

Letermovir como profilaxis y tratamiento de citomegalovirus en niños sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, experiencia de un único centro pediátrico

Letermovir as Prophylaxis and Treatment of Cytomegalovirus in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Experience from a Single Pediatric Center.

Testard Juliana 1 , Julia Analia 2 , Grosso Carla 1 , Figueroa Turienzo Carlos 3

jutestard3@gmail.com

1. Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Argentina.
2. Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Argentina.
3. Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Argentina.

Resumen

La infección por Citomegalovirus (CMV) es una complicación frecuente en pacientes receptores de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), asociándose con mayor morbi-mortalidad. Letermovir fue aprobado por FDA para profilaxis de CMV en pacientes adultos receptores de TCPH seropositivos. Hay limitada información en pediatría. El objetivo del trabajo fue evaluar el uso de letermovir para profilaxis y tratamiento de la infección por CMV en receptores de TCPH, pediátricos seropositivos.

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de un único centro, desde abril de 2020 a diciembre de 2022 en 4 pacientes de 1 a 13 años que se sometieron a un TCPH alogénico y recibieron letermovir.

Resultados: En 1 paciente letermovir se utilizó como profilaxis secundaria y en 3 pacientes se utilizó como tratamiento combinado, asumiendo refractariedad clínica, con los antivirales convencionales. Las dosis utilizadas fueron de 6 a 13 mg/kg/día. Solo el paciente que utilizó letermovir como profilaxis secundaria no fue para reactivo CMV, mientras que en los 3 pacientes en los que se utilizó como tratamiento, se logró negativizar y/o disminuir la carga viral pero no se evitó la reactivación posterior. Esto es coincidente en todos los casos con el aumento de la inmunosupresión. La administración fue bien tolerada sin efectos adversos de relevancia.

Conclusiones: Si bien la serie de casos presentada tiene un N muy acotado, los datos evidencian que es posible un cambio en la evolución y manejo de la infección por CMV, ya sea como profilaxis o tratamiento en los pacientes refractarios a tratamientos habituales. Son necesarios más estudios para confirmar seguridad, dosificación y eficacia de letermovir en niños.

Palabras Claves: Letermovir, CMV, profilaxis, niños

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) infection is a frequent complication in patients receiving Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), this is associated with greater morbidity and mortality. Letermovir was approved by the FDA for CMV prophylaxis in seropositive adult HSCT recipients. There is limited information in pediatrics. The aim was to evaluate the use of letermovir for prophylaxis and treatment of CMV infection in HIV-positive pediatric HSCT recipients.

Single-center, retrospective, descriptive, observational study from April 2020 to December 2022 in 4 patients aged 1 to 16 years who underwent allogeneic HSCT.

Results: In 1 patient letermovir was used as prophylaxis and in 3 patients it was used as a combination treatment, assuming clinical refractoriness, with foscarnet, ganciclovir or valganciclovir. The doses used were 6 to 13 mg/kg/day. The patient who used letermovir as prophylaxis was not CMV reactive, while in the 3 in which it was used as treatment, the viral load was negativized and/or decreased but subsequent reactivation was not prevented, this coincided with the increase in immunosuppression. The administration was well tolerated without relevant adverse effects.

Conclusions: Although the series of cases presented is very small, the data show that a change in the evolution and management of CMV infection is possible, either as prophylaxis or treatment in patients refractory to usual treatments.

More studies are necessary to confirm the safety, dosage and effectiveness of letermovir in children.

Keywords: Letermovir, CMV, prophylaxis, children

Introducción

La infección por Citomegalovirus (CMV) es una complicación frecuente en pacientes que reciben un Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) (1; 2). Se asocia con una mayor morbi-mortalidad, pudiendo progresar a enfermedad con compromiso de órganos como coriorretinitis, neumonía y compromiso digestivo (3; 4). En la mayoría de los casos los pacientes presentan una reactivación previa.

La profilaxis con los agentes antivirales comúnmente utilizados, ganciclovir, valganciclovir y foscarnet tiene un uso limitado debido a su toxicidad hematológica y renal respectivamente (5). Como tratamiento anticipado (preemptive therapy) el estándar actual es la pesquisa de CMV mediante PCR (Polymerase Chain Reaction) bisemanal.

Se identifican tres factores de riesgo independientes para la reactivación de CMV: disparidad en el status serológico entre donante y receptor, Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) en tratamiento con corticoides y uso de donantes no relacionados, donantes con mismatch o sangre de cordón umbilical (4; 6). Esto categoriza a los pacientes con mayor riesgo de reactivación de CMV.

Letermovir es un inhibidor del complejo de ADN terminasa de CMV que ha sido aprobado por FDA (Food and Drug Administration) para profilaxis de infección por CMV en pacientes adultos receptores de TCPH seropositivos (7). Sus grandes ventajas son la baja incidencia de efectos adversos de importancia y la administración previa al engraftment, ya que no produce toxicidad hematológica (8; 9).

