

# Prophylaxie des Infections à CMV : Où en sommes nous ?

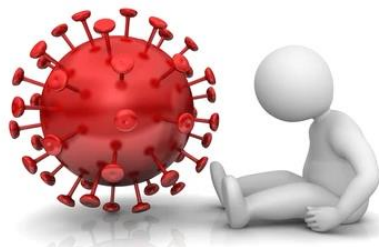
## Actualités dans la prise en charge des infections à CMV en greffe rénale

Dominique Bertrand (Néphrologie CHU Rouen)

8 novembre 2024



@dommibertrand

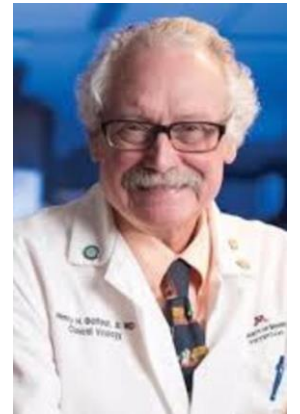


# Conflit d'intérêt

- MSD

*« Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée par MSD en France sont destinées à clarifier la prise en charge sur les pathologies, dans un domaine thérapeutique, ou un sujet donné en lien avec les besoins des professionnels de santé et des patients en conformité avec les recommandations thérapeutiques en vigueur. MSD rappelle que les informations partagées au cours de cette réunion n'ont pas de vocation promotionnelle. **Le Bon usage des classes thérapeutiques éventuellement citées et leur place dans la stratégie thérapeutique doivent toujours être respectés.** Les informations présentées sont fournies à titre d'accompagnement aux professionnels de santé ; elles reflètent l'opinion des orateurs et pas nécessairement celle de MSD en France ni de sa maison mère Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, et de ses filiales. »*

# Le Troll de la transplantation



Henry H. Balfour

Clinical Infectious Diseases  
MAJOR ARTICLE



Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum

Per Ljungman,<sup>1,2,9</sup> Roy F. Chemaly,<sup>3</sup> Faeed Khawaya,<sup>2</sup> Sophie Alain,<sup>4</sup> Robin Avery,<sup>5</sup> Cyrus Badshah,<sup>6</sup> Michael Boeckh,<sup>7,8</sup> Martha Fournier,<sup>9</sup> Aimee Hodowanec,<sup>10</sup> Takashi Komatsu,<sup>11</sup> Ajit P. Limaye,<sup>12</sup> Oriol Manuel,<sup>13</sup> Yoichiro Natori,<sup>14</sup> David Navarro,<sup>15,16</sup> Andreas Pkris,<sup>17</sup> Raymond R. Razoube,<sup>18,19</sup> Gabriel Westman,<sup>20</sup> Veronica Miller,<sup>21</sup> Paul D. Griffiths,<sup>22</sup> and Camille N. Kotton<sup>23</sup>; for the CMV Definitions Working Group of the Transplant Associated Virus Infections Forum

*Ljungman, CID, 2024*



## EFFETS INDIRECTS

Rejet aigu? Chronique?  
Infections opportunistes autres?  
Risque cardio vasculaire, diabète

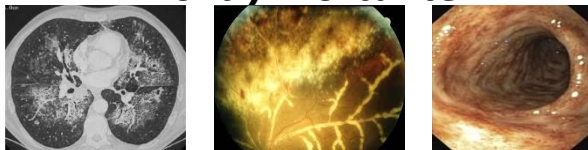
*Kotton, C. N., & Fishman, JASN, 2005*



## EFFETS DIRECTS

- 1/Infection à CMV
- 2/Maladie à CMV:  
atteinte organe  
syndrome viral à CMV

### Morbi/Mortalité



### Facteurs de Risque

1

#### Statut sérologique D/R

Haut risque: D+/R-  
Risque intermédiaire: R+  
Faible risque: D-/R-

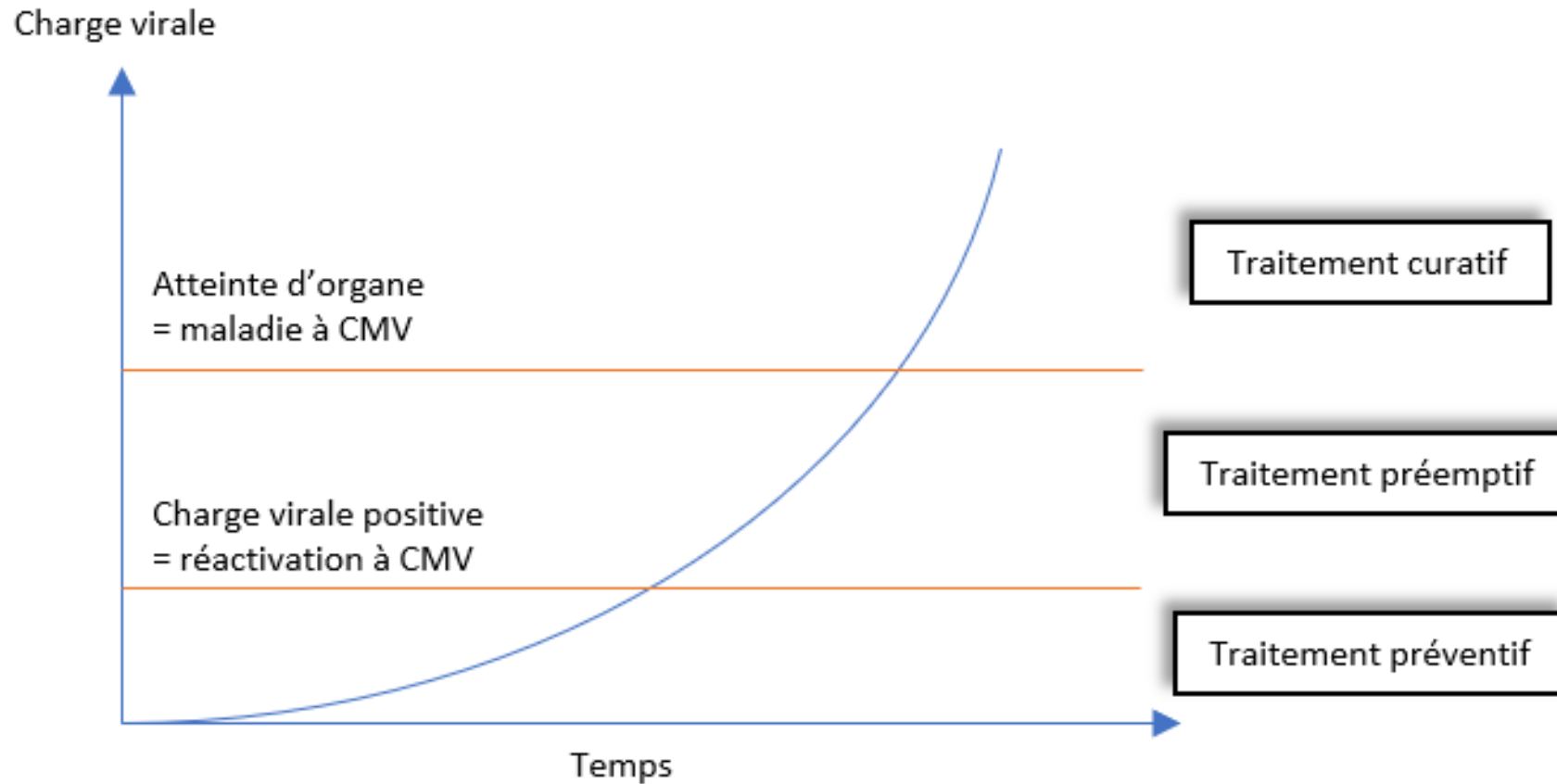
2

**Organe greffé:** poumons, intestin, pancreas >> rein > foie

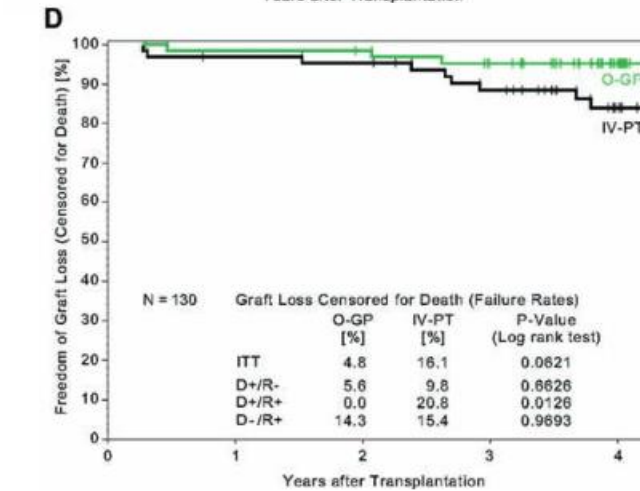
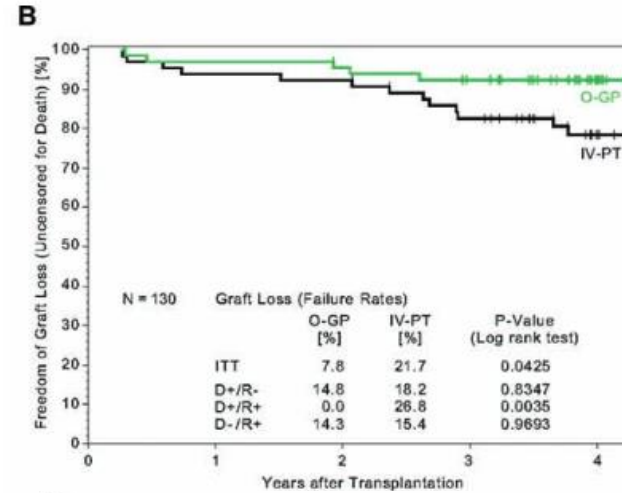
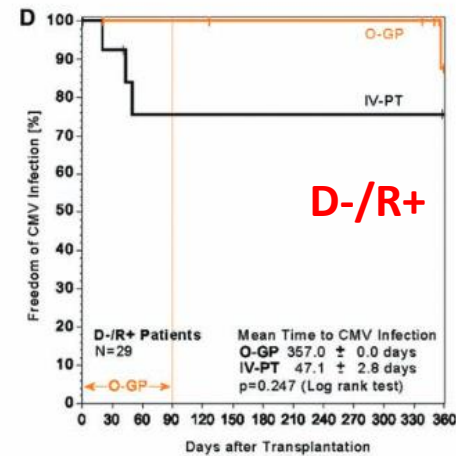
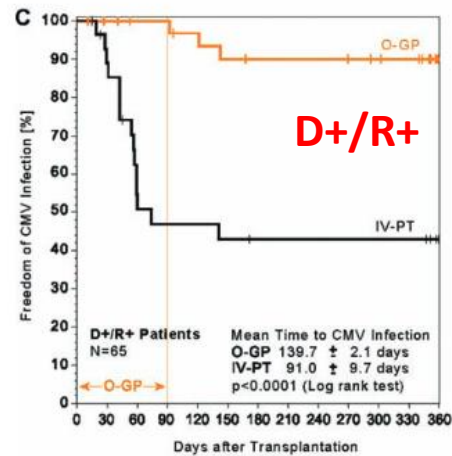
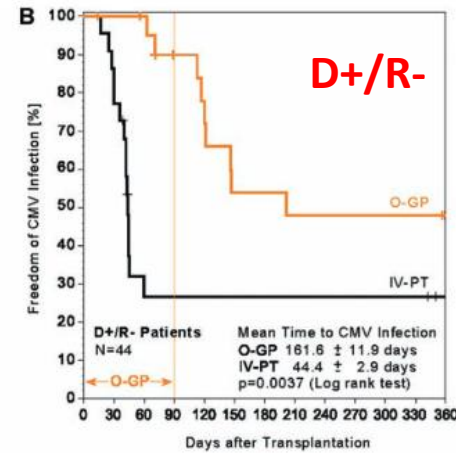
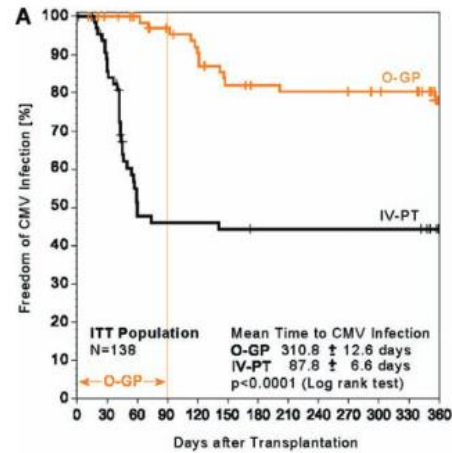
3

