



XLIX
CONGRESSO
NAZIONALE
AIEOP

Sessione III

Tossicità acuta legata ai nuovi trattamenti

Focus sulle complicanze infettive

Simone Cesaro

Oncoematologia Pediatrica

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona,

Bologna, 1 ottobre 2024



Il sottoscritto Simone Cesaro

*ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo
Stato-Regione del 5 novembre 2009,*

dichiara

*che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti
soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:*

- Roche
- Biotest/Grifols
- Medac



Punti

- CAR T ed Infezioni
- Monoclonali ed infezioni
- Farmaci TKI ed infezioni

Infezioni a CAR T: dimensione del problema

	Adulto	Pediatrico
Incidenza	33.8%	22-40%
Infezioni grado ≥ 3	16.2%	24%
Neutropenia febbrile		35%
Mortalità attribuibile	1.8%	0-2.6%

Diamond et al. Transpl Infect Dis 2023; Mikkilineni et al Blood Adv 2023; Telli Dizman et al Exp Rev Anti-Infect Ther 2022; Maron et al. Frontiers Oncol 2022; Wittmann et al Leuk Lymph 2021; Maude et al. N Engl J Med 2018

Infezioni a CAR T: sedi e tipologia

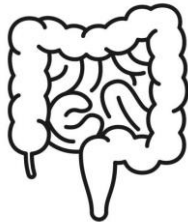
Sangue



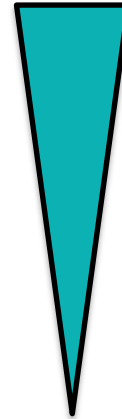
Apparato
respiratorio



Intestino



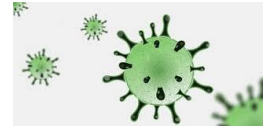
Agenti causali



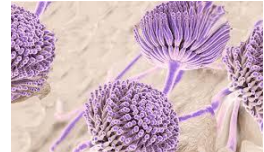
Batteri



Virus



Funghi



Infezioni a CAR T: fattori di rischio

Pre-CAR T risk factors

- Chemioterapia intensiva recente
- Malattia di base attiva/presente
- Citopenia prolungata o persistente
- Infezione recente (< 100 gg.)
- Precedente Allo-TCSE
- IgG < 400 mg/dL

Infezioni a CAR T: fattori di rischio

Pre-CAR T risk factors

- Chemioterapia intensiva recente
- Malattia di base attiva/presente
- Citopenia prolungata o persistente
- Infezione recente (< 100 gg.)
- CVC
- Precedente Allo-TCSE
- IgG < 400 mg/dL

