

# Infection in Patients Receiving Immunomodulatory Agents

Methee Chayakulkeeree  
Kamonwan Jutivorakul  
Porpon Rojanapan



การบรรยายในห้วงวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย  
กรุงเทพฯ 22-23 ตุลาคม 2564 ณ โรงแรมรอยัลริมนคร (The Ritz-Carlton Bangkok)

## Disclosure

- I have no actual or potential conflict of interest in relation to this presentation.



การบรรยายในห้วงวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย  
กรุงเทพฯ 22-23 ตุลาคม 2564 ณ โรงแรมรอยัลริมนคร (The Ritz-Carlton Bangkok)



## Immunomodulators

- Immunomodulator: A chemical agent that modifies the immune response or function of the immune system (as by stimulation or inhibition)
- Association between infections and conventional immunomodulators or immunosuppressive agents such as steroids and chemotherapeutics is well known



การบรรยายในห้วงวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย  
กรุงเทพฯ 22-23 ตุลาคม 2564 ณ โรงแรมรอยัลริมนคร (The Ritz-Carlton Bangkok)



## Biologic Immunomodulators

- Vast expansion in diversity and number of available immunomodulatory agents in the last 2 decades
  - Rheumatologic diseases
  - Hematologic malignancies
  - Neurologic diseases
  - Dermatologic diseases
  - Gastrointestinal diseases
  - Solid organ transplantation
- Characteristics of biologic agents
  - More targeted in their effect
  - Impact potential infectious complications



การบรรยายในห้วงวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย  
กรุงเทพฯ 22-23 ตุลาคม 2564 ณ โรงแรมรอยัลริมนคร (The Ritz-Carlton Bangkok)



# Mechanism of Action Does Matter

- Mechanism of a biologic agent – “KEY” to predict host susceptibility to infection
  - Eculizumab (C5 complement inhibitor)
    - Susceptible to meningococemia
    - Similar to congenital terminal complement deficiency
- Indication for biologic agents
  - Rituximab (anti CD-20) in lymphoma targets tumor cells
  - Rituximab in rheumatoid arthritis targets B cells
- Dose and duration
  - Effects of Rituximab: 6 months
  - Effects of Eculizumab: weeks



การประสิทธิผลของยาต้านมะเร็ง: กรณีที่ 41 - ผลของการใช้ยาต้านมะเร็ง



# Infection in Biologic Agent Therapy – It's Complicated

- **Based on case series and case reports**
  - Interpret based on overall immunosuppressive state

Example;

- Autoimmune diseases
  - Presumed immune dysregulation
  - Previous treatment or concurrent use of immunosuppressive
  - Joint prosthesis
- Hematologic malignancies
  - Abnormal immune cells function and number
  - Other immunosuppressive agents
  - Central venous catheter



การประสิทธิผลของยาต้านมะเร็ง: กรณีที่ 41 - ผลของการใช้ยาต้านมะเร็ง



# Immunomodulating Agents

- **Monoclonal Antibodies**
  - TNF- $\alpha$  inhibitors
    - Infliximab
    - Adalimumab
    - Certolizumab pegol
    - Golimumab
  - Anti CD-20 Antibodies
    - Rituximab
    - Ofatumumab
    - Obinutuzumab
  - Anti CD-52 Antibody
    - Alemtuzumab
  - Anti IL Anitbodies
    - Ustekinumab (IL12 and IL23)
    - Tocilizumab (IL6)
  - Complement Inhibitor
    - Eculizumab
- **Immune Activating Agents**
  - Ipilimumab (CTLA-4 inhibitor)
  - Pembrolizumab (PD-1 inhibitors)
- **Biologic Agents**
  - TNF- $\alpha$  inhibitor
    - Eternacept
  - IL-1 inhibitor
    - Anakinra
  - CTLA-4 fusion protein
    - Abatacept
    - Belatacept
  - JAK inhibitors
    - Ruxolitinib (JAK 1/2)
    - Tofacitinib (JAK 3)
  - Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI)
    - Imatinib, Dasatinib, Nilotinib
    - Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib
  - Proteosome inhibitors
    - Bortezomib
    - Carfilzomib



