

Letermovir-Prophylaxe nach alloSZT in einer Echtwelt-Kohorte

Adrian Fehn

Klinik für Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Tübingen

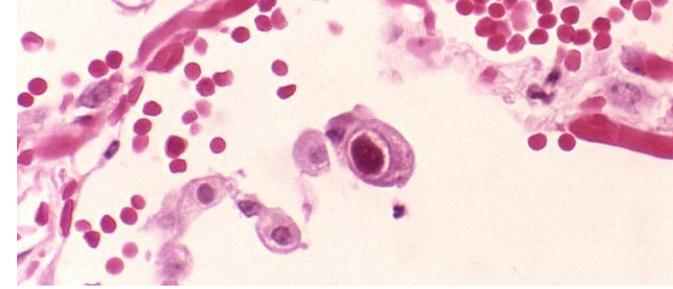


**Universitätsklinikum
Tübingen**

Offenlegung Interessenskonflikte

Keine Interessenskonflikte

HHV-5, Cytomegalovirus



Seroprävalenz in Erwachsenen bei 50-90% (*Lachmann et al. 2018, Fowler et al. 2020*)

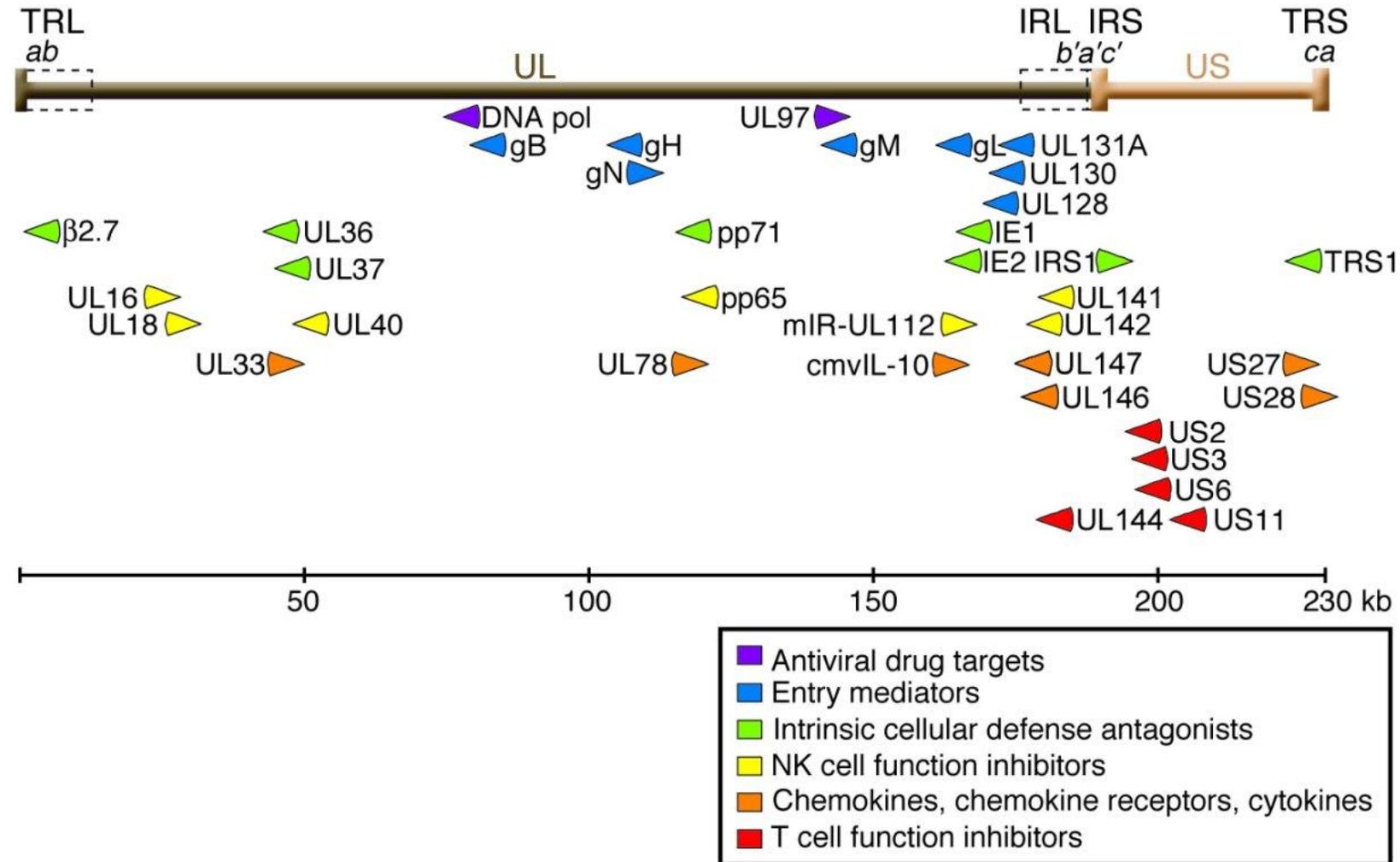
Auf die Primärinfektion folgt eine Latenz, die eine breite Immunantwort erfordert

Für Ungeborene und immunsupprimierte Patienten stellen die CMV-Reaktivierung und unkontrollierte Infektion eine große Gefahr dar

1. 2-10% der memory CD4+ and CD8+ T Zellen in gesunden CMV(+) Individuen sind CMV-spezifisch (*Pourgheysari et al 2007, Sylvester et al 2005*)
2. CMV memory inflation ist ein Charakteristikum der latenten CMV-Infektion und assoziiert mit Immunoseneszenz
 - Konstanter Suppressionsdruck, inadequate suppression, evolutionärer fitness-effort
 - >50% des CD8+ memory T Zell Pools in seropositiven Senioren kann CMV-reaktiv sein (*Koch et al. 2007, O'Hara et al. 2012, Karrer et al. 2007, Ouyang et al. 2003, Lang et al. 2009*)

HHV-5, Cytomegalovirus

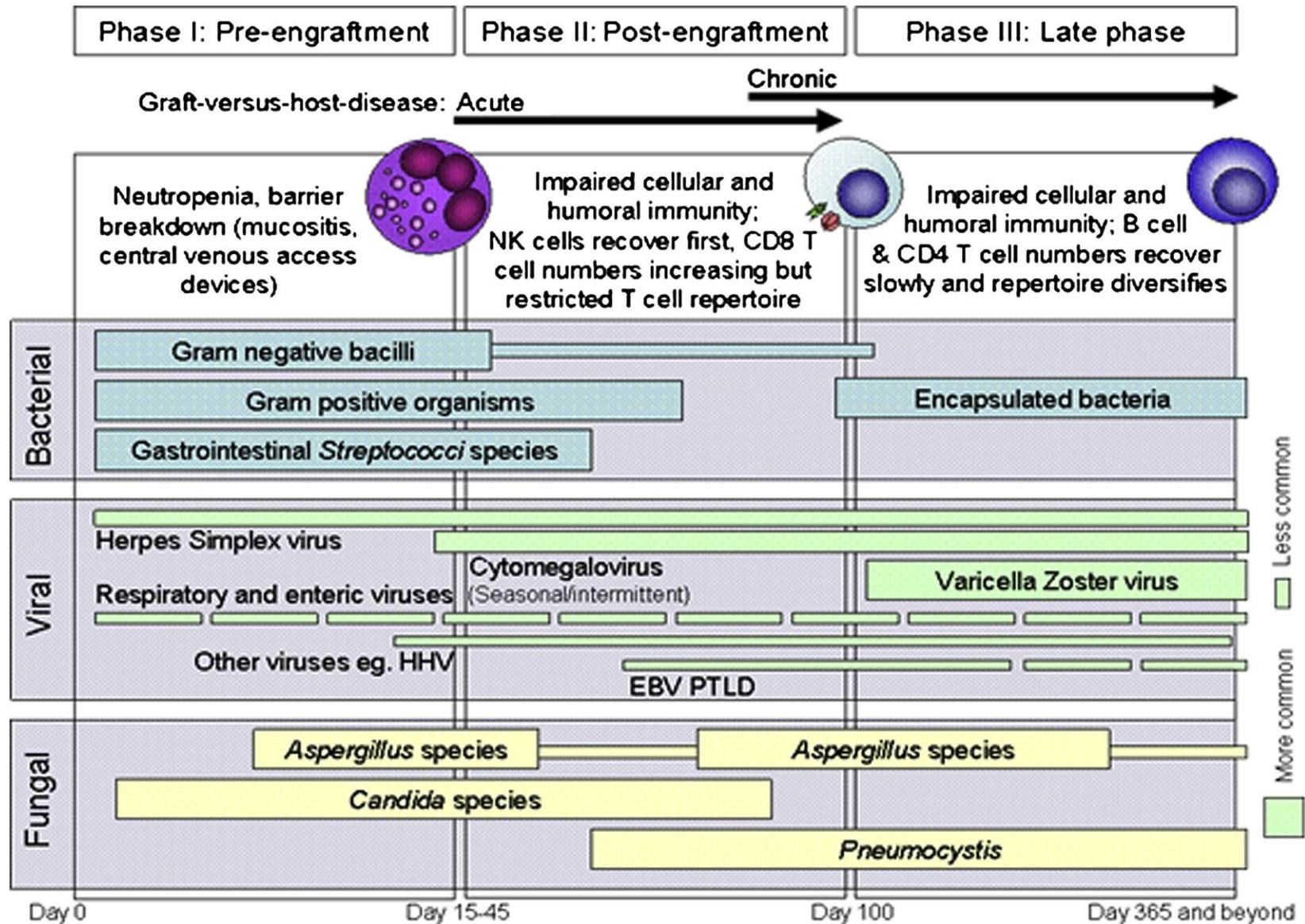
Herpesvirus mit der größten Vielfalt an Genen mit bekannter immunmodulatorischer Funktion