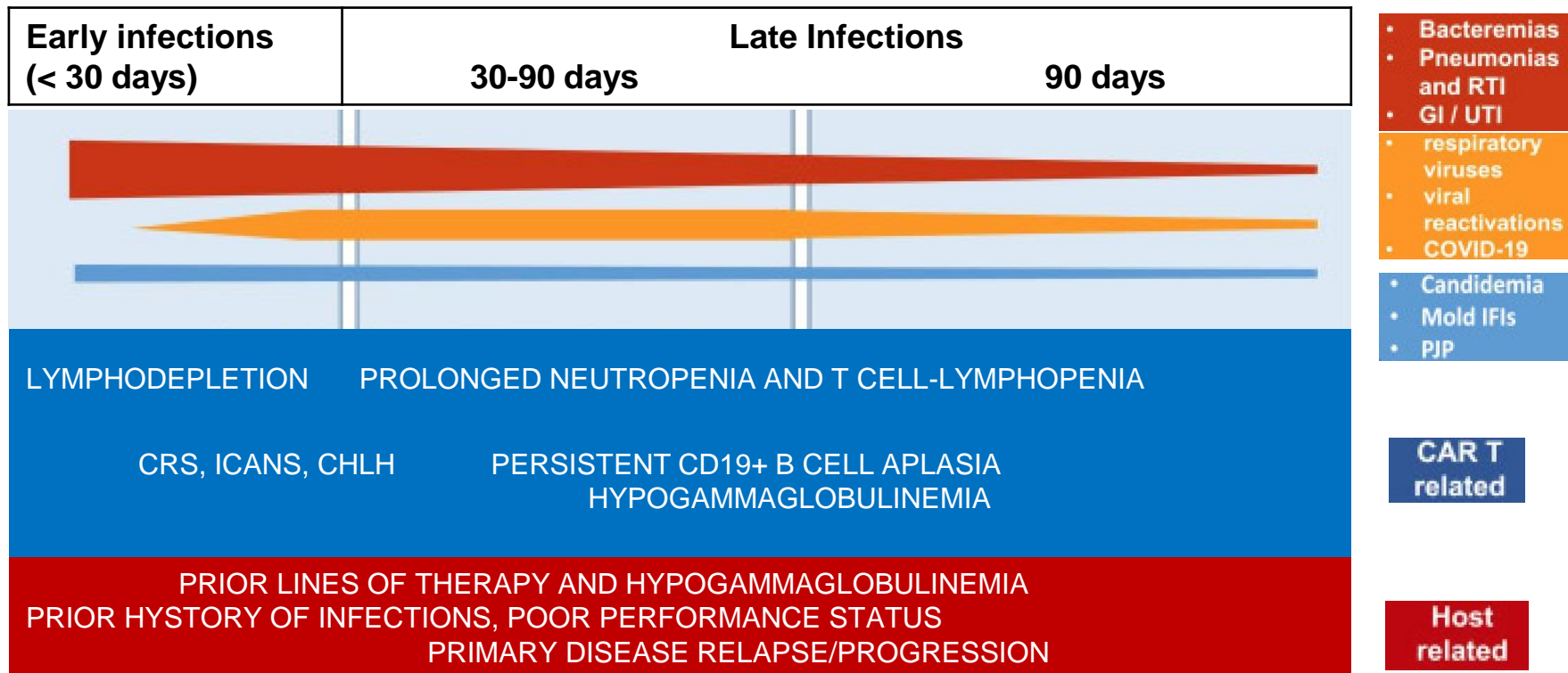


CAR T risk factors

- Intensità terapia linfodepletante
- Sviluppo di CRS, ICANS
- Terapia steroidea o anticitochinica
- B-cell aplasia
- carHLH
- Citopenia da CAR T (ICHAT)*

*Immune effector cell-associated hematoxicity

Infezioni a CAR T: tempo di insorgenza



Infezioni a CAR T: profilassi (SJCH)

Tipo di profilassi	Agente	Durata
Profilassi antivirale	aciclovir	Inizio linfodeplezione fino g. + 30*
Profilassi antifungina	EV: echinocandina (caspofungina o micafungina) Os: fluconazolo o voriconazolo/posaconazolo	Inizio linfodeplezione fino a PMN > 500
Profilassi antipneumocisti	Cotrimossazolo	Inizio linfodeplezione fino a CD4+ > 200**
Profilassi antibatterica	/	/

* Altri usano 3-6 mesi; ** altri usano 6 mesi

Infezioni a CAR T

- 39 infusioni CAR T anti CD19 in 38 pazienti
- Età mediana 9.1 a. range 1,8-23.6
- Precedente allo-TCSE: 25.6% (10)
- Precedente Blinatumomab o Inotuzumab: 38.5% (15)
- CRS III-IV: 15.4% (6)
- ICANS III-IV: 10.3 (4)
- carHLH: 12.8% (5)