**Induction** et ttt IS de fond, Rejet  
Âge et fonction rénale précaire

# Préventif? Préemptif?



# Préventif? Préemptif?

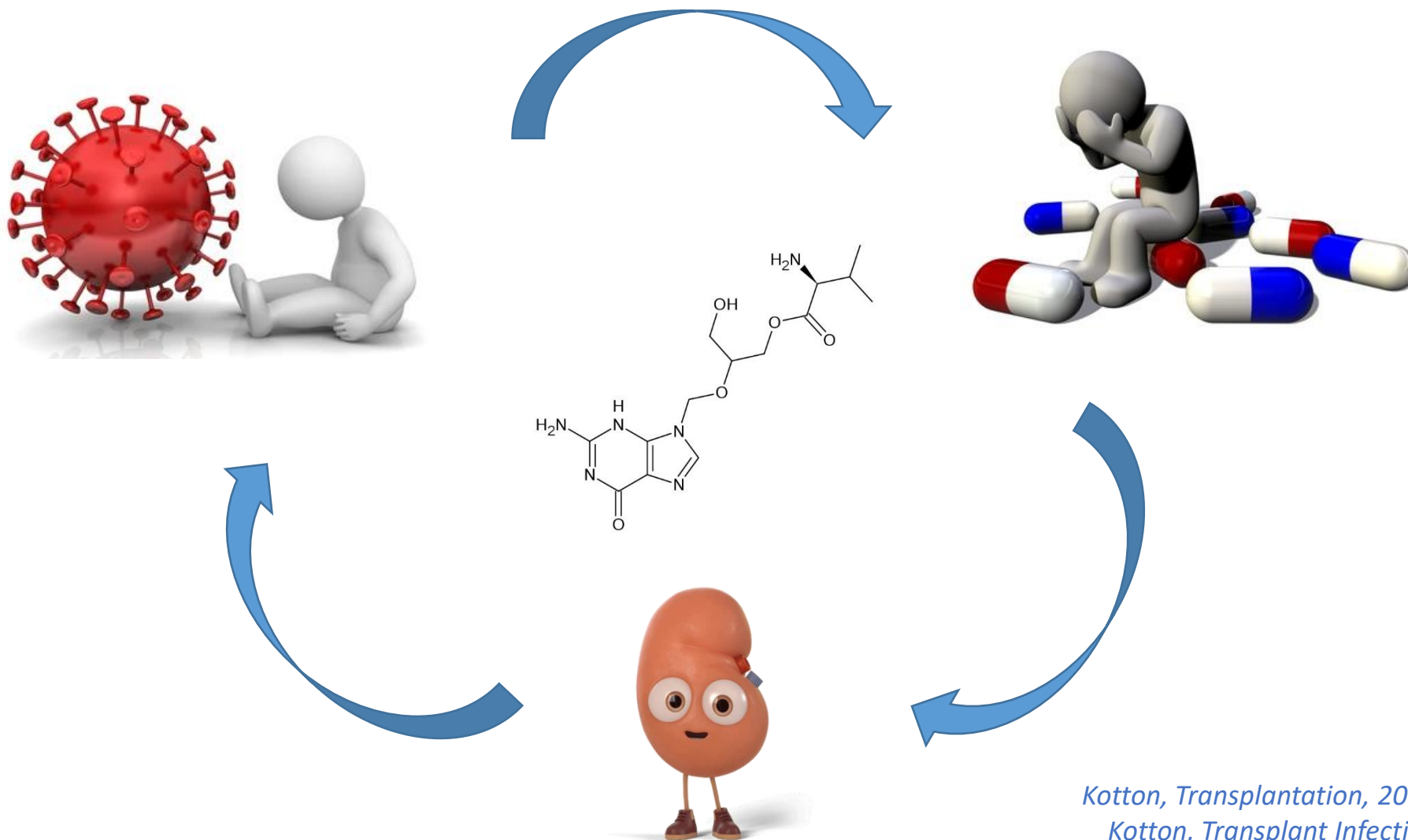


Peu d'études avec comparaison directe

Moins d'infection symptomatique avec prophylaxie universelle

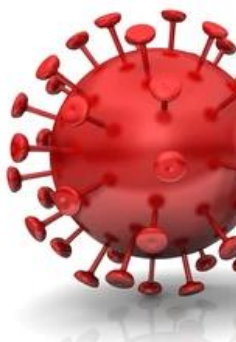
Meilleure survie du greffon?  
Meilleure survie globale???

# Valganciclovir: le Gold standard mais...

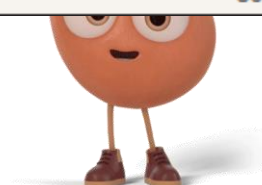


# Valganciclovir: le Gold standard mais...

## ADAPTATION A LA FONCTION RENALE (Cockroft...)



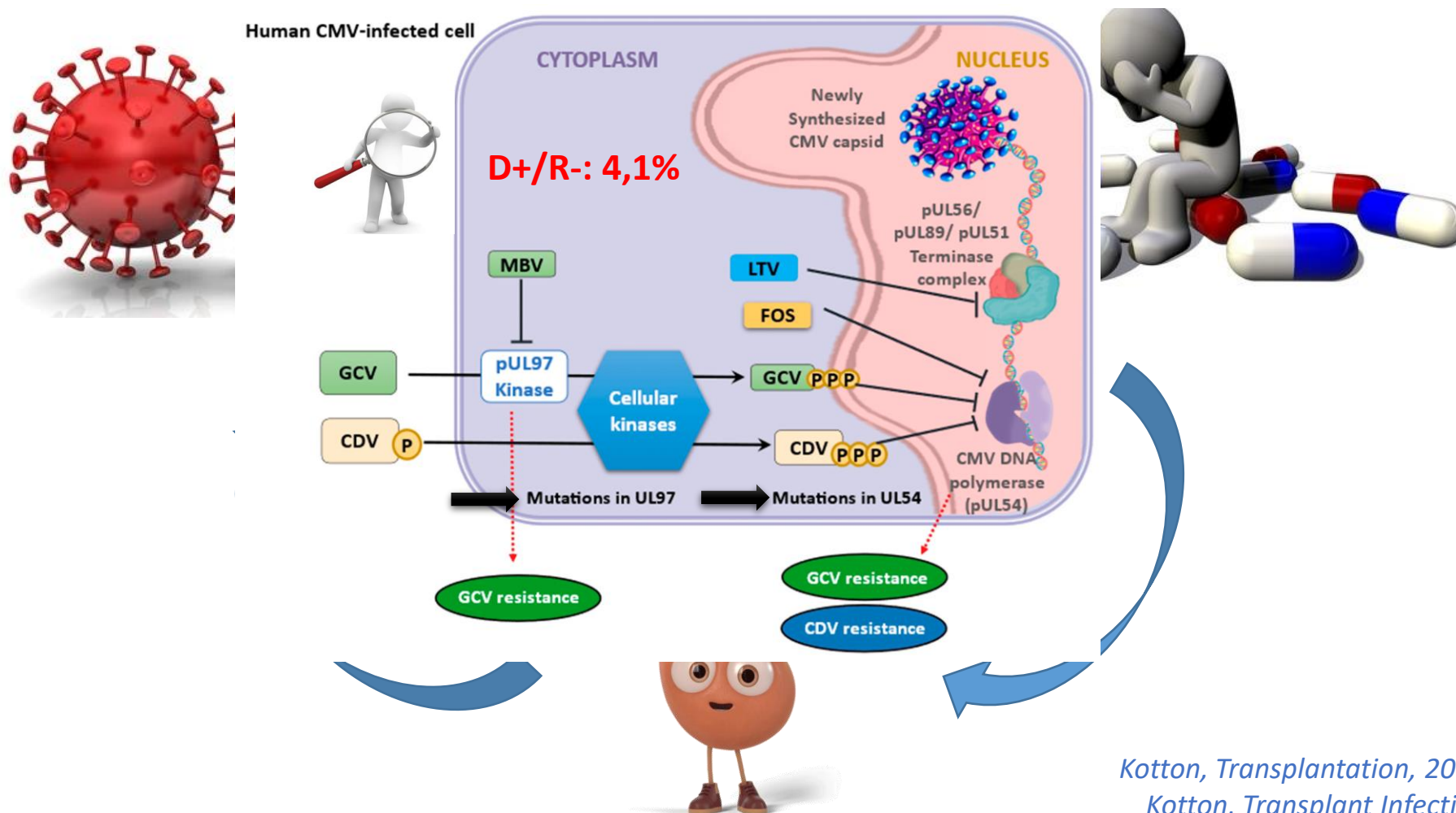
CrCl (ml/min)	Induction dose	Maintenance or prevention dose
<b>Intravenous ganciclovir<sup>†137</sup></b>		
≥70	5.0 mg/kg IV every 12 h	5.0 mg/kg IV every 24 h
50–69	2.5 mg/kg IV every 12 h	2.5 mg/kg IV every 24 h
25–49	2.5 mg/kg IV every 24 h	1.25 mg/kg IV every 24 h
10–24	1.25 mg/kg IV every 24 h	0.625 mg/kg IV every 24 h
<10	1.25 mg/kg IV three times a week after hemodialysis	0.625 mg/kg IV three times a week after hemodialysis
<b>Valganciclovir<sup>†135</sup></b>		
≥60	900 mg twice daily	900 mg once daily
40–59	450 mg twice daily	450 mg once daily
25–39	450 mg once daily	450 mg every 2 days
10–24	450 mg every 2 days	450 mg twice weekly
<10	Not recommended	Not recommended
<b>Oral ganciclovir<sup>§138</sup></b>		
≥70	Should not be used	1,000 mg three times a day with food, or 500 mg six times a day every 3 h with food, during waking hours
50–69	Should not be used	1,500 mg once a day, or 500 mg three times a day
25–49	Should not be used	1,000 mg once a day, or 500 mg twice a day
10–24	Should not be used	500 mg once a day
<10	Should not be used	500 mg three times a week, following hemodialysis





# Valganciclovir: le Gold standard mais...

## RISQUE DE RESISTANCE





# Valganciclovir: le Gold standard mais...

## EFFETS INDESIRABLES: LEUCONEUTROPENIE

### Incidence of valganciclovir-related leukopenia and neutropenia in solid organ transplant recipients at high risk of CMV disease

@TheTxIDJournal @belga\_sara

Belga, TID, 2024

- Single center retrospective cohort study of solid organ transplant (SOT) recipients (Jul 2005-March 2019)



- 430 SOT recipients (42% kidney, 31% liver, 10.2% pancreas +/-kidney, 9.3% lung, 5.1% heart)



- Competing risk analysis of significant neutropenia:



