

## KAZUISTIKA – PACIENT V PRIMÁRNÍ PROFYLAXI LETERMOVIREM

MUDr. Benjamín Víšek

IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové

### Úvod

Reaktivace cytomegaloviru (CMV) a s ní spojená CMV nemoc patří mezi závažné komplikace, které významně ovlivňují nerelapsovou mortalitu (NRM) u pacientů podstupujících alogenní transplantaci krvetvorných buněk (aloTPKB). Incidence CMV nemoci se v této skupině pohybuje mezi 5 – 10 %, predominantně postiženým systémem bývá gastrointestinální trakt (až 80 % případů)<sup>1-3</sup>. Mortalita rozvinuté CMV nemoci, zejména pak CMV pneumonitidy, přitom dosahuje až 70 %<sup>4</sup>. Je známo, že nezávislým prognostickým faktorem ovlivňujícím přežití je CMV-sérostatus dárce a příjemce<sup>5</sup>. Až u 80 % séropozitivních příjemců po aloTPKB dochází k reaktivaci CMV, přičemž signifikantně nejvyšší NRM je patrná při CMV-sérostatu dárce - / příjemce +<sup>6,7</sup>. V rámci prevence CMV reaktivace je pak kromě znalosti CMV-sérostatu důležitá také správná volba strategie (profylaktický, preemtivní přístup) i konkrétního antivirotika. Předkládáme kazuistiku zaměřenou na užití letermoviru v rámci primární profylaxe CMV u pacienta po aloTPKB a krátký přehled poznatků zaměřených na uvedení letermoviru do klinické praxe.

### Popis případu

67letý dosud zdravý pacient byl indikován k podání jedné indukční a dvou konsolidačních chemoterapií pro nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukemii. Léčbou bylo dosaženo kompletní remise (CR<sub>MRD</sub>-) a následně pacient podstoupil nemyeloablativní aloTPKB od HLA-identického nepříbuzného dárce. Vzhledem k rizikovému CMV-sérostatu (dárce - / příjemce +) byla od D+20 po aloTPKB zahájena primární profylaxe CMV letermovirem. Plazmatická CMV nálož byla monitorována 1x týdně metodou qPCR. D+50 byla poprvé detekována pozitivita CMV ve kvantitě  $3,8 \times 10^2$  kopií/ml s dynamikou růstu na  $1,2 \times 10^3$  kopií/ml v D+57. Pacient byl asymptomatický stran projevů infekce, nebyla přítomna akutní GvHD, přetrvávala CR<sub>MRD</sub>-, bylo tedy pokračováno v nastavené profylaxi letermovirem. D+64 došlo k další progresi nálože CMV na  $5,93 \times 10^3$  kopií/ml. Užívání letermoviru bylo přerušeno a byla zahájena léčba valganciclovirem po dobu dvou týdnů, kdy bylo dosaženo opětovné negativity nálože CMV v plazmě. V dalším průběhu již reaktivace CMV pozorována nebyla, v profylaxi letermovirem bylo tedy pokračováno do D+100. Léčba letermovirem byla pacientem dobře tolerována, projevy toxicity nebyly zaznamenány.

### Diskuze

Prevence rozvoje CMV reaktivace je s ohledem na snahu nalezení rovnováhy mezi účinností antivirové terapie a její toxicitou klinickou výzvou. V případě profylaktického přístupu nelze spoléhat na efekt běžně užívaných antivirotik cílených na herpetické viry (aciclovir, valganciclovir), neboť účinek těchto látek je v prevenci CMV reaktivace značně limitovaný<sup>8,9</sup>. Naopak byl prokázán účinek gancicloviru i valgancicloviru, nicméně s významným rizikem rozvoje neutropenie a oportunních infekcí<sup>10,11</sup>. Užití foscarnetu je zatíženo signifikantní nefrotoxicitou<sup>12</sup>. Naproti tomu častěji užívaný preemtivní přístup, založený na zahájení terapie až při signifikantním nárůstu CMV nálože v plazmě, s sebou nese vyšší incidenci asymptomatických CMV reaktivací, avšak s nízkým rizikem rozvoje CMV nemoci<sup>13</sup>. Obdobného účinku bylo v tomto přístupu dosaženo užitím gancicloviru i valgancicloviru, při jejich selhání je možno s přihlédnutím k nežádoucím účinkům zvolit srovnatelně účinnou terapii

foscarnetem, event. cidofovirem<sup>14-18</sup>. Nové antivirotikum maribavir dosud nebylo v rámci prevence CMV Evropskou lékovou agenturou schváleno ke klinickému použití, nebude tedy dále diskutováno.

