

Letermovir para prevención de la infección por citomegalovirus en receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Letermovir for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant receivers

Fabián Herrera¹, Diego Torres¹, Marcia Querci¹, Pablo Bonvehí¹, Elena Temporiti¹, Patricio Duarte², Cristina Videla³ y Leandro Riera²

¹Sección Infectología, Departamento de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC). Buenos Aires, Argentina.

²Sección Hematología, Departamento de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC). Buenos Aires, Argentina.

³Laboratorio de Virología, Departamento de Análisis Clínicos, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC). Buenos Aires, Argentina.

Conflictos de interés: Fabián Herrera, Diego Torres y Patricio Duarte recibieron honorarios como disertantes de MSD.

El resto de los autores declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento: el estudio no contó con financiamiento.

Recibido: 29 de marzo de 2023 / Aceptado: 6 de junio de 2023

Resumen

Introducción: La infección por citomegalovirus (CMV) sigue siendo la infección con relevancia clínica más frecuente luego del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPHa), presentando alta morbilidad y mortalidad. Por este motivo, es importante implementar estrategias de prevención para reducir la frecuencia de la infección por CMV. **Objetivo:** Describir la frecuencia de infección, infección clínicamente significativa (ICS) y enfermedad por CMV en pacientes seropositivos que recibieron un TPHa y profilaxis primaria con letermovir. **Pacientes y Métodos:** Estudio descriptivo de cohorte longitudinal, en pacientes con TPHa seropositivos para CMV que recibieron profilaxis primaria con letermovir hasta el día 100 postTPH. **Resultados:** Se incluyeron 25 pacientes adultos con una mediana de edad de 41 años, el 44% fue de donante no relacionado y 36% de donante haploidentico. Ochenta por ciento tenía tres o más factores de riesgo para infección por CMV y a 52% se le estratificó como de alto riesgo para enfermedad por CMV. La profilaxis con letermovir tuvo una mediana de duración de 97 días. Durante los 100 días post-TPH, 20% de los pacientes presentaron infección por CMV, con carga viral plasmática detectable no cuantificable, que se negativizó en el siguiente control semanal sin discontinuación del letermovir. Ningún paciente presentó ICS ni enfermedad por CMV durante este período. **Conclusión:** La profilaxis con letermovir fue efectiva para prevenir la ICS y la enfermedad por CMV.

Palabras clave: letermovir; citomegalovirus; trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Abstract

Background: Cytomegalovirus (CMV) infection remains the most common clinically significant infection after allogeneic stem cell transplantation (aSCT), with a high morbidity and mortality rate. In order to reduce its frequency, prevention strategies should be implemented. **Aim:** To describe the frequency of infection, clinically significant infection (CSI) and CMV disease in seropositive patients who received aSCT and primary prophylaxis with letermovir. **Methods:** Longitudinal descriptive cohort study in seropositive patients who received aSCT and primary prophylaxis with letermovir until day 100 post-SCT. **Results:** Twenty-five adult patients with a median age of 41 years were included; 44% were unrelated donors, and 36% were haploidentical donors. Eighty percent had three or more risk factors for CMV infection, and 52% were stratified as high risk for CMV disease. Letermovir prophylaxis had a median duration of 97 days. Twenty percent of the patients developed CMV infection through day 100 post-SCT, with detectable non-quantifiable CMV viral load in plasma. This became negative in the following weekly control without discontinuation of letermovir. No patient developed CSI or CMV organ disease during this period. **Conclusion:** Letermovir prophylaxis proved to be effective in preventing CSI and CMV disease.

Keywords: letermovir; cytomegalovirus; stem cell transplantation.

Correspondencia a:

Fabián Herrera

fabian1961@gmail.com

Introducción

La infección por citomegalovirus (CMV) sigue siendo la infección con relevancia clínica más frecuente luego del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPHa), presentando alta morbilidad y mortalidad. Los receptores de trasplantes, especialmente los que son seropositivos para CMV y, en menor proporción, aquellos seronegativos que reciben progenitores hematopoyéticos de un donante seropositivo para CMV, pueden desarrollar *infección* (detección de ADN o proteínas virales en plasma), *infección clínicamente significativa* (ICS) (infección o enfermedad que requiere tratamiento antiviral) y *enfermedad de órgano* (signos y síntomas de compromiso de órganos con documentación de CMV). En los primeros 100 días posTPH, la frecuencia de infección e ICS en receptores seropositivos para CMV es de aproximadamente 70%, y de enfermedad entre 10 y 40%^{1,2}. Los factores de riesgo identificados para desarrollar infección y enfermedad son: receptor seropositivo para CMV, receptor seropositivo con donante seronegativo para CMV, enfermedad injerto contra hospedero aguda (EICHa), depleción de linfocitos *T ex vivo*, uso de globulina anti-timocito o alemtuzumab, uso de prednisona (o equivalente) en dosis ≥ 1 mg por kilogramo de peso por día, donante no relacionado o HLA dispar, donante haploidentico, trasplantes de sangre de cordón umbilical, linfopenia, edad mayor de 50 años y uso de ciclofosfamida posTPH²⁻⁶. Durante aproximadamente cuatro décadas, se evaluaron diferentes estrategias de prevención. Ganciclovir fue el primer antiviral aprobado para uso como profilaxis primaria en los primeros 100 días posTPH en pacientes sin detección de CMV por cultivo, ADN o proteínas virales en plasma o sangre. Esta estrategia demostró ser efectiva para la prevención de la infección, ICS y la enfermedad por CMV; sin embargo, se asocia al desarrollo de eventos adversos o consecuencias no deseadas tales como mielosupresión, incremento del riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas, aumento de las hospitalizaciones y los costos, y retraso de la recuperación inmunológica de linfocitos T específicos para CMV, con el consecuente incremento de infecciones tardías por CMV luego del día 100 posTPH⁷. Con el objetivo de reducir el desarrollo de estas consecuencias asociadas a la profilaxis primaria con ganciclovir, posteriormente se evaluó la administración de terapia preventiva (TP), consistente en la indicación temprana de ganciclovir, valganciclovir o foscarnet a pacientes con infección. Esta estrategia demostró ser tan eficaz como la profilaxis primaria para la prevención de la enfermedad por CMV, aunque con menores tasas de efectos adversos y reducción en los costos^{2,7}. No obstante, se ha demostrado que la infección por CMV se correlaciona con un mayor riesgo de mortalidad no relacionada a la recaída y una mayor

mortalidad global. Por lo tanto, sería ideal poder implementar una estrategia de profilaxis que permita reducir la frecuencia de infección por CMV⁸⁻¹¹. En este sentido, en 2017 se publicó un ensayo clínico controlado aleatorizado y doble ciego, que comparó la profilaxis con letermovir contra placebo en receptores de TPHa seropositivos para CMV en los primeros 100 días posTPH. Esta estrategia demostró ser efectiva para disminuir la infección, la ICS y la enfermedad por CMV, mostrando un buen perfil de seguridad, particularmente sin mielotoxicidad¹². Esto motivó su aprobación para profilaxis primaria, primero en E.U.A. y luego en Europa. Sin embargo, para nuestro conocimiento, no existen estudios publicados realizados en Argentina, así como tampoco en América Latina sobre el uso de este antiviral.

Objetivo

El presente estudio se diseñó para describir la frecuencia de infección, ICS y enfermedad por CMV, así como también la evolución de los pacientes con TPHa que recibieron profilaxis primaria con letermovir.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de cohorte longitudinal, llevado a cabo entre febrero del año 2020 y julio del año 2022 en un hospital universitario de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron en forma consecutiva y prospectiva pacientes adultos (edad ≥ 18 años) seropositivos para CMV, ingresados para recibir un TPHa y que recibieron profilaxis primaria con letermovir. Se excluyeron los pacientes que presentaron una infección por CMV previamente al TPHa o al inicio del letermovir, aquellos que se encontraban recibiendo o hubiesen recibido recientemente una terapia antiviral con actividad anti-CMV y los que discontinuaron la profilaxis antes del prendimiento del injerto sin haber presentado infección por CMV. Se recolectaron variables demográficas, clínicas, diagnósticas y de evolución. El seguimiento fue realizado mediante la atención directa del paciente desde el ingreso en la Unidad de Trasplante y hasta el día 200 posTPH. Para el diagnóstico de la infección por CMV, se realizó la determinación de la carga viral (CV) en plasma con el ensayo de Roche RT-PCR (LightMix, TIB Mol BIOL) en COBAS 480, con un umbral de detección de 20 copias/ml y un umbral de cuantificación de 200 copias/ml. El monitoreo con CV se realizó de forma semanal y comenzó entre los días 4 y 10 posinfusión y continuó hasta al menos el día 100 posTPH. Para el diagnóstico de enfermedad de órgano se utilizaron las definiciones del Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum¹³.