- 2 cohorts
  - 203 CMV D+/R- (exposed to valganciclovir [VGCV])
  - 227 CMV D-/R- (unexposed to VGCV)
- Primary outcome:
  - Rate of significant neutropenia (ANC < 1000/μL) during 1st year post-transplant



- In multivariable analyses, VGCV prophylaxis  $\leq 3$  months was the strongest risk factor for neutropenia
  - Risk  $\uparrow$  by  $\sim 40$ -fold



- Universal VGCV prophylaxis is limited by high rates of neutropenia in CMV D+/R- SOT



WILEY T

Méta-analyse récente: 30,5 % de leucopénie

Yadav, Front Immunol, 2022

Journal of  
Transplant Infectious Disease  
Tx-network

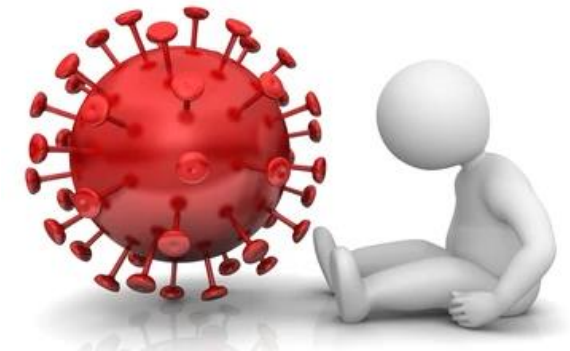
Kotton, Transplantation, 2018, TTS guidelines  
Kotton, Transplant Infectious Disease, 2023

# LETERMОВIR: The Game Changer?

JAMA | **Original Investigation**

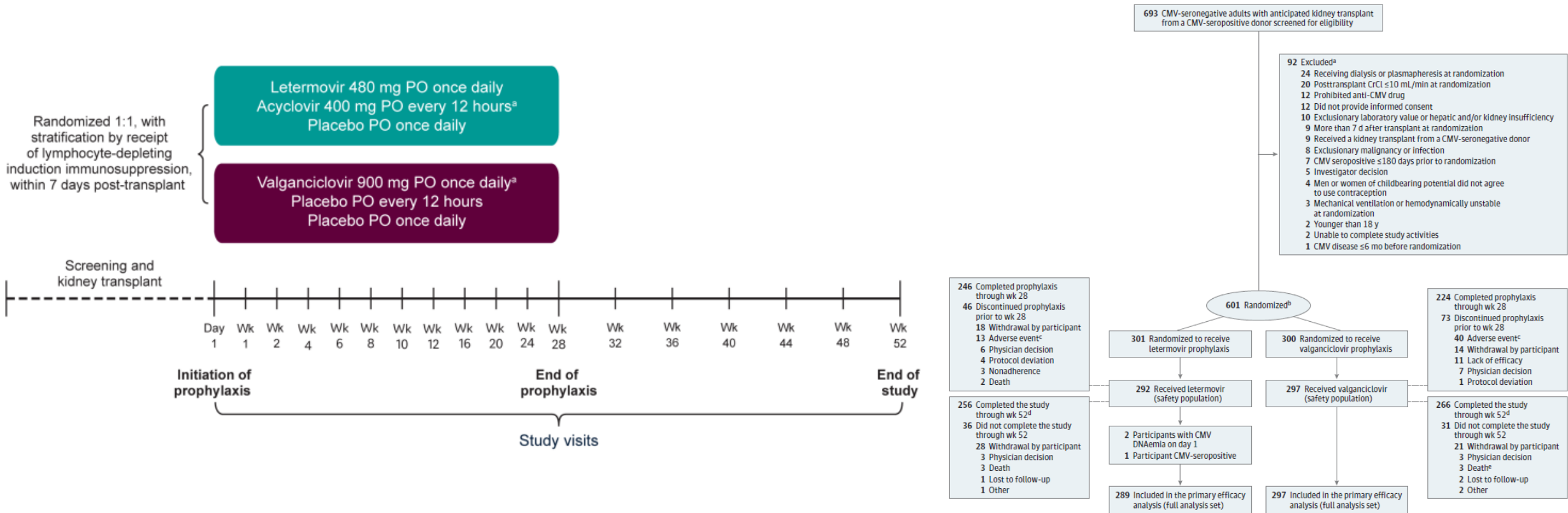
## Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients A Randomized Clinical Trial

Ajit P. Limaye, MD; Klemens Budde, MD; Atul Humar, MD, MSc; Flavio Vincenti, MD; Dirk R. J. Kuypers, MD, PhD;  
Robert P. Carroll, BM, BCh, DM; Nicole Stauffer, BS; Yoshihiko Murata, MD, PhD; Julie M. Strizki, PhD;  
Valerie L. Teal, MS; Christopher L. Gilbert, BS; Barbara A. Haber, MD



**D+/R-**

# LETERMОВIR: The Game Changer?



Use of lymphocyte-depleting induction immunosuppression<sup>c</sup>    134 (45.9)    138 (46.5)

> 95%: TAC/MMF/stéroïdes

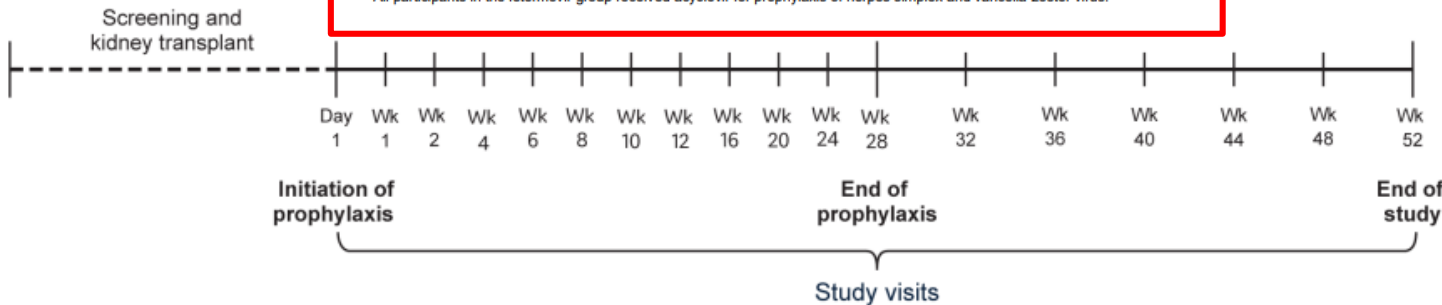
# LETERMОВIR: The Game Changer?

Randomized 1:1, with stratification by receipt of lymphocyte-depleting induction immunosuppression, within 7 days post-transplant

**eTable 1. Prophylaxis Adherence Through Week 28 in the Safety Population**

	No. (%)	
	Letermovir (n = 292)	Valganciclovir (n = 297)
<75%	1 (0.3)	34 (11.4)
≥75% to <90%	3 (1.0)	33 (11.1)
≥90% to <100%	107 (36.6)	133 (44.8)
100%	181 (62.0)	97 (32.7)

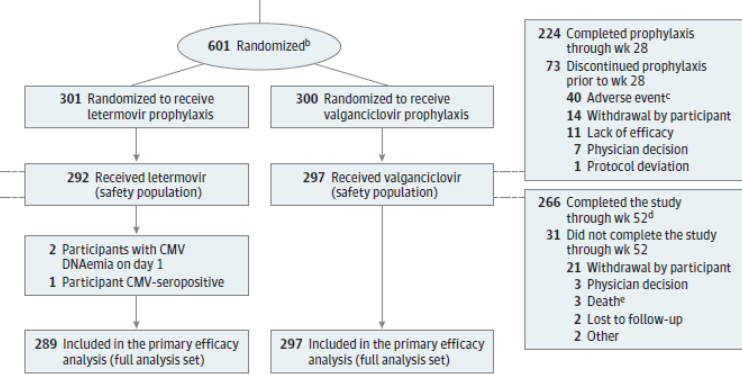
Percent adherence = (number of days the participant took prophylaxis / number of days participant should have taken prophylaxis) x 100.  
 \*On-prophylaxis\* day = day that participant took at least one dose of the study regimen.  
 For valganciclovir group, 0 dose days where reason = physician's decision to titrate did not count as non-adherence days.  
 All participants in the letermovir group received acyclovir for prophylaxis of herpes simplex and varicella-zoster virus.



693 CMV-seronegative adults with anticipated kidney transplant from a CMV-seropositive donor screened for eligibility

- 92 Excluded<sup>a</sup>
- 24 Receiving dialysis or plasmapheresis at randomization
  - 20 Posttransplant CrCl ≤10 mL/min at randomization
  - 12 Prohibited anti-CMV drug
  - 12 Did not provide informed consent
  - 10 Exclusionary laboratory value or hepatic and/or kidney insufficiency
  - 9 More than 7 d after transplant at randomization
  - 9 Received a kidney transplant from a CMV-seronegative donor
  - 8 Exclusionary malignancy or infection
  - 7 CMV seropositive ≤180 days prior to randomization
  - 5 Investigator decision
  - 4 Men or women of childbearing potential did not agree to use contraception
  - 3 Mechanical ventilation or hemodynamically unstable at randomization
  - 2 Younger than 18 y
  - 2 Unable to complete study activities
  - 1 CMV disease ≤6 mo before randomization

