

## Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation NEJM, Dez 2017

### Hintergrund

- CMV-Infekte = häufige Komplikation nach allogener HSZT
- (Val)ganciclovir als Prophylaxe nicht für HSZT geeignet (Myelotoxizität)
- bisher CMV surveillance + präemptive Therapie
- Letermovir: Inhibition CMV-Terminase ("packaging" Genom + Capsid)

### Methode

- doppel-blinde, randomisierte Studie; 67 Zentren in 20 Ländern
- Funding: Merck
- Rekrutierung 06/2014 - 03/2016
- Letermovir : Placebo = 2:1
- Einschlusskriterien:  $\geq 18$ J, CMV-Seropositivität, negative baseline CMV-PCR (-> "Prophylaxe"!)
- Ausschlusskriterien: schwere Leberfunktionsstörung, eGFR  $< 10$ ml/min, kürzliche antivirale Medikation mit CMV-Aktivität
- Randomisierung nach CMV-Risiko: "high risk":  $\geq 1$  mismatch (Familien-/Fremdspender), haploident, cord blood, GVHD mit Prednisontherapie  $\geq 1$ mg/kg
- Medikationsbeginn innert 28dpost-HSZT (Median: 9d); Engraftment keine Voraussetzung
- Dosierung: 480mg; bei Cyclosporin 240mg
- Verabreichung über 14 Wochen
- Primärer Endpunkt: "clinically significant CMV infection" (disease/viremia leading to preemptive treatment: 150/300Kopien/ml) innert 24Wochen nach HSZT
- Sekundäre Endpunkte: sign. CMV-Infekt nach 14 Wochen, adverse events
- Follow-up: 48 Wochen nach HSZT (initial wöchentlich)

### Resultate:

- 565 Pat. randomisiert
- Primärer Endpunkt: 37.5% für Letermovir, 60.6% für Placebo
- CMV disease: 1.5% (Letermovir) vrs. 1.8% (Placebo)
- 1 Patient: breakthrough Virämie unter Letermovir -> UL56 V236M Mutation (bekannt für Resistenz)
- häufigste NW: Nausea (signifikant??? höher bei Letermovir); myelotoxische und nephrotoxische events nicht höher

### Diskussion:

- Signifikante Reduktion von CMV-Infekten ("clinically significant CMV infection"), minimale NW (lediglich Nausea, insb, keine Myelotoxizität), Assoziation mit tieferer Mortalität ("all cause mortality")
- grösster Effekt bei Patienten mit hohem CMV-Risiko
- CMV-Infekte ansteigend nach Ende der Prophylaxe nach 100d -> individualisierte Therapiedauer abh. von persönlichen Risikofaktoren whs. sinnvoll

### Anmerkungen:

- "Prophylaxe" strikt definiert (Ausschluss bei messbarer CMV-Replikation oder Vormedikation)
- aufgrund anerkannten Konzept der präemptiven Therapie nur noch wenig "CMV disease" -> Endpunkt musste breiter definiert werden
- Letermovir bisher kaum für Therapie (präemptiv/disease) untersucht

- Ratio der Risikostratifizierung nicht erklärt (insb. CMV negative Donoren nicht als RF gewertet?)
- Funding vom Hersteller