

# Manejo de la infección por CMV en los pacientes trasplantados

Carlota Gudiol  
Enfermedades Infecciosas  
Hospital Universitario de Bellvitge

# Conflictos de interés

- Honoraria: Pfizer, GSK, Gilead, Shionogi, MSD
- Advisory: Gilead, MSD, Mundipharma
- Research grants: MSD, Pfizer

# Manejo de la infección por CMV

```
graph TD; A([Manejo de la infección por CMV]) --> B[1) Profilaxis primaria<br/>2) Tratamiento anticipado]; A --> C[Tratamiento de la enfermedad];
```

- 1) Profilaxis primaria
- 2) Tratamiento anticipado

TOS: D+/R-  
TMO alogénico: R+

Tratamiento de la enfermedad

## Profilaxis primaria

- Valganciclovir en pacientes TOS
- Letermovir en pacientes TPH alogénicos
- *Letermovir en pacientes TOS*

## Tratamiento anticipado

Monitorización de viremia CMV y tratar cuando de positiviza

- (Val) Ganciclovir
- Foscarnet
- Maribavir
- Cidofovir

# Antivirales para el tratamiento y prevención del CMV

Antiviral	Tratamiento	Profilaxis	Toxicidad
<b>VALGANCICLOVIR</b> Análogo nucleósido	900 mg VO cada 12 h	900 mg VO una vez al día	Fácil administración <b>Leucopenia</b> Anemia, plaquetopenia
<b>GANCICLOVIR</b> Análogo nucleósido	5 mg/Kg EV cada 12 h	5 mg/Kg EV un cop al dia	Endovenoso <b>Leucopenia</b> Anemia, plaquetopenia

\* *Ajustar en insuficiencia renal*

# LETERMOVIR

- Aprobado FDA 2017 profilaxis de trasplante alogénico de MO alto riesgo
- Primer antiviral aprobado para el CMV desde 2003
- **Oral o EV. No es necesario ajuste en insuficiencia renal.**
- Interacción con otros fármacos (anti-calcineurínicos)
- **Pocos efectos adversos. No mielotoxicidad** (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, tos, astenia)
- **Activo en CMV resistente a ganciclovir, foscarnet o cidofovir.**
- **Baja barrera genética para desarrollar resistencias: dificulta tratamiento en pacientes con carga viral alta.**
- Mutaciones UL56 y menos frecuentemente UL51 y UL89

ORIGINAL ARTICLE

# Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

F.M. Marty, P. Ljungman, R.F. Chemaly, J. Maertens, S.S. Dadwal, R.F. Duarte,

Phase 3, double-blind trial

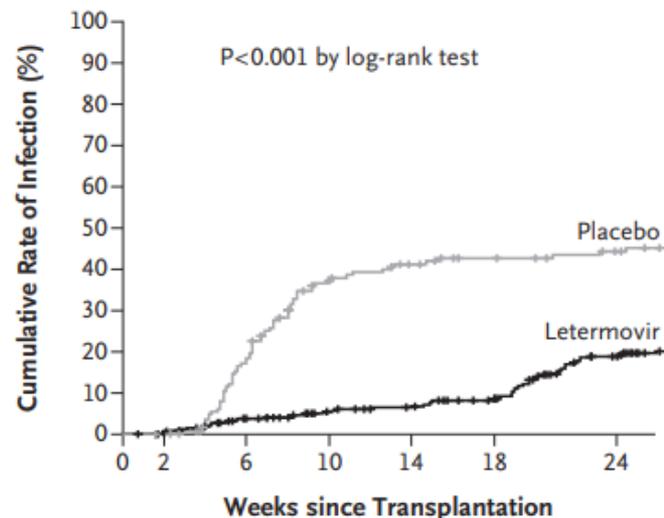
565 CMV-seropositive allogeneic hematopoietic cell transplant recipients

Letermovir vs. placebo (ratio 2:1)

Clinically significant CMV infection: **37.5% vs. 60.6%**

Frequency and severity of adverse events were similar in the two groups.

**A Clinically Significant CMV Infection**



**No. at Risk**

Placebo	170	169	135	96	85	77	70
Letermovir	325	320	299	279	270	254	212

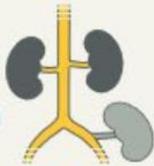
**Letermovir prophylaxis resulted in a significantly lower risk of clinically significant CMV infection than placebo.**

**QUESTION** Is letermovir noninferior to valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus (CMV) disease prevention in high-risk adult CMV-seronegative kidney transplant recipients who receive an organ from a CMV-seropositive donor?

