UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Fieber unter neuen onkologischen Therapien – Panik in der Notaufnahme

Session der Jungen AGIHO

Dr. Elena Busch (Universitätsklinikum Heidelberg), Dr. Jakob von Herder (Klinik Dr. Hancken, Stade)

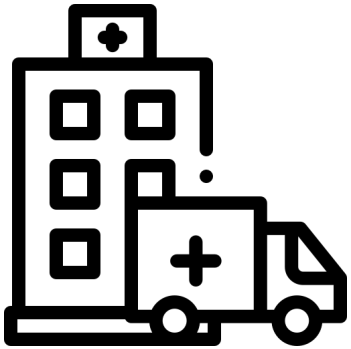
Offenlegung Interessenskonflikte

JAHRESTAGUNG 2024 BASEL 11.–14. Oktober

1. **Anstellungsverhältnis oder Führungsposition**
   keine
2. **Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit**
   keine
3. **Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds**
   keine
4. **Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz**
   keine
5. **Honorare**
   keine (EB), Takeda (JvH)
6. **Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen**
   keine
7. **Andere finanzielle Beziehungen**
   keine
8. **Immaterielle Interessenkonflikte**
   keine

UK HD

Es ist 21:00 Uhr an einem Freitag Abend. Sie haben Dienst in der internistischen Notaufnahme und vor Ihnen sitzen vier onkologische Patient*innen mit Fieber.



Wie immer, ist die Bettensituation sehr angespannt.

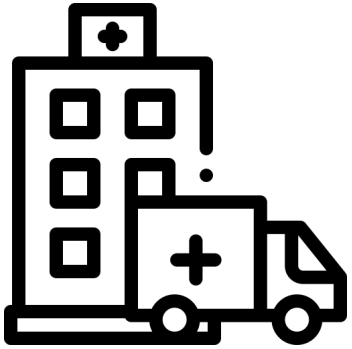
Wer hat das höchste Risiko?

Welches Keimspektrum muss ich bedenken?

Wer kann ambulant behandelt werden?

Welche nicht-infektiologischen Ursachen gibt es zu bedenken?

Frau M., 57 Jahre alt, leidet an einem HR-positiven MammaCA mit ossären Metastasen und wird mit Letrozol/Palbociclib behandelt.
Sie beklagt subfebrile Temperaturen um 38°C und etwas Brennen beim Wasserlassen.



	heute	vor 2 Tagen	vor 7 Tagen
Leukozyten	0.9	1.1	2.0
ANC	0.1	0.3	0.9

Klinisch wenig auffällig, U-Stix positiv für Nitrit und Bakterien. CRP leicht erhöht.
Keine relevanten Komorbiditäten, wohnt in der Nähe, lebt mit ihrem Mann zusammen.

Die Patientin ist sehr beunruhigt, weil sie ja bei Fieber sofort kommen solle und das ein absoluter Notfall sei.

Infektionen und febrile Neutropenie unter CDK4/6-Inhibitoren

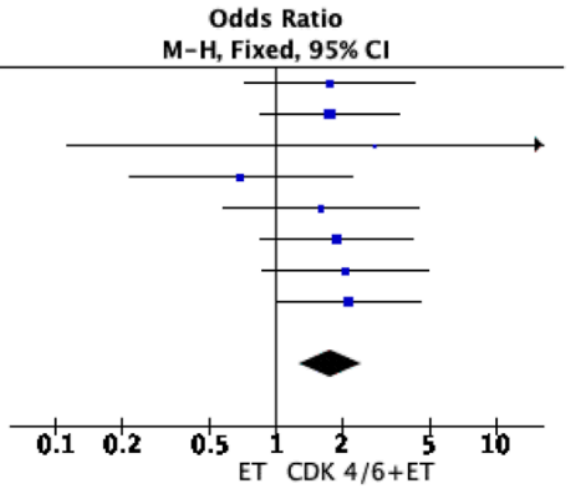
≥ Grad 3-Neutropenierate unter Palbociclib/Ribociclib ca. 50-60%, weniger unter Abemaciclib, Neutropeniedauer ca. 7-8 d

≥Grad 3-Infektionen ca. 5%

b

Study or Subgroup	CDK 4/6+ET Events	CDK 4/6+ET Total	ET Events	ET Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Hortobagyi 2016	14	334	8	330	12.4%	1.76 [0.73, 4.26]	2016
Rugo 2019	34	444	10	222	19.8%	1.76 [0.85, 3.63]	2016
Finn 2016	1	83	0	77	0.8%	2.82 [0.11, 70.22]	2016
Cristofanilli 2016	7	345	5	172	10.5%	0.69 [0.22, 2.21]	2016
Goetz 2017	16	327	5	161	10.3%	1.61 [0.58, 4.46]	2017
Sledge 2017	29	441	8	223	16.0%	1.89 [0.85, 4.21]	2019
Im 2019	16	335	8	337	12.2%	2.06 [0.87, 4.89]	2019
Slamon 2020	37	483	9	241	17.9%	2.14 [1.01, 4.51]	2020
Total (95% CI)		2792		1763	100.0%	1.77 [1.28, 2.43]	
Total events	154		53				

Heterogeneity: $Chi^2 = 3.02$, $df = 7$ ($P = 0.88$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 3.49$ ($P = 0.0005$)