CMV-Reaktivierung (CMVR) in Allo-SZT Setting

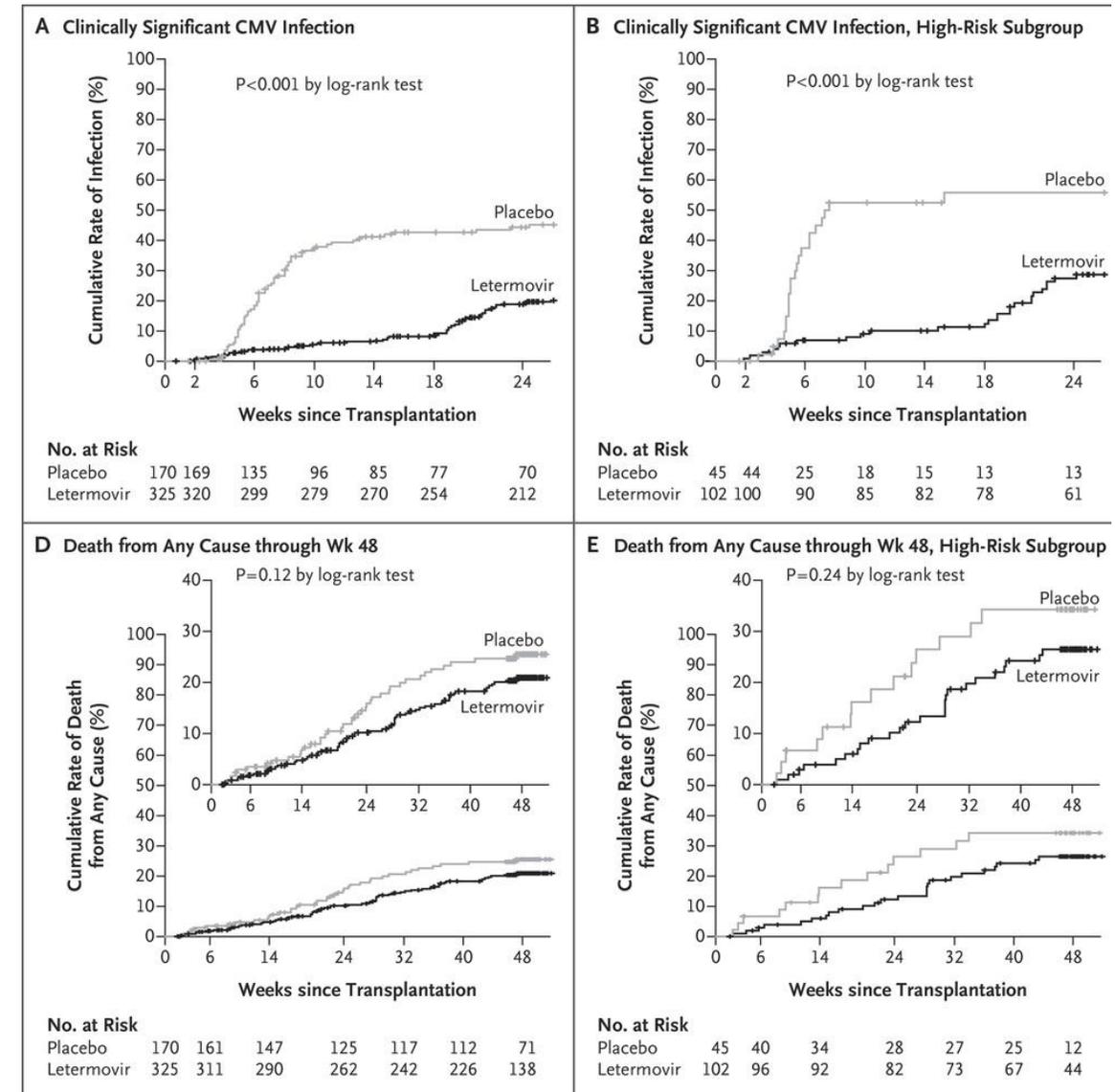
- CMVR nach Allo-SZT ist mit signifikanter Morbidität und non-relapse-Mortality (NRM) assoziiert (*Ljungman et al. 2014, Teira et al. 2016*)
 - Direkter zytopathischer Effekt
 - Immunmodulation
- Toxizität durch antivirale Therapie, GvHD und Sekundärinfektionen (*Rubin et al. 1990, Yong et al. 2017*)
- Hochrisiko-Faktoren: Prolongierte Steroidexposition, CMV (+) Empfänger CMV(-) Spender, HLA-A,B,DR mismatch, Haploidenter Spender, Nabelschnurblut, T-Zell depletierendes Graft. (*Boeckh et al. 2004, Marty et al. 2016, Schmidt-Hieber et al. 2019*)





Letermovir (LTV)

- Inhibitor des viralen Terminase-Komplexes
- Zulassung seit 2018
- Signifikant seltener klinisch relevante CMV-Infektionen (CS-CMVi) (CMV-Erkrankung + Präemptive Behandlung bei CMV-DNAemie)
- Initial 100 Tage post Allo-HSCT in CMV(+) Empfängern
- Zulassung auf 200 Tage erweitert
- Durchbruchinfektionen bei UL56 Mutationen beschrieben (*Goldner et al. 2014, Marty et al. 2016*)