**CONCLUSION** Letermovir was noninferior to valganciclovir for prophylaxis of CMV disease over 52 weeks among adult CMV-seronegative recipients who received an organ from a CMV-seropositive donor.

## POPULATION

422 Men  
167 Women



Adult CMV-seronegative kidney transplant recipients receiving an organ from a CMV-seropositive donor

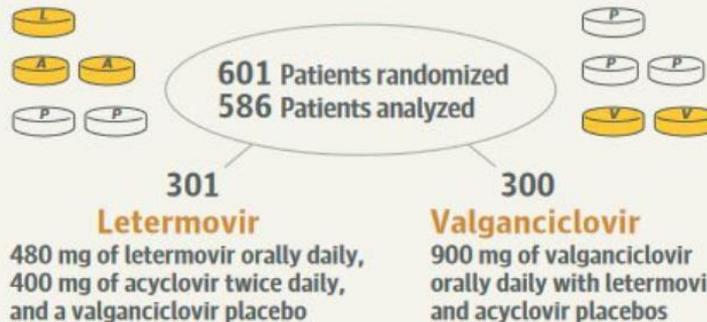
Mean age: 50 years

## LOCATIONS

94  
Hospitals  
worldwide



## INTERVENTION



## PRIMARY OUTCOME

CMV disease through 52 weeks after transplant

## FINDINGS

Patients with committee-confirmed CMV through week 52

**Letermovir**  
**10.4%** (30 of 289 patients)

**Valganciclovir**  
**11.8%** (35 of 297 patients)

Letermovir was noninferior to valganciclovir:  
Stratum-adjusted difference, **-1.4%**  
(95% CI, -6.5% to 3.8%)

© AMA

# Tratamiento de la enfermedad

- **(Val) Ganciclovir**
- **Foscarnet**
- **Cidofovir**
- **Maribavir**
- **Terapia celular**

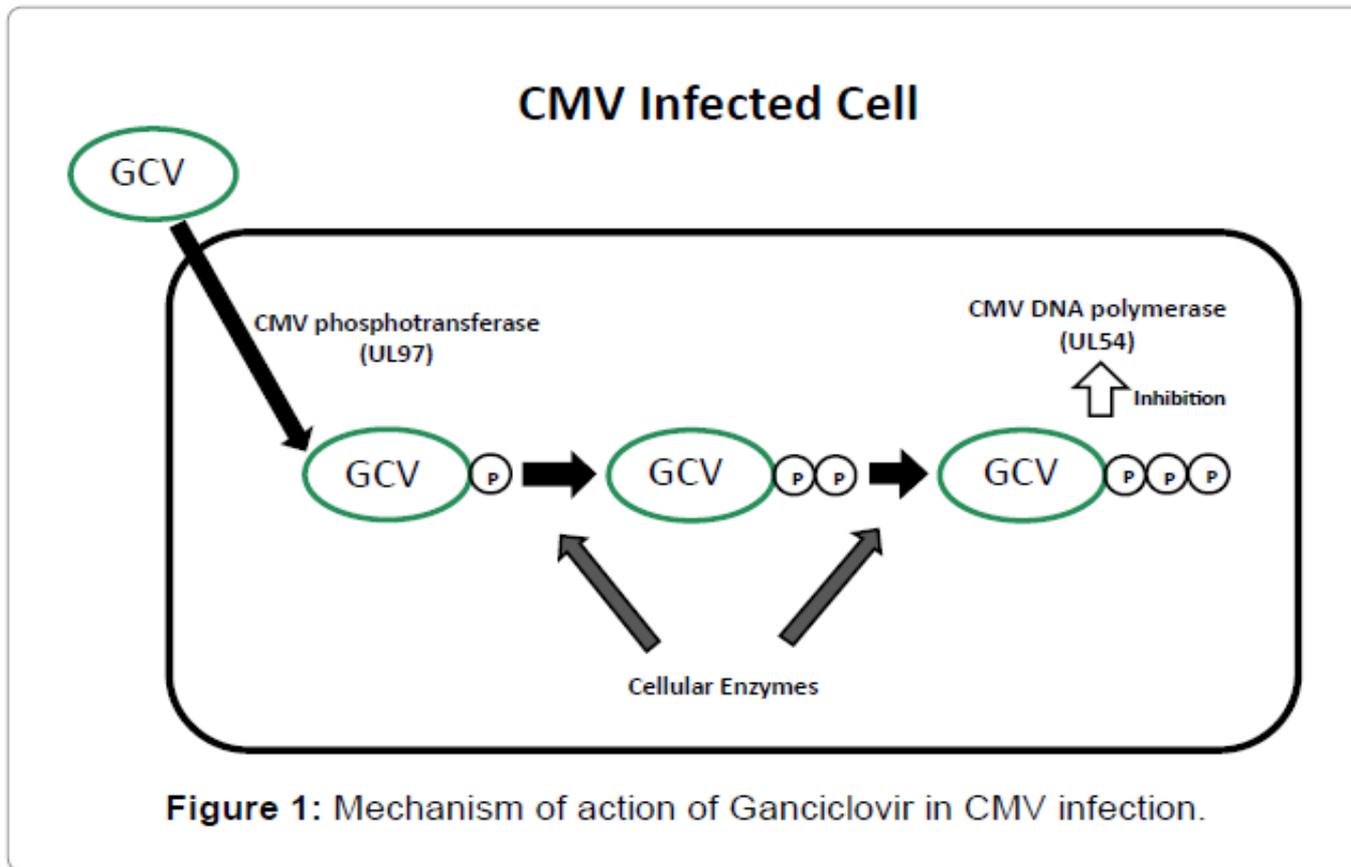
# Antivirales para el tratamiento del CMV