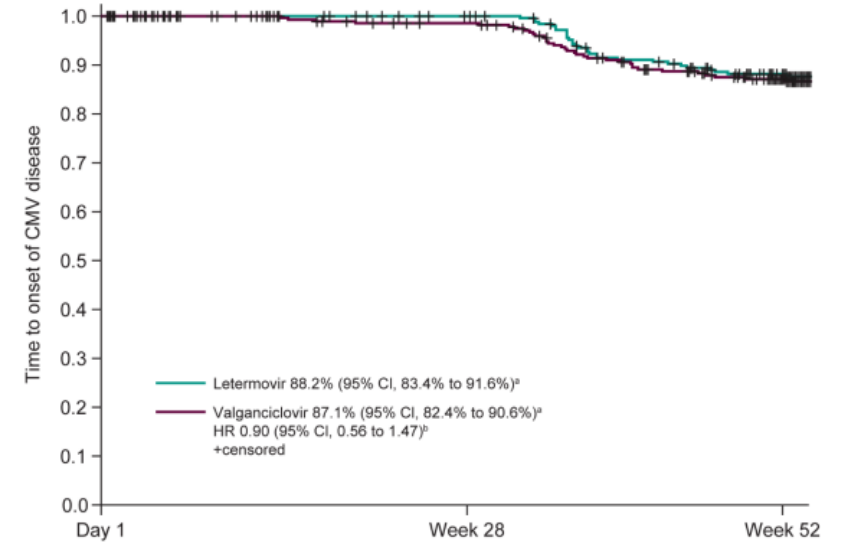
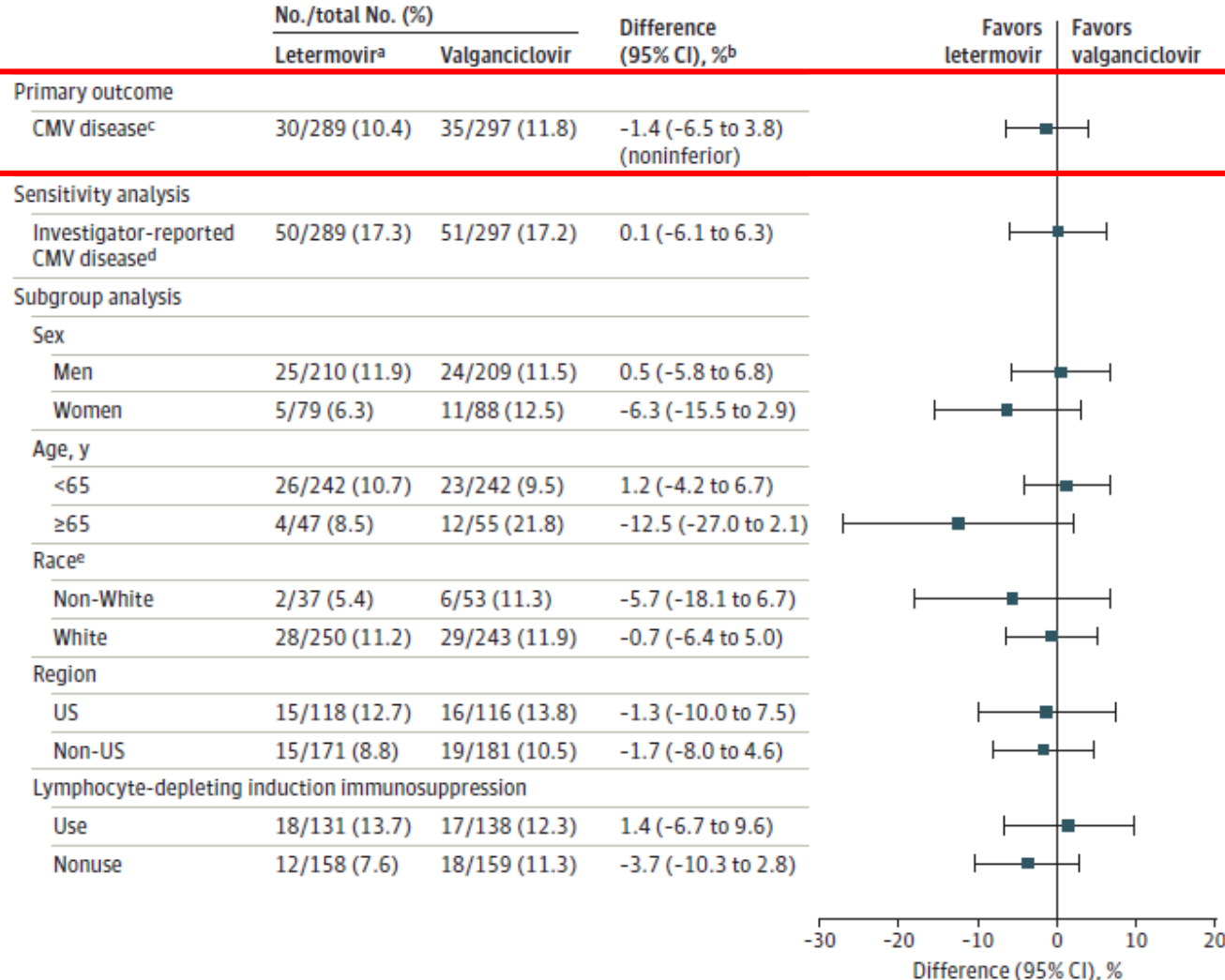
- 246 Completed prophylaxis through wk 28
- 46 Discontinued prophylaxis prior to wk 28
- 18 Withdrawal by participant
- 13 Adverse event<sup>c</sup>
- 6 Physician decision
- 4 Protocol deviation
- 3 Nonadherence
- 2 Death
- 256 Completed the study through wk 52<sup>d</sup>
- 36 Did not complete the study through wk 52
- 28 Withdrawal by participant
- 3 Physician decision
- 3 Death
- 1 Lost to follow-up
- 1 Other



Use of lymphocyte-depleting induction immunosuppression <sup>c</sup>	134 (45.9)	138 (46.5)
--	------------	------------

> 95%: TAC/MMF/stéroïdes

# LETERMОВIR: The Game Changer?



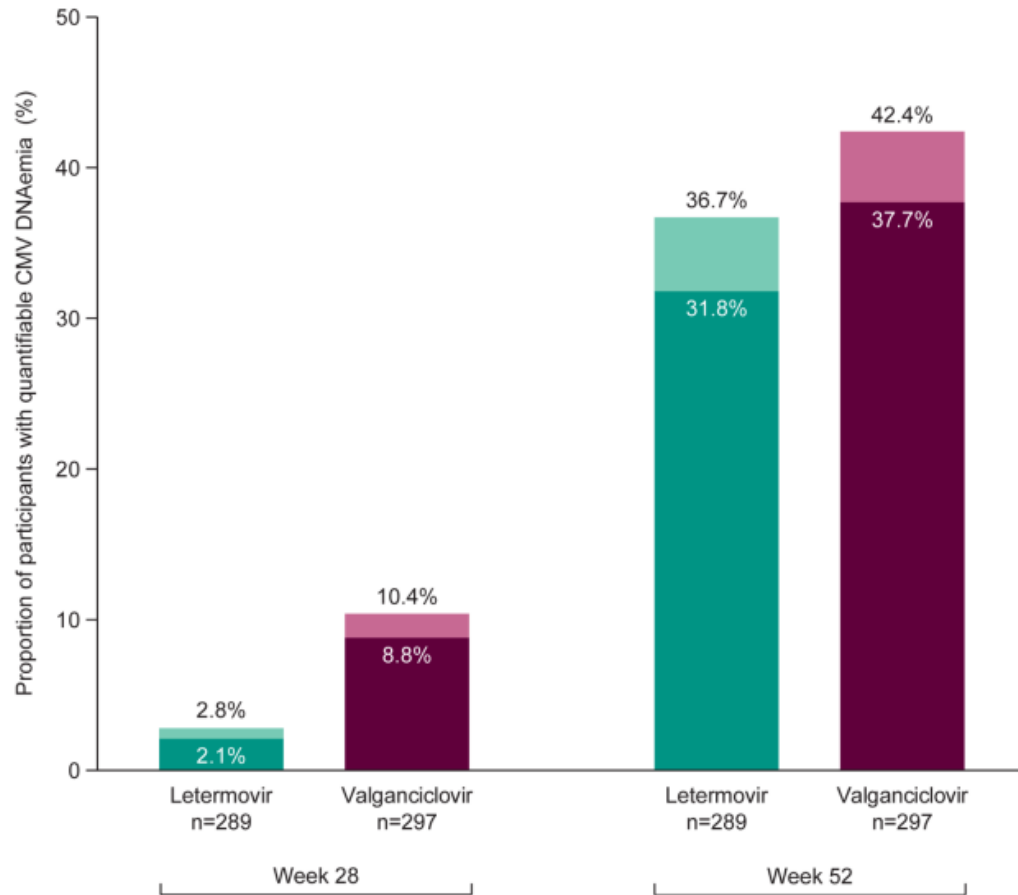
### No. of participants at risk

	Day 1	Week 28	Week 52
Letemovir	289	252	196
Valganciclovir	297	268	191

### No. of events

	Day 1	Week 28	Week 52
Letemovir	0	29	1
Valganciclovir	4	30	1

# LETERMОВIR: The Game Changer?



**eTable 4. CMV Resistance-Associated Substitutions in Participants at the Time of Evaluation for Suspected CMV Disease or CMV DNAemia**

	No. (%)	
	Letemovir (n = 52)	Valganciclovir (n = 66)
Letemovir resistance-associated substitution	0 (0)	0 (0)
pUL51	0 (0)	0 (0)
pUL56	0 (0)	0 (0)
pUL89	0 (0)	0 (0)
Valganciclovir resistance-associated substitution	2 (3.8)	8 (12.1)
pUL97	2 (3.8)	7 (10.6)
pUL54	0 (0)	2 (3.0)

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus.

Amino acid variants detected at a frequency of  $\geq 5\%$ .

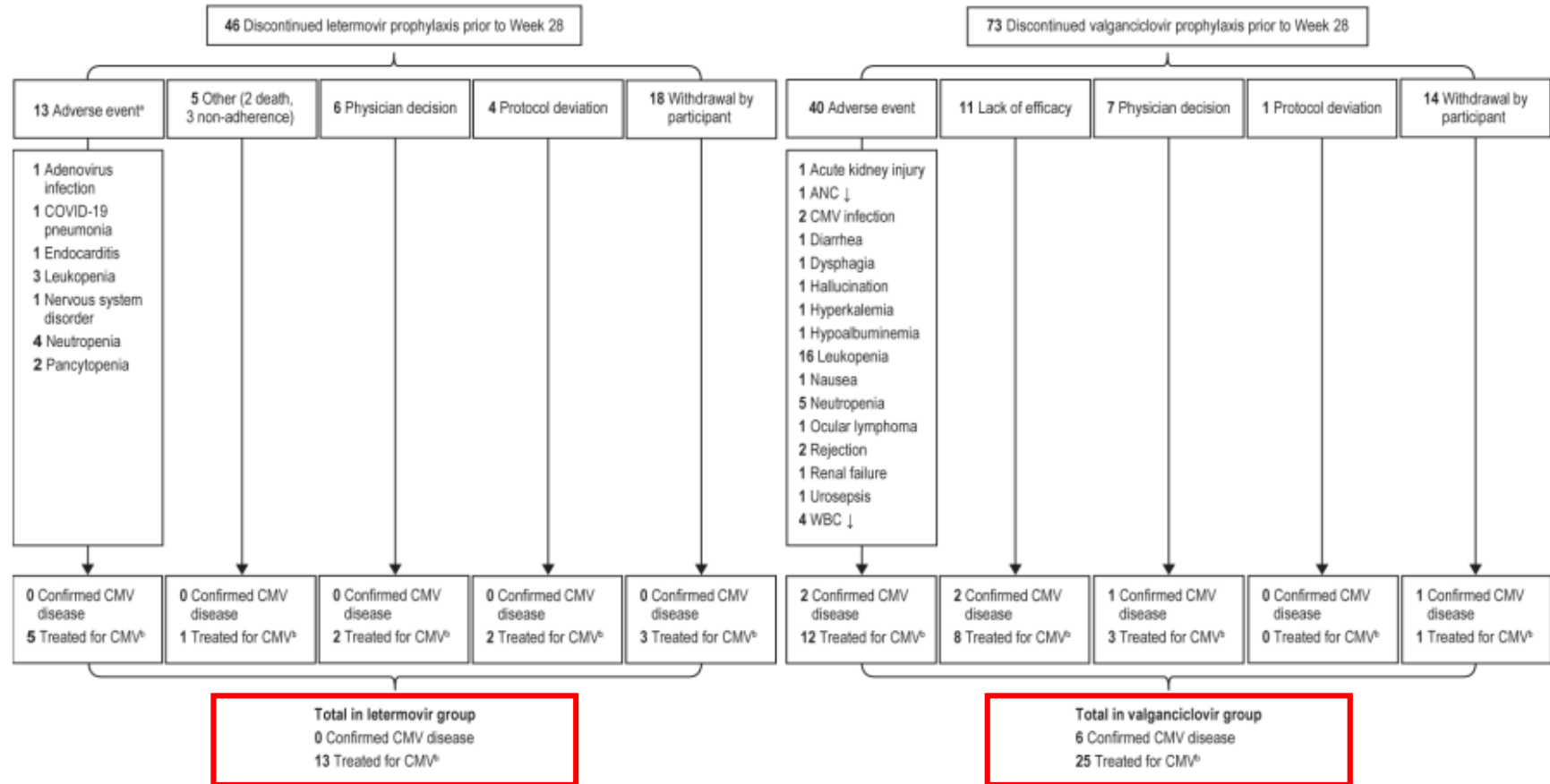
One participant in the valganciclovir group had a pUL97 and pUL54 resistance-associated substitution.

All participants in the letemovir group received acyclovir for prophylaxis of herpes simplex and varicella-zoster virus.



# LETERMОВIR: The Game Changer???

**eFigure 2. Disposition of Participants Who Discontinued Prophylaxis Prior to Week 28**



ANC indicates absolute neutrophil count; CMV, cytomegalovirus; WBC, white blood cell count; ↓, decreased.