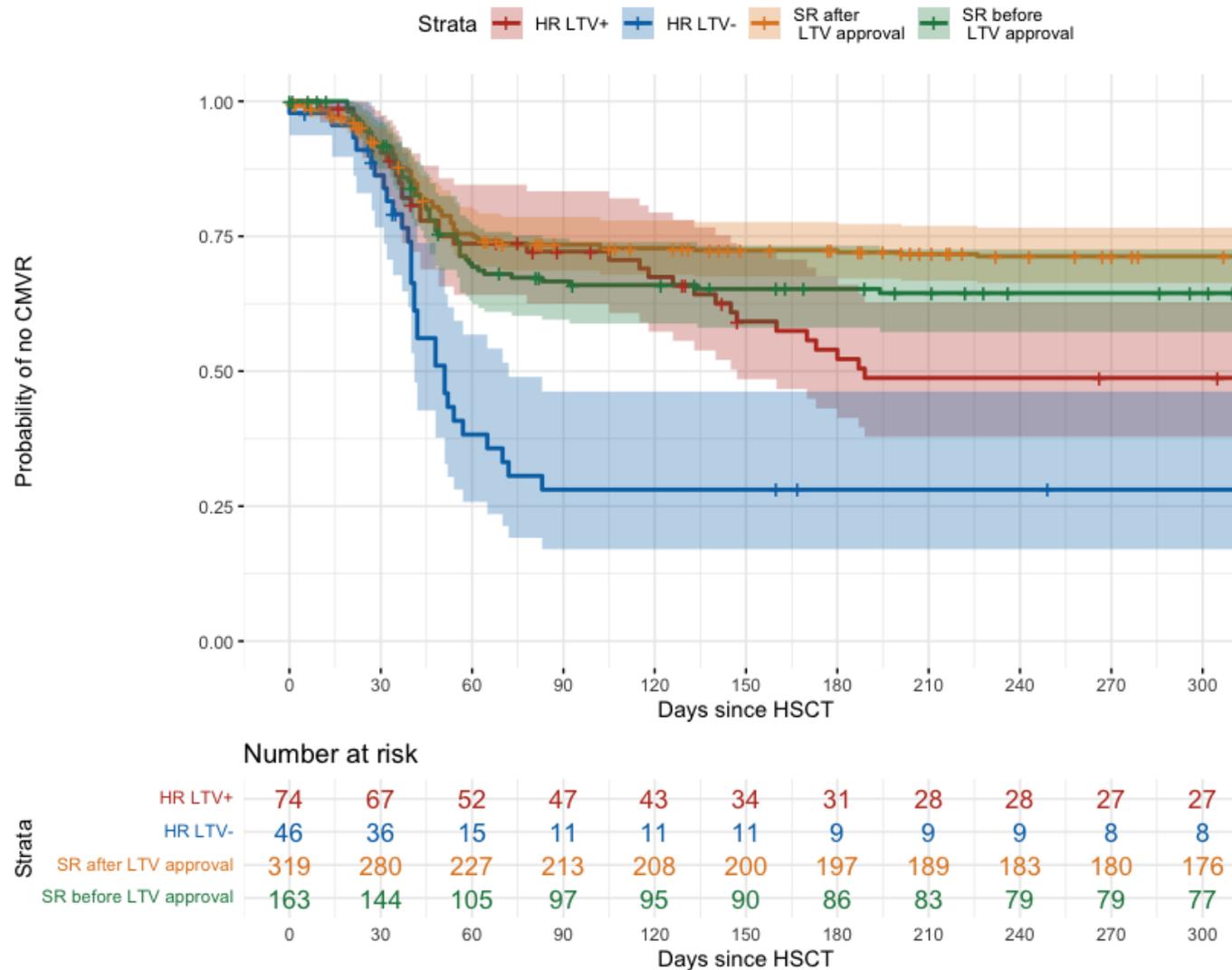


Kohorte

- Retrospektive, unizentrische Datenanalyse am Universitätsklinikum Tübingen
- 602 erwachsene Patienten mit Allo-HSCT zwischen 2015 und 2023
- Engmaschiges CMV-DNA Monitoring aller Patienten mit rascher präemptiver Therapieeinleitung
- **120 „High-Risk“ (HR) Patienten – Tübingen – Empfänger CMV (+) Spender CMV (-)**
 - 74 mit Letemovir Prophylaxe bis d100 (**HR LTV+**) vs. 46 Patienten ohne Letemovir (**HR LTV-**)
- **482 „Standard Risk“ (SR) Patienten: 163** vor Einführung LTV und **319** nach Einführung LTV
- Analog der Zulassungsstudie wurden CS-CMV_i und CMV-Erkrankung untersucht



LTV unterdrückt erfolgreich CS-CMVi

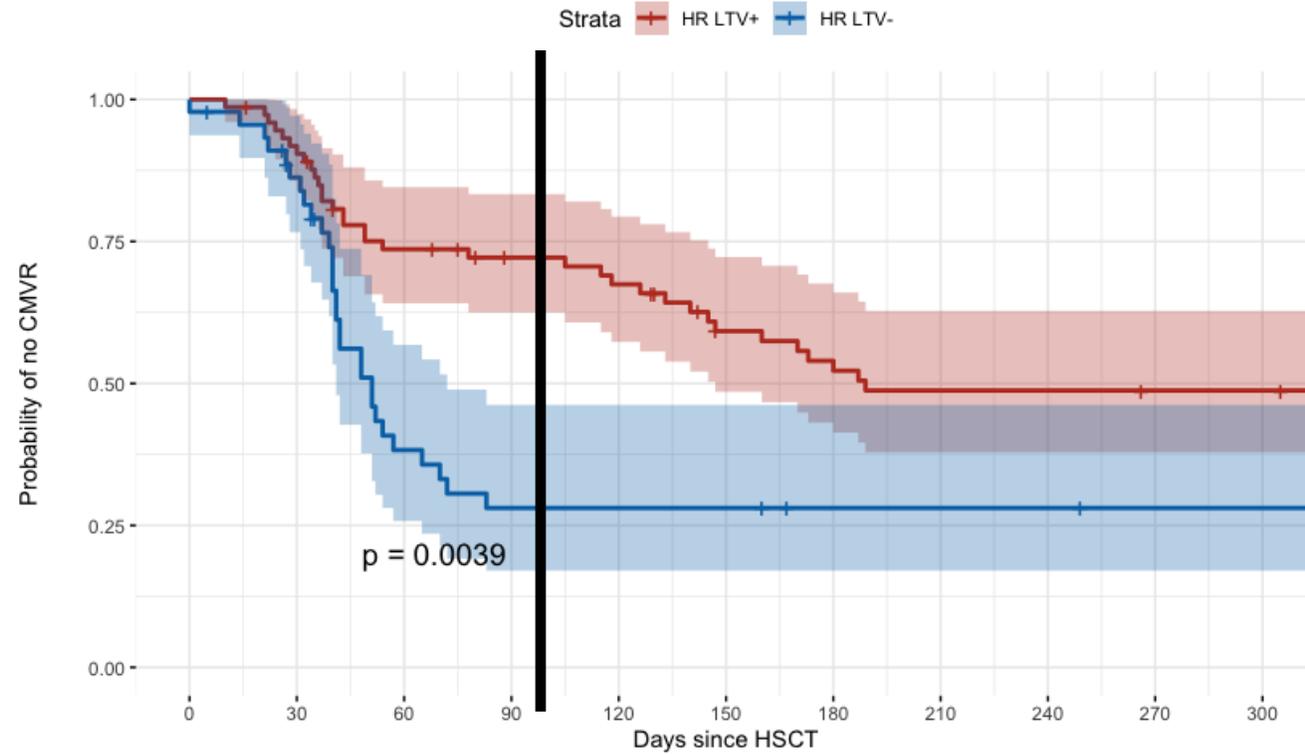


HR	High risk, LTV +
HR	High risk, LTV -
SR	Standard risk, Allo ab 2018
SR	Standard risk, Allo vor 2018



LTV unterdrückt erfolgreich CS-CMVi

HR	High risk, LTV +
HR	High risk, LTV -



Number at risk

Strata	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
HR LTV+	74	67	52	47	43	34	31	28	28	27	27
HR LTV-	46	36	15	11	11	11	9	9	9	8	8

