

Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation

Roy F. Chemaly, NEJM 8. Mai 2014

Hintergrund

- CMV-Organerkrankungen (CMV disease) sind beim immunsupprimierten Patienten (v.a. HSZT) potentiell lebensbedrohend. (50-60% dieser Patienten weisen eine Virämie auf, die möglicherweise zur Organerkrankung führt)
- Ganciclovir und Valganciclovir sind der aktuelle Therapiestandard, alternativ können Foscarnet oder Cidofovir verabreicht werden. Die Therapienebenwirkungen wie Myelosuppression (Ganciclovir/Valganciclovir/Cidofovir) und Niereninsuffizienz (Foscarnet/Cidofovir) stellen dabei eine grosse Herausforderung dar.
- Der Angriffspunkt von Letermovir ist das virale Enzym Terminase (Untereinheit pUL56), welches im Prozess der „DNA cleavage“ und „packaging“ involviert ist.
- Studienziel: Die Evaluation der Effizienz und der Sicherheit der oralen Letermovirgabe als Prophylaxe (zur Verhinderung der CMV-Replikation) im Vergleich mit Placebo.

Methoden

- Die randomisierte, doppel-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase 2-Studie wurde an 19 Transplantationszentren in Deutschland und den USA im Zeitraum März 2010 bis Oktober 2011 durchgeführt.
- Es wurden erwachsene, allogene stammzelltransplantierte Patienten, die innerhalb von 40 Tagen nach Transplantation engrafted haben und keine CMV-Replikation aufwiesen (negatives pp65 Antigen/negative CMV-PCR) eingeschlossen.
- Patienten mit vorhergehender anti-CMV-Behandlung, stattgehabter oder aktueller CMV-Organerkrankung oder akuter GvHD ≥ 2 wurden ausgeschlossen. Eine alternative CMV-Prophylaxe war verboten.
- Die Randomisierung erfolgte in vier Studiengruppen welche entweder 60 mg, 120 mg, 240 mg Letermovir oder Placebo erhielten.
- Es fanden wöchentliche klinische und Laborkontrollen (inkl. der Bestimmung der CMV-Replikation) statt.
- Die primären Endpunkte waren die Inzidenz und der Zeitpunkt des Versagens der Prophylaxe während einer Zeitspanne von 12 Wochen (= virologisches Versagen und Versagen aus anderen Gründen). Das virologische Versagen wurde als nachweisbares CMV-Antigen/-PCR an zwei aufeinander folgenden Visiten definiert. Die sekundären Endpunkte waren die Inzidenz und der Zeitpunkt des Auftretens von CMV-Organerkrankungen, Detektion der CMV-Replikation und das Absetzen der Studienmedikation.
- Die primären Endpunkte wurden in einer intention-to-treat, die sekundären Endpunkte in einer per-protocol Analyse untersucht.

Resultate

- 133 Patienten wurden randomisiert, 2 Patienten wurden nach der Randomisierung ausgeschlossen (1 Todesfall und 1 Patient mit CMV-Reaktivierung), so dass 131 die Studienmedikation erhielten. 98 erhielten Letermovir (33: 60 mg/Tag; 31: 120 mg/Tag; 34: 240 mg/Tag), 33 Placebo.
- Table 1: Die Inzidenz des Versagens der Prophylaxe in den Letermovirgruppen betrug 32% (120 mg), 29% (240 mg) vs. 64% (Placebo). Die Inzidenz des virologischen Versagens nimmt mit zunehmender Letermovirdosis ab. (die Post hoc Analyse nach Ausschluss der Patienten mit einer CMV-Replikation zum Zeitpunkt des Studienbeginnes, zeigt keine virologischen Versagen in der Gruppe mit 240 mg, 8% in der Gruppe mit 120 mg, 17% in der Gruppe mit 60 mg und 29 % in der Placebogruppe)

- Figure 1: Der Zeitpunkt bis zum Auftreten des Versagens der Prophylaxe war in der Gruppe mit 240 mg Letemovir pro Tag signifikant kürzer als im Vergleich zur Placebogruppe.
- Table 2: Die Rate an unerwünschten Ereignissen war insgesamt hoch. Die am häufigsten beschriebenen Beschwerden waren gastrointestinale Ereignisse (66% der Letemovirgruppe und 61% der Placebogruppe) oder Infektionen (in 59% der Letemovirgruppe und 76% der Placebogruppe).
- Die Auswertung der Labordaten ergaben keinen Zusammenhang von Letemovir und einer hämatopoietischen oder renalen Toxizität. Insgesamt gab es 5 Todesfälle, welche nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht werden. Die Therapieabbruchrate war in der Placebogruppe im Vergleich zur Letemovirgruppe deutlich höher (58 vs.26%).

Diskussion

- Letemovir (in der Dosierungen von 120 und 240 mg/Tag) kann im Vergleich mit Placebo eine CMV-Replikation verhindern. Insgesamt nahm die Inzidenz des virologischen Versagens mit zunehmender Dosierung ab.
- Letemovir scheint in der Dosierung von 240 mg/Tag im Vergleich zu 120 mg/Tag effizienter zu sein.
- Überraschenderweise zeigte sich in der Gruppe mit der Dosierung von 240 mg/Tag im Vergleich mit Placebo ein früheres Auftreten des virologischen Versagens. Nach der retrospektiven Analyse entpuppte sich dies als CMV-Replikation vor Beginn der Studienmedikation.
- Die Testung im Zentrallabor (durchgeführt bei Studienbeginn) deckte 20 Patienten mit einer aktiven CMV-Replikation auf (15 davon im Letemovir-Arm), was zum einen eine Reaktivierung/Infektion zwischen dem Screening und dem Studienbeginn oder Unterschiede in der Sensitivität der Detektion der CMV-Replikation darstellen kann.
- Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils könnte die Prophylaxe mit Letemovir besonders interessant sein.

+ mögliche Therapiealternative bei Resistenzentwicklung

+ Studiencharakter (randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie)

- der Follow-up von 12 Wochen erlaubt keine Aussage bzgl. der mittel- bis längerfristigen Effizienz der CMV-Prophylaxe mit Letemovir