Infezioni a CAR T

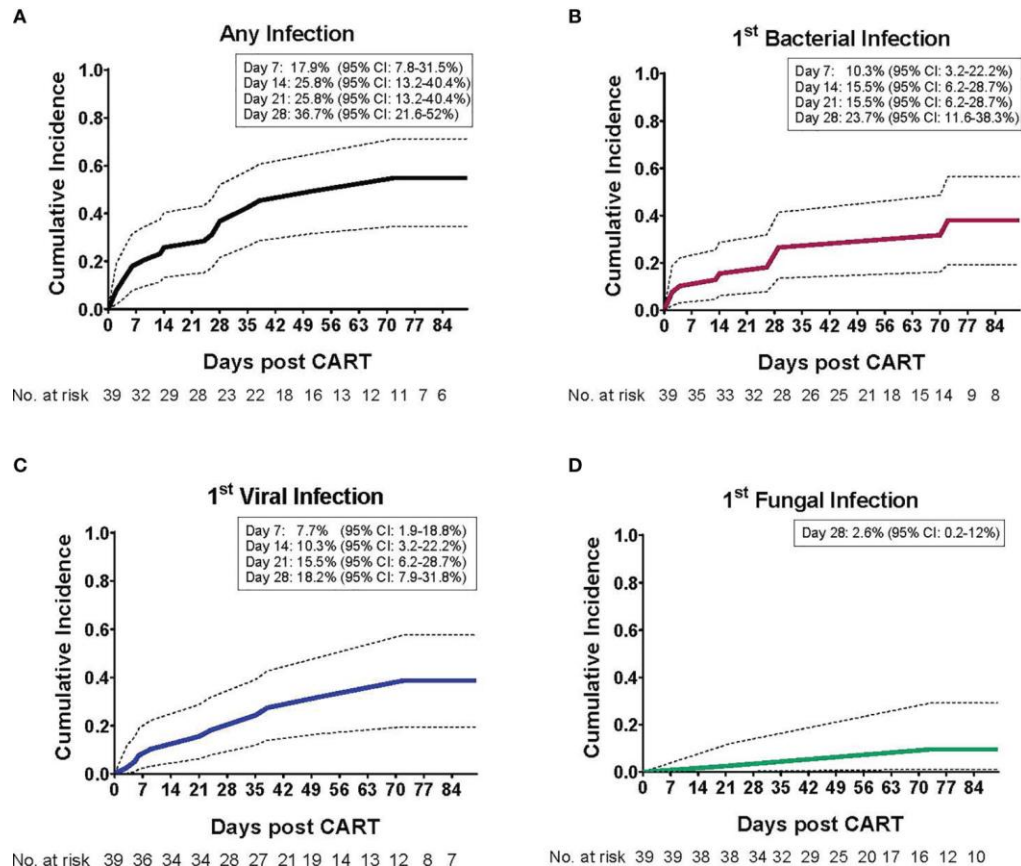
35 infezioni in 19 pazienti (50%)
Il 73.7% entro 28 gg.

Incidenza 1° infezione batterica
(28 gg.): 23.7%

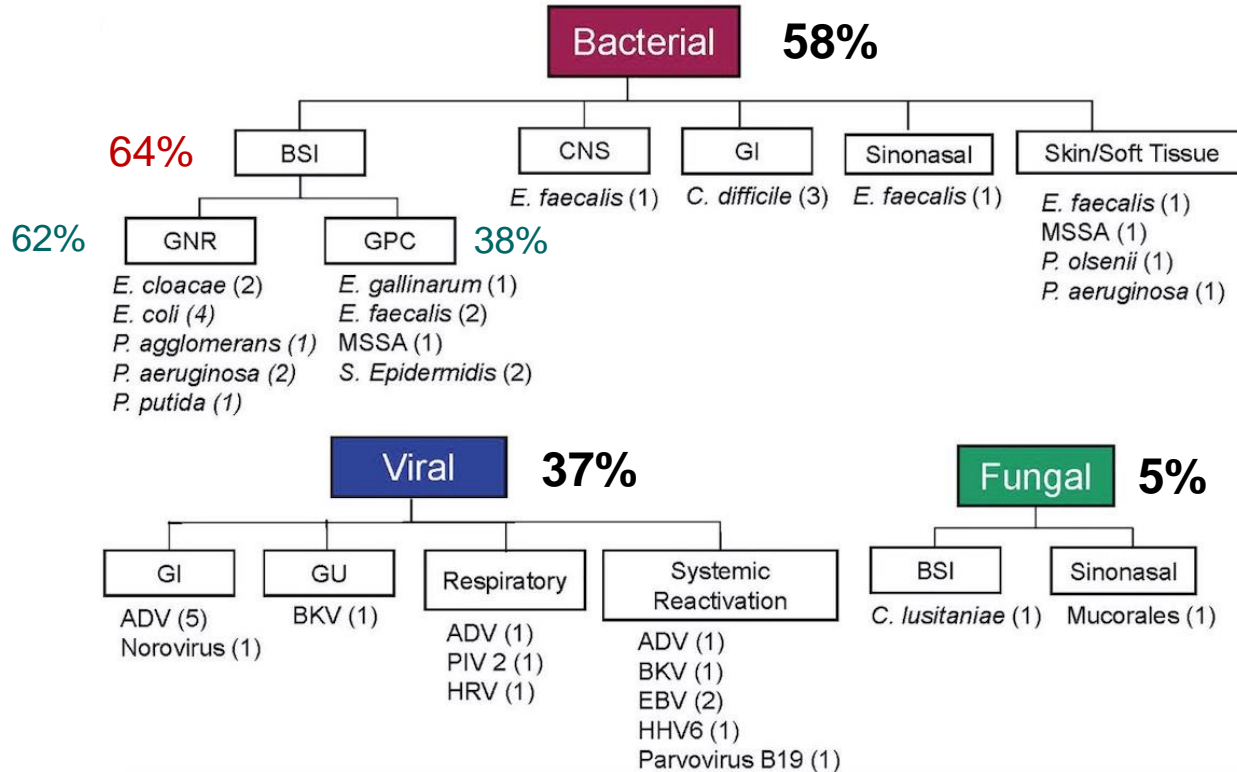
Incidenza 1° Infezione virale
(28 gg.): 18.2%