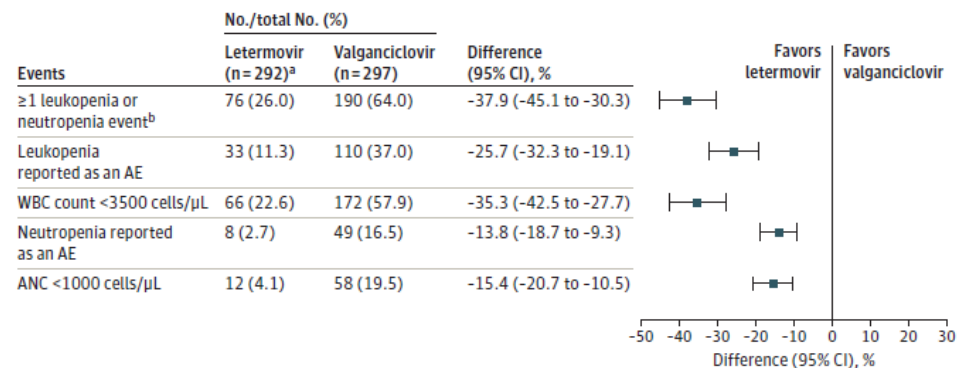
\*One participant developed glomerulonephritis (reported as an adverse event) that began the day after transplant and prior to initiating letemovir prophylaxis.

<sup>b</sup>Treated for CMV DNAemia, suspected CMV disease, or confirmed CMV disease.

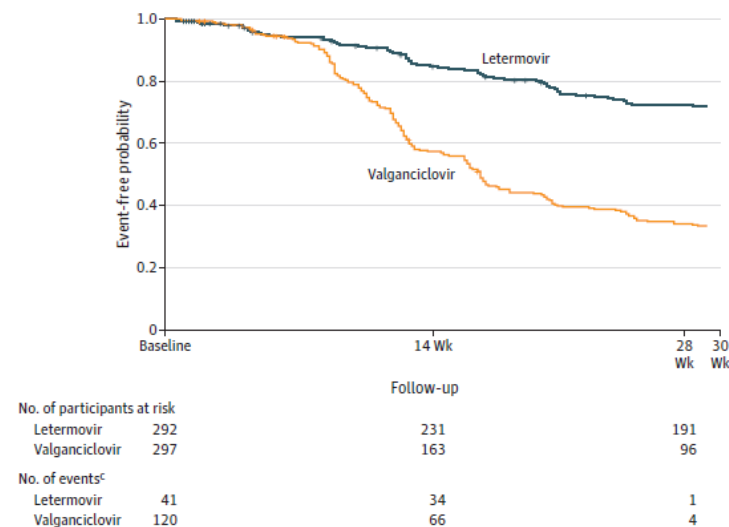
# LETERMОВIR: The Game Changer?

Adverse event	No. (%)		Difference (95% CI), % <sup>b</sup>
	Letermovir (n = 292)	Valganciclovir (n = 297)	
<b>Adverse event summary</b>			
≥1 adverse event	271 (92.8)	276 (92.9)	-0.1 (-4.4 to 4.2)
Serious adverse events <sup>c</sup>	106 (36.3)	113 (38.0)	-1.7 (-9.5 to 6.1)
Drug-related adverse events <sup>d</sup>	58 (19.9)	104 (35.0)	-15.2 (-22.2 to -8.0)
Serious drug-related adverse events <sup>c,d</sup>	4 (1.4)	15 (5.1)	-3.7 (-7.0 to -0.9)
Death	2 (0.7)	1 (0.3)	0.3 (-1.3 to 2.2)
Discontinued due to adverse events	12 (4.1)	40 (13.5)	-9.4 (-14.1 to -4.9)
Discontinued due to serious adverse events <sup>c</sup>	6 (2.1)	14 (4.7)	-2.7 (-5.9 to 0.3)
Discontinued due to drug-related adverse events <sup>d</sup>	8 (2.7)	26 (8.8)	-6.0 (-10.1 to -2.4)
Discontinued due to serious drug-related adverse events <sup>c,d</sup>	2 (0.7)	7 (2.4)	-1.7 (-4.2 to 0.4)
<b>Adverse events in ≥10% of participants</b>			
Diarrhea	92 (31.5)	85 (28.6)	2.9 (-4.5 to 10.3)
Tremor	53 (18.2)	52 (17.5)	0.6 (-5.6 to 6.9)
Urinary tract infection	41 (14.0)	42 (14.1)	0.1 (-5.8 to 5.6)
Peripheral edema	39 (13.4)	38 (12.8)	0.6 (-4.9 to 6.1)
Hypomagnesemia	37 (12.7)	39 (13.1)	-0.5 (-5.9 to 5.0)
Leukopenia	33 (11.3)	110 (37.0)	-25.7 (-32.3 to -19.1)
Hypertension	33 (11.3)	36 (12.1)	-0.8 (-6.1 to 4.5)
Increased creatinine	30 (10.3)	41 (13.8)	-3.5 (-8.9 to 1.8)
Hypophosphatemia	30 (10.3)	35 (11.8)	-1.5 (-6.7 to 3.6)
Hyperkalemia	27 (9.2)	32 (10.8)	-1.5 (-6.5 to 3.4)
Nausea	25 (8.6)	33 (11.1)	-2.5 (-7.5 to 2.3)
Fatigue	18 (6.2)	32 (10.8)	-4.6 (-9.3 to -0.1)
Neutropenia	8 (2.7)	49 (16.5)	-13.8 (-18.7 to -9.3)

**A** Adverse events (AEs)



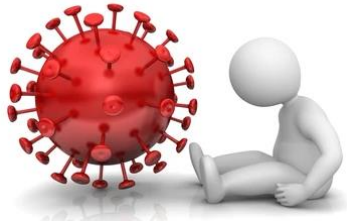
**B** Probability of no events of neutropenia or leukopenia





# LETERMОВIR: The Game Changer?

3



Moins de leucopénie/neutropénie  
Moins d'effets indésirables  
Moins d'arrêt pour effets indésirables

Pas d'effet sur  
HSV, VZV

LTMV 200 jours non inférieur à VGCV  
Pour maladie à CMV  
D+/R-

Pas de résistance

Interaction  
méd?

1

Moins de virémie

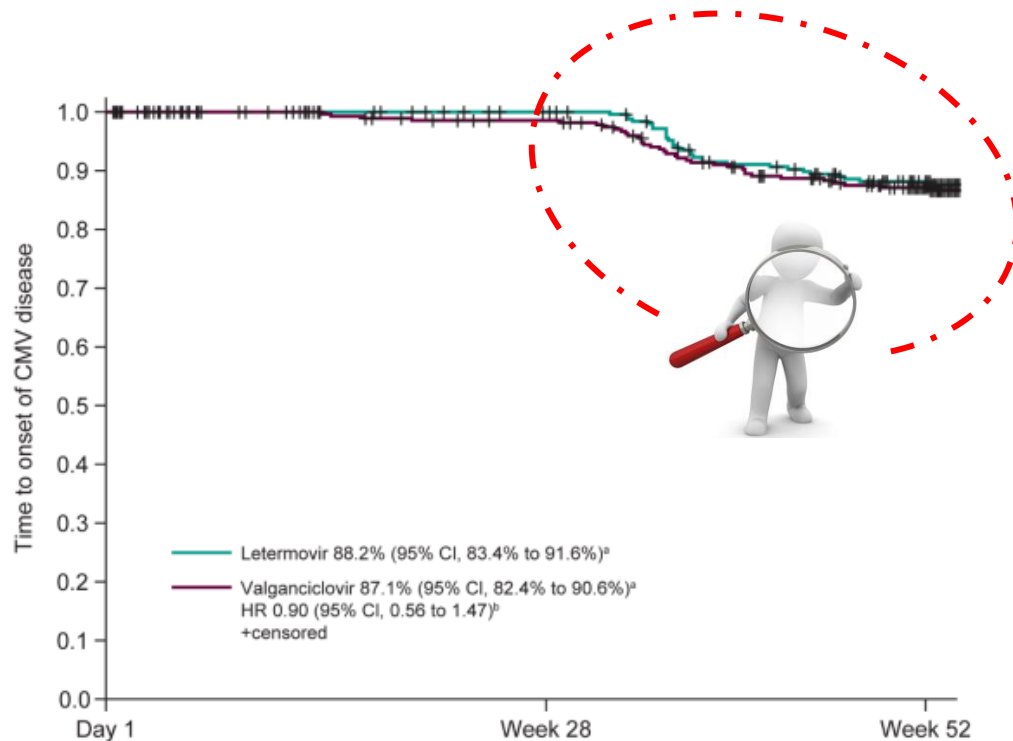
Impact sur  
l'immunité  
cellulaire?