Hay limitada información sobre su uso en pacientes pediátricos, respecto a eficacia, seguridad y efectos adversos en su administración.

Esta serie de casos tiene como objetivo describir la experiencia del uso "off label" de letermovir como profilaxis y tratamiento de la infección por CMV en receptores pediátricos de TCHP, en un hospital pediátrico de alta complejidad.

Pacientes y métodos

El siguiente fue un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en un único centro que incluyó a niños y adolescentes, menores de 18 años, seropositivos para CMV, que se sometieron a un TCPH alogénico entre abril de 2020 y diciembre de 2022 y recibieron letermovir.

La unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan es uno de los centros de trasplante pediátrico más grandes de Argentina, realizando entre 30 y 35 trasplantes alogénicos al año para indicaciones estándares en enfermedades malignas y no malignas. Los regímenes de acondicionamiento

siguen las recomendaciones de los registros y grupos de estudio internacionales para cada enfermedad. Como profilaxis para EICH se utiliza metotrexato y tacrolimus (FK) o ciclosporina A (CYA) en la gran mayoría de los pacientes, y para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica se siguen las recomendaciones del Grupo Europeo de Trasplante (EBMT). Se realiza monitoreo terapéutico de fármacos como CYA, FK, sirolimus, voriconazol y posaconazol, entre otros. Antes del trasplante, tanto el receptor como el donante son examinados para determinar el estatus serológico de ambos. Se realiza PCR cuantitativa de CMV en plasma en forma bisemanal desde el inicio del acondicionamiento como tratamiento anticipado (preemptive therapy).

Letermovir se inició como profilaxis secundaria por vía oral en pacientes con PCR negativa o como tratamiento combinado con foscarnet, ganciclovir o valganciclovir, asumiendo refractariedad clínica ante la imposibilidad de controlar la carga viral de CMV. La dosificación se basó en la edad, el peso corporal y el uso concomitante de ciclosporina (10; 11; 12; 13). Los pacientes que pesaban > 30 kg recibieron dosis para adultos de 480 mg, los pacientes que pesaban entre 30 kg y 18 kg recibieron dosis reducidas del 50 % para adultos (240 mg), los pacientes que pesaba <18 kg recibieron el 25 % de la dosis para adultos (120 mg); obteniendo un rango de dosis entre 6 a 13 mg/kg/día, con una media de 8,5 mg/kg/día. En pacientes que recibieron ciclosporina concomitante, la dosis de letermovir se redujo en un 50%.

Para el análisis se obtuvieron en cada paciente las siguientes características: sexo, edad y peso al momento del trasplante, enfermedad de base, estatus serológico para CMV de donante y receptor, tipo de trasplante, aparición y tratamiento de EICH con esteroides, inicio y duración del tratamiento con letermovir y motivo de la interrupción del tratamiento, valor de carga viral en plasma al inicio del tratamiento y también se registraron los efectos adversos atribuidos al letermovir.

En el análisis descriptivo se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

- 1) Reactivación de CMV que obligó a la suspensión de Letermovir en pacientes que recibían profilaxis secundaria e inicio de tratamiento con foscarnet o ganciclovir
- 2) Utilidad de letermovir en el tratamiento combinado con foscarnet, ganciclovir o valganciclovir en pacientes con refractariedad clínica a estos antivirales
- 3) Evaluar efectos adversos.
- 4) Determinar una adecuada dosis pediátrica.

Resultados

Se administro letermovir en 4 pacientes; mediana de edad 8 años [rango 1 - 16 años], mediana de peso corporal 15 Kg [rango 10 - 37 kg] que lo recibieron después del TCPH como profilaxis secundaria debido a su alto riesgo de desarrollar reactivación de CMV nuevamente o como tratamiento combinado con otro

antiviral por refractariedad clínica con aumento del número de copias de CMV a pesar del tratamiento estándar.

Los datos demográficos y clínicos relevantes de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos relevantes de los pacientes