Antiviral	Tratamiento	Profilaxis	Toxicidad
FOSCARNET	60 mg/Kg EV cada 8 h (o 90mg/kg EV cada 12 h)	NO recomendado	Tratamiento de 2ª línea Muy nefrotóxico Alteraciones hidroelectrolíticas Úlceras orales y genitales Alteraciones neurológicas Mielosupresión Útil en CMV resistente a ganciclovir (UL-97, UL54)
CIDOFOVIR	5 mg/Kg EV 1/semana x 2 semanas, luego cada 2 semanas	NO recomendado	Tratamiento de 3ª línea Muy nefrotóxico Mielosupresión Puede ser útil en CMV resistente a ganciclovir (UL-97)

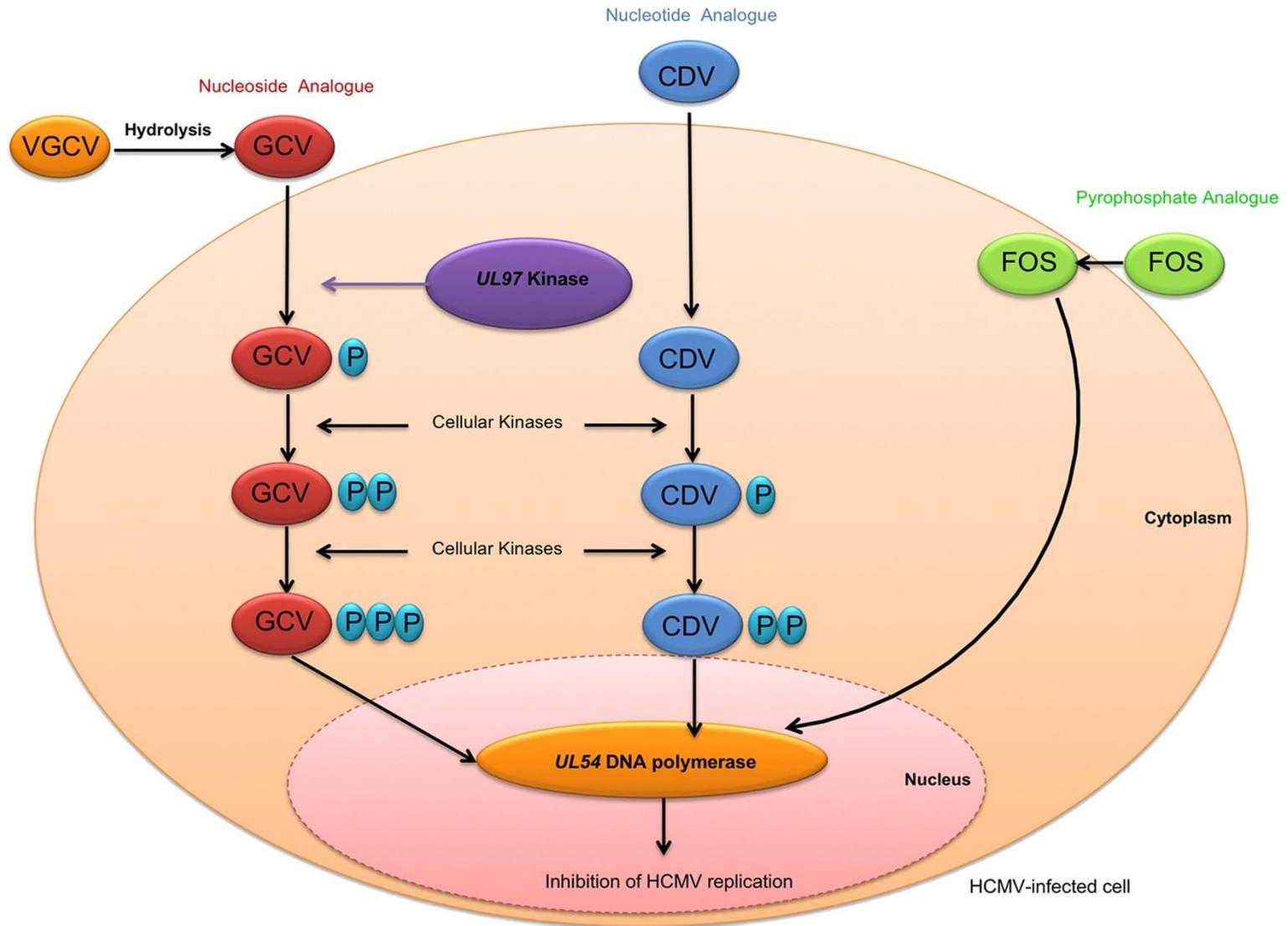
*\* Ajustar en insuficiencia renal*

# Resistencia de CMV a ganciclovir

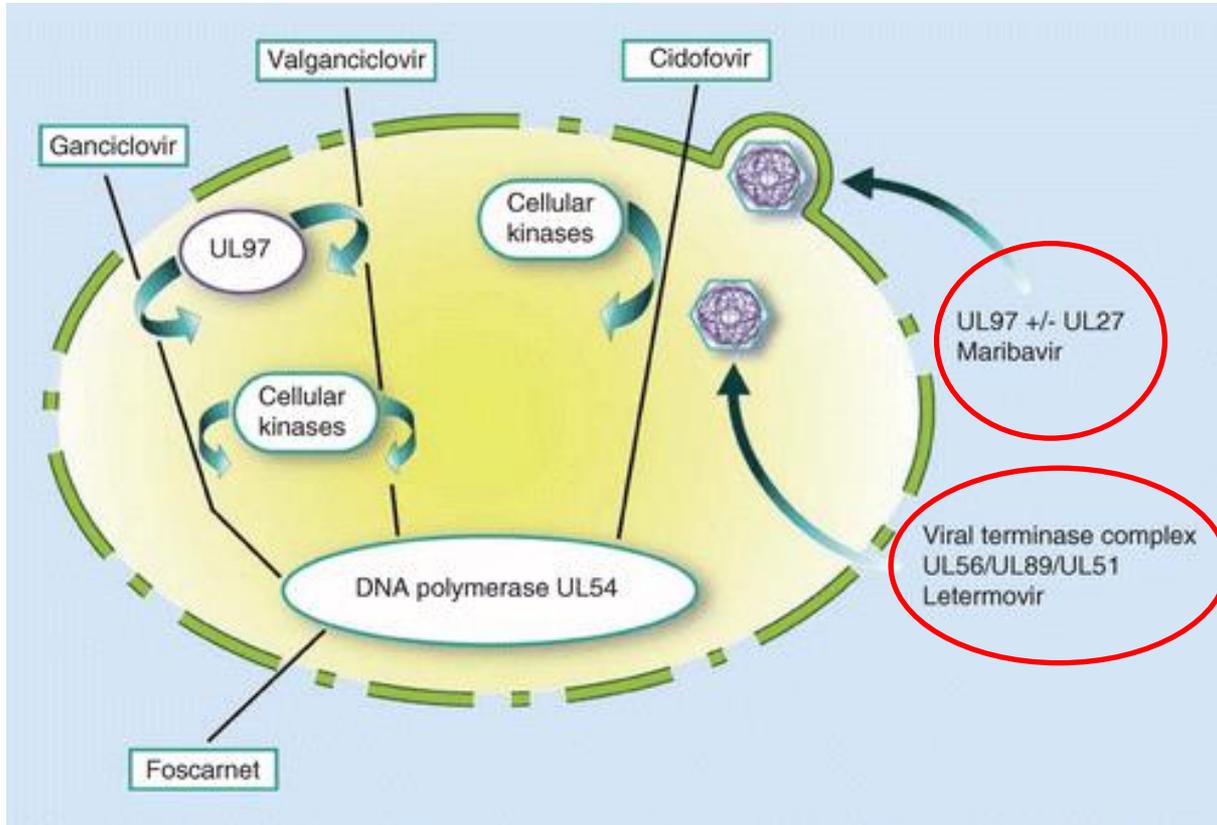
- 5-12% en pacientes TOS<sup>1</sup>
- 1-5% en pacientes TPH<sup>2</sup>
- En pacientes sometidos a ttos prolongados o “inadecuados”<sup>3</sup>
- Sospecharla cuando no hay respuesta a los 10-14 días de tratamiento
- Algunos casos refractarios no son debidos a resistencias, si no a un defecto servero de la inmunidad celular