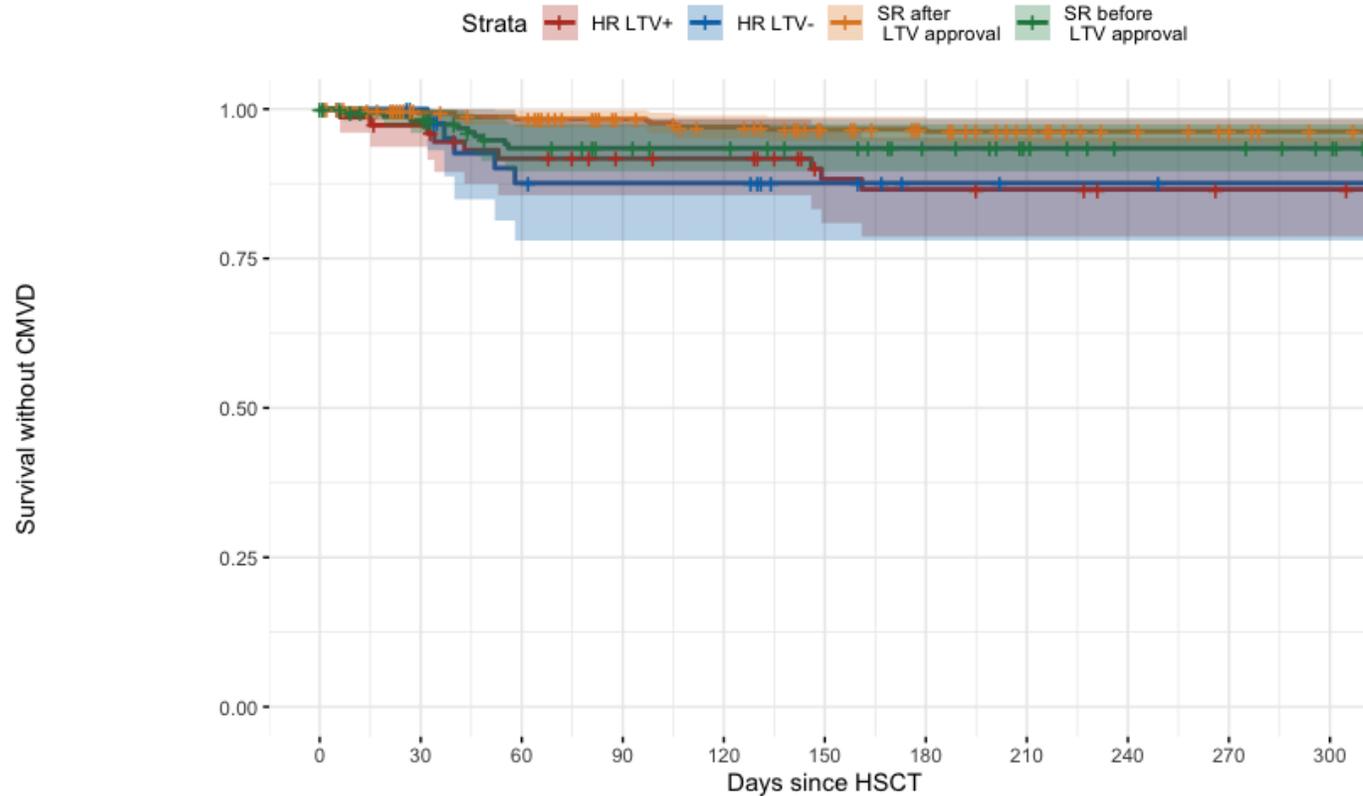
Days since HSCT



LTV hat keinen Einfluss auf CMV-Erkrankung

HR High risk, LTV +

HR High risk, LTV -

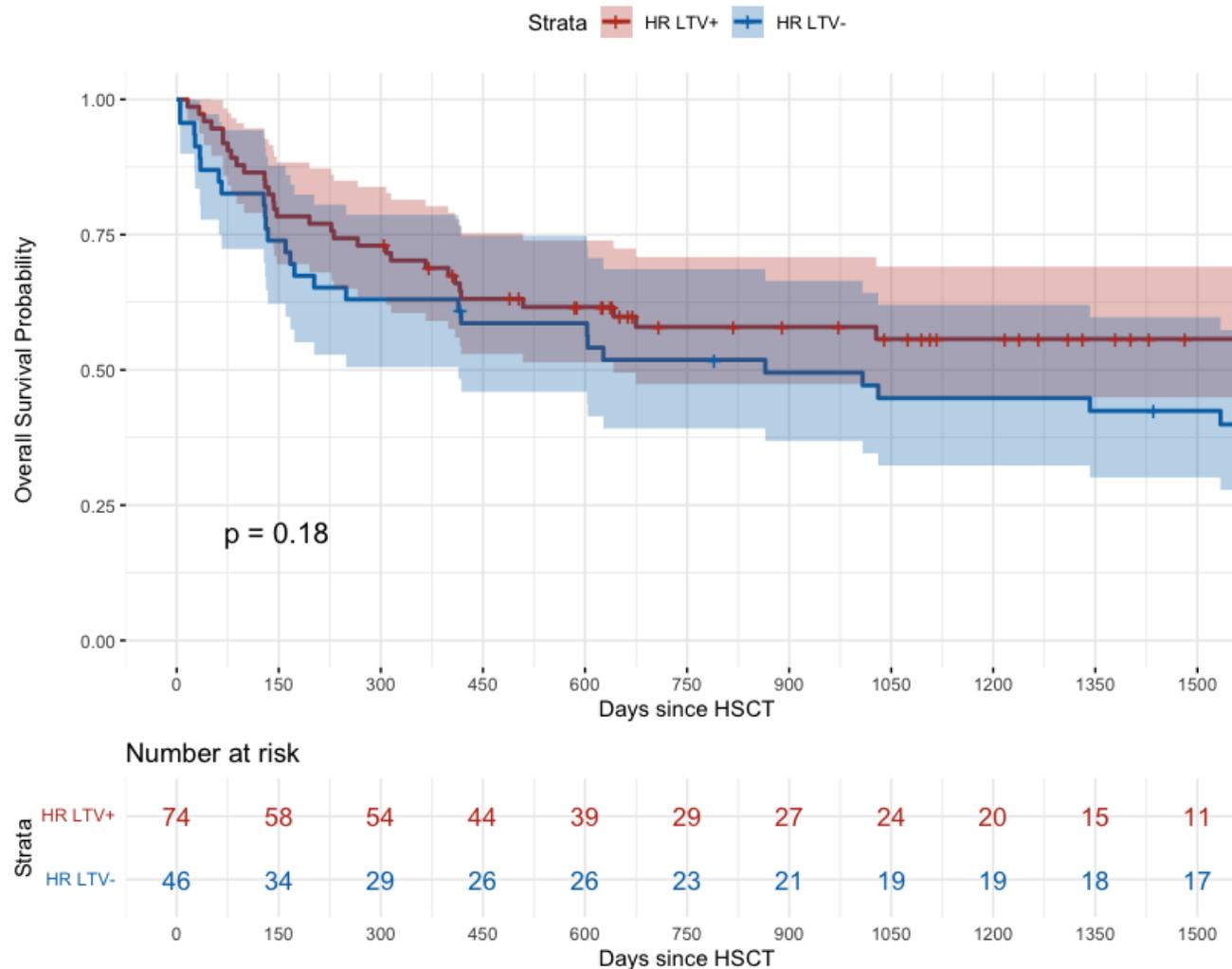


Number at risk

Strata	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
HR LTV+	74	71	65	60	59	51	50	49	47	46	46
HR LTV-	46	42	35	34	34	30	27	26	26	25	25
SR after LTV approval	319	302	296	284	276	265	259	251	245	242	237
SR before LTV approval	163	154	139	135	133	128	122	117	113	113	110