Edad	13	7	9	1
Peso	30	16	14	10
Sexo	M	M	F	M
Diagnóstico	LLA 2RC	LLA pre B 3RC	SMD monosomía 7	Enf. Granulomatosa Crónica
Serología CMV D/R	-/+	+/+	+/+	-/+
Tipo TCPH	No familiar	Haploidentico	No familiar	No familiar
Acondicionamiento	ICT 12 Gy Etoposido 60 mg/kg Timoglobulina 7.5 mg/kg	Timoglobulina 5 mg/kg Fludarabina 160 mg/m2 Tiotepa 10 mg/Kg Melfalán 140 mg/m2 Rituximab 200 mg/m2	Busulfan 272 mg Ciclofosfamida 2520 mg Melfalan 115 mg Timo 150 mg	Busulfan 160 mg Fludarabina 64 mg Timoglobulina 75 mg
Profilaxis EICH	Tacrolimus + metotrexato x 4 dosis	Depleción ex vivo de linfocitos T micofenolato /tacrolimus (por recuento en el producto de linfocitos	Tacrolimus + metotrexato x 4 dosis	Ciclosporina + metotrexato x 4 dosis

		alfa/beta de 3,4 x10 ⁴ cel/kg)		
EICH agudo	Grado II	Grado II refractario	Grado III refractario	Grado II refractario
Carga viral al inicio de Letemovir	Carga viral neg.	12320 copias/mL	8880 copias/mL	2632 copias/mL
Tratamiento previo al inicio de letermovir	5 semanas de foscarnet	2 semanas de foscarnet y 2 semanas de ganciclovir	5 semanas de ganciclovir y 4 semanas de foscarnet	6 semanas de foscarnet
Indicación de Letermovir	Profilaxis	Tratamiento combinado con ganciclovir	Tratamiento combinado con foscarnet	Tratamiento combinado con foscarnet
Dosis de letermovir	240 mg	120 mg	120 mg	60 mg

Los 4 pacientes desarrollaron EICH aguda (3 de los cuales resultaron refractarios a corticoides).

En 3 pacientes se inició letermovir entre el día + 19 y + 23 post TCPH. Un paciente lo inició en el día + 48 post TCPH.

En 1 paciente se administró como profilaxis secundaria para CMV directamente, luego de haber negativizado la carga viral con el tratamiento con foscarnet y continuó sin presentar nueva reactivación hasta fallecer por un Síndrome linfoproliferativo.

En los 3 restantes se administró como tratamiento combinado con otros antivirales, ante la imposibilidad de negativizar las cargas virales y asumiendo refractariedad clínica a los tratamientos habituales.

Estos también continuaron luego con letermovir como profilaxis secundaria, aunque no se evitaron nuevas reactivaciones, coincidentes con el inicio de corticoides como tratamiento de EICH, en las cuales se suspendió letermovir y se continuó el tratamiento con antivirales habituales.

Letermovir se administró vía oral en todos los casos, en 3 pacientes los comprimidos se dispersaron en 10 mL de agua y se administraron por sonda nasogástrica o vía oral. En el otro no hubo necesidad de fraccionar la dosis.

En ninguno de los pacientes hubo interrupción del tratamiento con letermovir debido a eventos adversos en desarrollaron enfermedad por CMV.

Discusión

Los aumentos transitorios en la carga viral de CMV en plasma no fueron infrecuentes durante el tratamiento con letermovir, se observó en 3 de los 4 pacientes. Estos pacientes cursaban con EICH aguda refractaria en tratamiento con esteroides y drogas de segunda línea. La aparición de EICH es un factor de riesgo descripto para el desarrollo de la reactivación del CMV (13; 14; 15). Styczynski et al, en un estudio observacional retrospectivo multicéntrico iniciado por el EBMT (Grupo Europeo de Trasplante), informaron una incidencia de reactivaciones por CMV en pacientes (adultos y niños) con profilaxis con letermovir de aproximadamente el 10%.

En nuestra muestra de pacientes asumidos con refractariedad clínica, letermovir sumado a los antivirales convencionales, logró controlar la carga viral de CMV. Hay poca información sobre el tratamiento combinado con letermovir, frente a refractariedad clínica contra otros antivirales habituales o de profilaxis secundaria en niños (16; 17; 18). En el momento de escribir este artículo, letermovir está aprobado para la profilaxis, de la reactivación del CMV únicamente en adultos (14; 16) y la aprobación de ésta indicación en pacientes pediátricos está pendiente hasta que se completen ensayos de búsqueda de dosis pediátrica en curso.

Encontramos que el letermovir fue muy bien tolerado, no hubo interrupciones del tratamiento debido a efectos adversos. Esta observación está en línea con informes anteriores sobre el uso de letermovir en pacientes pediátricos, donde letermovir provocó solamente reacciones adversas comunes y leves como náuseas y vómitos (13; 16) o deterioro leve de la función hepática (13; 18) pero no provocó la interrupción del tratamiento. Incluso el uso prolongado de letermovir fue bien tolerado en nuestra cohorte.

Una limitación de este estudio es el tamaño de la muestra muy acotada y la falta de un grupo control que reciba tratamiento anticipado (preemptive therapy) habitual contra CMV. Por lo tanto, del estudio no se pueden derivar análisis estadísticos sobre eficacia y seguridad. Hasta la fecha, hay informes limitados sobre el uso de letermovir en niños (16; 27; 29; 34; 35) con tamaños de muestras en general muy pequeñas, lo que subraya la necesidad de realizar un mayor análisis respecto de la profilaxis con letermovir o el tratamiento combinado en niños.