การประสิทธิผลของยาต้านมะเร็ง: กรณีที่ 41 - ผลของการใช้ยาต้านมะเร็ง



# Immunomodulating Agents

- **Monoclonal Antibodies**
  - **TNF- $\alpha$  inhibitors**
    - Infliximab
    - Adalimumab
    - Certolizumab pegol
    - Golimumab
  - **Anti CD-20 Antibodies**
    - Rituximab
    - Ofatumumab
    - Obinutuzumab
  - **Anti CD-52 Antibody**
    - Alemtuzumab
  - **Anti IL Anitbodies**
    - Ustekinumab (IL12 and IL23)
    - Tocilizumab (IL6)
  - **Complement Inhibitor**
    - Eculizumab
- **Immune Activating Agents**
  - Ipilimumab (CTLA-4 inhibitor)
  - Pembrolizumab (PD-1 inhibitors)
- **Biologic Agents**
  - **TNF- $\alpha$  inhibitor**
    - Eternacept
  - IL-1 inhibitor
    - Anakinra
  - CTLA-4 fusion protein
    - Abatacept
    - Belatacept
  - JAK inhibitors
    - Ruxolitinib (JAK 1/2)
    - Tofacitinib (JAK 3)
  - **Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI)**
    - Imatinib, Dasatinib, Nilotinib
    - Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib
  - **Proteosome inhibitors**
    - Bortezomib
    - Carfilzomib



การประสิทธิผลของยาต้านมะเร็ง: กรณีที่ 41 - ผลของการใช้ยาต้านมะเร็ง



# Anti CD-20 Antibodies

- Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab
- Monoclonal antibodies to CD-20, a B lymphocyte marker
- Practical impact
  - Profoundly impaired vaccine response to new and recall antigens
  - Rituximab linked to hypogammaglobulinemia (esp. repeated doses over months or years)
  - Associate with hepatitis B virus reactivation (black box warning on all agents!)

Van der Kolk LE, et al. Blood 2002;100:2257-9, Ljungman P, et al. Br J Haematol 2005; 103: 96-8, Casulo C., et al. Clin Lymphom Myeloma Leuk 2013;13:106-11, Makatsori M., et al. QJM 2014;107: 821-8

# Case Scenario

- A 59-year-old male
- Diagnosed diffused large B cell lymphoma (19 June 2014) presented with tonsil enlargement and cervical lymphadenopathy
- Lymph node biopsy showed positive CD-20
- Received R-CHOP 6 cycles (21 Aug 2014 - 16 Dec 2014)
- HBsAg-negative, antiHCV-negative
- June 2015 (10 months after CMT)
  - Fever with malaise and jaundice
  - TB 12.8 mg/dL, DB 9.4 mg/dL, AST 874 U/L, ALT 1491 U/L

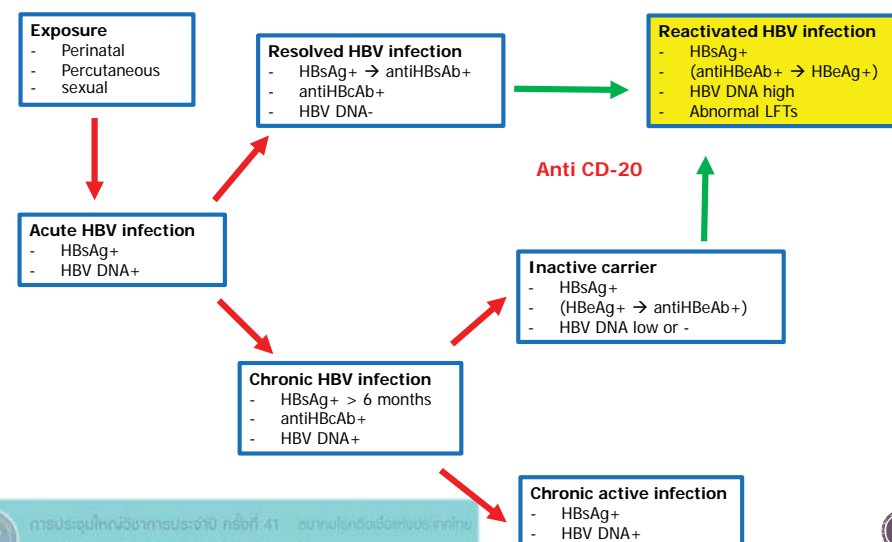
การประเมินผลทางคลินิกของยาต้านมะเร็งชนิด 41 - สมุนไพรและยาต้านมะเร็งชนิด 41