LTV hat keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben



HR High risk, LTV +

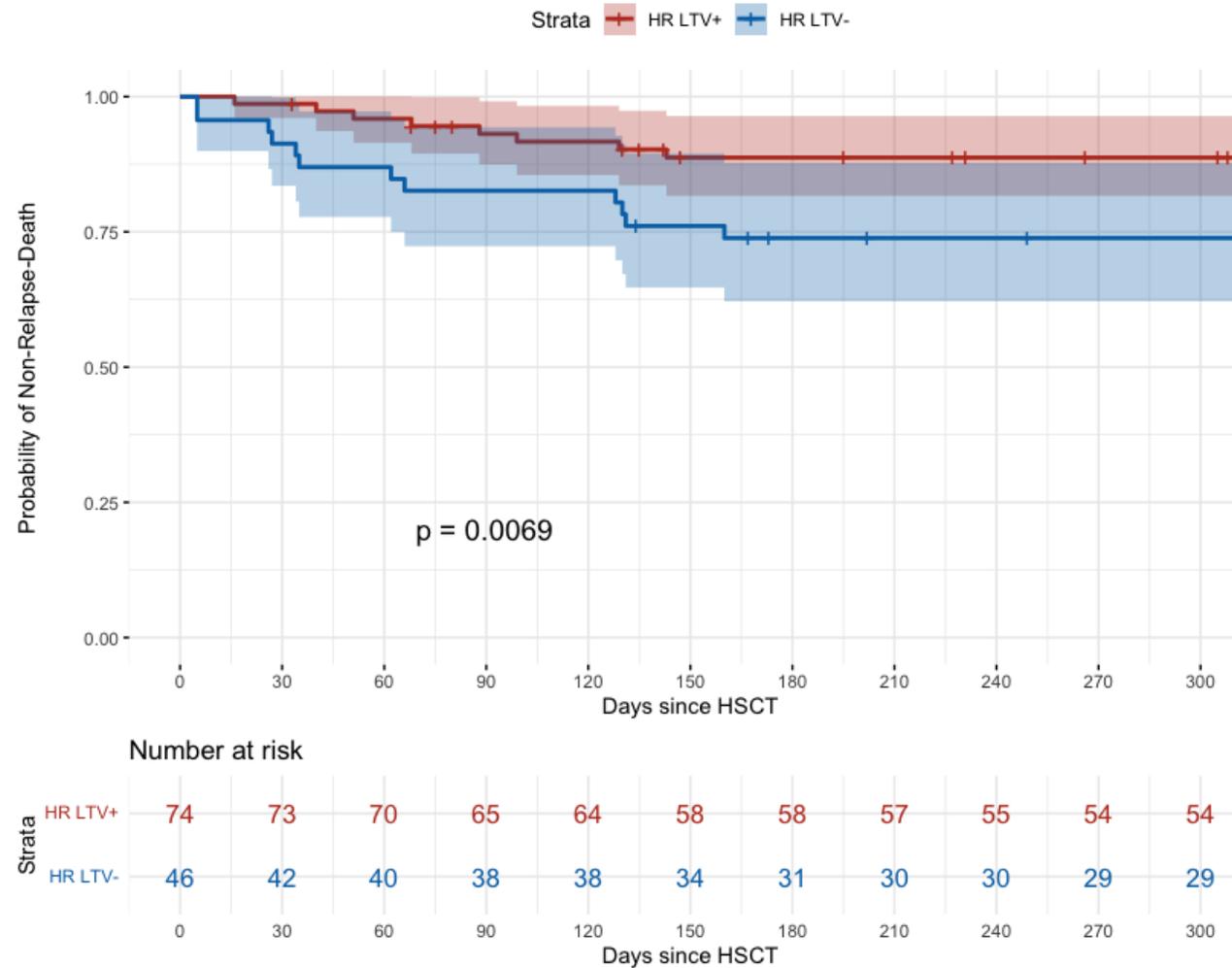
HR High risk, LTV -

SR Standard risk, Allo ab 2018

SR Standard risk, Allo vor 2018



LTV behandelte Patienten zeigen signifikant bessere NRM



HR High risk, LTV +

HR High risk, LTV -

SR Standard risk, Allo ab 2018

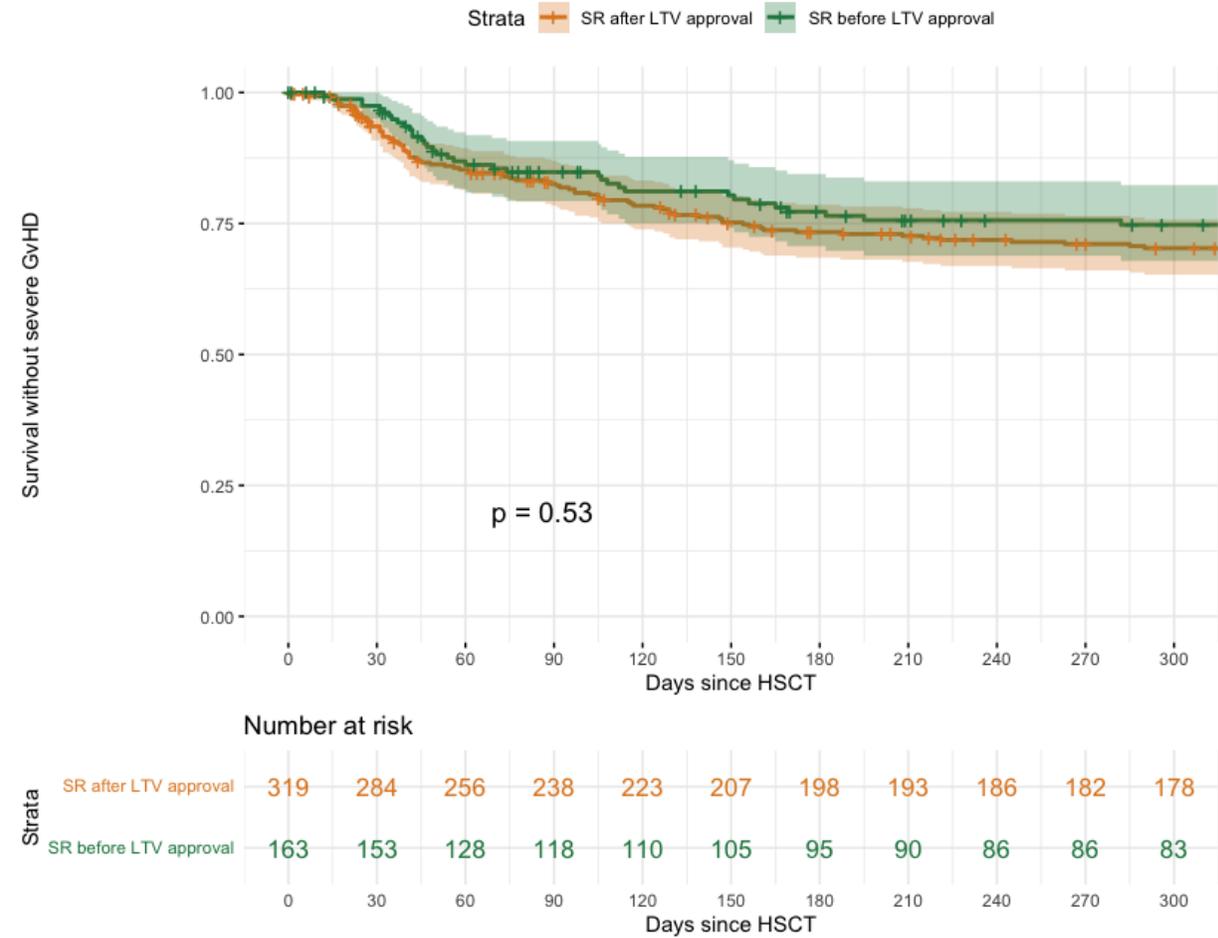
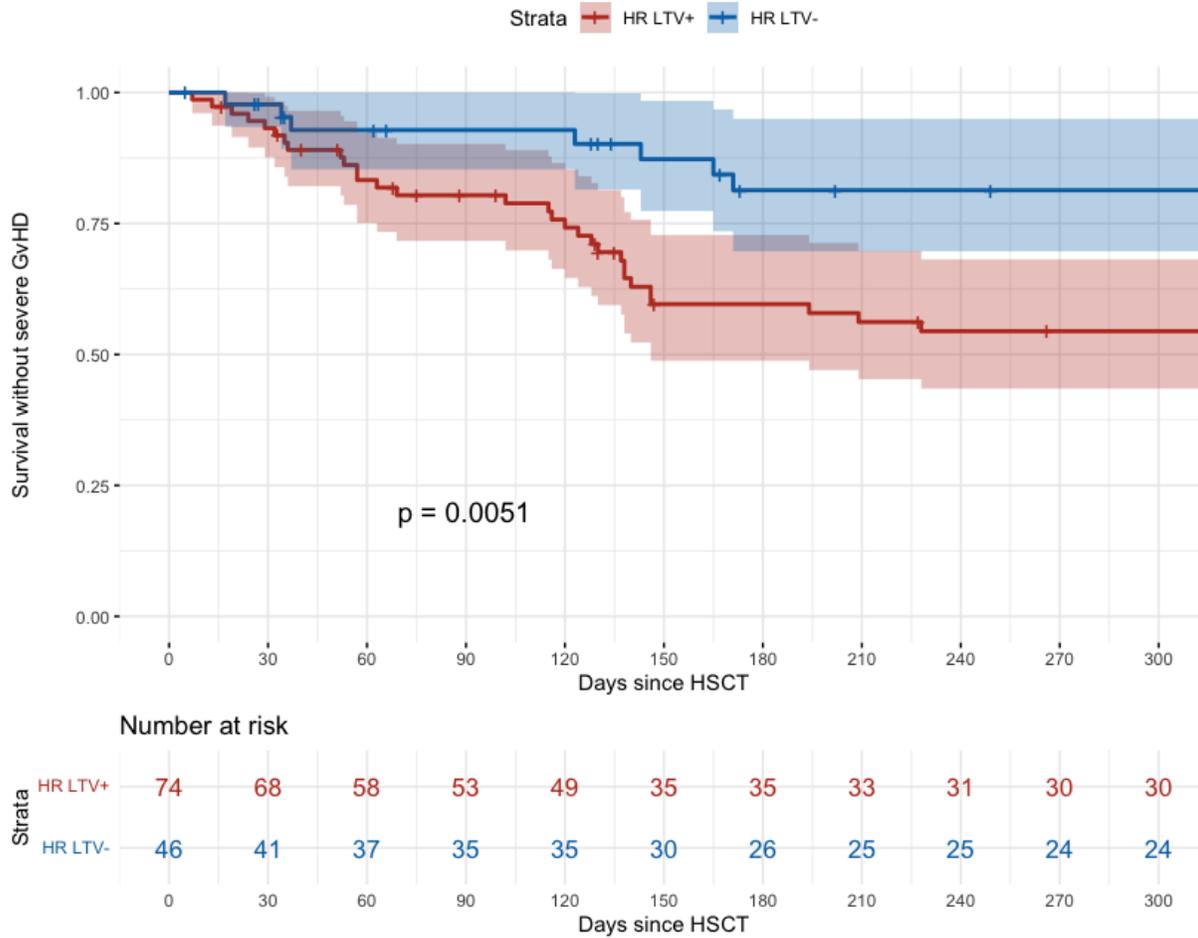
SR Standard risk, Allo vor 2018