- GANCICLOVIR is a guanosine analogue
- Must be converted in **triphosphorylated form to be active**.
- Inhibits viral DNA synthesis by inhibition of CMV DNA polymerase (encoded by viral gene, **UL54**).
- After cell entry, the phosphorylation of GANCICLOVIR occurs in three steps
  - First requires a virally encoded phosphotransferase, a product of **UL97**.
  - The following phosphorylation steps are performed by host cellular enzymes.
- Mutations in **UL97** leading to reduced levels of active form of GANCICLOVIR, and those in **UL54** leading to CMV polymerase resistance to GANCICLOVIR, are the major mechanisms of resistance.



- UL97 mutation is associated with ganciclovir resistance and sometimes with Foscarnet
- UL54 mutation is associated with ganciclovir resistance and a cross-resistance with Cidofovir
- Foscarnet is the recommended therapy.



# MARIBAVIR

- Benzimidazol nucleoside
- **Evita salida de partículas virales**
- **Inhíbe la UL97 kinasa viral**
- Activo frente a CMV y EBV
- **Formulación oral**
- **No es necesario ajuste en insuficiencia renal**
- **No mielotoxicidad**
- Efectos adversos importantes: alteración gusto, náuseas, diarrea, vómitos.
- Aumenta nivel anticalcineurínicos



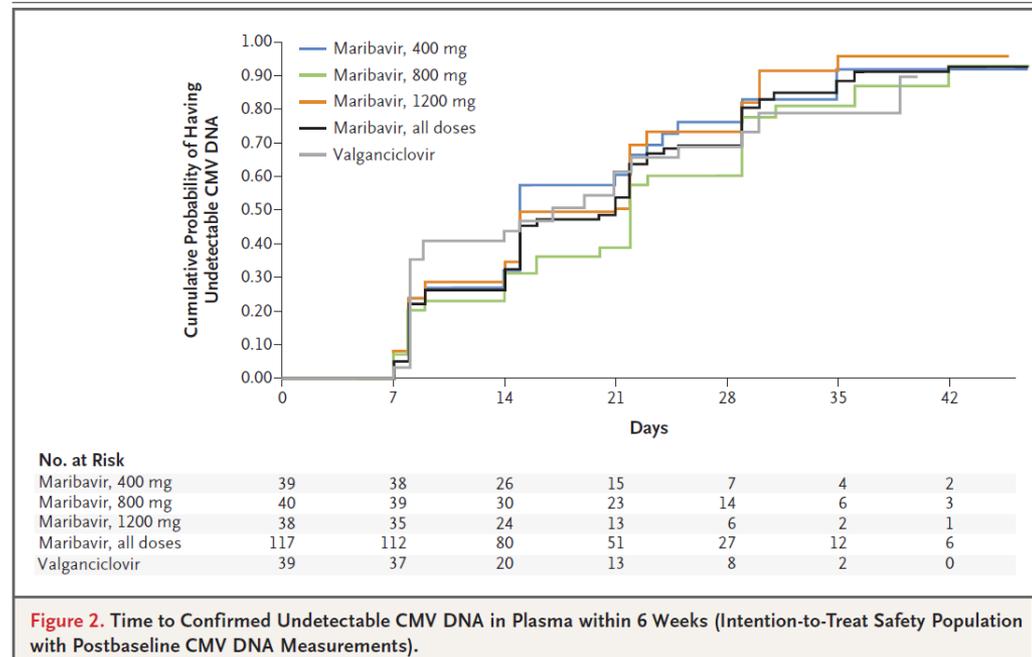
# Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation

N Engl J Med 2019;381:1136-47.