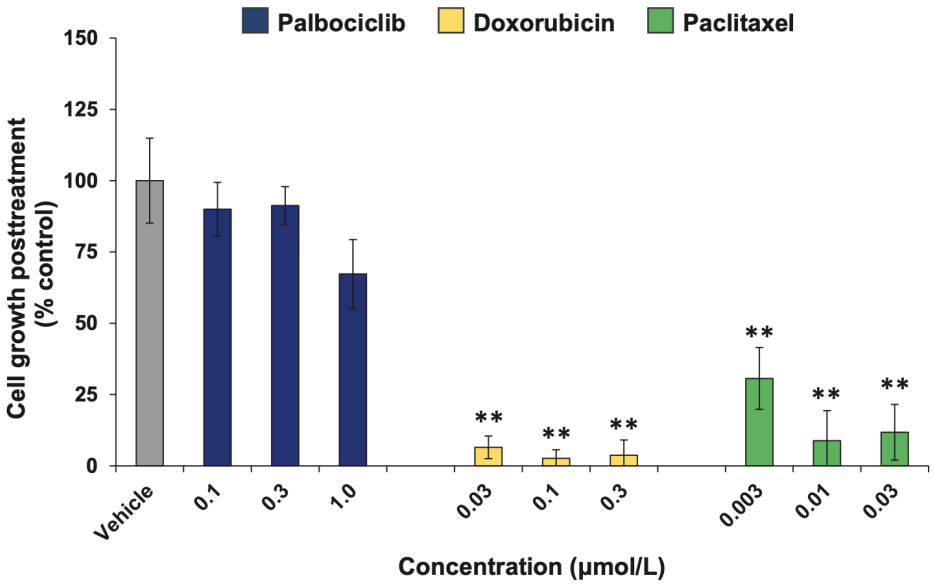


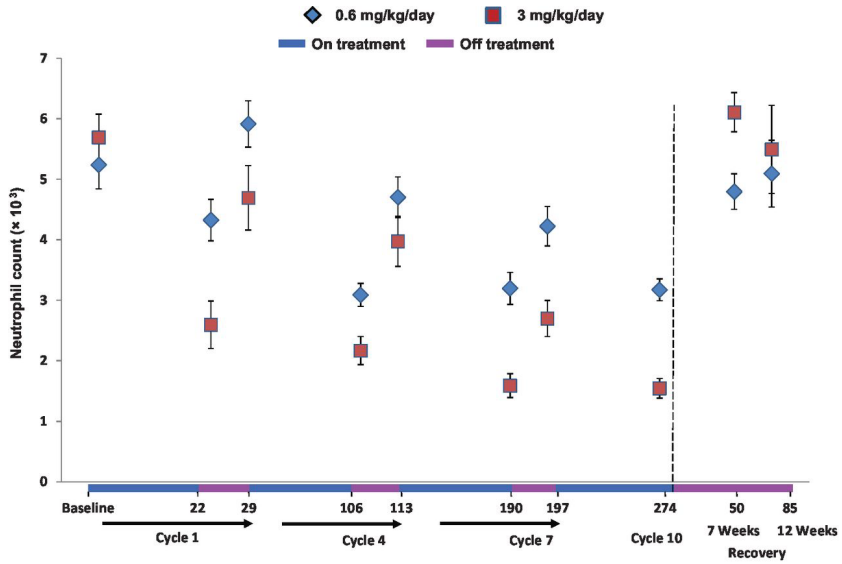
febrile Neutropenie NUR 1,3%

Bas et al., Supportive Care in Cancer 2022, Ham et al., Breast Cancer Res and treat 2020, Kassem et al., Breast Cancer 2018

Pathophysiologie

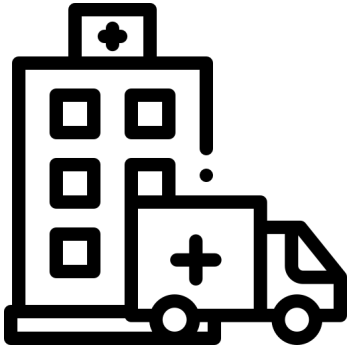
Hämatotoxizität ist eine on-target-Nebenwirkung, da CDK6 eine integrale Rolle in der Proliferation der hämatologischen Vorläuferzellen spielt





Hu et al., Clin Cancer Res. 2016;22(8):2000-2008. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1421

Fazit zu Patientin Frau M.



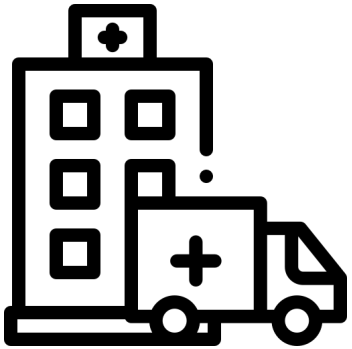
mikrobiologische Diagnostik
antibiotische Therapie des Harnwegsinfekts
Palbociclib pausieren

keine stationäre Aufnahme
bei Verschlechterung jederzeit Wiedervorstellung
Klinische Kontrolle im Verlauf

Fazit zu Infektionen/Fieber unter CDK4/6-Inhibitoren

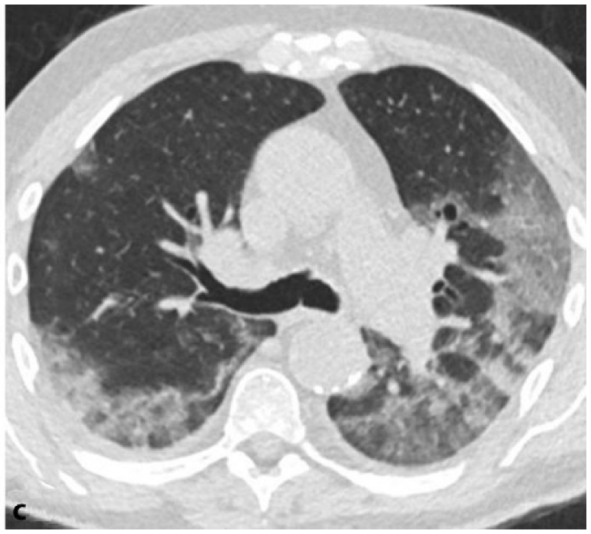
Hohe Neutropenierate, im Verhältnis wenig schwere Infektionen
aufgrund von rein zytostatischem Effekt, rasche Reversibilität
Nicht übertherapieren (keine antibiotische Prophylaxe in der Neutropenie)!

Der zweite Patient, Herr L., 67 Jahre, hat vor zwei Monaten eine CAR-T-Zelltherapie mit Idecabtagene-vicleucel (Abecma®) erhalten. Er kommt mit deutlicher AZ-Verschlechterung, Fieber von 38,8°C und respiratorischen Symptomen.



	heute	vor 2 Tagen	vor 7 Tagen
Leukozyten	0.9	1.7	1.9
ANC	0.1	0.3	0.4

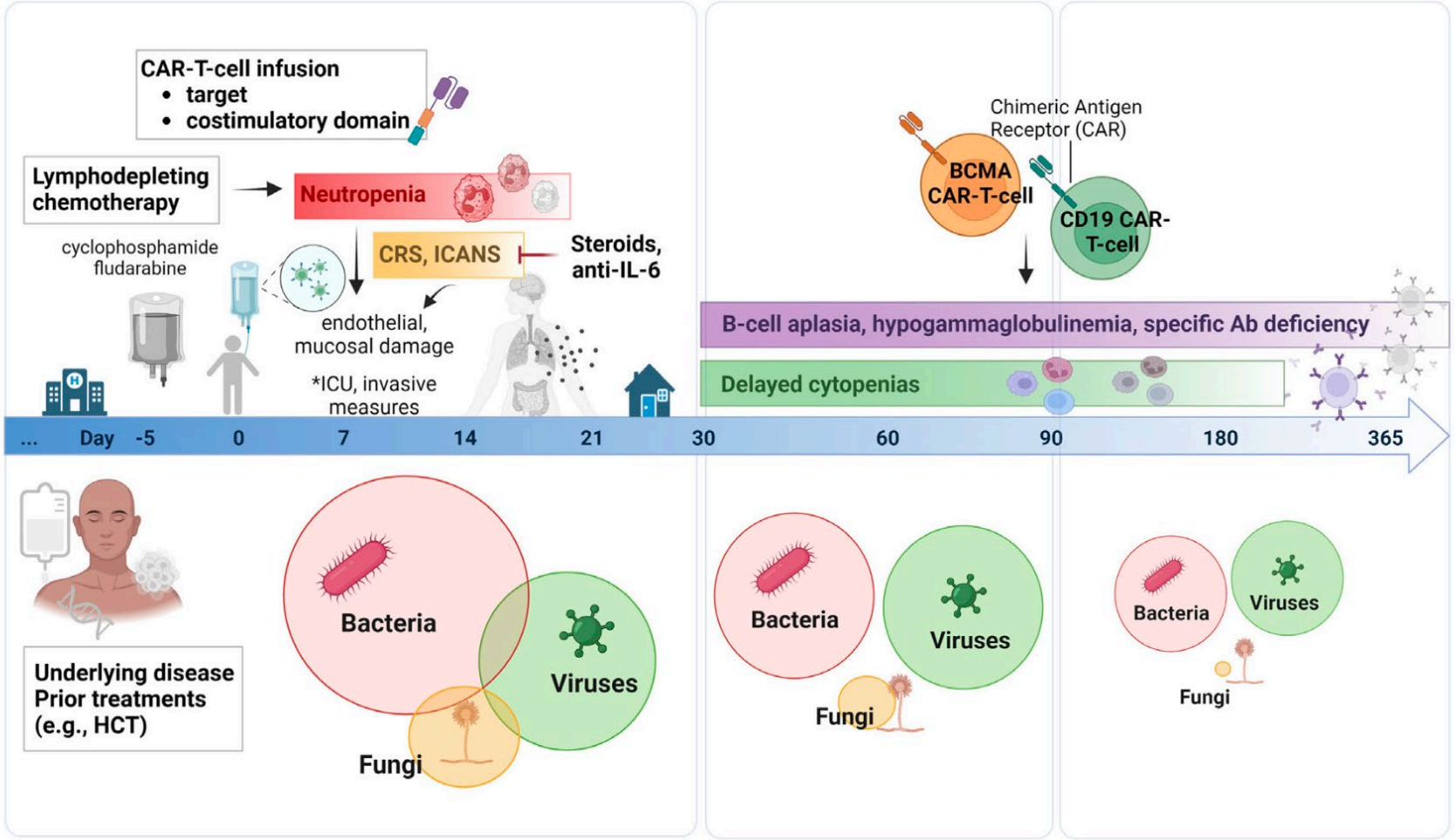
CRP 130 mg/l, PCT 0,7 ng/l



Resp. angestrengt, 4l O2/min, etwas tachykard, RR noch stabil.

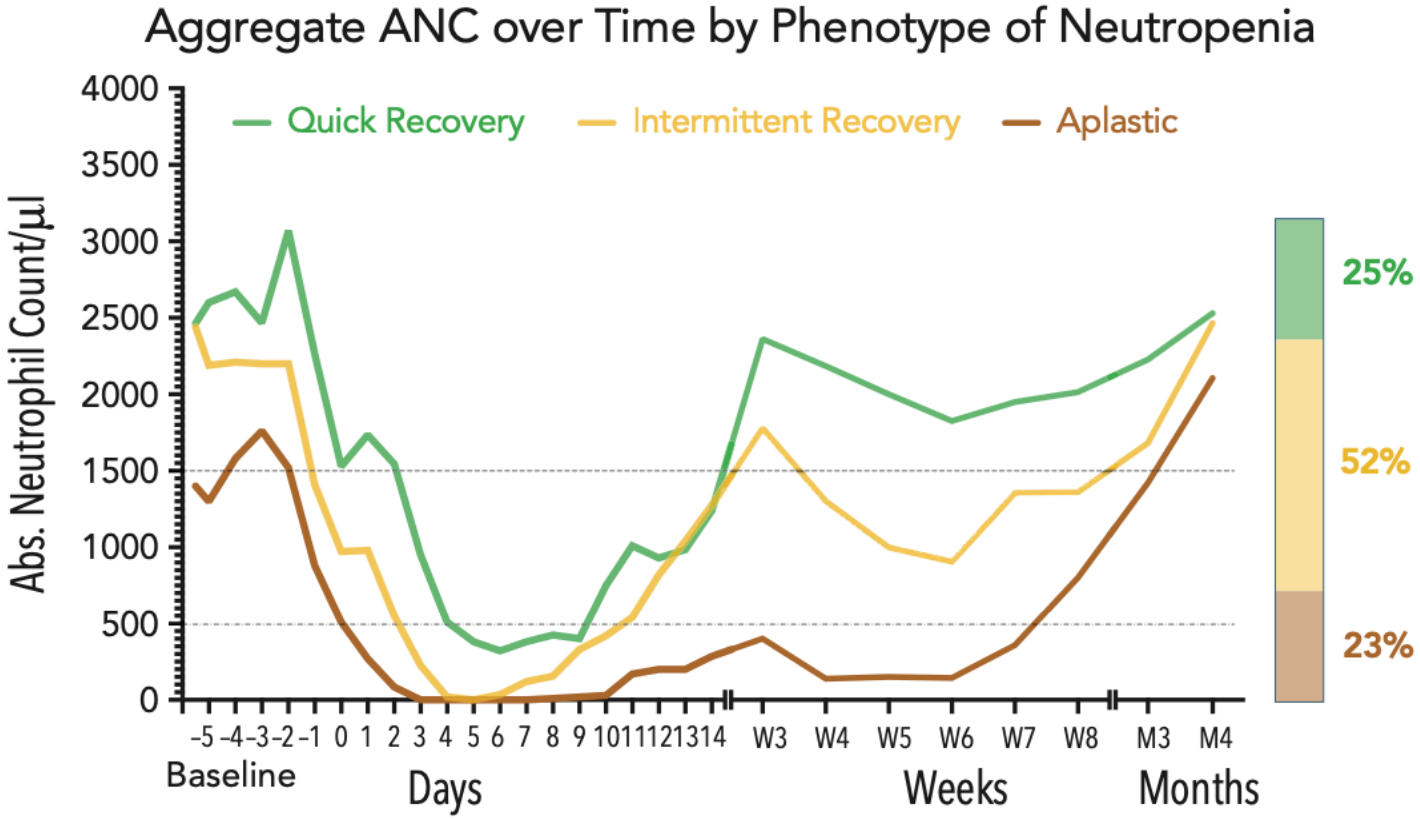
Dettmer, Claußen, Bildgebung bei respiratorischen Infektionen, Pneumologie 2021

(Späte) Infektionen nach CAR-T-Therapie



Kampouri et al., Transplant Infectious Dis, 2023

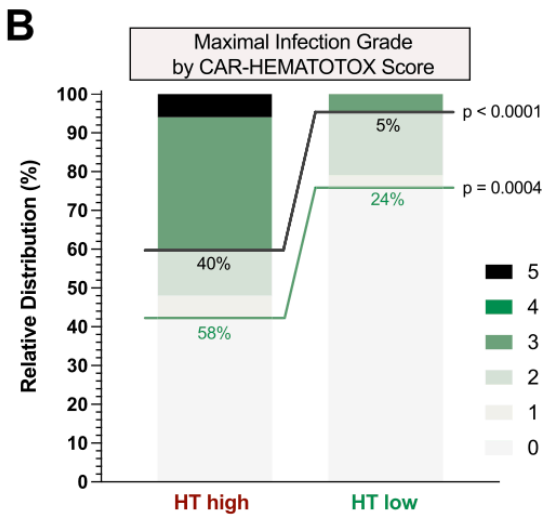
(Späte) Infektionen nach CAR-T-Therapie

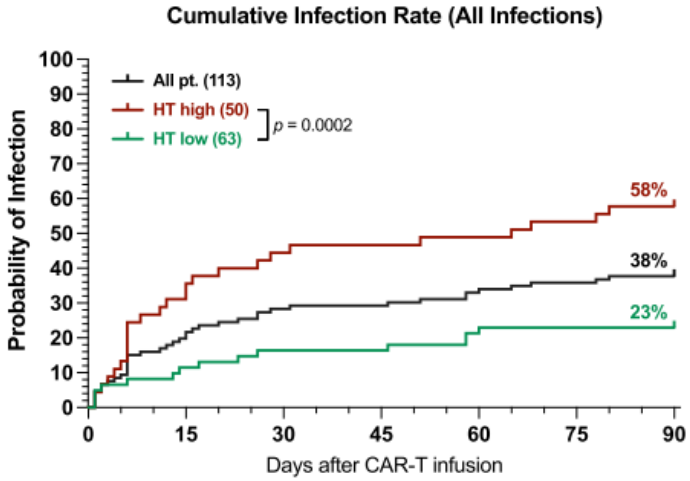


Rejeski et al., Blood 2021, Kampouri et al., Transplant Infectious Dis, 2023

CAR-HEMATOTOX-Score: Risikoeinschätzung vor Therapiebeginn

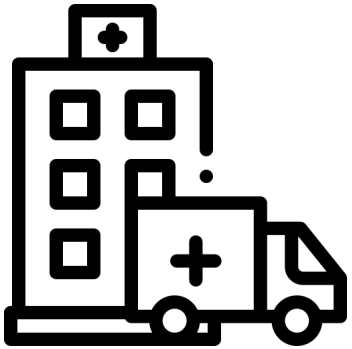
Baseline Features	0 Point	1 Point	2 Points
Platelet Count	> 175,000/µl	75,000 – 175,000/µl	< 75,000/µl
Absolute Neutrophil Count (ANC)	> 1200/µl	< 1200/µl	-
Hemoglobin	> 9.0 g/dl	< 9.0 g/dl	-
C-reactive protein (CRP)	< 3.0 mg/dl	> 3.0 mg/dl	-
Ferritin	< 650 ng/ml	650 – 2000 ng/ml	> 2000 ng/ml
Low: 0-1	High: ≥ 2		





Rejeski et al, Blood 2021, Rejeski et al., Journal of Hematology and Oncology 2023

Fazit zu Patient Herr L.



stationär aufnehmen auf Überwachungsstation

infektiologisch breit abklären, respiratorisches Panel - Isolation

Bronchoskopie mit BAL zur Erregerdiagnostik (wenn möglich/verfügbar)

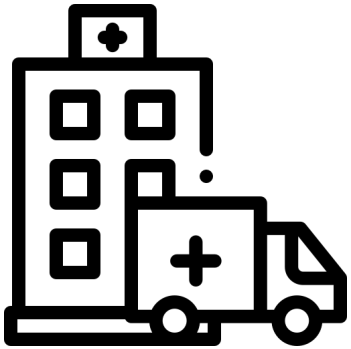
Immunglobulin-Levels prüfen und ggf. substituieren

engmaschig überwachen, Blutbild auch im Verlauf engmaschig kontrollieren

Fazit zu Infektionen/Fieber in der Spätphase nach CART

Erhöhte Wachsamkeit bei häufiger biphasischer Neutropenie. Bakterielle/virale Infektionen gleich häufig, Pilzinfektionen eher selten. Immunglobuline wenn nötig substituieren. Bei protrahierter Neutropenie, Sekundärprophylaxen und ggf. GCSF erwägen.

Fall 2B: keine Zeit für CAR-T!



Der zweite Patient, Herr L., 67 Jahre, wohnt 140 km vom universitären Zentrum entfernt und hat sich wegen der aufwändigen Nachsorge gegen eine CAR-T-Zell-Therapie entschieden. Nach step-up Dosing im mittelgroßen Krankenhaus der nächstgelegenen Stadt mit CRS Grad 2 ist er nach 5 Wochen unter Teclistamab in einer tiefen Remission.

Er kommt in Woche 8 mit deutlicher AZ-Verschlechterung, Fieber von 38,8°C und respiratorischen Symptomen.