Letermovir-Prophylaxe und Inzidenz von aGvHD \geq II°

HR High risk, LTV +

HR High risk, LTV -

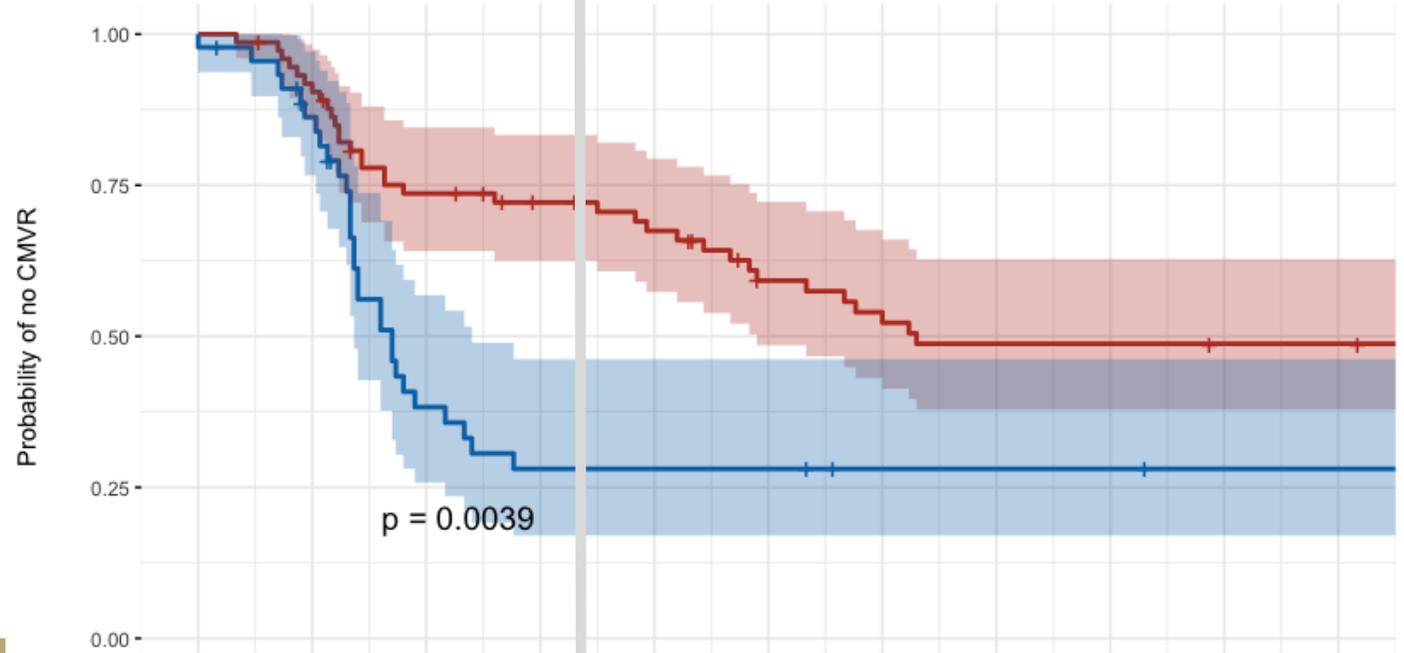
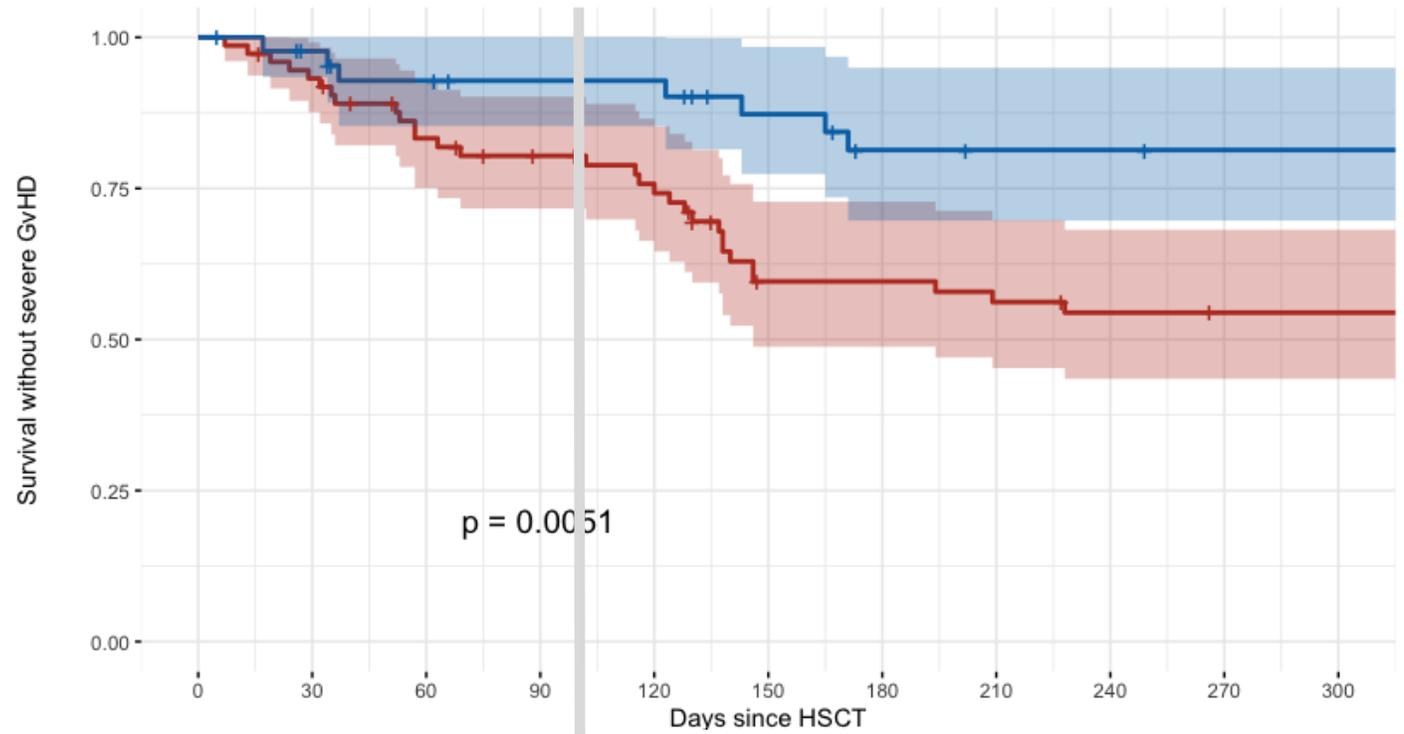


Späte CMV Reaktivierung als aGvHD Trigger?