Open-label, maribavir dose-blinded trial  
 Recipients of hematopoietic-cell or solid-organ transplants with **CMV reactivation** [1000 - 100,000 DNA copies per milliliter])

Maribavir at a dose of **400, 800, or 1200 mg twice daily** or the standard dose of valganciclovir.

Maribavir at a dose of at least 400 mg twice daily had efficacy similar to valganciclovir for clearing CMV viremia among recipients of hematopoietic-cell or solid organ transplants.



A higher incidence of gastrointestinal adverse events (dysgeusia) and a lower incidence of neutropenia in the maribavir group.

**Table 3.** Safety Results (Intention-to-Treat Safety Population).

Adverse Event <sup>a</sup>	Maribavir				Valganciclovir
	400 mg (N=40)	800 mg (N=40)	1200 mg (N=39)	Overall (N=119)	(N=40)
	<i>number of patients (percent)</i>				
Adverse event that occurred or worsened during treatment	39 (98)	38 (95)	39 (100)	116 (97)	33 (82)

# Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial

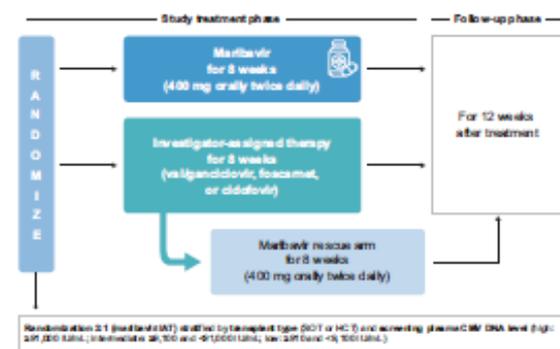
Robin K. Avery, Sophie Alain, Barbara D. Alexander, Emily A. Blumberg, Roy F. Chemaly, Catherine Cordonnier, Rafael F. Duarte, Diana F. Florescu, Nassim Kamar, Deepali Kumar, Johan Maertens, Francisco M. Marty, Genovefa A. Papanicolaou, Fernanda P. Silveira, Oliver Witke, Jinyang Wu, Almee K. Sundberg, and Martha Fournier, for the SOLSTICE Trial Investigators

## INTRODUCTION

This was a phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study to assess the efficacy and safety of maribavir compared with IAT in HCT and SOT recipients with CMV infections refractory to most recent treatment, with or without resistance to ganciclovir/valganciclovir, foscarnet, and/or cidofovir.



## STUDY DESIGN



## STUDY ENDPOINTS

- The primary endpoint was confirmed CMV viremia clearance at the end of Week 8 (regardless of premature treatment discontinuation).
- The key secondary endpoint was a composite of confirmed CMV viremia clearance and symptom control at the end of Week 8, maintained through Week 16 after receiving exclusively study-assigned treatment.

## RESULTS

352 patients were randomized (maribavir, n=235; IAT, n=117)



### PRIMARY ENDPOINT (WEEK 8)



A significantly higher proportion of patients treated with maribavir achieved the primary endpoint of confirmed CMV viremia clearance at Week 8 compared with IAT.

### KEY SECONDARY ENDPOINT (WEEK 16)



A greater proportion of patients treated with maribavir achieved the composite key secondary endpoint of CMV viremia clearance and symptom control at Week 8, with maintenance through Week 16 compared with IAT.

## SAFETY

- Median (range) duration of exposure was 57 (2–64) days with maribavir and 34 (4–64) days with IAT.
- Fewer patients discontinued maribavir than IAT due to TEAEs (13.2% vs 31.9%).
- Dysgeusia was the most frequently reported TEAE in the maribavir group (maribavir: 37.2%; IAT: 3.4%).
- Maribavir was associated with less acute kidney injury versus foscarnet (8.5% vs 21.3%) and neutropenia versus valganciclovir/ganciclovir (9.4% vs 33.9%).
- One patient per treatment group had fatal treatment-related TEAEs.