2

# LETERMОВIR: The Game Changer? Oui, mais...



Game Changer



**No. of participants at risk**

Letermovir	289	252	196
Valganciclovir	297	268	191

**No. of events**

Letermovir	0	29	1
Valganciclovir	4	30	1

## Letermovir Prophylaxis After Kidney Transplantation: Another Tool but Not a Revolution Yet

Matthew B. Roberts, MBBS<sup>1</sup> and Camille N. Kotton, MD<sup>2,3</sup>

*CMI prélevée à S12 et S28 ???  
 Non publié, à venir?*



**LTMV 480 mg:**

**8515,74 euros (Plq/28x1)**

**VGCV 450 mg:**

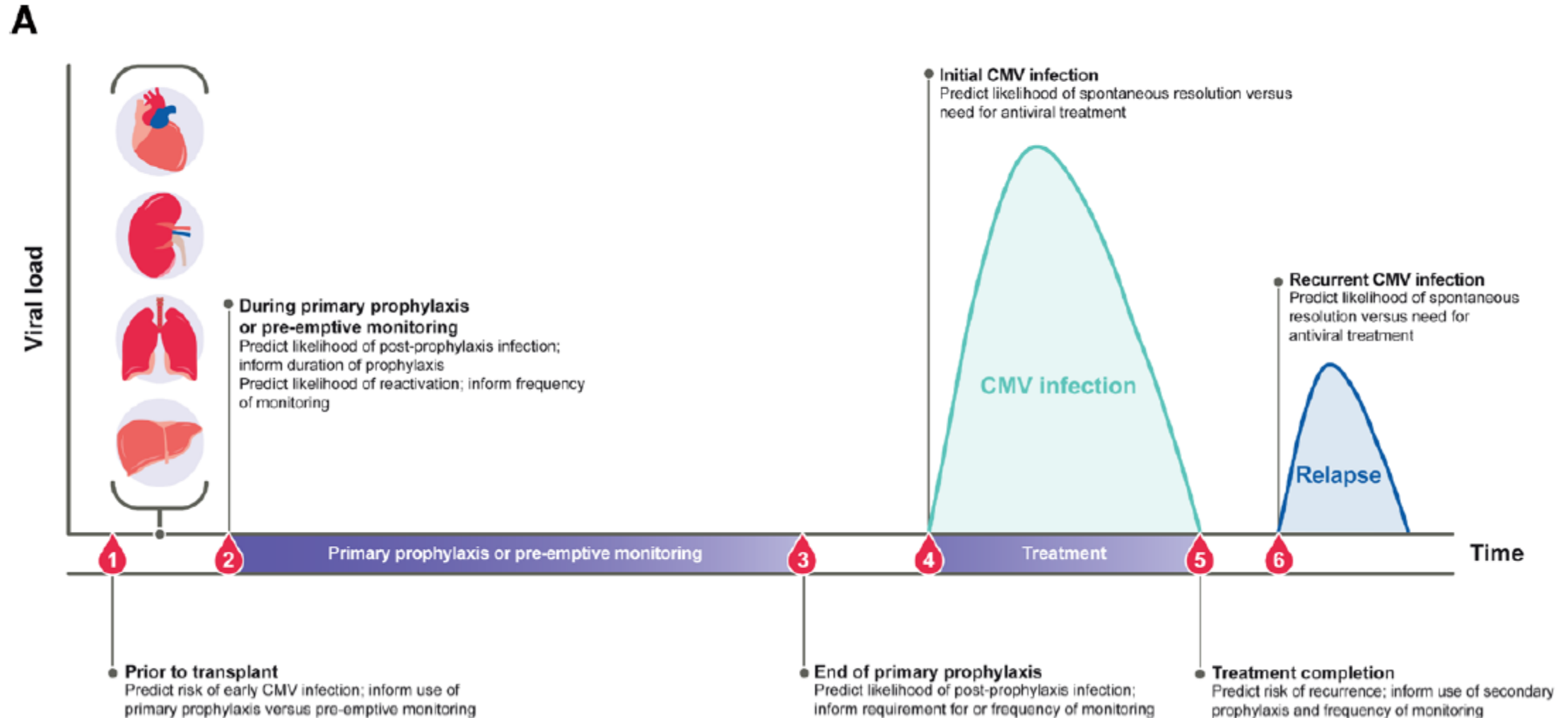
**590,11 euros (FI/60)**

**Analyse médico-économique?**

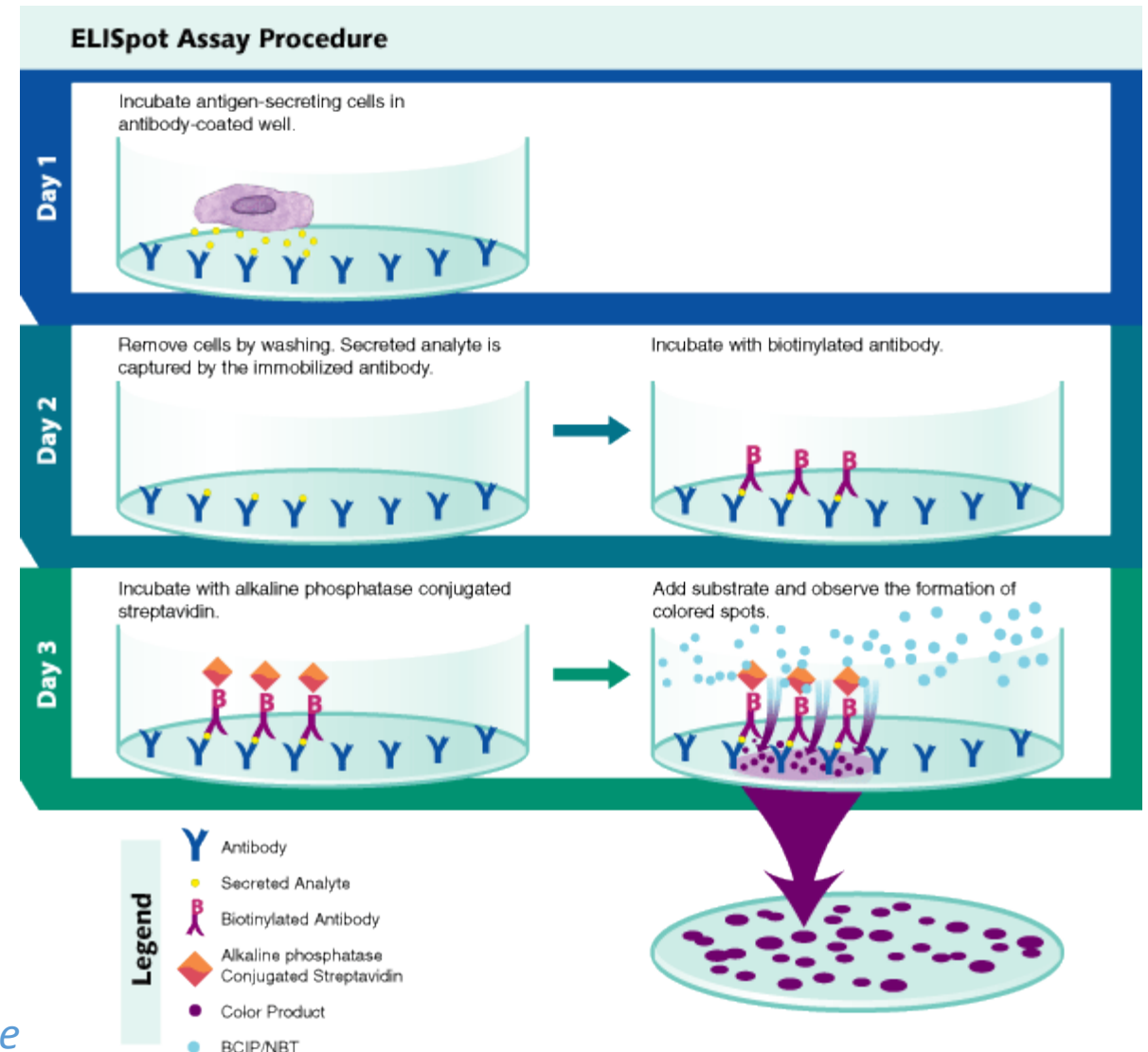
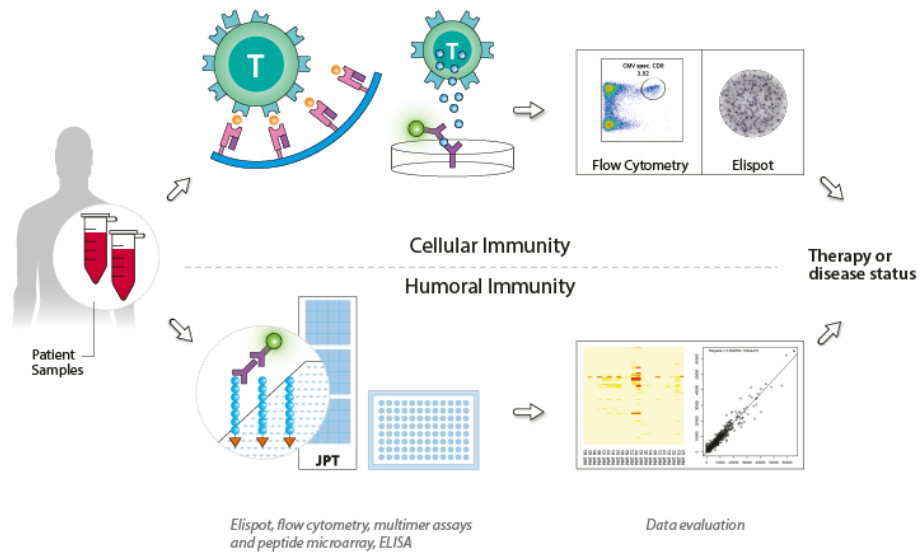
**Et pour les R+?**



# La place des tests cellulaires?



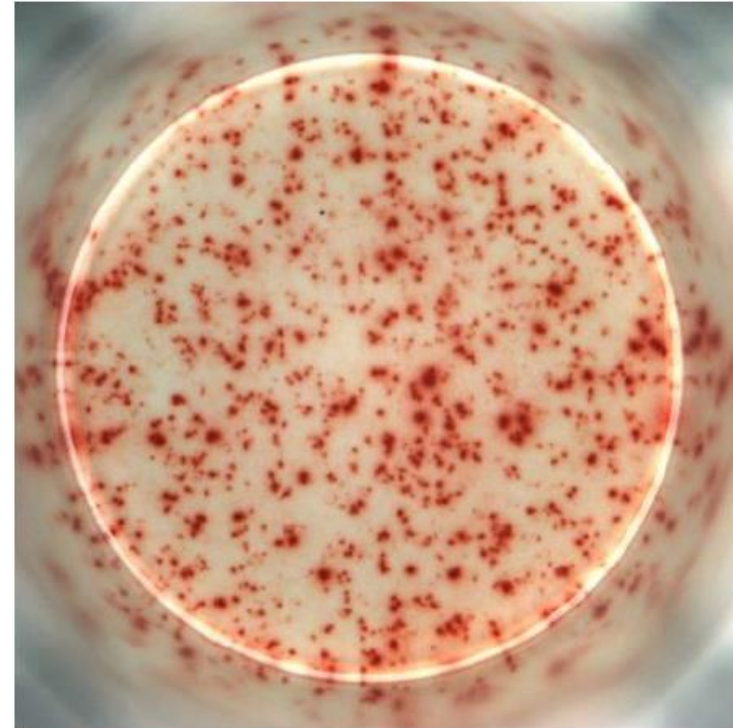
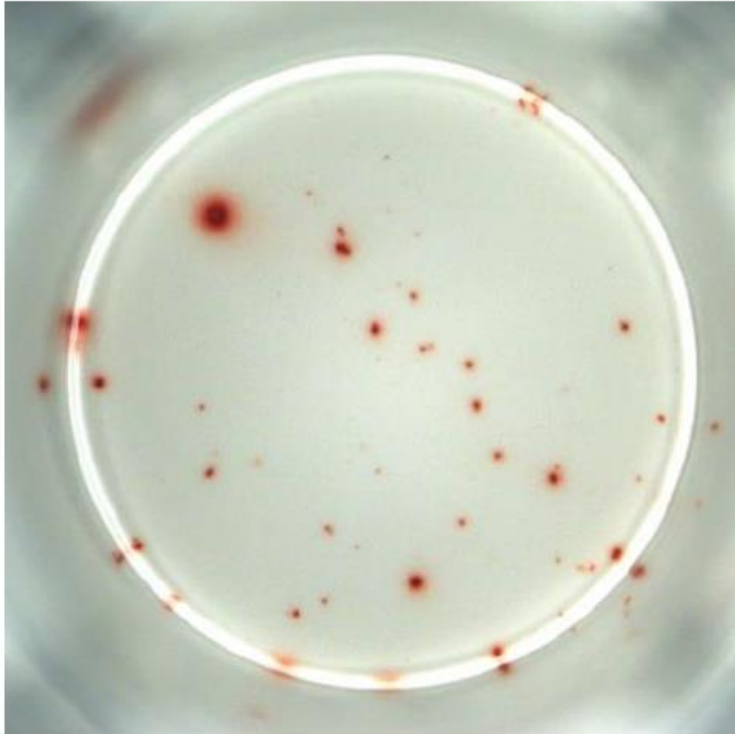
# ELISPOT (INF $\gamma$ enzyme-linked immunospot)



Mesure des réponses spécifiques des lymphocytes T avec des applications dans de multiples domaines de recherche (développement de vaccins, maladies infectieuses, allergies, tumeurs et maladies auto-immunes)



