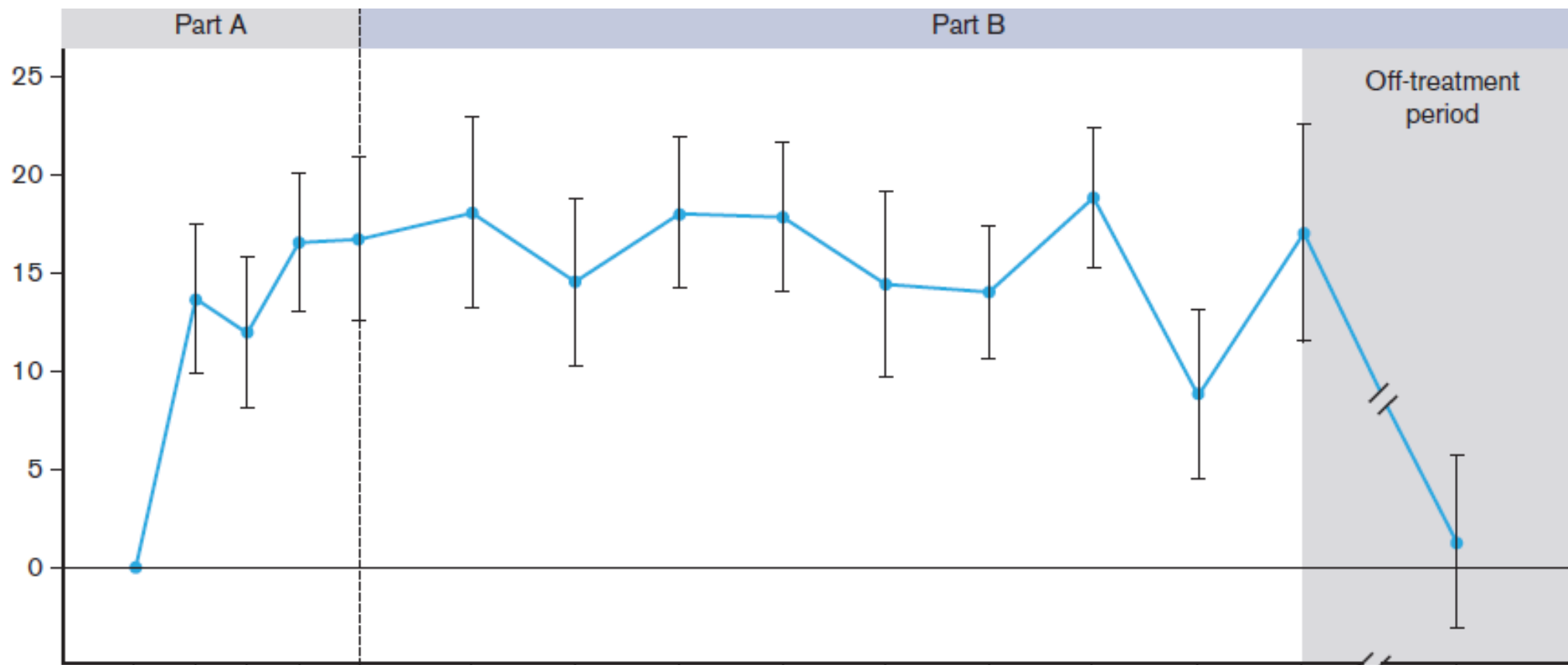
- **Non infezioni da meningococco.**
- Durante la **Parte A**, un paziente nel gruppo sutimlimab riportò infezione con febbre e un paziente nel gruppo placebo infezione da CVC.
- Durante la **Parte B**, una infezione delle vie urinarie in paziente con IPB e MGUS.

Eventi tromboembolici

- Nella **Parte A**, una trombosi del seno cerebrale in paziente con diabete ritenuto correlato a sutimlimab.
- Nella **Parte B**, due eventi tromboembolici (1 TIA e 1 trmbosi venosa profonda) in pazienti con fattori di rischio, ritenuti non correlati a sutimlimab

Non reazioni di ipersensibilità, non LES

Nella **Parte A**, alcuni eventi avversi erano più frequenti nel gruppo sutimlimab rispetto al placebo : cefalea (23% vs 10%); ipertensione (23% vs 0%); rinite (18% vs 0%); fenomeno di Raynaud's phenomenon (18% vs 0%); acrocianosi (14% vs 0%)



Valori di emoglobina alla discontinuazione del trattamento

Conclusioni

La CAD è un'anemia emolitica con DAT positivo per frazione C3d del complemento e presenza di agglutinine a freddo con titolo 1:64;

Nel midollo è presente un processo linfoproliferativo a basso grado che produce una paraproteina IgM che è responsabile dell'emolisi;

Non tutte le CAD necessitano di terapia;

Le terapie attuali mirano a ridurre la paraproteina e trattare l'anemia per mettere in sicurezza il paziente;

Sono emergenti terapie che bloccano l'attivazione del complemento (sutimlimab, rilibrupart, iptacopan) per ridurre l'emolisi, ma che non hanno effetto sui sintomi circolatori;

In questa ottica sono possibili terapie di combinazione (terapia anticomplemento + rituximab + citostatici)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE