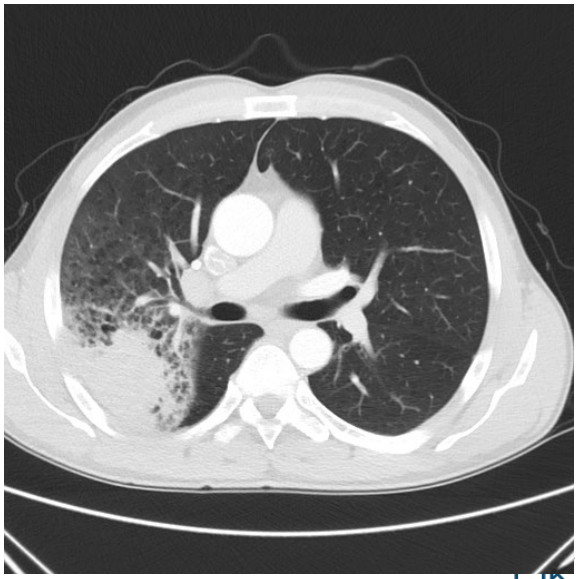
	heute	vor 2 Tagen	vor 7 Tagen
Leukozyten	4.5	n/a	n/a
ANC	2.2	n/a	n/a

06.04.2023 13:31 Blutkulturflasche, Blutkultur anaerob, Venenpunktion Endbefund 62501203

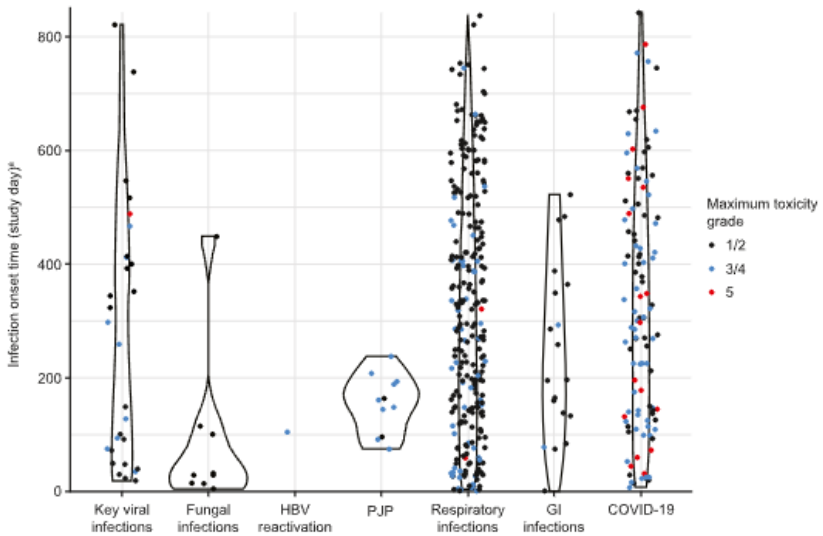
1) Haemophilus influenzae [ICD B96.3!]	S	S	S	S	R	S	S	I	S	R	S

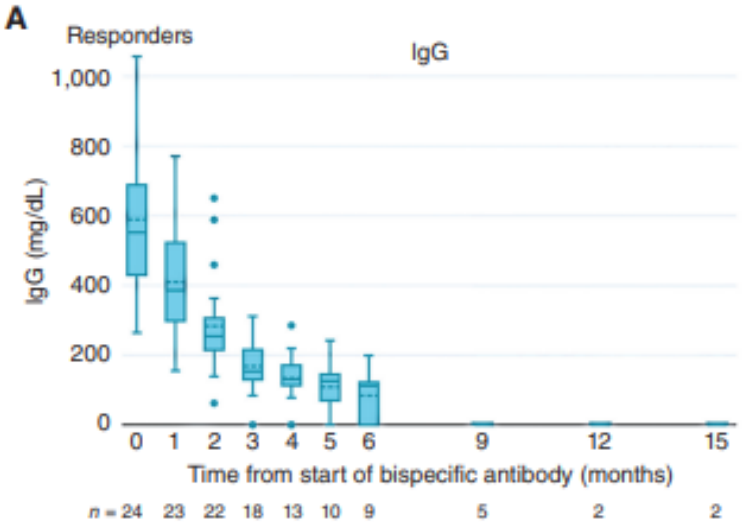
Zu 1) Meldung nach §7 IfSG ist erfolgt. Beachten X0D
Sie bitte ggf. Meldepflicht nach §6 IfSG.
***Grampräparat**: keine Bakterien*
***Befundkommentar**: Untersuchungsbefund des NRZ für Meningokokken und Haemophilus influenzae (Universität Würzburg): Identifizierung: Haemophilus influenzae Serotyp (Agglutination): a-f: negativ Molekulare Charakterisierung: fucK: positiv bexA: negativ Interpretation: Die Ergebnisse sprechen für einen nicht-typisierbaren Haemophilus influenzae (NTHi). Meldekategorie: Haemophilus influenzae, unbekapselt Untersuchung zur Antibiotika-Resistenz: Empfindlichkeitstestung (Etest) Antibiotikum MHK (µg/ml) nach EUCAST Ampicillin 0.25 sensibel Cefotaxim 0.016 sensibel Interpretation: Die phänotypische Resistenztestung spricht für ein Ampicillin-sensibles Isolat.*

Kodierungshinweise und Detailinformationen im Einzelbefund



BCMA-Bispezifische Antikörper: hohes Risiko für Infektionen





Drugs	Target	Patients in Trial	ORR, %	≥ VGPRR, %	Incidence of Infections, % (grade ≥ 3, %)	Deaths From Infection, No. (%)	Neutropenia, % (grade ≥ 3, %)	Hypogammaglobulinemia, %
ABBV-383[3]	BCMA	124	57	43	41 (≥ 20)	8 (6.5)	37 (34)	14[a]
Teclistamab[2]	BCMA	165	63	59	76 (45)	≥ 19 (11)	71 (64)	75
Teclistamab + daratumumab[8]	BCMA; CD38	33	78	43	52 (24)	1 (3)	36 (36)	NR
Elranatamab[9]	BCMA	123	61	55	67 (35)	6 (5)	48 (48)	75
Linvoseltamab, REGN5458[10]	BCMA	191	64	45	54 (29)	10 (6)	25 (23)	NR
Pavurutamab (AMG 701)[11]	BCMA	85	26[b]	17	17[c]	2 (2)	25 (NR)	NR
Alnuctamab (CC-93269)[12]	BCMA	30	43	30	57 (30)	1 (3)	47 (43)	NR
Talquetamab[13]	GPRC5D	108	68	53	39 (7)	1 (1)	48 (43)	77
Talquetamab + daratumumab[14]	GPRC5D; CD38	46	77	65	50 (13)	—	NR	NR
Cevostamab[15]	FcRH5	160	45[d]	NR	43 (19)	—	38 (36)	NR

Nooka, A. K., Rodriguez, C., Mateos, M. V., Manier, S., Chastain, K., Banerjee, A., ... & van de Donk, N. W. (2024). Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study. *Cancer*, *130*(6), 886-900.

Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, et al. IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discov*. 2023;4(6):440-451.

Cliff, E. R. S., Reynolds, G., Popat, R., Teh, B. W., Kesselheim, A. S., & Mohyuddin, G. R. (2023). Acknowledging infection risk in bispecific antibody trials in the treatment of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, *41*(10), 1949-1951.

BCMA-gerichtete Therapien im Vergleich

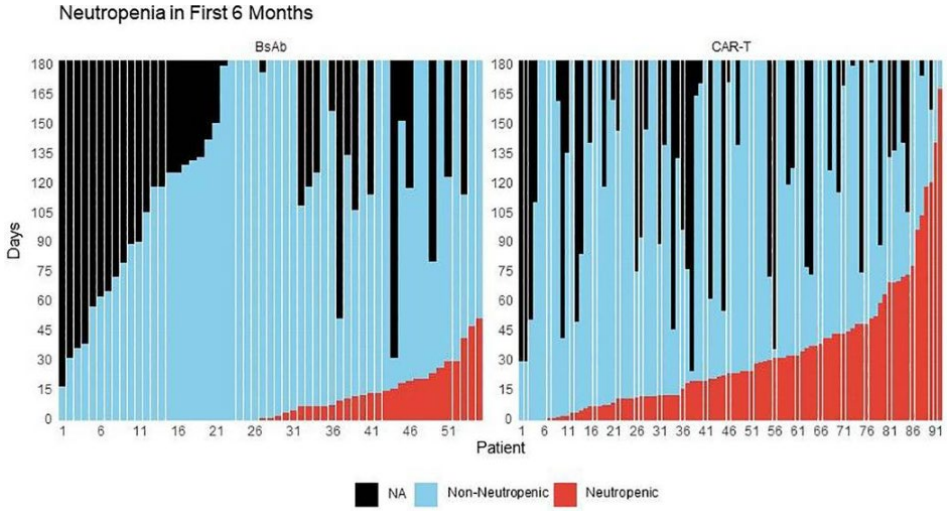
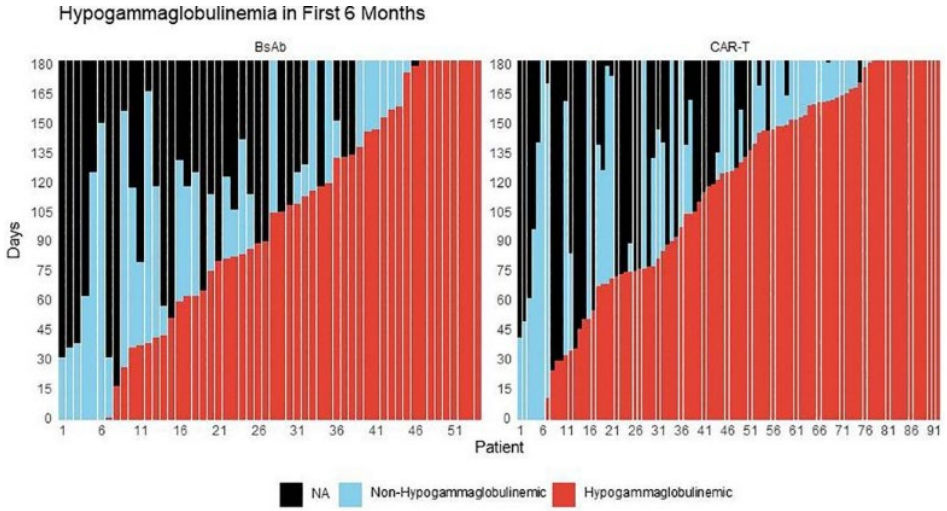
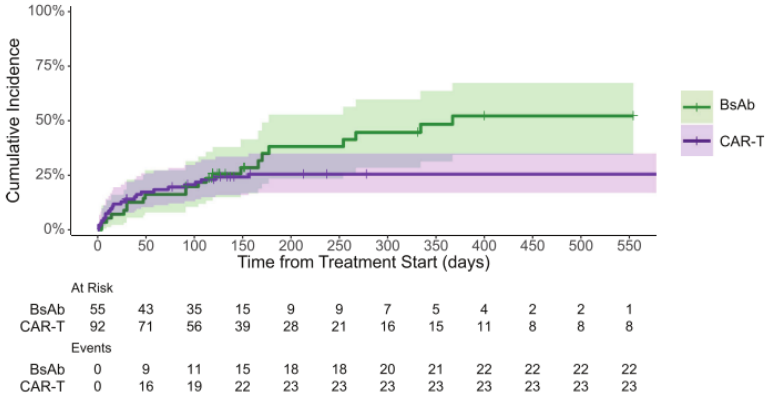


Table 3. Primary study endpoint of severe (grade ≥3) infections.

	BsAb, $N = 55$	CAR-T, $N = 92$	ADC, $N = 109$
Infection grade			
– grade ≥3 infections	22 (40)	24 (26)	9 (8)
– grade 4 infections	2 (4)	0	1 (1)
– grade 5 infections	4 (7)	0	0
Recurrent severe infections	11 (20)	6 (7)	2 (2)
n (%)			

BsAb bispecific antibodies, *CAR-T* chimeric antigen receptor T-cell therapy, *ADC* antibody drug conjugate.





Estimated cumulative incidence of grade ≥3 infections over time.

Nath, K., Shekarkhand, T., Nemirovsky, D., Derkach, A., Costa, B. A., Nishimura, N., ... & Lesokhin, A. M. (2024). Comparison of infectious complications with BCMA-directed therapies in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, *14*(1), 88.

Fazit Fall 2B

BCMA-gerichtete Antikörper führen zu einer tiefen Hypogammaglobulinämie (100% bei Respondern) mit einhergehendem Risiko für Infekte mit bekapselten bakteriellen Erregern und Viren (SARS-CoV2, CMV!).

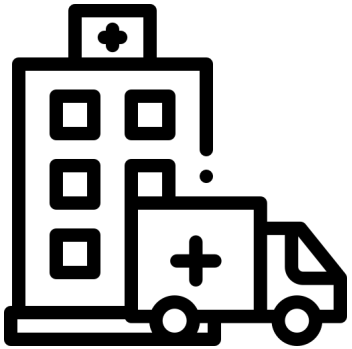
Hypogammaglobulinämie bei 53-75% aller Pat. post-BCMA-CART 12 Monate nach Therapie, in 41% ausgeprägt mit <3 g/l

➔ im Vergleich zu CD19-CARs, schwerere Hypogammaglobulinämie und mögliche Depletion spezifischer Antikörperlevel

Protrahierte Hypogammaglobulinämie und assoziiertes Infektionsrisiko erfordern ein spezialisiertes Nachsorgemanagement

Das Infektrisiko bei Respondern nimmt mit zunehmender Therapiedauer inkrementell zu.