# ELISPOT (INF $\gamma$ enzyme-linked immunospot)

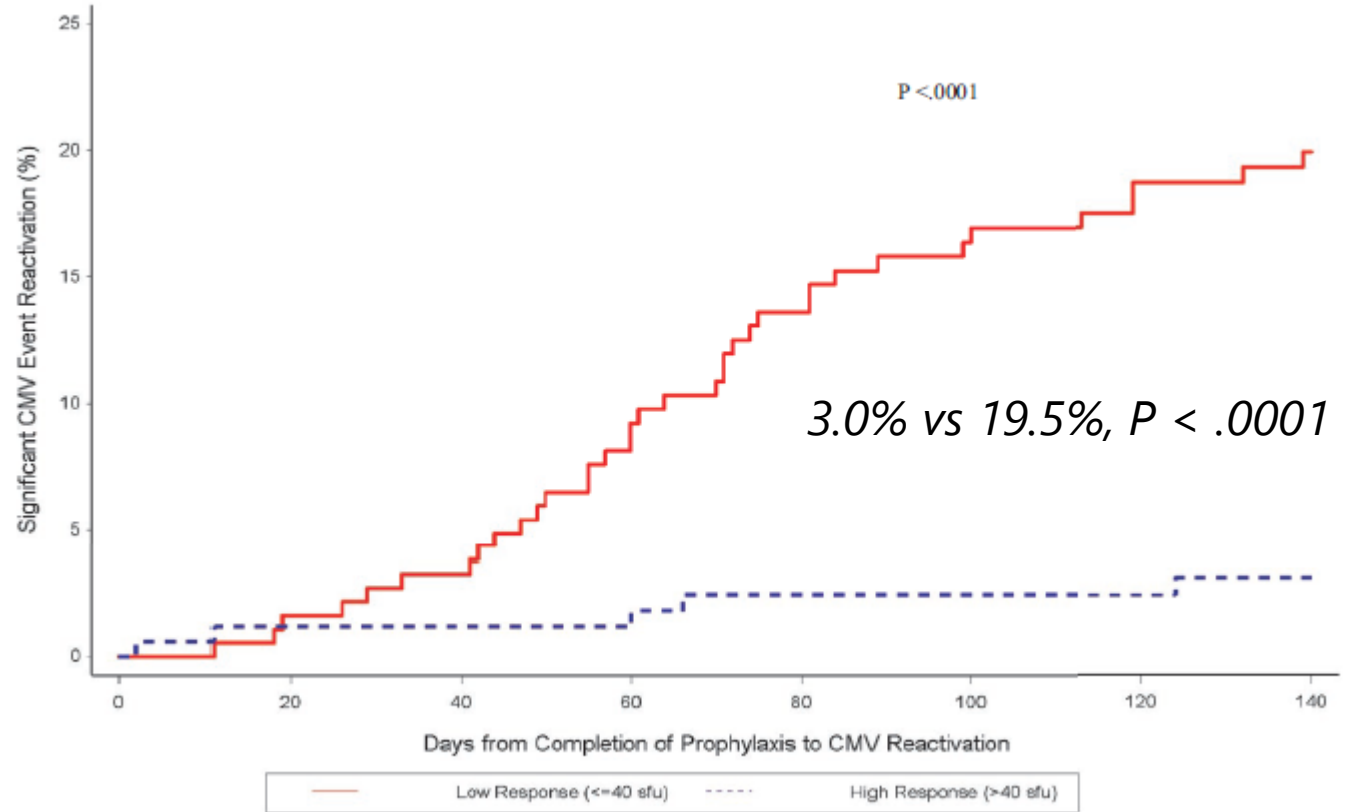
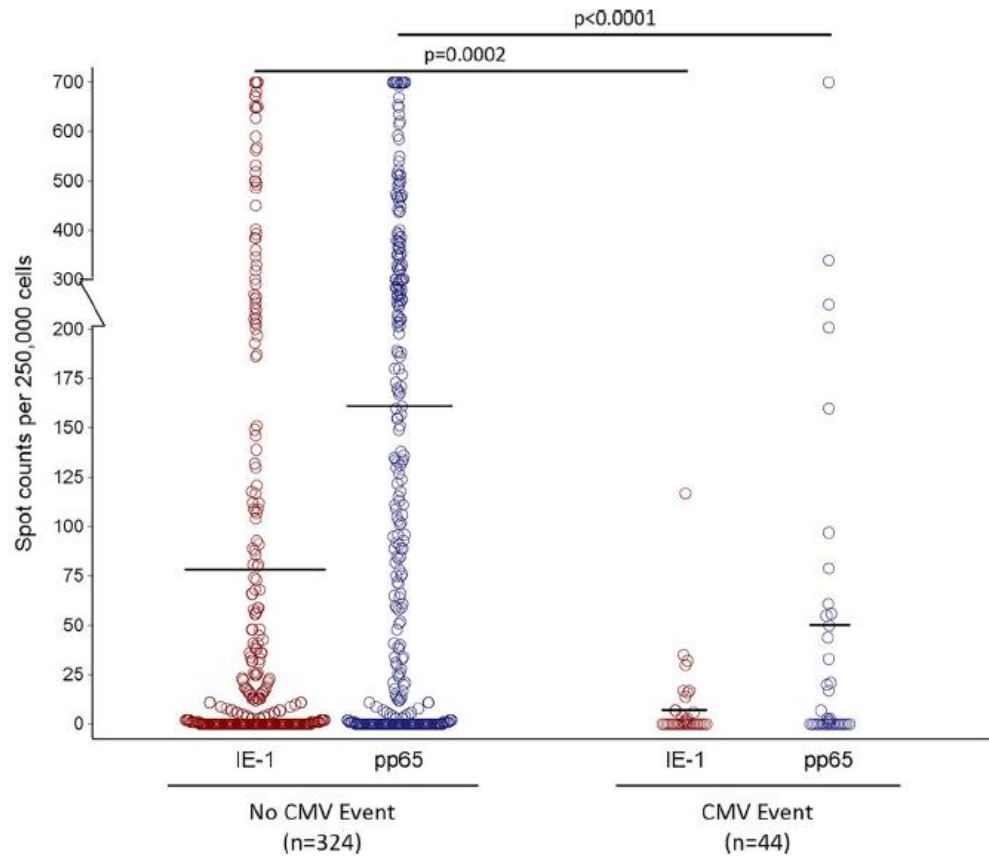


Illustrations des résultats d'un ELISPOT : le nombre de « spots » correspond au nombre de lymphocytes capable de produire de l'IFN-  $\gamma$ . Il s'agit d'un test très sensible, capable de détecter jusqu'à 1 cellule sécrétrice d'IFN-  $\gamma$  à faible fréquence parmi 300 000 cellules.



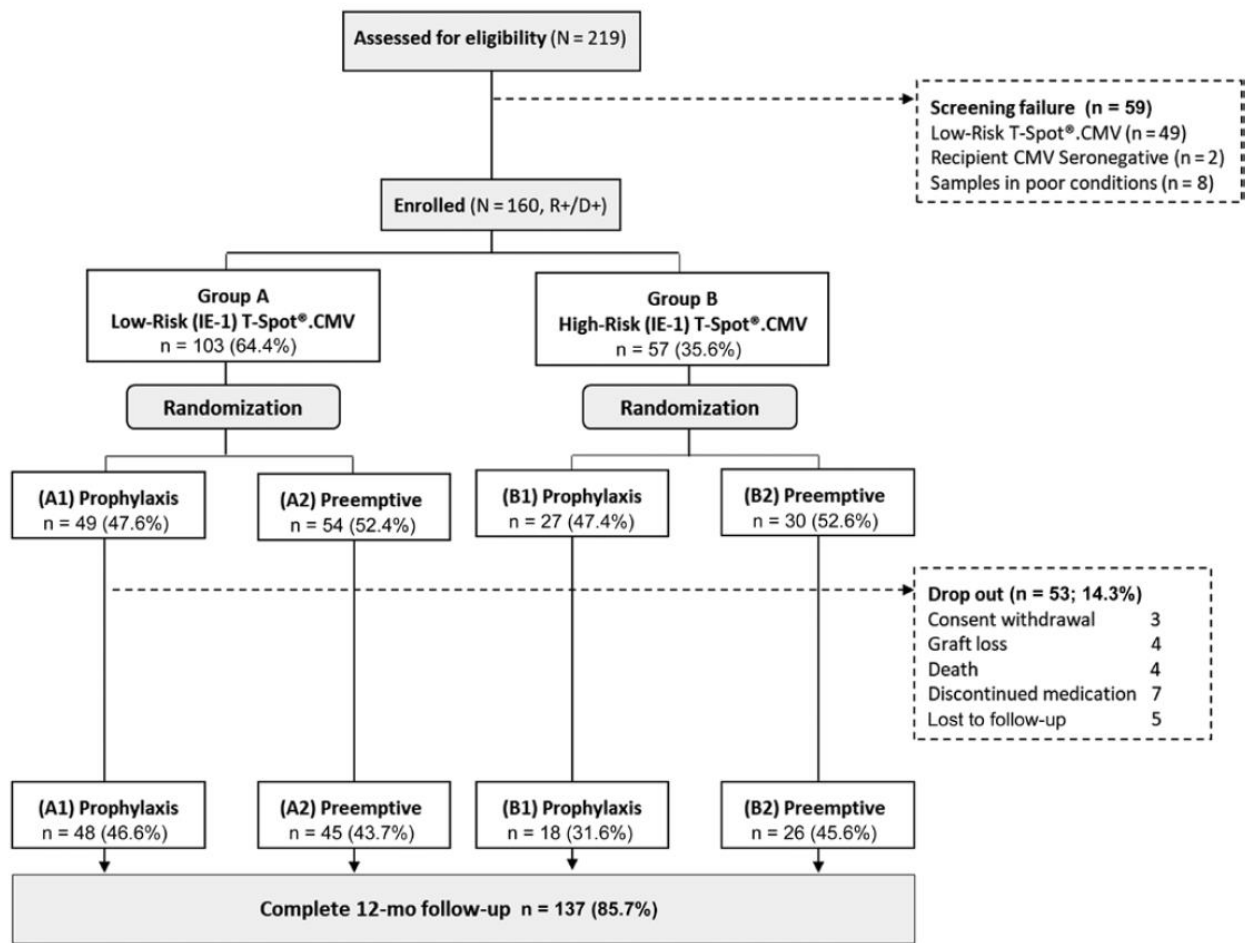
Evaluation par ELISPOT (pp65 et IE1) de la réponse cellulaire spécifique au CMV a la fin de la prophylaxie CMV 583 KTR (260 D+/R- et 277 R+), 368 analysables. CMV 1<sup>ère</sup> année de greffe?