Incidenza 1° Infezione fungina
(28 gg.): 2.6%

Maron et al. Frontiers Oncol 2022



Infezioni a CAR T: tipo di infezioni



Infezioni a CAR T

Infectious density: 1.71/100 days

2.36/100 days

0.98/100 days

Type of Infection	Days -30 - 0 Pre-CART (N=39)		Days 1-28 Post CART (N=39)		Days 29-90 Post CART (N=33)	
	Total Episodes	Patients Affected	Total Episodes	Patients Affected	Total Episodes	Patients Affected
Any Infection	20	12 (30.7)	23	14 (35.9)	12	8 (24.3)
Bacterial Infections	3	3 (7.7)	14	9 (23.1)	5 ⁺	4 (12.2)
Bacteremia	2	2 (5.1)	9	7 (17.9)	3	3 (9.1)
Other*	1	1 (2.5)	5	3 (7.7)	3	3 (9.1)
Viral Infections	17	10 (25.6)	8	7 (17.9)	6	6 (18.2)
Systemic	11	7 (17.9)	4	4 (10.3)	1	1 (3)
Respiratory	3	3 (7.7)	1	1 (2.6)	1	1 (3)
Other*	3	3 (7.7)	3	3 (7.7)	4	4 (12.2)
Fungal Infections	0	0	1	1 (2.6)	1	1 (3)

Numerical data are presented as the n (%). *Other infections include the following sites: skin and soft tissue, gastrointestinal, central nervous system, sinuses; +One patient had MSSA skin and bloodstream infections concomitantly.

CAR T e B cell aplasia

Ipogammaglobulinemia ≤ 400 mg/dl: 23-81%

44% a distanza di 18 mesi da CAR T

- Controllare il livello sierico periodicamente (ogni 4 settimane)
- Terapia sostitutiva con 400 mg/kg/ ev. 4 settimane = goal livello sierico ≥ 600 mg/dl in alternativa
- sc.IgG. 250-500 mg/kg/ sc. ogni 4 settimane
- In pazienti con livello sierico > 400 -600 mg/dl ma infezioni ricorrenti controllare le sottoclassi IgG procedere con la sostituzione se sottoclassi IgG anomale o IgA basse
- Nel bambino non vi è indicazione a sospendere la terapia sostitutiva

CAR T e vaccinazioni

Vaccination Recommendations for CAR T Recipients

Killed/Inactivated Vaccines*	Pre-CAR	> 3m	> 6m	> 6m	> 8m	> 10m	> 12	> 18	Interval Between Vaccinations
Influenza [†]	Flu	Flu							Yearly
RSV [†]		RSV o nirsevimab							ACIP guidance
SARS-Cov [†]	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2							ACIP guidance for immuno-compromised patients
Pneumococcus [‡]			PCV20	titers	PCV20	PCV20			1-2 mo
Diphtheria, tetanus, and acellular pertussis (DTap) ^{§,}			DTap	titers	Td	Td			1-2 mo
Hepatitis A ^{¶, #}			HAV	titers			HAV		6 mo
Hepatitis B ^{#, **}			HAB	titers	HBV		HBV		2 mo
Shingrix ^{††}							VZV	VZV	