Nově dostupným antivirotikem v boji proti CMV je letermovir, jenž byl schválen pro klinické použití v rámci primární profylaxe CMV reaktivace po aloTPKB u CMV-séro pozitivních pacientů. V této indikaci je v současnosti dostupná i úhrada systémem zdravotního pojištění. Letermovir patří do skupiny antivirotik s inovativním mechanismem účinku. Na rozdíl od gancikloviru nebo foscarnetu, jejichž účinek je založen na inhibici DNA-polymerázy, je molekulárním terčem letermoviru soubor virových proteinů, tzv. CMV-terminázový komplex. Jeho blokádou nedochází k sestihu replikované virové DNA a tvorbě funkčních virových kapsid<sup>19</sup>. Účinek letermoviru dále prokázal vysokou antivirovou selektivitu proti CMV při nízké celulární toxicitě in vitro i in vivo<sup>20</sup>.

Klinické testování fáze 2, porovnávající účinnost tří různých dávek letermoviru, prokázalo statisticky významnou účinnost nejvyšší podávané dávky (240 mg) proti placebo (redukce CMV reaktivace 48 % v rameni s letermovirem vs. 29 % při užití placebo), a to se srovnatelnou toxicitou ve všech skupinách<sup>21</sup>. Následovala randomizovaná, placebem kontrolovaná registrační studie fáze 3, jejímž primárním cílem bylo hodnocení klinicky signifikantní CMV infekce (CS-CMV) ve 24. týdnu po aloTPKB, a to na vzorku 565 CMV-séro pozitivních pacientů po aloTPKB, kteří v době randomizace neměli detekovatelnou CMV nálož v plazmě<sup>22</sup>. Incidence CS-CMV infekce (definované jako reaktivace CMV s potřebou zahájení preemptivní terapie nebo rozvoj CMV nemoci) byla signifikantně nižší (37,5 % vs. 60,6 %) ve prospěch skupiny užívající profylaxi letermovirem, a to se srovnatelnou toxicitou v obou studijních ramenech. K analogickému závěru došla i později publikovaná následná mortalitní analýza, kdy ve 48. týdnu byla celková mortalita nižší ve skupině užívající profylaxi (23,8 vs. 27,6 %), avšak nesignifikantně ( $p = 0,21$ )<sup>23</sup>. Sekundárním cílem registrační studie bylo sledování výskytu CS-CMV infekce ve 14. týdnu po aloTPKB (cca D+100) s výsledky opět signifikantně ve prospěch ramene s letermovirem (19,1 vs. 50 %). Incidence CMV nemoci byla v obou ramenech nízká (1,5 vs. 1,8 %), i přesto byl pozorován statisticky významný rozdíl v mortalitě obou skupin (10,2 % ve skupině s letermovirem, 15,9 % u placebo). Za zmínku stojí subanalýza kontrolní skupiny (placebo), v níž mortalita pacientů s CMV reaktivací byla signifikantně vyšší než ve skupině bez CMV reaktivace (31,0 vs. 18,2 %). Z uvedeného lze usuzovat na fakt, že každá CMV reaktivace je sama o sobě riziková a zvyšuje NRM, a to i při absenci manifestní CMV nemoci. Dále, rozdíl v mortalitě skupiny pacientů užívajících profylaxi letermovirem, kteří prodělali / neprodělali CS-CMV infekci statisticky významně rozdílný nebyl (15,8 vs. 19,4 %,  $p = 0,71$ ). V kontrastu s dalším faktem, tedy že k reaktivaci CMV do 14. týdne došlo signifikantně častěji ve skupině s placebem (94 %) než ve skupině s profylaxí (43,9 %), můžeme soudit, že užití letermoviru oddaluje vznik reaktivace CMV do pozdějšího posttransplantačního období, kdy může nastupovat efekt imunitní rekonstituce.