Conclusiones

Si bien la serie de casos presentada tiene un N muy acotado, los datos evidencian que es posible un cambio en la evolución y manejo de las infecciones por CMV, ya sea como profilaxis o tratamiento en los pacientes refractarios a tratamientos habituales.

Son necesarios estudios prospectivos más amplios para confirmar la seguridad, dosificación, administración y eficacia de letermovir en niños sometidos a TCPH.

Bibliografía

1. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, Hubacek P, Navarro D, Cordonnier C, Ward KN. 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;19:e260–e272. doi: 10.1016/s1473-3099(19)30107-0.
2. Solano C, Vázquez L, Giménez E, de la Cámara R, Albert E, Rovira M, Espigado I, Calvo CM, López-Jiménez J, Suárez-Lledó M, et al. Cytomegalovirus DNAemia and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: analysis from the Spanish hematopoietic transplantation and cell therapy group. *Am J Transplant.* 2021;21:258–271. doi: 10.1111/ajt.16147.
3. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, Green JS, Saad A, Antin JH, Savani BN, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127:2427–2438. doi: 10.1182/blood-2015-11-679639.
4. Zöllner SK, Herbrüggen H, Kolve H, Mihailovic N, Schubert F, Reicherts C, Rössig C, Groll AH. Cytomegalovirus retinitis in children and adolescents with acute leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2019;21:e13089. doi: 10.1111/tid.13089.
5. Wattles BA, Kim AJ, Cheerva AC, Lucas KG, Elder JJ. Cytomegalovirus treatment in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39:241–248. doi: 10.1097/mp.0000000000000730.
6. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, Hertzberg M, Gottlieb D, Bradstock K. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and pre-emptive therapy. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:322–329. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00504.x.

7. Goldner T, Hewlett G, Ettischer N, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, Lischka P. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *J Virol.* 2011;85:10884–10893. doi: 10.1128/jvi.0526511.
8. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, Butterson JR, Wan H, Teal VL, Sarratt K, et al. A mortality analysis of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2020;70:1525–1533. doi: 10.1093/cid/ciz490.
9. Marty FM, Ljungman PT, Chemaly RF, Wan H, Teal VL, Butterson JR, Yeh WW, Leavitt RY, Badshah CS. Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant.* 2020;20:1703–1711. doi: 10.1111/ajt.15764.
10. Merck Sharp & Dohme LLC: Letermovir treatment in pediatric participants following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (MK-8228-030). [Internet]. [consultado 3 nov 2022]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT****03940586?term=NCT****03940586&draw=2&rank=1
11. Galaverna F, Baccelli F, Zama D, et al. Letermovir for cytomegalovirus infection in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-life study by the Infectious Diseases Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology (AIEOP). *Bone Marrow Transplant.* 2024 Jan 25. doi:10.1038/s41409-024-02209-2.
12. Körholz KF, Füller MA, Hennies M, et al. Letermovir for prophylaxis and pre-emptive therapy of cytomegalovirus infection in paediatric allogeneic haematopoietic cell transplant patients. *Paediatr Drugs.* 2023;25(2):225-232. doi:10.1007/s40272-022-00547-6.
13. Cheng CN, Li SS, Yeh YH, Shen CF, Chen JS. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus reactivation in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation: A single-institute experience in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022 Apr;55(2):323-327. doi: 10.1016/j.jmii.2022.01.002. PMID: 35241378.
14. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377:2433–2444. doi: 10.1056/NEJMoa1706640.

15. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis.* 1986;153:478–488. doi: 10.1093/infdis/153.3.478.
16. Styczynski J, Tridello G, Xhaard A, Medinger M, Mielke S, Taskinen M, Blijlevens N, Rodriguez MAB, Solano C, Nikolousis E, et al. Use of letermovir in off-label indications: infectious diseases working party of European society of blood and marrow transplantation retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:1171–1179. doi: 10.1038/s41409-020-01166-w.
17. Chiereghin A, Belotti T, Borgatti EC, Fraccascia N, Piccirilli G, Fois M, Borghi M, Turello G, Gabrielli L, Masetti R, et al. Off-label use of letermovir as pre-emptive anti-cytomegalovirus therapy in a pediatric allogeneic peripheral blood stem cell transplant. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1185–1190. doi: 10.2147/idr.S296927.
18. Strenger V, Sperl D, Kubesch K, Donnerer J, Schwinger W, Zach K, Lackner H, Benesch M. Letermovir in paediatric HSCT recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:2820–2821. doi: 10.1093/jac/dkz218.