Infezioni e monoclonali

Molecola	Target	Indicazione	%infezioni ≥ 3	Note
Rituximab*	Chimeric IgG1-CD20	B-NHL, B-ALL	Monoterapia: 2.9–4.2% Con chemioterapia: 7–64% Riattivazione HBV, PML	Ipo-Gamma per 6-12 mesi Deficit B memoria 15 mesi Neutropenia tardiva (5-15%)
Gentuzomab	Rh-IgG4-CD33-calicheamicina	r/r AML CD33 +	Monoterapia: 30.2-40.7% Con Chemio: 35.6-69.1%	Prolungata neutropenia (FUO, sepsi, CVC)
Pembrolizumab	h-IgG4-PD1	r/r LH e NHL (PMBCL)	1.2-4.2%	Neutropenia grave in 2-2.4% Linfopenia grave 1.9%
Blinatumomab	BiTE CD3-CD19	B-lineage -ALL	3.6-22%	Ipo-gamma CD4+ ritardato recupero
Inotuzumab	Rh-IgG4-CD22-calicheamicina	r/r BCP-B-ALL	10.5-20%	B-cell recovery in 9-12 mesi
Brentuximab	Chimeric IgG1-MMAE-CD30	r/r LH, r/r NHL-ALCL	Monoterapia: 3.5-5.3% Con chemio: 3.3-15.6%	Rischio PML neutropenia

* In RCTs, solo il Rituximab si è associato a un rischio infettivo aumentato rispetto il braccio di controllo, OR 2.7 limitatamente al gruppo C1(BM > 25% blasti), seconda induzione

Infezioni e blinatumomab

POPULATION

111 Males
97 Females



Patients aged 1-30 years with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL)

Mean age: 9 years

INTERVENTION



208 Patients randomized



105

Blinatumomab

Two cycles of blinatumomab (15 µg/m²/d continuous infusion) followed by HSCT

103

Chemotherapy

Two 4-week cycles of chemotherapy followed by HSCT

All patients received a 4-week reinduction chemotherapy course

PRIMARY OUTCOME

Disease-free survival at 2 years (the threshold for statistical significance was 1-sided $P < .025$)

FINDINGS

Disease-free survival at 2 years

Blinatumomab



Chemotherapy



Hazard ratio for disease progression or mortality was not significant:

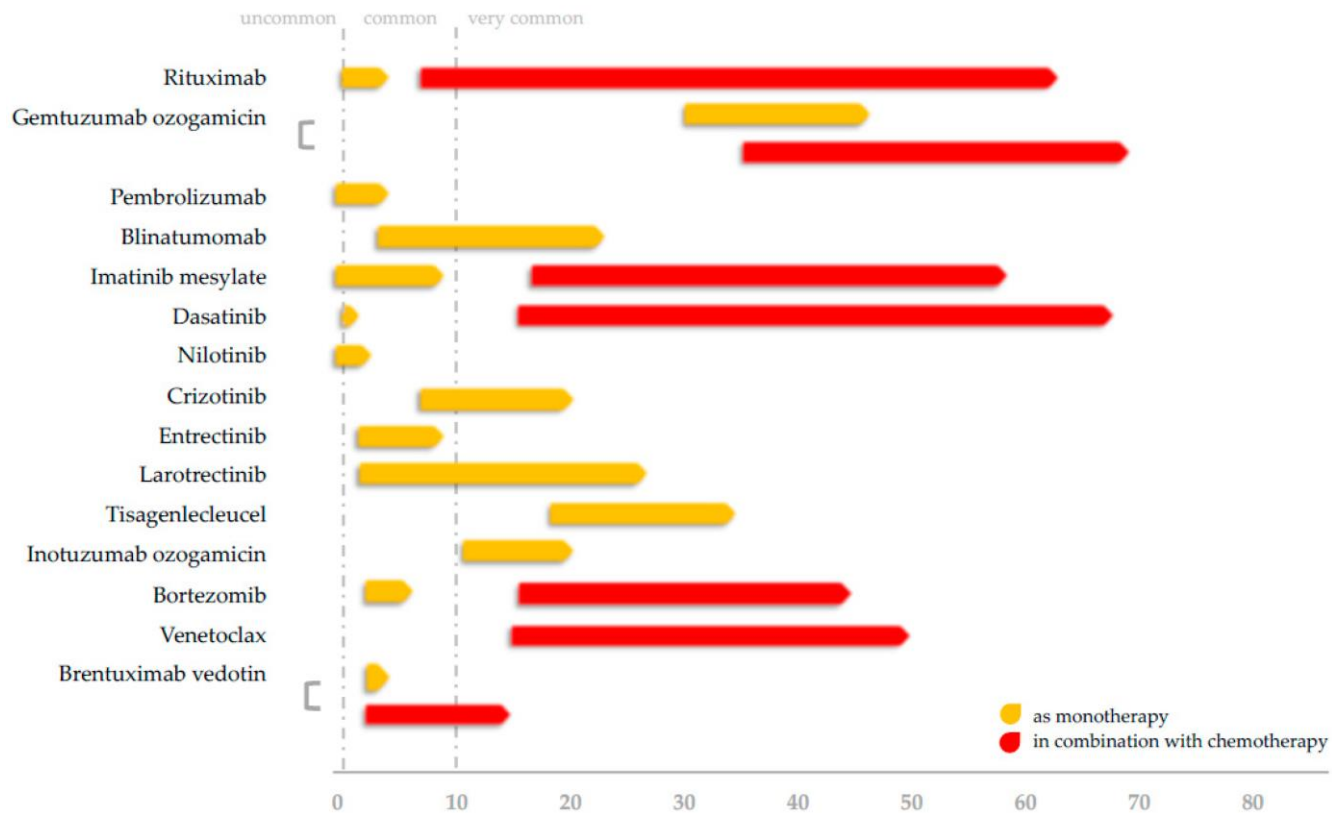
Hazard ratio, **0.7**
(95% CI, 0.47 to 1.03); 1-sided $P = .03$