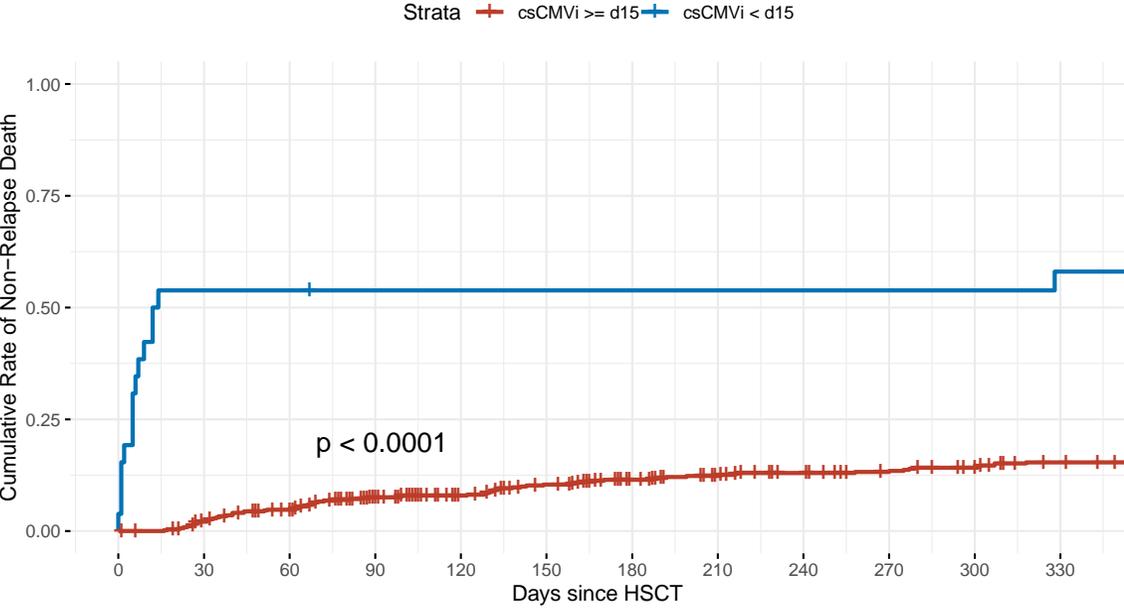
aGvHD \geq II

HR	High risk, LTV +
HR	High risk, LTV -

CMVR



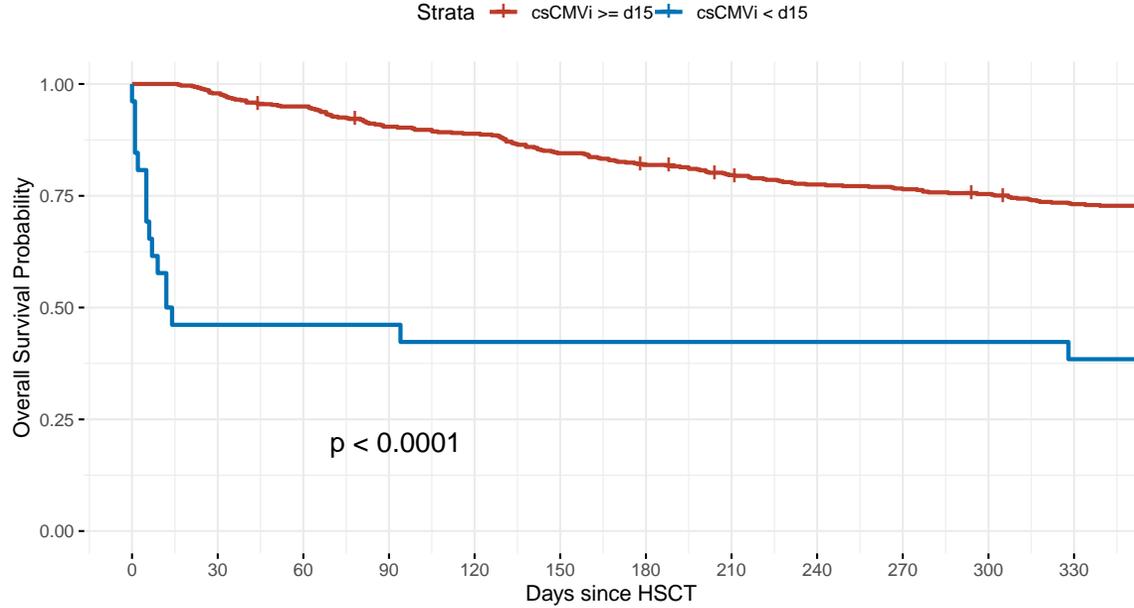
Frühe CMV Reaktivierung vor dem Beginn der Letermovir Prophylaxe



Number at risk

Strata	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
csCMVi \geq d15	576	554	525	480	453	431	408	391	379	371	362	350
csCMVi < d15	26	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	10

Days since HSCT



Number at risk

Strata	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
csCMVi \geq d15	576	564	546	519	510	485	469	454	441	436	428	414
csCMVi < d15	26	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	10

Days since HSCT

Zusammenfassung

- In einer Echtwelt-Kohorte kann die Anwendung von Letermovir in einer Hochrisiko Population allotransplantierte PatientInnen die Inzidenz der CMV-Reaktivierung effektiv reduzieren.
- Letermovir hat bei engmaschigem Monitoring auf CMV-DNA in unserer Kohorte keinen Einfluss auf die Inzidenz von CMV-Erkrankung und das Gesamtüberleben.
- Letermovir zeigt einen positiven Einfluss auf die Rezidiv-freie Sterblichkeit.
- Durch Letermovir verzögerte CMV-Reaktivierungen nach Beendigung der Immunsuppression können möglicherweise einen Trigger für akute GvHD darstellen.
- Die Assoziation einer frühen Reaktivierung mit hoher Mortalität und fehlende Myelotoxizität werfen die Frage nach einer prä- und peri-Konditionierungsprophylaxe auf.



Danksagung

Klinik für Innere Medizin II

Leitung: Prof. C. Lengerke

- **Jan Schröder**
- Wolfgang Bethge
- Christoph Faul
- Kristina Reuß
- Andreas Riedel
- Elena Mirovic

Institut für medizinische Virologie

Leitung: Prof. T. Iftner

- **Tina Ganzenmüller**





**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**

Adrian, Fehn

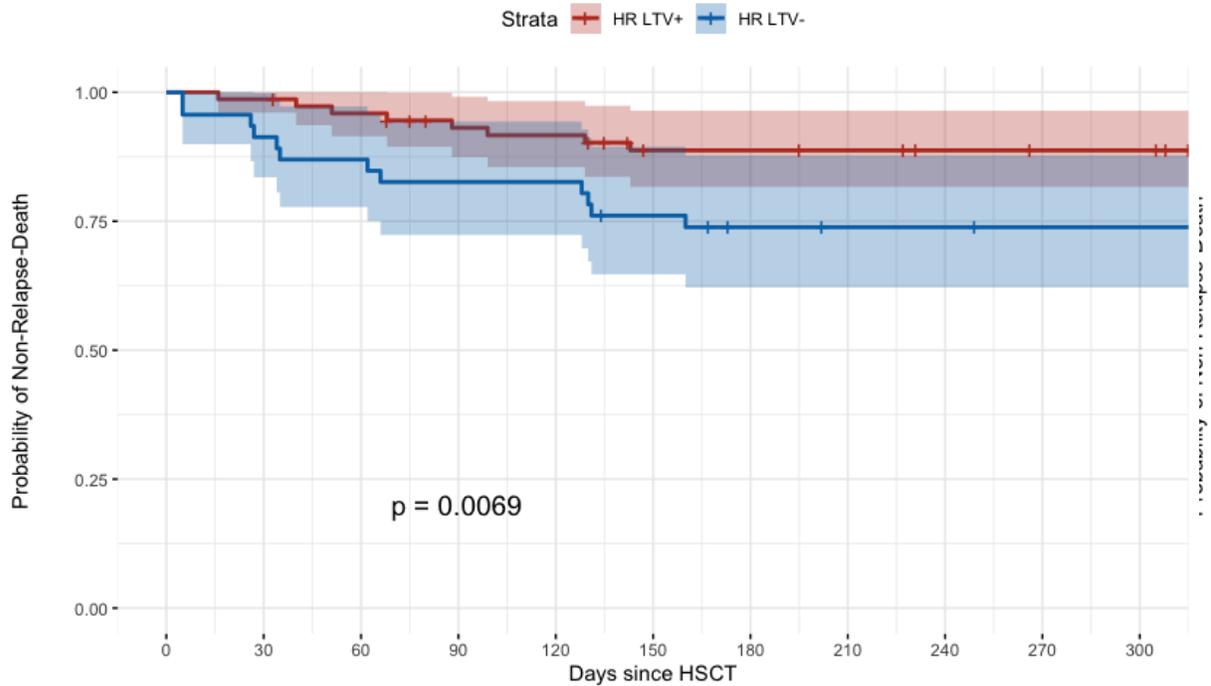
28.06.2025

© UNIVERSITÄTSKLINIKUM TÜBINGEN.

EBERHARD KARLS
**UNIVERSITÄT
TÜBINGEN**



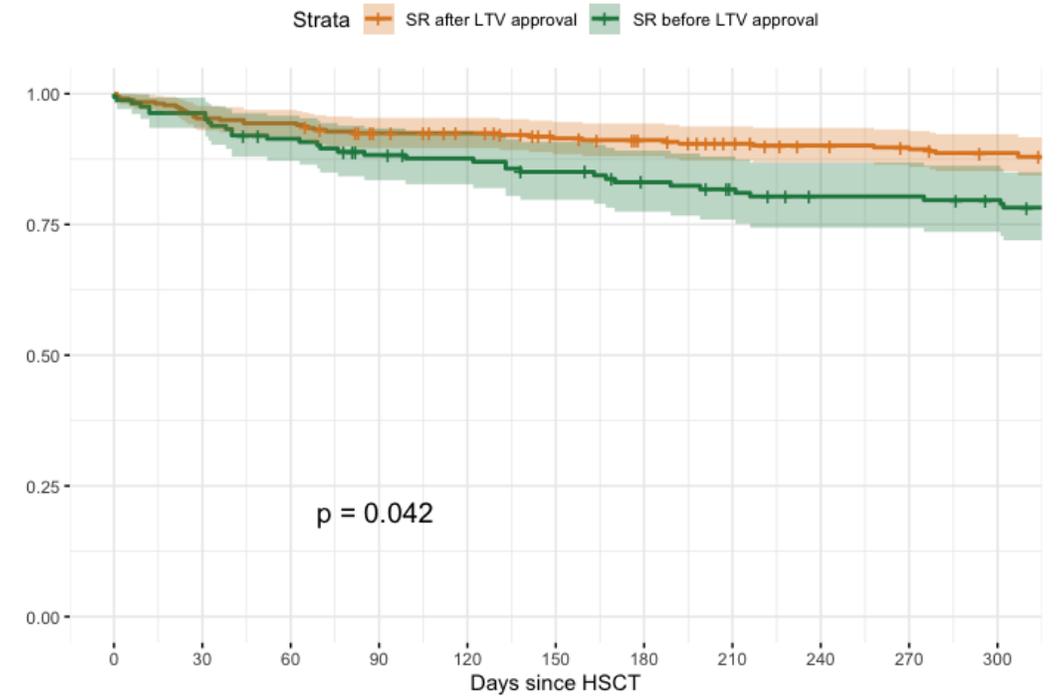
**Universitätsklinikum
Tübingen**



Number at risk

Strata	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
HR LTV+	74	73	70	65	64	58	58	57	55	54	54
HR LTV-	46	42	40	38	38	34	31	30	30	29	29