# Case Scenario

- At admission
  - TB 30.2 mg/dL, DB 25.5 mg/dL, AST 1462 U/L, ALT 1982 U/L
  - HBsAg positive, antiHBsAb negative
  - AntiHBcAb positive, antiHBcAb IgM-negative
  - antiHAV IgG positive, antiHAV IgM negative
  - antiHCV negative
  - HBV viral load 26,374 IU/mL
- Treatment
  - Entecavir (0.5) 1 tab OD
  - Supportive treatment: ursolin, NAC
  - Candidate for orthotropic liver transplantation

การประเมินผลทางคลินิกของยาต้านมะเร็งชนิด 41 - สมุนไพรและยาต้านมะเร็งชนิด 41

# HBV Reactivation



การประเมินผลทางคลินิกของยาต้านมะเร็งชนิด 41 - สมุนไพรและยาต้านมะเร็งชนิด 41

## Anti CD-20 and HBV Reactivation: HBsAg+

- Rise in HBV DNA +/- abnormal liver test
  - Can progress to fulminant hepatic failure and death
- Higher risk in inactive carrier > patients with resolved HBV
  - In non-Hodgkin's lymphoma with HBsAg+ carriers
    - RCHOP: 80% reactivation
    - CHOP: 55% reactivation
  - EARLY reactivation in HBV carriers without antiviral prophylaxis (can occur within days)



การประเมินผลทางคลินิกของยาต้านไวรัส HBV ในผู้ป่วยมะเร็ง  
Pei S., et al. Ann Hematol 2010; 89:255-62



## Anti CD-20 and HBV Reactivation: anti-HBcAb+

- Loss of anti-HBsAb and reappearance of HBsAg
- Detectable HBV DNA
- Pattern
  - HBV DNA detectable weeks to months before reverse seroconversion or clinical hepatitis
  - Potential window for intervention – DNA monitoring
  - Some patients with detectable DNA → spontaneously clear



Kusumoto S., et al. CID 2015; 61:719-29, Huang Y-H., et al. JCO 013; 31: 2765-72,  
Hsiao L-T., et al. Medicine 2015; 94:e1321, Yeo W., et al. JCO 2009; 27:605-11,  
Niitsu N., et al. JCO 2010;28:5097-100



## Anti CD-20 and HBV Reactivation: anti-HBcAb+

- Lymphoma
  - 24% reactivation with RCHOP
  - 8-12% if using detectable DNA as a criteria for reactivation
  - 0% reactivation with CHOP
- Reactivation occurs later than inactive carrier
  - 2-6 cycles of R-containing regimens and up to 12 months later
- Risk factors
  - HBsAb < 10 IU/L
  - HBV DNA detected at baseline
  - More than 6 cycles of Rituximab



Kusumoto S., et al. CID 2015; 61:719-29, Huang Y-H., et al. JCO 013; 31: 2765-72,  
Hsiao L-T., et al. Medicine 2015; 94:e1321, Yeo W., et al. JCO 2009; 27:605-11,  
Niitsu N., et al. JCO 2010;28:5097-100



## Prevention of HBV Reactivation

- ALL received anti CD-20; **SCREEN** for HBV
  - Also TNF-α inhibitors, abatacept, high dose steroid, etc...
- If HBsAg+ → antiviral prophylaxis
  - Most data on "lamivudine"
  - Other drug are emerging; TDF
- Management for anti-HBcAb+ : varies
  - Guidelines recommend antiviral prophylaxis
  - Recent studies showed excellent outcomes with careful monthly monitoring of HBV DNA for up to 1 year after receiving anti CD-20 therapy



