



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

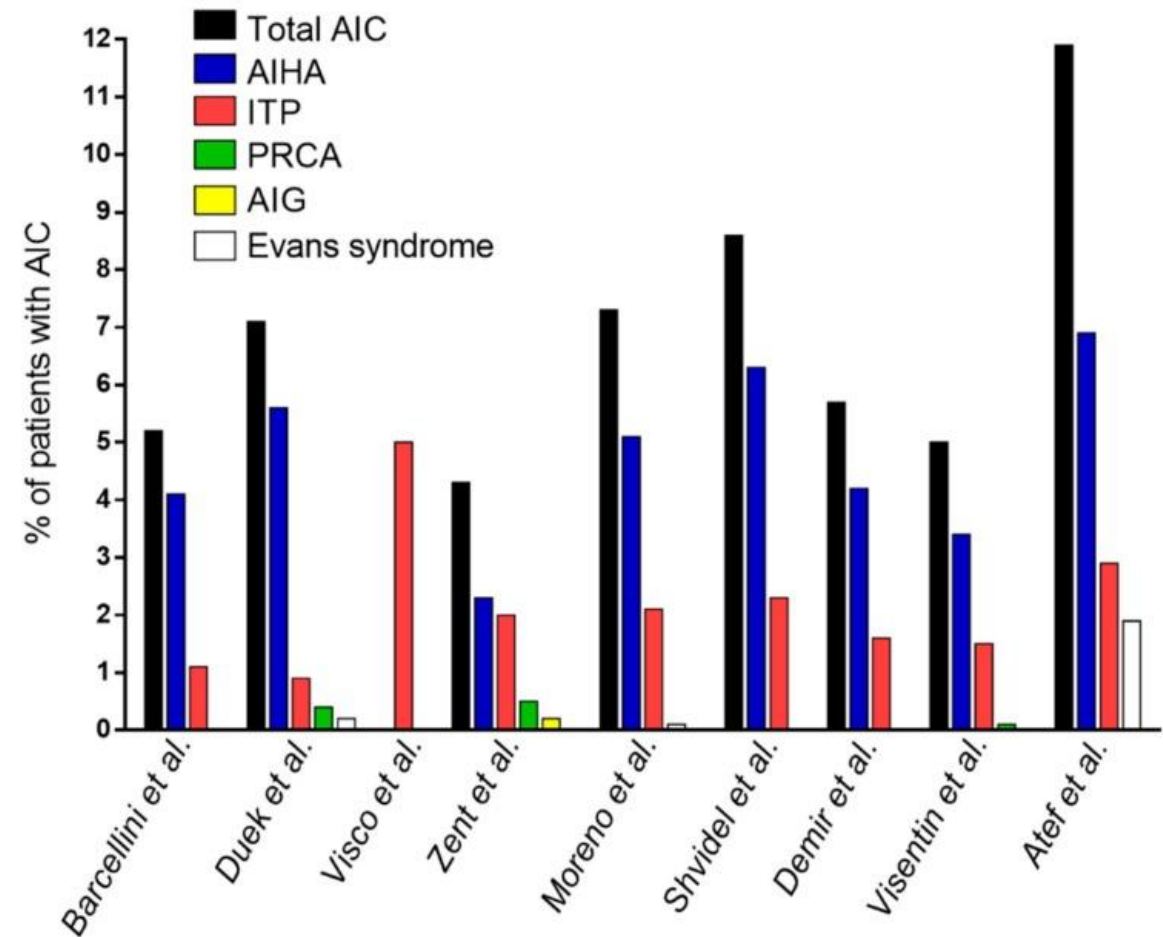
AIHA asociovaná s chronickou lymfocytární leukemií