## CONCLUSIONS

Maribavir was superior to IAT for cytomegalovirus viremia clearance, and viremia clearance plus symptom control, with maintenance of these effects post-therapy in transplant recipients with refractory cytomegalovirus infections with or without resistance.

Maribavir demonstrated an improved safety profile versus valganciclovir/ganciclovir for myelotoxicity and versus foscarnet for nephrotoxicity, with fewer patients discontinuing maribavir than IAT.

The availability of an orally bioavailable therapy without the tolerability issues associated with current therapies may confer patient management benefits.

CMV, cytomegalovirus; HCT, hematopoietic cell transplant; IAT, investigator-assigned therapy; SOT, solid-organ transplant; TEAE, treatment-emergent adverse event. ClinicalTrials.gov: NCT02931529

This study was funded by Takeda Development Center Americas, Inc., Lexington, MA



## **LETERMOVIR**

- Comercializado en España
- Indicación aprobada: profilaxis de la reactivación/enfermedad CMV en adultos seropositivos receptores de un TPH

## **MARIBAVIR**

- No comercializado en España. Medicamento en situación especial a realizar informe individualizado por paciente por AEMPS MSE y tener la conformidad del laboratorio.
- Indicación: tratamiento de la infección y/o enfermedad por CMV que se refractaria (con o sin resistencia) a uno o más tratamientos previos, incluyendo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir u foscarnet en pacientes adultos receptores de TPH o TOS

# Inmunidad celular anti-CMV

Técnica	Método	Equipo necesario	Cut-off		Escenario clínico/Utilidad clínica
ELISA (Quanti-FERON CMV)	Detección por ELISA del interferón gamma liberado en el suero principalmente por CD8+	ELISA-plate- reader	0.2IU/ml	<p>Detecta cantidad de IFNgamma por unidad de sangre/plasma</p> <p>Experiencia amplia</p>	<p>Estratificación del riesgo pretrasplante, indicación de profilaxis</p> <p>Herramienta para discontinuar (o prolongar) la profilaxis 1ª en pacientes de altoR o 2ª tras una infección grave.</p> <p>Guiar Monitorización en pre-emptive (+ carga viral)</p> <p>Reducir inmunosupresión en pacientes con respuesta inadecuada</p>
ELISPOT (T-SPOT.CMV /T-track)	Mide cuantitativamente CD4+ y CD8+ que producen IFN gamma en respuesta a diferentes antígenos	<p>ELISPOT reader</p> <p>Muy sensible Más laboriosa (48h)</p>	<p>20-40 SFU</p> <p>Más estandarizado</p>	<p>Detecta cantidad de células CD4 o CD8 /200.000 PBMC</p> <p>Muy sensible Experiencia limitada</p>	
TRAL o test de liberación de citoquinas intracelulares CMV Insight T cell Immunity testing	Mide la liberación de citoquinas intracelulares (IFNgamma, otras citoquinas) usando citometría de flujo → cuantifica CD4+ y CD8+	<p>Citómetro, marcadores intra y extracelulares</p>	0.2%	<p>Porcentaje de células positivas para IFN-gamma (en sangre total o PBMC)</p>	
MHC - multímeros	Los péptidos específicos expresados en el MHC se unen de forma covalente a citocromos detectados por citometría → cuantifica CD4+ y CD8+		<p>Porcentaje de células T específicas</p> <p>Alta especificidad</p>		

Randomized Controlled Trial > Clin Infect Dis. 2022 Mar 9;74(5):757-765.

doi: 10.1093/cid/ciab574.