Der dritte Patient. Herr T., 48 Jahre, erhält seit einigen Tagen Dabrafenib/Trametinib bei malignem Melanom. Er fühlt sich schlapp, müde und hat Fieber von 39°C.



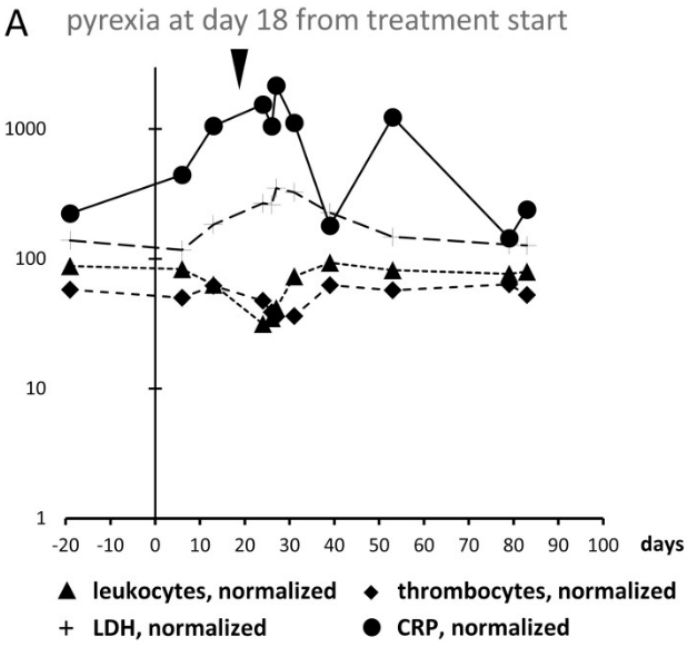
	heute	vor 2 Tagen	vor 7 Tagen
Leukozyten	2.9	3.2	7.5
ANC	1.7	2.0	3.4

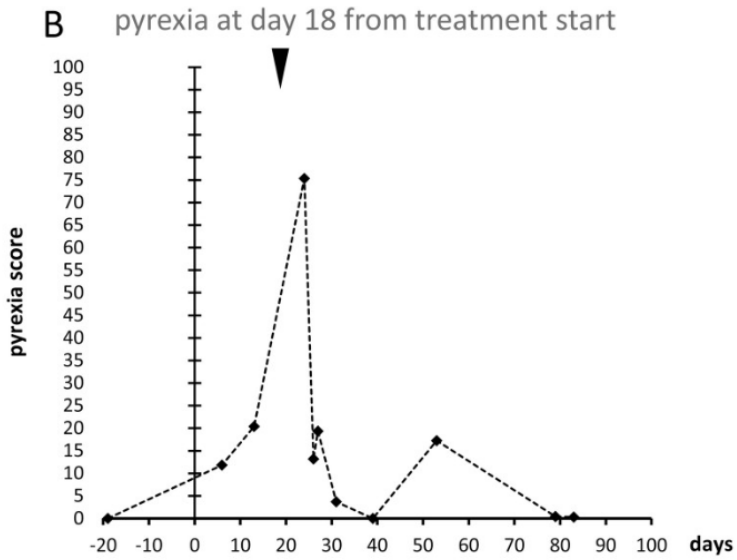
Thrombozyten 90/nl

CRP 70 mg/l

LDH 450 U/l

Pyrexie unter BRAF/MEK-Inhibition



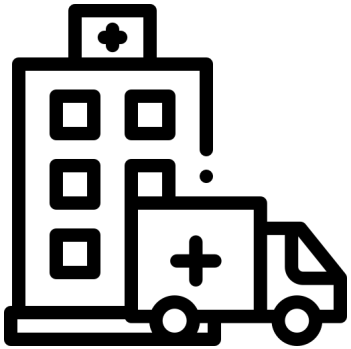


Auftreten von Fieber ist nicht mit Erkrankungsstadium oder Outcome assoziiert

Häufigste Nebenwirkung, Management mittels Dosisanpassung bzw. intermittierendes Pausieren der Therapie

Schaefer et al., PLOS One 2022, Thawer et al., Current Oncology 2021

Fazit Patient Herr T.



Dabrafenib/Trametinib pausieren

antipyretische Medikation

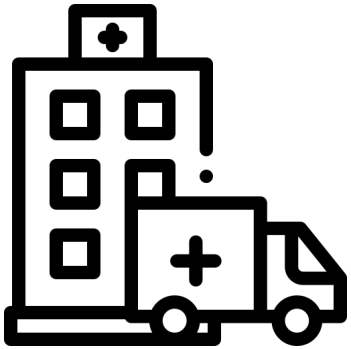
bei unkompliziertem Fieber ist ein Sistieren der Symptome 24 h nach Absetzen der Medikation zu erwarten

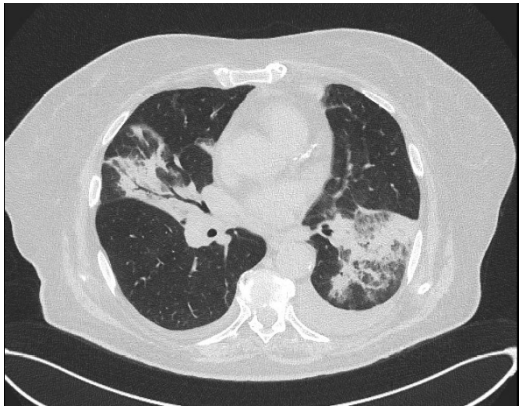
Fazit zu Fieber unter BRAF/MEK-Inhibition

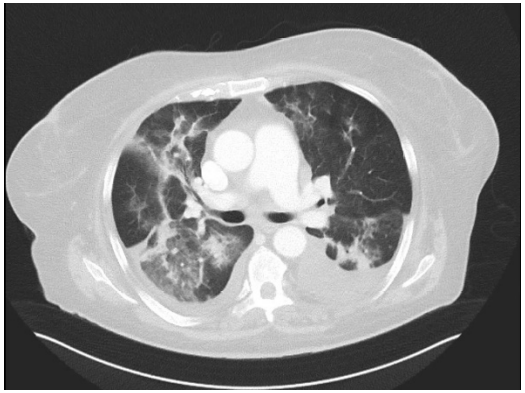
eindrückliches klinisches Bild, nach Absetzen rasch regredient. Sepsis-ähnliches Labor (Leuko-/Thrombopenie und CRP-Anstieg) möglich.Bei Warnzeichen (Dehydratation/ANV/neurologische Symptome) begleitendes infektiologisches Workup um begleitende Infektion auszuschließen.