Petra Obrtlíková
I. interní klinika – hematologie
1. LF UK a VFN v Praze

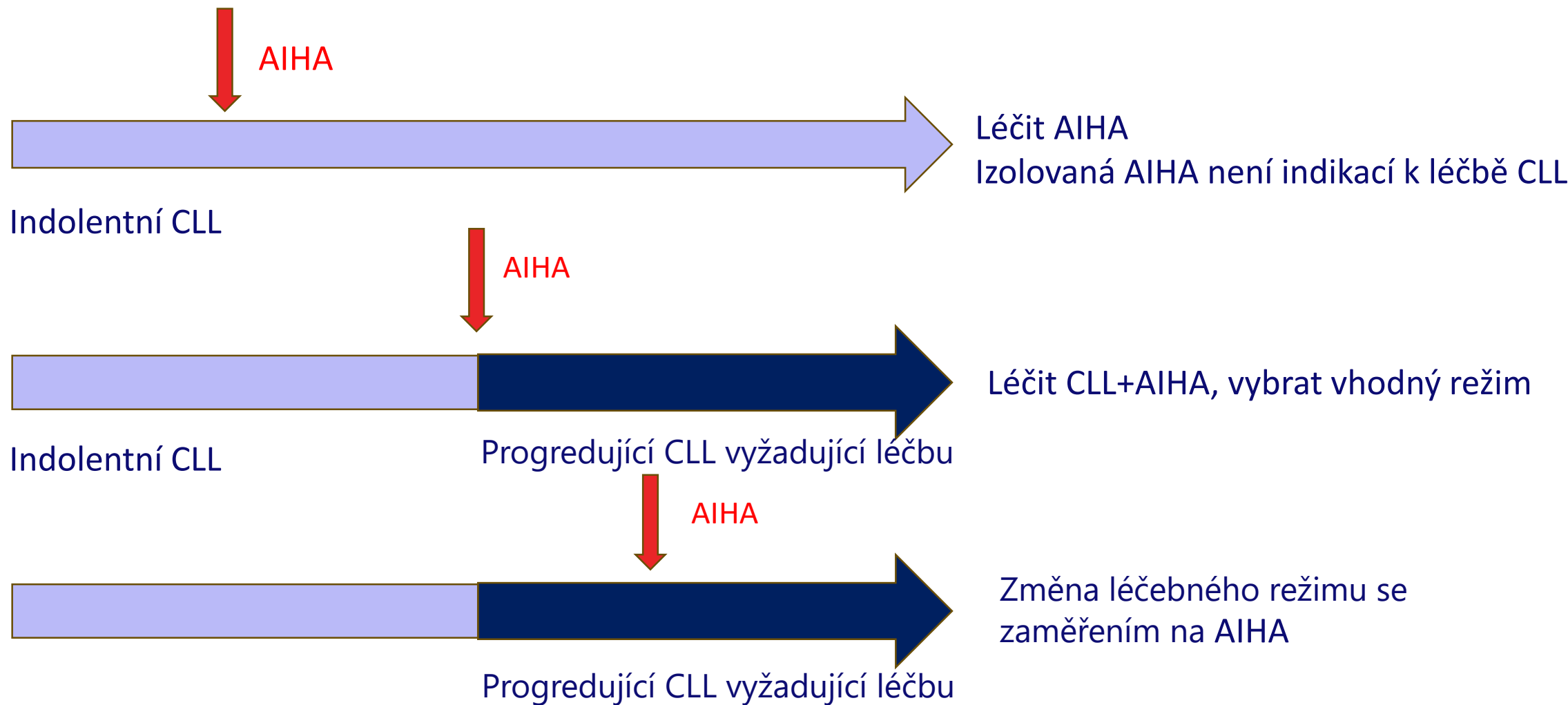
Novinky v oblasti lymfoproliferací, Hradec Králové, 11.10.2023

Úvod

- Autoimunitní komplikace až u 25% pacientů s CLL
- AIHA 5-10%
- ITP 2-5%



Úvod



Kazuistika

- 70 letá pacientka
- 7/2019 dg. CLL, Rai O, nemutovaný IGHV, w and w
- 10/2021 dg sekundární AIHA (tepelné protilátky) po infekci COVID-19
- terapie: kortikosteroidy - Prednison ve spádové hematologické ambulanci od 10/ 2021