Kusumoto S., et al. CID 2015; 61:719-29, Hwang JP., et al. JCO 2015; 33:2212-20  
Niitsu N., et al. JCO 2010;28:5097-100, Reddy KR., et al. Gastroenterol 2015; 148:215-9



## Anti-CD20 and Herpes Zoster

- A study in RA: 29,129 biologic agent treatment episodes
- Received HZ vaccine 0.4% in 2007 to 4.1% in 2011
- 423 HZ episodes
  - Certolizumab 2.45 per 100 PYs (anti-TNF)
  - Rituximab 2.27 per 100 PYs
  - Golimumab 1.61 per 100 PYs (anti-TNF)



การบรรยายพิเศษวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 - สมาคมโรคข้อและรูมาติสซั่มไทย  
Yun H. et al. Arthritis Care & Research 2015



## PML and Biologics

- Increased incidence of PML in rheumatologic patients
- Association: efalizumab, adalimumab, natalizumab, fludarabine, rituximab, mycophenolate, steroids, MTX
- Rates per 100,000 discharge:
  - SLE 4, RA 0.4, others CTD 2 (average 1 in 100,000)
- 0.2% with natalizumab for multiple sclerosis or Crohn's
- 1 in 500 with efalizumab for psoriasis
- 57 reported cases after rituximab



การบรรยายพิเศษวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 - สมาคมโรคข้อและรูมาติสซั่มไทย  
Molly and Calabrese, Arthritis Rheumatism 2009;60:3761-5



## Anti CD-52 Antibody

- Alemtuzumab
- Monoclonal antibodies to CD-52, a marker on B, T and NK lymphocytes
- Use in lymphoproliferative disorders and solid organ transplant
- Practical impact
  - Depletion of all lymphocyte cell lines (esp. CD4<sup>+</sup>-T lymphocytes)
  - Vulnerable to broad range of infections
  - When use in hematologic diseases → CMV reactivation
  - Solid organ transplantation → fungal diseases



การบรรยายพิเศษวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 - สมาคมโรคข้อและรูมาติสซั่มไทย  
สมาคมโรคข้อและรูมาติสซั่มไทย (The Society for Rheumatology)



## Alemtuzumab in lymphoproliferative disorders

- Chronic lymphocytic leukemia
  - 43% infection
  - Most common – CMV reactivation/CMV diseases
  - Others – Adenovirus, PML, VZV, fungal infection, toxoplasmosis
- Hematopoietic Stem cell Transplant
  - CMV reactivation 66.7% (37% in non-alemtuzumab)
  - Opportunistic infections 44.4% (29.6% in non-alemtuzumab)



การบรรยายพิเศษวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 - สมาคมโรคข้อและรูมาติสซั่มไทย  
Stanley IM., et al. CID 2006:43



# Alemtuzumab in Transplant Recipients

Infection rate in kidney transplant recipients

- Alemtuzumab – 33%
- Basiliximab (anti-CD25) – 40%
- Antithymocyte globulin – 36%

Fungal infection (most common – candidiasis)

- Alemtuzumab – 10%
- Basiliximab – 9%

Disseminated fungal infection

- Alemtuzumab – 68%\*
- Basiliximab – 30%

Pancreas transplant – 6.6% (cryptococcosis, histoplasmosis, aspergillosis and candidiasis)



การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 - สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Safdar N., et al. Diagn Micro Infect Dis 2010;66, Nath DS, et al. Transplant Proceedings 2005; 37



# Blood Stream Infections in Transplant Recipients Receiving Alemtuzumab

Bacteremia 69/449 episodes(15%)

Organism	Percent
<i>S. aureus</i>	18
CoNS	12
<i>E. faecium</i>	9.5
<i>E. faecalis</i>	7.5
<i>P. aeruginosa</i>	8.5
<i>K. pneumoniae</i>	10
<i>E. coli</i>	6
<i>E. cloacae</i>	3.5
<i>S. marcescen</i>	2
others	27



การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 - สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Silveira FP, et al. J Infection 2006; 53



# Thank You

## Q & A



การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 41 - สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย (The Thai Kidney Society)