Schaefer et al., PLOS One 2022, Thawer et al., Current Oncology 2021

Der spannende Fall zum Schluss: Frau M., CLL, seit 5 Monaten Obinutuzumab + Venetoclax, SARS-CoV2 positiv seit 1 Monat. Jetzt respiratorische Verschlechterung,
O2-pflichtig 2l/min., undulierendes Fieber.







6l O2/min.

Piperacillin/Tazobactam

↓

Meropenem

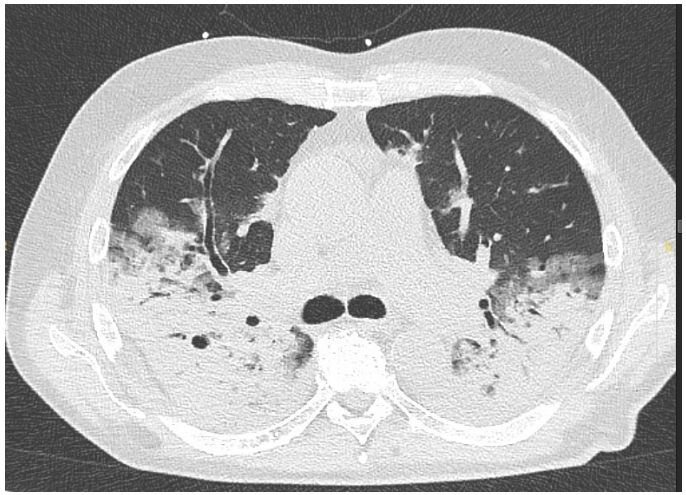
↓

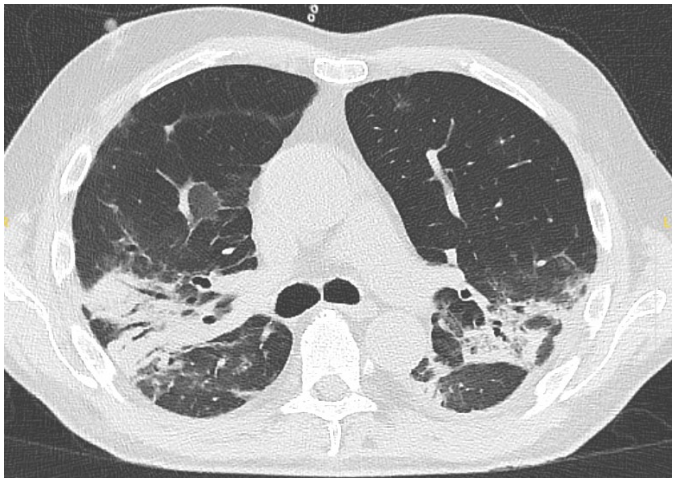
+ Moxifloxacin

↓

Paxlovid + Dexa 6mg/d

Der spannende Fall zum Schluss: Herr S., CLL, Z.n. Obi-Ven, MRD negativ. Einweisung mit ambulant erworbener Pneumonie, respiratorische Verschlechterung, O2-Bedarf nach 5 Tagen Antibiose rasch zunehmend bis zum beatmungspflichtigen ARDS.





ARDS mit Beatmung

Piperacillin/Tazobactam

Meropenem

Decortin 1 mg/kg

Reduktionsschema

Cryptogen organisierende Pneumonie

Krankheitsbild mit grippe-ähnlichen Symptomen, respiratorischer Verschlechterung und Fieber

- organisierende Pneumonie unklarer Genese
- sekundäre organisierende Pneumonie nach pulmonaler Infektion (v.a. atypische Erreger/Viren/Parasiten) und Medikamente (Zytostatika, Biologicals (u.a. Rituximab, PD-L1-Inhibitoren) und Autoimmunerkrankungen

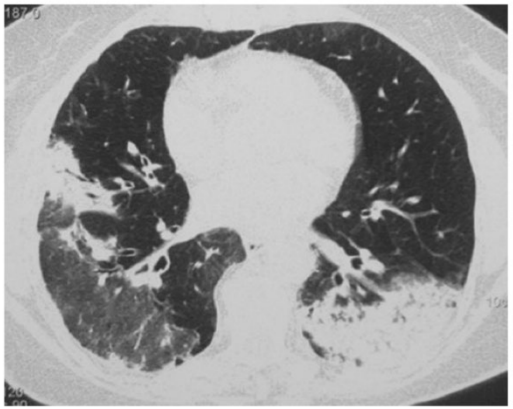


FIGURE 4
High resolution computed tomography scan of a patient with COP. Massive bilateral opacities with presence of air bronchogram and accompanying ground glass opacities on the right lung.

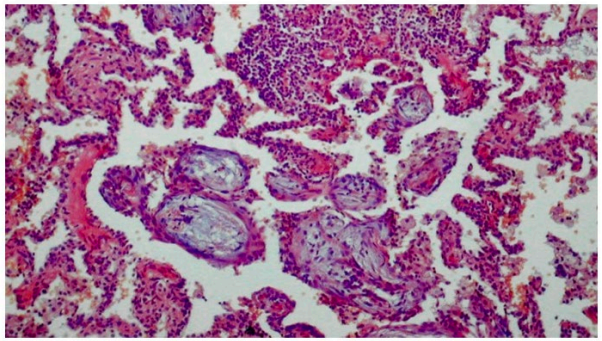


FIGURE 7
Histological image of organizing pneumonia (H-E). Alveoli filled with loose tissue forming polypoid formations extending into the respiratory tracts with a small diffuse inflammatory infiltrate in the interalveolar spaces.

Radzikowska et al., Frontiers in Medicine 2023

Fazit Fieber unter neuen Therapien in der Notaufnahme

same same but different…

Neutropenie bleibt ein wichtiger Risikofaktor, aber:

- Patientenseitige und die Therapie betreffende Faktoren spielen eine zunehmende Rolle
- Mit der Zahl der therapeutischen Ansätze wächst die Differenzialdiagnose der (nichtinfektiösen) Fieberursachen

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!