Kazuistika

- K nám předána v 11/2022 pro progresi CLL s přetrvávající AIHA
- WBC 100 x10⁹/l, Hb 98 g/l, PLT 161 x10⁹/l
- retikulocytoza, LDH 5,7, haptoglobin 0,06
- PAT3+ , autoprotiátky IgG a aktivace C3d složky komplementu
- generalizovaná progredující lymfadenopatie (nitrobřišně paket 5x4 cm)
- nemutovaný IGHV, **del 17p** , bez aberace TP53
- subj. únava, hypakusis po COVID, pocení

Kazuistika

- Z anamnézy:
- 3/2020 sarkom ledviny pT2N0M0 –levostr. nefrektomie
- 11/2021 flebotromboza LDK – antikoagulace apixabanem
- 10/2022 reinfekce COVID19
- hyperlipidemie, hypothyreosa , GERD, varixy DK

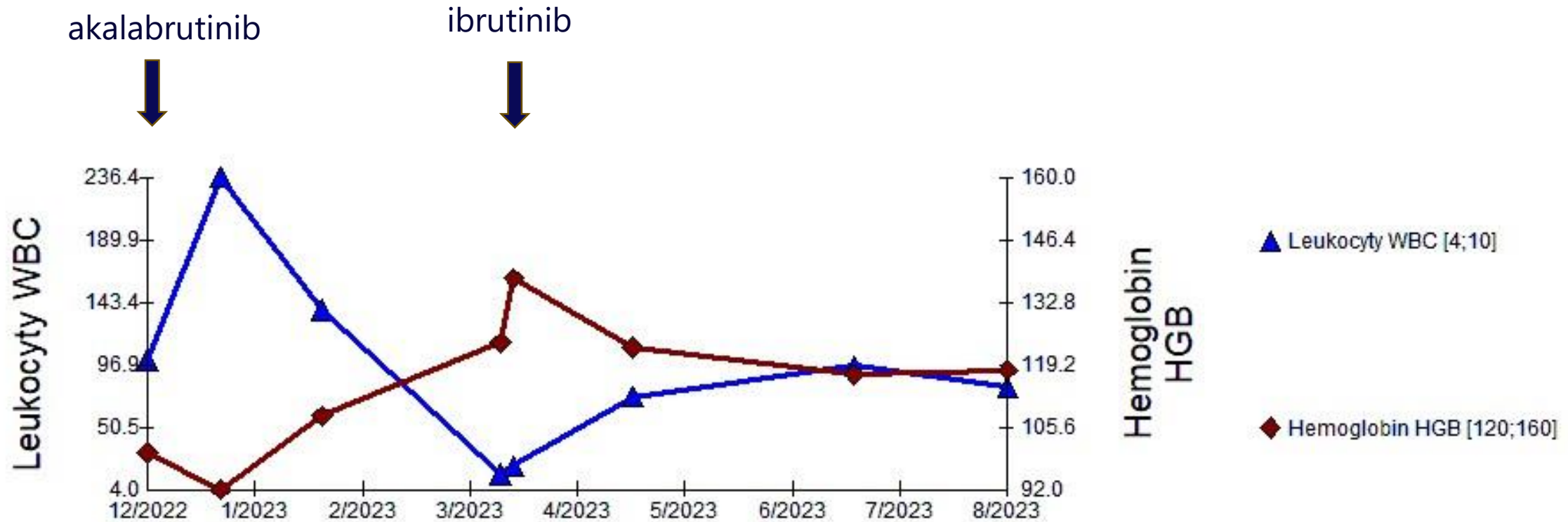
- CIRS 10, PS 1 ECOG

Kazuistika

Terapie:

- **akalabrutinib** v dávce 100 mg 2x denně od 12/ 2022 do 3/ 2023
 - - normalizace Hb, regredující uzliny
 - - ukončeno pro intoleranci (průjmy, zvracení gr 3)
- **ibrutinib** v dávce 420 mg/den - od 3/ 2023 doposud

Kazuistika



Dle CT vyšetření z 7/ 2023 – parciální remise, uzliny do 2 cm

Rizikové faktory pro rozvoj AIHA u CLL

- Nemutovaný IGHV
- Del 17 p
- Mutace TP53
- **Pokročilé stádium** – zvýšená prevalence AIHA:

Binet A	4%
Binet B,C	10%

Terapie AIHA bez jiných kritérií k léčbě CLL

- AIHA a ITP nejsou indikací k cytoredukční léčbě, nejsou-li současně splněna jiná **kritéria aktivity CLL**
- **AIHA z tepelných protilátek (70-80%)**
 - Prednison 1mg/kg/d 3-4 týdny s postupnou detrakcí -ne kratší než 12 týdnů (1)
 - Metylprednisolon 2–10 mg/kg 3 dny bolusově s nebo bez IVIG (0.4 g/kg 5 dní nebo 1 g/kg 2 dny) přidat při akutní hemolýze a pomalé odpovědi na prednison (2)
 - Rituximab ve 2.linii: ORR 71% (3), odpovědi nejsou dlouhodobé
- **AIHA z chladových protilátek**
 - kortikoidy a IVIG nejsou účinné
 - 1. linie Rituximab 375mg/m² 4x (á týden), odpověď 70-100% (4)

Terapie AIHA u aktivní CLL nebo při selhání kortikoterapie

Kombinované režimy

R-Dex nebo RCD ORR > 80%, trvání odpovědi 22 měsíců (1,2)

- Nové cílené léky

BTK inhibitory - ibrutinib, akalabrutinib, Bcl2 inhibitor- venetoclax

+/- antiCD20

Výběr mezi imunochemoterapií a novou cílenou léčbu závisí na aktuálních stadardech a na zohlednění věku, komorbidit, cytogenetice a molekul. genetiky

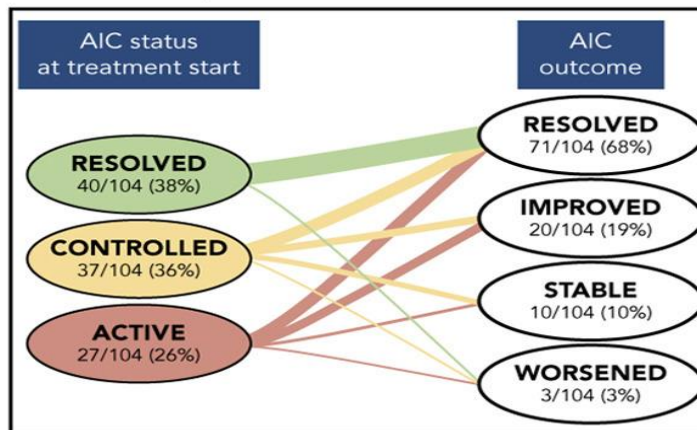
Cílené léky a AIHA u CLL

815 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with ibrutinib (n=572), idelalisib (n= 143) or venetoclax (n=100)

preexisting autoimmune cytopenia (AIC) in 104/815 patients (13%)

Ibrutinib	66/572 (12%)
Idelalisib	29/143 (20%)
Venetoclax	9/100 (9%)

Ibrutinib, idelalisib and venetoclax have a beneficial impact on preexisting CLL-associated AIC



Treatment-emergent AIC in 12/711 patients (2%)

	Rate	Episodes per 1000 patients/year
Ibrutinib	5/506 (1%)	5
Idelalisib	1/114 (0.9%)	6
Venetoclax	6/91 (7%)	69