Otázkou, která není s ohledem na preemptivní terapii dosud spolehlivě objasněna, je hodnota plazmatické CMV nálože, při které je vhodné terapii zahájit. Přestože tato hranice není dle aktuálních doporučení jednoznačně stanovena, obvyklou hodnotou, preferovanou řadou pracovišť, je kvantita 1000 IU/ml<sup>2,4</sup>. S ohledem na výše uvedený mechanismus účinku letermoviru je však zřejmé, že při jeho užití v rámci primární profylaxe bude tato cut-off hodnota CMV nálože vyšší. Účinkem letermoviru dochází k tvorbě neinfekční DNA s absencí replikační aktivity viru. Ta vede k falešné pozitivitě, již je nutno v interpretaci CMV nálože při užití letermoviru zohlednit<sup>24,25</sup>.

Na výše uvedená data navazují další četné studie z reálné praxe, jež přesahují rámec tohoto sdělení. Objevují se tak další důkazy, jimiž lze podpořit efektivitu profylaktického užití letermoviru. Spektrum možností a indikací v rámci primární profylaxe CMV se tak bude jistě dále rozšiřovat, v rámci samotného foscatermoviru lze předpokládat schválení prodloužení doby užívání profylaxe přes D+100.

## Literatura

1. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, Martin PJ, Sandmaier BM, Marr KA, Appelbaum FR, Storb R, McDonald GB. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010 Nov 25;363(22):2091-101. doi: 10.1056/NEJMoa1004383. PMID: 21105791; PMCID: PMC3017343.
2. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, Sorrow ML, Goyal S, Özkök S, Yi J, Sahoo F, Kimball LE, Jerome KR, Marks MA, Boeckh M. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2016 Mar;3(3):e119-27. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00289-6. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26947200; PMCID: PMC4914379.
3. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, Corey L, Boeckh M. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Nov;18(11):1687-99. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.05.015. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22683614; PMCID: PMC3467354.
4. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, Hubacek P, Navarro D, Cordonnier C, Ward KN; 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Aug;19(8):e260-e272. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0. Epub 2019 May 29. PMID: 31153807.
5. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, Green JS, Saad A, Antin JH, Savani BN, Lazarus HM, Seftel M, Saber W, Marks D, Aljurf M, Norkin M, Wingard JR, Lindemans CA, Boeckh M, Riches ML, Auletta JJ. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2427-38. doi: 10.1182/blood-2015-11-679639. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26884374; PMCID: PMC4874224.
6. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Feb;25(1):151-69. doi: 10.1016/j.hoc.2010.11.011. PMID: 21236396; PMCID: PMC3340426.
7. Schmidt-Hieber M, Tridello G, Ljungman P, Mikulska M, Knelange N, Blaise D, Socié G, Volin L, Blijlevens N, Fegueux N, Yakoub-Agha I, Forcade E, Maertens J, Chevallier P, Passweg J, Cornelissen J, Russell N, Craddock C, Bourhis JH, Marchand T, Reményi P, Cahn JY, Michallet M, Montoto S, Kröger N, Glaß B, Styczynski J. The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT. *Ann Hematol*. 2019 Jul;98(7):1755-1763. doi: 10.1007/s00277-019-03669-z. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30993417.
8. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, Volin L, Russell CA, Crisp A, Webster A; Valacyclovir International Bone Marrow Transplant Study Group. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood*. 2002 Apr 15;99(8):3050-6. doi: 10.1182/blood.v99.8.3050. PMID: 11929799.
9. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, Ljungman P, Milpied N, Fernandez Rañada JM, Mandelli F, Kho P, Kennedy L, Bell AR. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. *European Acyclovir for CMV*