Los pacientes fueron estratificados según el riesgo

de desarrollar enfermedad por CMV, considerándose de alto riesgo a aquellos que presentaran uno o más de los siguientes factores: depleción de linfocitos T *ex vivo*, uso de globulina antitimocito o alemtuzumab, prednisona (o equivalente) en dosis ≥ 1 mg/kg peso/día para tratamiento de EICHa grado II-IV, donante HLA dispar emparentado o no emparentado, donante haploideéntico y trasplante de sangre de cordón umbilical¹². Los receptores que no presentaban ninguno de los factores anteriores se consideraron de bajo riesgo. El letermovir se indicó entre los días 4 y 10 posinfusión y se continuó hasta el día 100 posTPH, iniciándose después de haber obtenido un resultado de CV para CMV indetectable dentro de las 48 h previas. Dado que todos los pacientes recibieron ciclosporina como profilaxis de la EICHa, el letermovir se administró a una dosis de 240 mg/día. El umbral para considerar ICS que requiriera TP fue ≥ 200 copias/ml en pacientes de alto riesgo y ≥ 500 copias/ml en pacientes de bajo riesgo. Estos valores se confirmaron con una segunda muestra realizada luego de 48 h de haber obtenido la primera.

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población de estudio. Para las variables continuas se utilizó la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se informaron mediante frecuencia absoluta y porcentajes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del CEMIC.

Resultados

Durante el período de estudio se realizó un total de 33 TPHa y ocho fueron excluidos del análisis por los siguientes motivos: tres pacientes eran seronegativos para CMV, tres pacientes fallecieron antes de iniciar el letermovir sin haber presentado infección por CMV, un paciente presentó ICS que requirió TP con foscarnet previo al inicio del letermovir y un paciente discontinuó el letermovir antes del prendimiento del injerto por requerimiento de hemodiálisis.

Se incluyeron 25 pacientes cuyas características basales se describen en la Tabla 1. Hubo una mayor proporción de hombres, con una mediana de edad de 41 años. Las enfermedades de base más frecuentes fueron leucemia mieloblástica aguda y mielodisplasia, y una alta proporción se encontraba en remisión completa.

La mayoría de los pacientes recibió un TPHa de donantes alternativos, de los cuales 11 (44%) fueron no relacionados. El régimen de acondicionamiento más utilizado fue el de intensidad reducida en 13 (52%) de los pacientes. Los inmunosupresores utilizados para el régimen de acondicionamiento fueron: irradiación corporal total en cuatro (16%), ciclofosfamida en tres (12%), melfalán en ocho (32%), busulfán en 13 (52%), fludarabina en 21 (84%), etopósido en uno (4%) y clofarabina en uno (4%).

La profilaxis de la EICHa se realizó con: ciclosporina en 25 pacientes (100%), micofenolato en 21 (84%), metotrexato en uno (4%), y ciclofosfamida postrasplante en 22 (88%). La mediana de tiempo hasta el prendimiento del injerto fue de 18 días (RIC: 16-19). Diez pacientes (40%) desarrollaron EICHa: uno (4%) grado I, tres (12%) grado II, cinco (20%) grado III y uno (4%) grado IV. Los nueve pacientes que presentaron EICHa grados II-IV recibieron tratamiento con prednisona en dosis de 2 mg/kg/día, y uno de ellos con EICHa grado IV, además recibió pulsos de metilprednisolona seguido de ruxolitinib. Los órganos comprometidos por la EICHa fueron: la piel en 10 pacientes (40%), el tracto gastrointestinal en ocho (32%) y el hígado en uno (4%). La mediana de recuento de linfocitos en los días 40 a 50 y 90 a 100 posTPH fueron

Tabla 1. Características basales de los pacientes con TPH alogénico (n = 25)

Variables	n (%)
Edad mediana (RIC)	41 años (36-56)
Género masculino	15 (60)
Enfermedad de base	
Leucemia mieloide aguda	10 (40)
Mielodisplasia	5 (20)
Leucemia linfóide aguda	3 (12)
Mieloma múltiple	2 (8)
Anemia aplásica	1 (4)
Linfoma no Hodgkin	1 (4)
Sarcoma mieloide	1 (4)
Linfoma de Hodgkin	1 (4)
Mielofibrosis	1 (4)
Estado de la enfermedad	
Remisión completa	10 (40)
Remisión parcial	4 (16)
Recaída	4 (16)
Refractaria	7 (28)
Paridad HLA y tipo de donante	
No relacionado idéntico	11 (44)
Haploideéntico relacionado	9 (36)
Relacionado idéntico	5 (20)
Régimen de acondicionamiento	
Mieloablatoivo	10 (40)
De intensidad reducida	13 (52)
No mieloablatoivo	2 (8)
Fuente de los progenitores hematopoyéticos	
Sangre periférica	22 (88)
Médula ósea	3 (12)