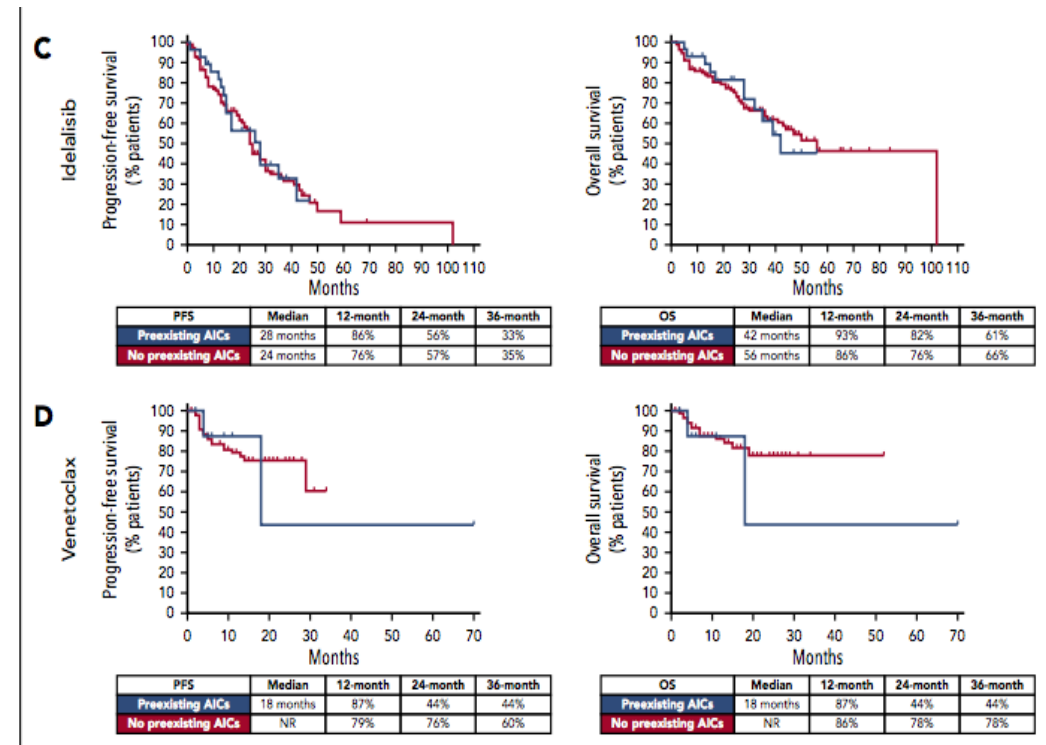
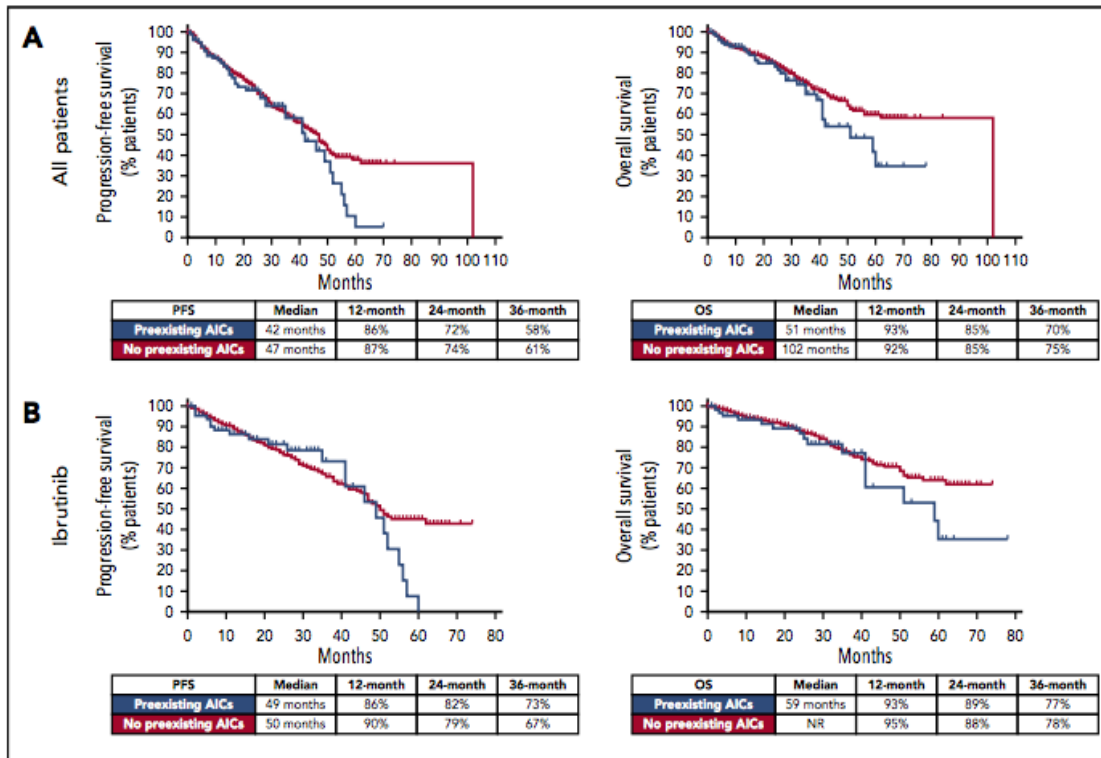
➔