## Immunoguided Discontinuation of Prophylaxis for Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients Treated With Antithymocyte Globulin: A Randomized Clinical Trial

Aurora Páez-Vega<sup>1 2</sup>, Belén Gutiérrez-Gutiérrez<sup>2 3</sup>, María L Agüera<sup>1 4</sup>, Carme Facundo<sup>5</sup>, Dolores Redondo-Pachón<sup>6</sup>, Marta Suñer<sup>7</sup>, María O López-Oliva<sup>8</sup>, Jose R Yuste<sup>2 9</sup>, Miguel Montejo<sup>2 10</sup>, Cristina Galeano-Álvarez<sup>11</sup>, Juan C Ruiz-San Millan<sup>12</sup>, Ibai Los-Arcos<sup>2 13</sup>, Domingo Hernández<sup>14</sup>, Mario Fernández-Ruiz<sup>2 15</sup>, Patricia Muñoz<sup>16</sup>, Jorge Valle-Arroyo<sup>1 2</sup>, Angela Cano<sup>1 2</sup>, Alberto Rodríguez-Benot<sup>1 4</sup>, Marta Crespo<sup>6</sup>, Cristian Rodelo-Haad<sup>1 4</sup>, María A Lobo-Acosta<sup>17</sup>, Jose C Garrido-Gracia<sup>18</sup>, Elisa Vidal<sup>1 2 19</sup>, Luis Guirado<sup>5</sup>, Sara Cantisán<sup>1 2</sup>, Julian Torre-Cisneros<sup>1 2 19</sup>; TIMOVAL Study Group

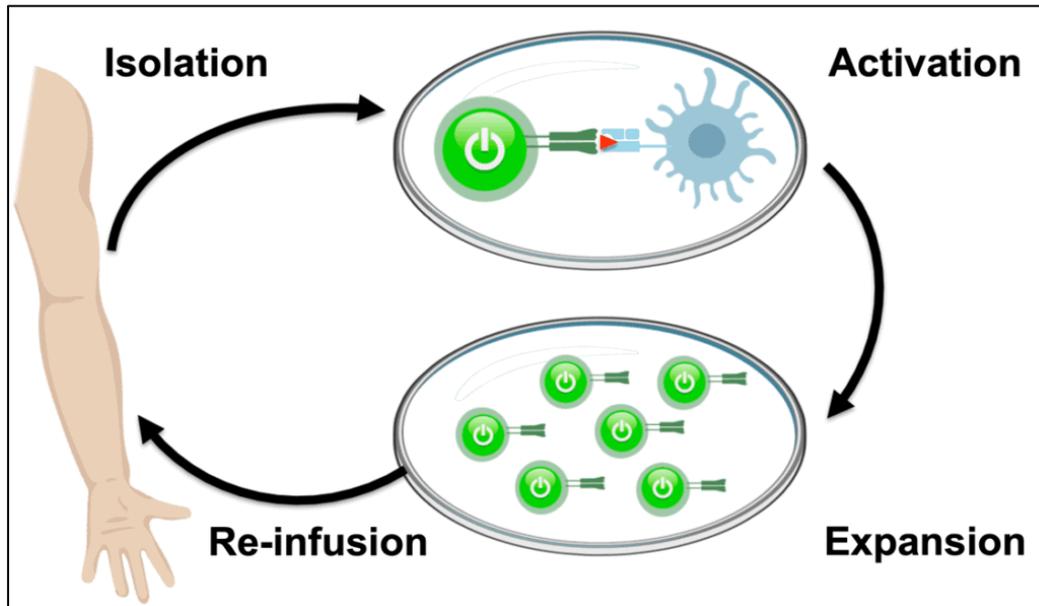
Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 34228099 DOI: 10.1093/cid/ciab574

Este EC del grupo de Córdoba demostró una estrategia de no inferioridad de suspensión de la profilaxis con valganciclovir de forma inmunoguiada (vs pauta fija 3 meses) en trasplantados renales CMV-seropositivos (R+) que mantienen la inmunidad celular CD8+ CMV-específica tras recibir timoglobulina.

# Terapia celular

Recolección de células T (NK)



Modificación genética en el laboratorio

# Conclusiones

---

- Enfermedad refractaria por CMV no siempre es por desarrollo de resistencias
- Si refractariedad, investigar resistencias y cambiar de antiviral
- Letermovir es útil como profilaxis en pacientes TPH seropositivos de alto riesgo (vigilar desarrollo de resistencias)
- ¿Futura indicación en TOS?
- Maribavir es una alternativa en pacientes TPH o TOS con viremia/enfermedad refractaria con o sin resistencias
- ¿Combinaciones de antivirals?
- La monitorización de la respuesta celular anti-CMV es útil para identificar los pacientes con mayor riesgo y para guiar la duración
- Terapia celular es prometedora, pero todavía en fase de investigación y desarrollo



**¡Muchas gracias!**

**[cgudiol@bellvitgehospital.cat](mailto:cgudiol@bellvitgehospital.cat)**