Days since HSCT



Number at risk

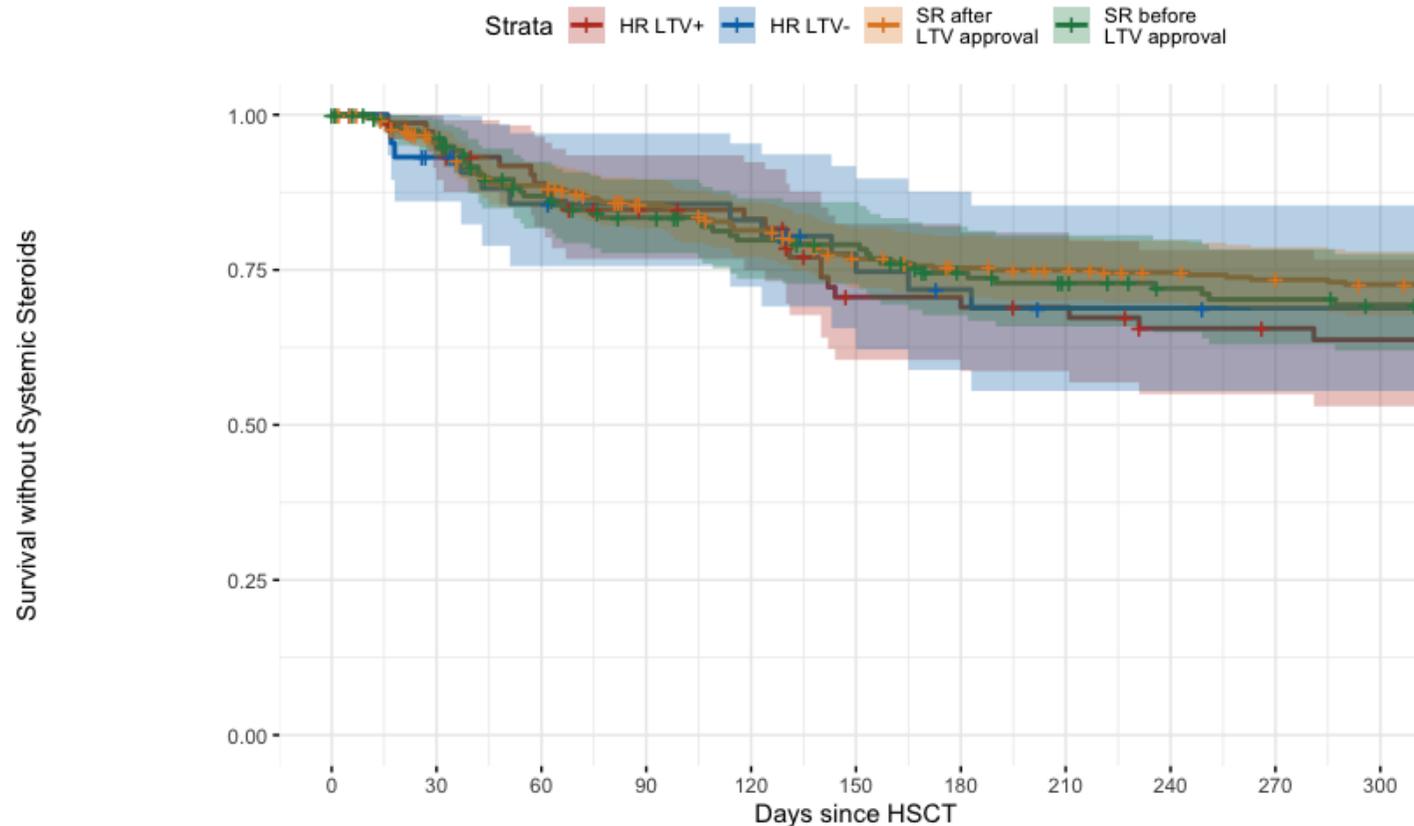
Strata	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
SR after LTV approval	319	304	301	289	283	273	267	259	253	250	245
SR before LTV approval	163	157	147	139	136	131	124	119	114	114	111

Days since HSCT



Letermovir-Prophylaxe und Inzidenz von aGvHD \geq II°

Systemische
Steroide
>1mg/kg KG



		Number at risk										
		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
Strata	HR LTV+	74	70	63	57	55	43	43	41	37	36	35
	HR LTV-	46	39	34	33	32	27	24	22	22	21	21
	SR after LTV approval	319	291	267	248	233	213	205	200	194	190	186
	SR before LTV approval	163	151	127	118	110	105	92	87	82	80	77
		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300

HR	High risk, LTV +
HR	High risk, LTV -
SR	Standard risk, Allo ab 2018
SR	Standard risk, Allo vor 2018



Variable	Group		p-value ²
	HR after N = 72 ¹	HR before N = 46 ¹	
Age at HSCT	56.0 (20.0 - 74.0)	55.8 (22.0 - 74.0)	0.950
Sex			0.004
Male	33 (45.8%)	34 (73.9%)	
Female	39 (54.2%)	12 (26.1%)	
Disease			0.873
ALL	6 (8.3%)	2 (4.3%)	
AML	47 (65.3%)	28 (60.9%)	
CML	2 (2.8%)	1 (2.2%)	
CMML	1 (1.4%)	1 (2.2%)	
MDS/MPN	10 (13.9%)	9 (19.6%)	
NHL	4 (5.6%)	2 (4.3%)	
Other	2 (2.8%)	3 (6.5%)	
Conditioning Intensity			>0.999
RIC	57 (79.2%)	37 (80.4%)	
MAC	15 (20.8%)	9 (19.6%)	
ATG	60 (83.3%)	37 (80.4%)	0.806
PTCY	5 (6.9%)	0 (0.0%)	0.155
Non-Permissive Mismatch or Haplo	27 (37.5%)	15 (32.6%)	0.694
Acute Leukemia	53 (73.6%)	30 (65.2%)	0.409
Stable Disease or Worse	30 (41.7%)	20 (43.5%)	0.851
Steroid >1mg/kgKG	25 (34.7%)	12 (26.1%)	0.416

¹ Mean (Min - Max); n (%)

² Welch Two Sample t-test; Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

Variable	Group		p-value ²
	SR after N = 321 ¹	SR before N = 163 ¹	
Age at HSCT	56.3 (18.0 - 77.0)	54.0 (18.0 - 77.0)	0.059
Sex			0.329
Male	183 (57.0%)	101 (62.0%)	
Female	138 (43.0%)	62 (38.0%)	
Disease			0.128
ALL	42 (13.1%)	20 (12.3%)	
AML	138 (43.0%)	82 (50.3%)	
CML	13 (4.0%)	1 (0.6%)	
CMML	10 (3.1%)	4 (2.5%)	
MDS/MPN	79 (24.6%)	30 (18.4%)	
NHL	24 (7.5%)	19 (11.7%)	
Other	15 (4.7%)	7 (4.3%)	
Conditioning Intensity			0.357
RIC	254 (79.1%)	123 (75.5%)	
MAC	67 (20.9%)	40 (24.5%)	
ATG	239 (74.5%)	121 (74.2%)	>0.999
PTCY	23 (7.2%)	3 (1.8%)	0.017
Non-Permissive Mismatch or Haplo	70 (21.8%)	30 (18.4%)	0.408
Acute Leukemia	180 (56.1%)	102 (62.6%)	0.174
Stable Disease or Worse	153 (47.7%)	75 (46.0%)	0.773
Donor CMV+	196 (61.1%)	102 (62.6%)	0.768
Recipient CMV+	163 (50.8%)	90 (55.2%)	0.387
Steroid >1mg/kgKG	86 (26.8%)	47 (28.8%)	0.667

¹ Mean (Min - Max); n (%)

² Welch Two Sample t-test; Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

- Balanciert für Alter, Konditionierungsintensität, nicht-permissiven HLA-mismatch
- Nicht balanciert für Geschlecht (55,4% weiblich in HR LTV+, 25,6% in HR LTV-)