RESOLVED	6/12 (50%)
CONTROLLED	4/12 (33%)
ACTIVE	2/12 (17%)

Treatment-emergent AIC during therapy with ibrutinib, idelalisib and venetoclax are rare and easily manageable

- 80 % pacientů – zlepšení AIC na terapii cílenými léky
- Nízký podíl nově vzniklých AIC na léčbě cílenými léky – převažuje benefit z podání účinné léčby CLL

815 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with ibrutinib (n=572), idelalisib (n= 143) or venetoclax (n=100)



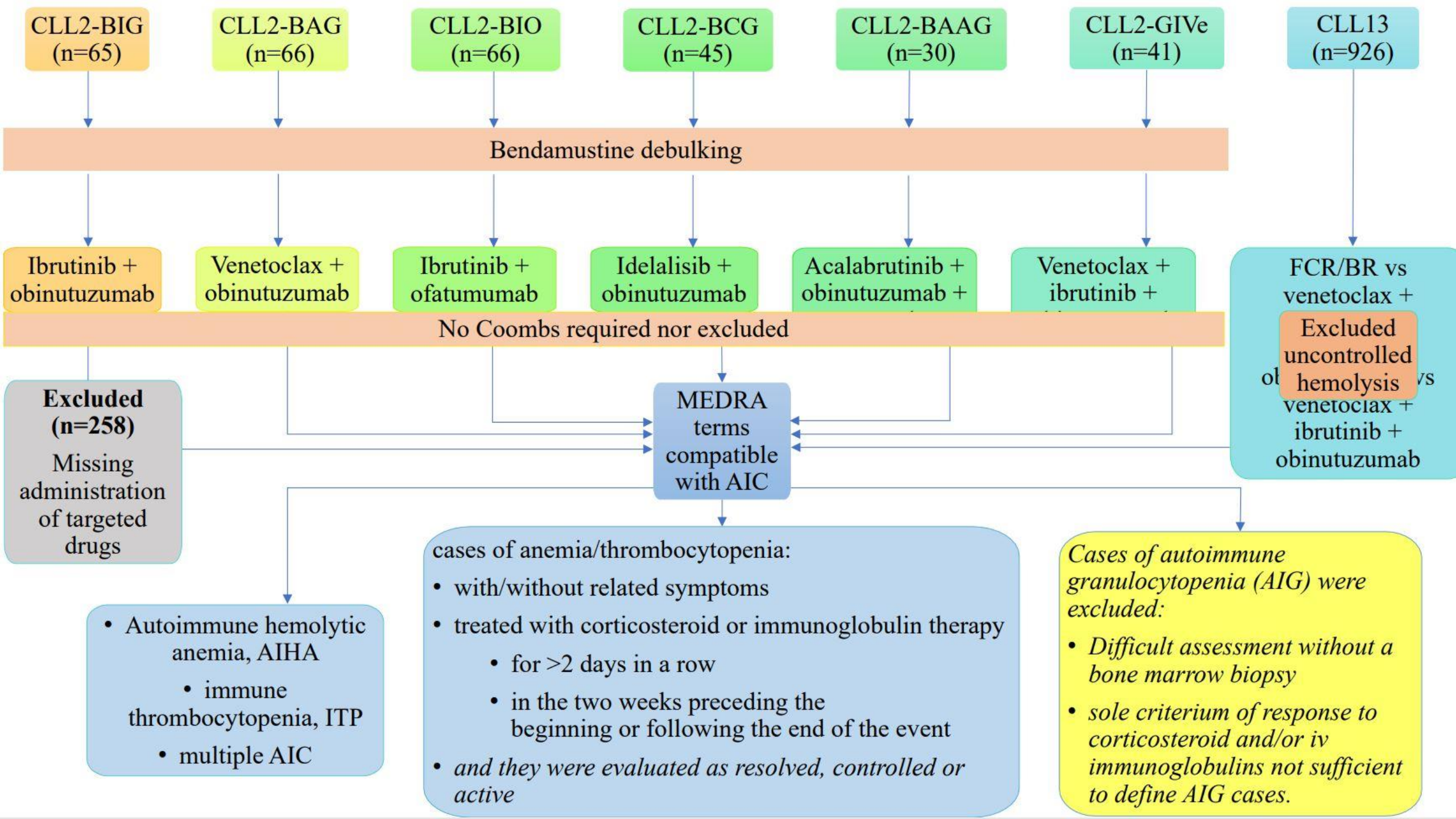
Preexistující AIC neměla signifikantní vliv na PFS a OS.

Preexistující AIC byla spojena s rizikovou cytog./FISH (nemut. *IGHV*, del(17p) a/nebo *TP53* mutaci) a s anamnézou 2 předchozích linií léčby.

Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with targeted drugs: pooled analysis of clinical trials from the German CLL Study Group (GCLLSG).

Elia Boccellato,