Infection	15%	65%
FUO	5%	58%
Sepsis	2%	27%
Mucositis	1%	28%

Infezioni ed inibitori di TK

Molecola	Target	Indicazione	% Infezioni ≥ 3	Note
Imatinib*	TK di ABL1,ABL2, KIT, KITLG, DDR1,DDR2, PDGFRA, PDGFRB CSF1R	CML ALL-Ph+	Monoterapia CML: 0.4-9.7% Con chemio ALL: 16-58%	In CML: Neutropenia severa 27.3% Sospensione per neutropenia: 4.5% Basso rischio infettivo Riattivazione HBV
Dasatinib	TK ABL1, ABL2, Src family (SRC, LCK,YES1, FYN, HCK),KIT, EPHA2,PDGFRB	CML ALL-Ph+	Monoterapia CML: 0.9-1.1% Con Chemio: 15.3-68.4%	In CML: neutropenia severa: 6.7% Inibisce CD8+ risposta a CMV, influenza
Nilotinib	TK di ABL, PDGFRA, KIT, CSF1R, and DDR1	CML	1.7%	Neutropenia grave 13.3% Linfopenia grave 1.9%
Crizotinib	Inhibits ALK, EML4-ALK and NPM1-ALK,MET, ROS1, and MST1R	NHL-ALK+	7.7-20.5%	Neutropenia severa 12.5 Linfopenia 8.3%
Entrectinib	Inhibits NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, ALK, JAK2,TNK2	r/r tumori solidi NTRK +	2.3-8.3%	Severe neutropenia 7% Linfopenia 2.3%
Larotrectinib	Inhibits NTRK1, NTRK2,NTRK3, and TNK2	Come larotrectinib	2-27.3%	Severe neutropenia 4-28.8%

Infezioni di grado ≥ 3





Conclusioni

- In generale, le terapie Target *per sé* hanno una tossicità infettiva contenuta, eccetto CAR T, ma in alcuni casi additiva alla chemioterapia (GO, rituximab, imatinib/dasatinb)
- L'adozione di profilassi anti-infettiva deve considerare anche chemio, stato di remissione
- Nella leucemia l'uso di BiTE Blinatumomab è associato ad una ridotta tossicità infettiva
- Gli inibitori di TK hanno una tossicità mieloide variabile e un rischio infettivo basso
- Considera il rischio di riattivazione HBV e di PML con Rituximab, Brentuximab, TKI