



Společné stanovisko České transplantační společnosti (ČTS) a Společnosti pro orgánové transplantace ČLS JEP (SOT ČLS JEP) k užití letermoviru v profylaxi cytomegalovirové infekce u vysoce rizikových pacientů po transplantaci ledviny

Východisko

Cytomegalovirová (CMV) infekce patří mezi nejčastější infekční komplikace po transplantaci ledviny. Z důvodu nepřímých dopadů jsou pacienti po CMV nemoci a dokonce i po asymptomatické CMV replikaci ve zvýšeném riziku rejekce štěpu, kardiovaskulárních komplikací, oportunních infekcí a v konečném důsledku dochází ke zvýšení mortality a selhání štěpu (1, 2). V nejvyšším riziku rozvoje CMV nemoci jsou sérologicky negativní příjemci štěpu od CMV séropozitivního dárce (D+/R-). Aktuální konsensus světové transplantační společnosti doporučuje D+/R- pacientům po transplantaci ledviny antivirovou profylaxi po dobu 6ti měsíců po transplantaci s preferencí valgancicloviru (1).

Stávající profylaktický režim má stále řadu nedostatků. Kromě výskytu pozdní CMV nemoci po ukončení profylaxe (okolo 20%) je dlouhodobá expozice valgancicloviru spojena s nežádoucími účinky, především s myelotoxicitou. Leukopénie nebo neutropénie je popisována u 38% - 43% pacientů s následkem přerušení profylaxe až u 23% (3, 4). Řešení neutropénie často zahrnuje přerušení další medikace, jako např. mykofenolát mofetil, což může vést u rizikových pacientů k rejekci štěpu. V meta-analýzách je neutropénie asociována nejen s rizikem infekcí ale i rizikem akutní rejekce štěpu (5).

V případě významné neutropénie v průběhu profylaxe valganciclovirem bylo dosud ve většině případů nutné dávkování valgancicloviru snížit nebo dokonce profylaxi přerušit a vystavit tak pacienta riziku vzniku CMV nemoci. Recentní studie ukazují, že předčasné ukončení profylaxe je bezpečné pouze v přítomnosti CMV specifické celulární imunity. Nicméně ta je u CMV naivní populace (D+/R-) na konci profylaxe prokazatelná pouze u menšiny pacientů (20% - 25%) (6-8).

Letermovir (PREVYMIS) je nové antivirotikum, které působí proti CMV inhibicí virové terminázy a je několik let užíváno v profylaxi CMV po transplantaci krvetvorných buněk (9). V roce 2023 byla publikována rozsáhlá randomizovaná placebem kontrolovaná studie fáze 3, která testovala letermovir v CMV profylaxi u vysoce rizikových (D+/R-) pacientů po transplantaci ledviny (10). Studie prokázala noninferioritu 6ti měsíční profylaxe letermovirem v porovnání s valganciclovirem se srovnatelným výskytem CMV nemoci (10,4% vs 11,8%). Léčba s letermovirem ale byla spojena s významně nižším výskytem leukopénie nebo neutropénie a rovněž s nižší potřebou přerušit profylaxi z důvodu nežádoucích účinků.



Letermovir ovlivňuje metabolismus tacrolimu tak, že zvyšuje jeho hladiny, proto je nezbytná monitorace hladin a redukce dávky tacrolimu při převodu z valgancicloviru na letermovir (11).

Stanovisko

ČTS a SOT ČLS JEP doporučuje užití letermoviru v CMV profylaxi u pacientů po transplantaci ledviny ve vysokém riziku (D+/R-), kteří nemají vytvořenu specifickou buněčnou imunitu a kteří netolerují valganciclovir především z důvodu klinicky závažné neutropénie (protrahovaná či rekurující neutropénie přes léčbu s růstovými faktory) a v případech, kdy není možné redukovat dávky mykofenolové kyseliny u pacientů ve vysokém riziku rejekce. Před ev. převodem CMV profylaxe na letermovir doporučujeme stanovit CMV specifickou celulární imunitu komerčními testy vždy, když je to možné, tak aby byla ověřena možnost bezpečného ukončení profylaxe s valganciclovirem. Při převodu na letermovir je doporučena redukce dávky tacrolimu (cca o 40%) s časnou kontrolou hladiny tacrolimu do týdne.

Za výbor ČTS

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.
Předseda ČTS

Za výbor SOT ČLS JEP

Prof. MUDr. Ondřej Vikičický, CSc.
2. místopředseda SOT ČLS JEP

Stanovisko vydáno dne 29.4.2024



Příloha:

Literatura

1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018;102(6):900-931.
2. Reischig T. Advances in cytomegalovirus-preventive strategies in solid organ transplantation: defending pre-emptive therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10(1):51-61.
3. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10(5):1228-1237.
4. Reischig T, Vlas T, Kacer M, Pivovarcikova K, Lysak D, Nemcova J et al. A Randomized Trial of Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2023;34(5):920-934.
5. Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Vincenti F. Burden of neutropenia and leukopenia among adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of observational studies. *Transpl Infect Dis* 2023;25(1):e14000.
6. Manuel O, Husain S, Kumar D, Zayas C, Mawhorter S, Levi ME et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;56(6):817-824.
7. Manuel O, Laager M, Hirzel C, Neofytos D, Walti LN, Hoenger G et al. Immune Monitoring-Guided Versus Fixed Duration of Antiviral Prophylaxis Against Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplant Recipients: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2024;78(2):312-323.
8. Kumar D, Chernenko S, Moussa G, Cobos I, Manuel O, Preiksaitis J et al. Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(5):1214-1222.
9. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2017;377(25):2433-2444.
10. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2023;330(1):33-42.
11. Winstead RJ, Kumar D, Brown A, Yakubu I, Song C, Thacker L et al. Letermovir prophylaxis in solid organ transplant-Assessing CMV breakthrough and tacrolimus drug interaction. *Transpl Infect Dis* 2021;23(4):e13570.