Adam Giza, Sandra Robrecht, Paula Cramer, Julia von Tresckow, Othman Al-Sawaf, Moritz Fürstenau, Eugen Tausch, Stephan Stilgenbauer, Kirsten Fischer, Barbara Eichhorst, Candida Vitale, Marta Coscia, Michael Hallek and Petra Langerbeins



Autoimmune cytopenias (AIC)

Overview on emergent AIC [cases]

(Number of patients)

	Venetoclax	BTK inhibitor	Idelalisib	BTKi + venetoclax
	(N = 520)	(N = 128)	(N = 36)	(N = 297)
All AIC, N	17	2	0	26
Incidence (N cases / N patients * 100) (%)	3.3	1.6	0	8.8
Type of AIC, N (%)	17	2	0	26
Autoimmune haemolytic anaemia	10 (58.8)	1 (50.0)	-	7 (27)
Immune thrombocytopenic purpura	7 (41.2)	1 (50.0)	-	19 (73)

Závěr

- Dlouhodobá kortikoterapie AIHA není řešením pro pacienty s CLL - nežádoucí účinky
- AIHA nereagující na kortikoidy je indikací k léčbě CLL
- Využití cílených léků +/- antiCD20 i v terapii autoimunitních cytopenií
- Důležité je vyšetření prognostických markerů (mutační stav IGHV, FISH a mutace TP53) před léčbou CLL

Děkuji za pozornost