- Prophylaxis Study Group. *Lancet*. 1994 Mar 26;343(8900):749-53. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91835-x. PMID: 7907729.
10. Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, Du Mond C, Ebeling DF, Buhles WC, Champlin RE. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med*. 1993 Feb 1;118(3):179-84. doi: 10.7326/0003-4819-118-3-199302010-00004. PMID: 8380243.
  11. Winston DJ, Yeager AM, Chandrasekar PH, Snyderman DR, Petersen FB, Territo MC; Valacyclovir Cytomegalovirus Study Group. Randomized comparison of oral valacyclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 2003 Mar 15;36(6):749-58. doi: 10.1086/367836. Epub 2003 Mar 3. PMID: 12627359.
  12. Bacigalupo A, Boyd A, Slipper J, Curtis J, Clissold S. Foscarnet in the management of cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplant patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Nov;10(11):1249-64. doi: 10.1586/eri.12.115. Epub 2012 Nov 21. PMID: 23167560.
  13. Erard V, Guthrie KA, Seo S, Smith J, Huang M, Chien J, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clin Infect Dis*. 2015 Jul 1;61(1):31-9. doi: 10.1093/cid/civ215. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25778751; PMCID: PMC4542910.
  14. Broers AE, van Der Holt R, van Esser JW, Gratama JW, Henzen-Logmans S, Kuenen-Boumeester V, Löwenberg B, Cornelissen JJ. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood*. 2000 Apr 1;95(7):2240-5. PMID: 10733491.
  15. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood*. 1996 Nov 15;88(10):4063-71. PMID: 8916975.
  16. van der Heiden PL, Kalpoe JS, Barge RM, Willemze R, Kroes AC, Schippers EF. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Apr;37(7):693-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1705311. PMID: 16501590.
  17. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, Finke J, Cordonnier C, Link H, Ljungman P; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002 Feb 15;99(4):1159-64. doi: 10.1182/blood.v99.4.1159. PMID: 11830461.
  18. Platzbecker U, Bandt D, Thiede C, Helwig A, Freiberg-Richter J, Schuler U, Plettig R, Geissler G, Rethwilm A, Ehninger G, Bornhäuser M. Successful preemptive cidofovir treatment for CMV antigenemia after dose-reduced conditioning and allogeneic blood stem cell transplantation. *Transplantation*. 2001 Apr 15;71(7):880-5. doi: 10.1097/00007890-200104150-00010. PMID: 11349720.
  19. Verghese PS, Schleiss MR. Letermovir Treatment of Human Cytomegalovirus Infection Antiinfective Agent. *Drugs Future*. 2013 May;38(5):291-298. doi: 10.1358/dof.2013.038.05.1946425. PMID: 24163496; PMCID: PMC3807861.
  20. Lischka P, Hewlett G, Wunberg T, Baumeister J, Paulsen D, Goldner T, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H. In vitro and in vivo activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar;54(3):1290-7. doi: 10.1128/AAC.01596-09. Epub 2010 Jan 4. PMID: 20047911; PMCID: PMC2826024.

21. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, Einsele H, Silverman M, Mullane KM, Brown J, Nowak H, Kölling K, Stobernack HP, Lischka P, Zimmermann H, Rübsamen-Schaeff H, Champlin RE, Ehninger G; AIC246 Study Team. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1781-9. doi: 10.1056/NEJMoa1309533. PMID: 24806159.
22. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2433-2444. doi: 10.1056/NEJMoa1706640. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29211658.
23. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, Butterson JR, Wan H, Teal VL, Sarratt K, Murata Y, Leavitt RY, Badshah C. A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 10;70(8):1525-1533. doi: 10.1093/cid/ciz490. PMID: 31179485; PMCID: PMC7146004.
24. Razonable RR. Role of letermovir for prevention of cytomegalovirus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Aug;31(4):286-291. doi: 10.1097/QCO.0000000000000459. PMID: 29746444.
25. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2020 May 7;135(19):1619-1629. doi: 10.1182/blood.2019000956. PMID: 32202631; PMCID: PMC7484743.

Kazuistika vypracována a doručena: 10/2022

CZ-CYT-00075