**68 % induction  
Ac déplétant**

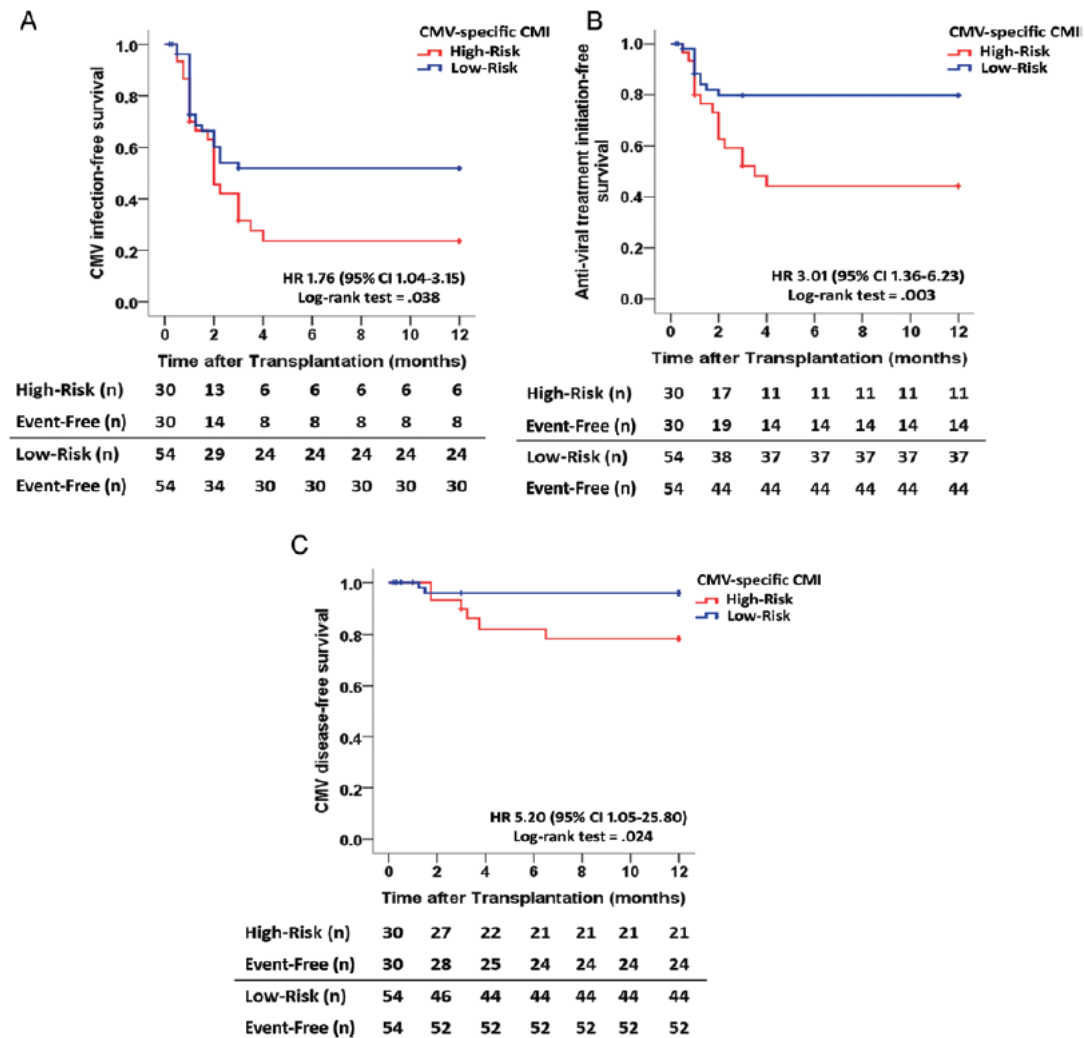


**Valeur prédictive négative excellente > 97%**

160 patients D+/R+  
 Basiliximab 80 % /ATG 20%  
 Proportion de patients ayant une infection à CMV  
 selon le risque Elispot, sans ttt antiviral (A2 vs B2)



**Infections à CMV: 57/160**  
**Maladies à CMV: 9/160**

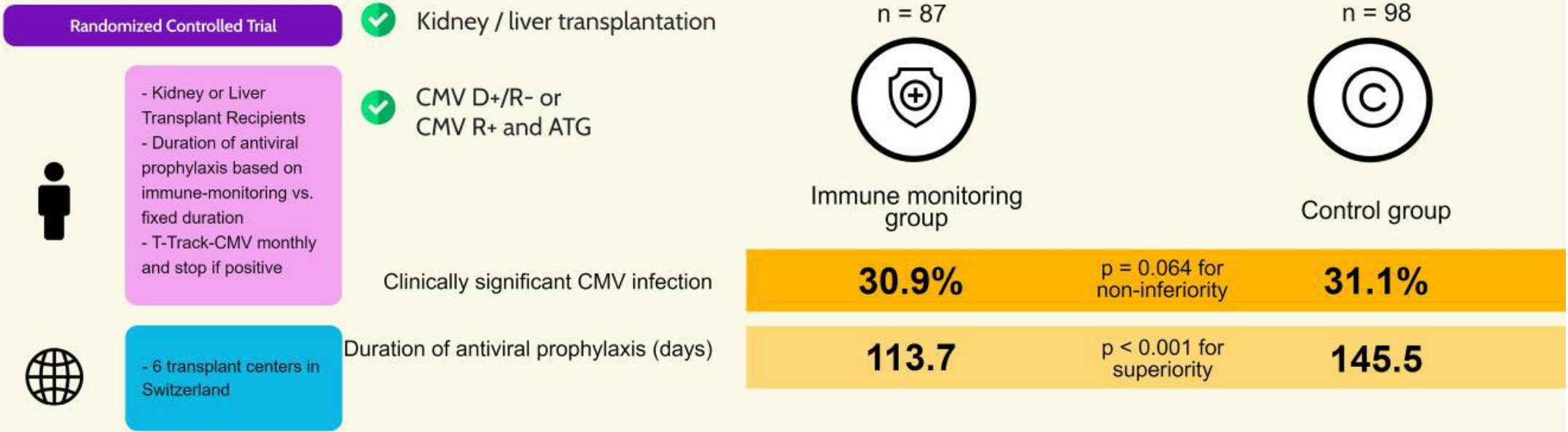


# Immune monitoring-guided vs fixed duration of antiviral prophylaxis against cytomegalovirus in solid-organ transplant recipients. A Multicenter, Randomized Clinical Trial

Manuel et al., 2023 | *Clinical Infectious Diseases*



**BACKGROUND:** Can assays detecting cytomegalovirus (CMV)-cell-mediated immunity individualize the duration of antiviral prophylaxis ?



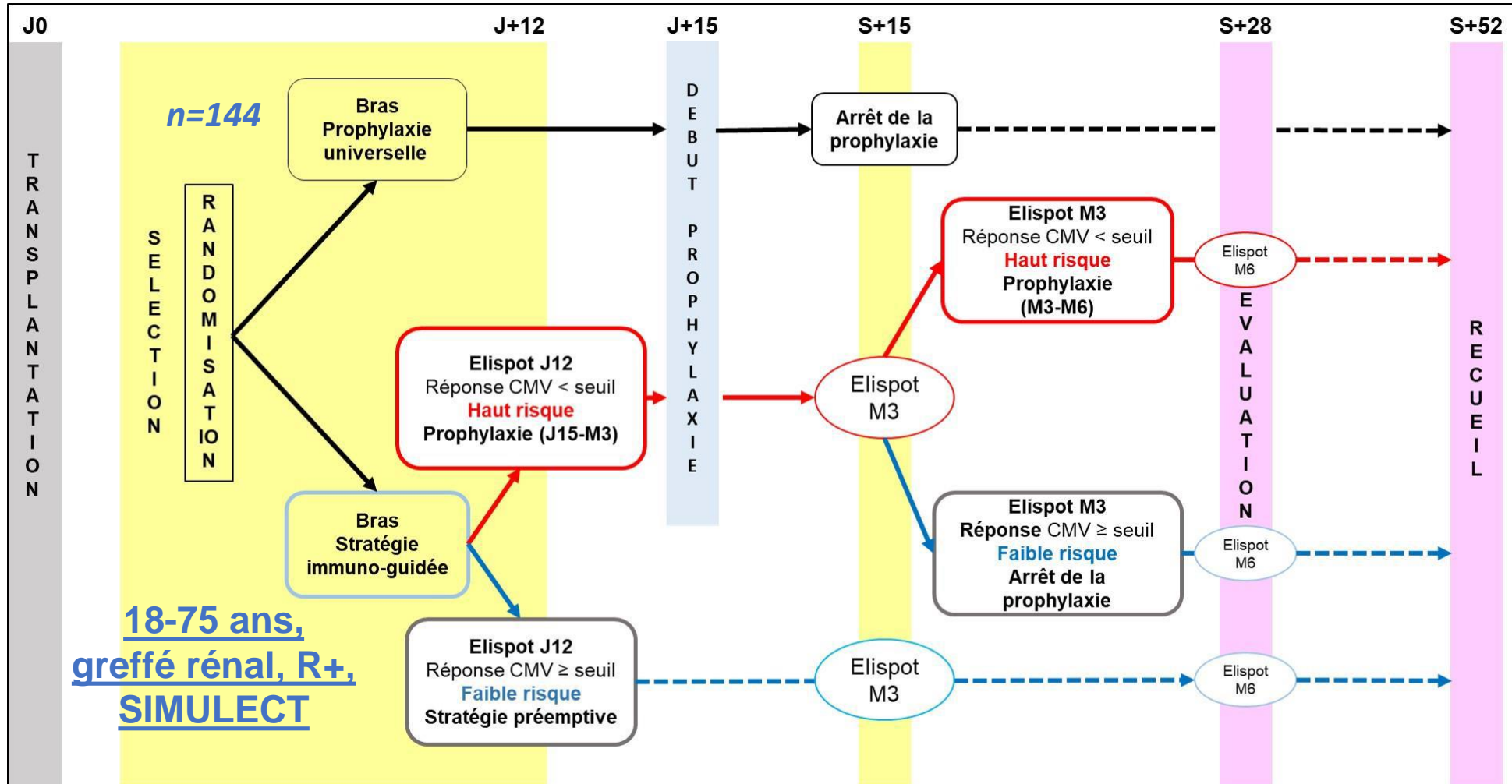
Immune monitoring resulted in a significant reduction of antiviral prophylaxis, but we were unable to establish noninferiority of this approach on the co-primary endpoint of CMV infection.





# CYTOPREV

Effectiveness of an Immune-guided Cytomegalovirus Infection Preventive Strategy Compared to a Universal Prophylactic Strategy in Renal Transplant Patients



Démontrer l'efficacité d'une stratégie préventive immuno-guidée comparativement à la stratégie prophylactique universelle, en termes d'infection CMV dans les 6 mois suivant la transplantation rénale

**COMING SOON**

# Les recommandations TTS 2024



**TTS2024** In Person + Live Streaming  
**ISTANBUL TURKEY**  
September 22-25  
+ Virtual October 21-23



## Pour les D+/R-

- 1/Utilisation d'une **prophylaxie** (6 mois) (forte, élevée) ou d'un **traitement préemptif** (fort, modéré)
- 2/**Valganciclovir** ou le **letermovir** pour la prophylaxie primaire chez les receveurs de greffe de rein D+/R- (forte, élevée)
- 3/Prophylaxie peut être préférée chez les patients D+/R- rénaux présentant un risque plus élevé, c'est-à-dire une exposition plus élevée à l'immunosuppression (faible, modérée).
- 4/Si une prophylaxie est utilisée, s'il y a une intolérance au (val)ganciclovir, nous suggérons de passer à la prophylaxie préemptive ou au **letermovir** (faible, faible)

## Pour les R+

- 1/Utilisation d'une **prophylaxie (forte, élevée) soit un traitement préemptif (fort, modéré)**
- 2/Prophylaxie peut être préférée chez les patients D+/R- rénaux présentant un risque plus élevé, c'est-à-dire une exposition plus élevée à l'immunosuppression (faible, modérée).
- 3/Si une prophylaxie est utilisée, s'il y a une intolérance au (val)ganciclovir, nous suggérons de passer à la prophylaxie préemptive ou au **letermovir** (faible, faible)

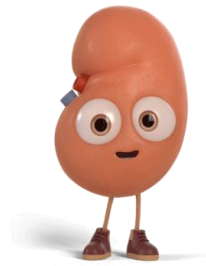
## Pour les test cellulaires

- 1/ Si disponible, effectuer un test CMV-CMI chez les receveurs de greffe de rein R+ avec (fort, modéré) ou sans (faible, très faible) anticorps déplétant les lymphocytes pour arrêter la prophylaxie antivirale en cas de test positif.
- 2/ A un moment unique à 1 mois après la transplantation ou une fois par mois pendant la prophylaxie (faible, modéré)
- 3/ Ne pas utiliser systématiquement les tests CMV-CMI chez les D+/R- pour tout type d'organe (faible, faible).





# Conclusion



- D+/R-: **nouveau traitement = Letermovir**. Non inférieur par rapport au VGCV, moins d'effets indésirables, moins de virémie, moins de résistance mais coût supérieur
- Problème D+/R-: **que faire après 6 mois?** Test cellulaire? Semble peu pertinent dans cette indication... Stratégie préemptive après 6 mois? Moins de résistance si utilisation du Letermovir avant?
- **Pour le R+:** **tests cellulaires** particulièrement pertinent dans cette situation et les **inhibiteurs de mTOR**, Letermovir?