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

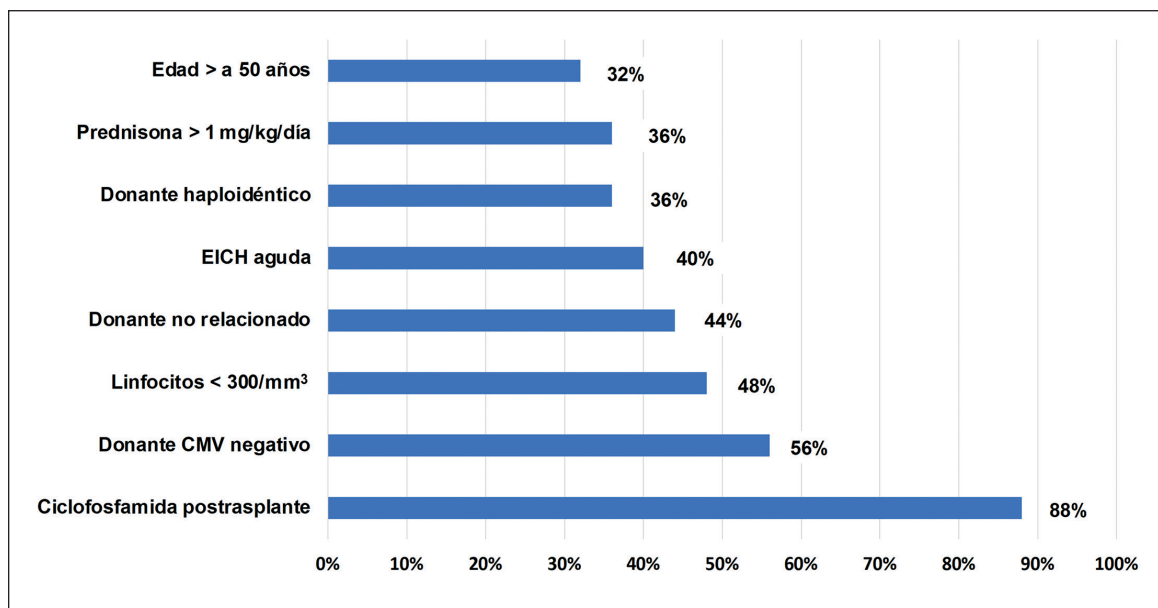


Figura 1. Factores de riesgo para infección y enfermedad por CMV en 25 pacientes con TPH alogénico.

respectivamente 400/mm³ (RIC: 201-645) y 640/mm³ (RIC: 387-838).

Además de la seropositividad para CMV, todos los pacientes tenían otros factores de riesgo para infección y enfermedad, que se describen en la Figura 1. Veinte pacientes (80%) tenían tres o más factores de riesgo y 13 pacientes (52%) fueron estratificados como de alto riesgo para desarrollar enfermedad por CMV. El monitoreo con CV comenzó con una mediana de cuatro días (RIC: 4-6) luego de la infusión y continuó hasta el día 104 posTPH (RIC: 100-105).

La profilaxis con letermovir tuvo una mediana de duración de 97 días (RIC: 93-101). Durante los primeros 100 días posTPH, cinco pacientes (20%) desarrollaron infección por CMV con CV detectable no cuantificable (cuatro con un solo evento y uno presentó cuatro eventos). La CV se negativizó en el siguiente control semanal sin discontinuación del letermovir. Ningún paciente desarrolló ICS o enfermedad de órgano durante este período y tampoco requirieron internación por este motivo.

Luego de la suspensión de la profilaxis, entre los días 100 y 200 posTPH, tres pacientes (12%) desarrollaron EICH crónica (uno limitada y dos extensa). Solamente los dos pacientes con EICH crónica extensa desarrollaron una ICS en los días 110 y 145 posTPH mientras se encontraban recibiendo prednisona en dosis > 20 mg/día. La CV para CMV y el recuento de linfocitos fueron respectivamente 525 copias/ml con 438/mm³ y 3.440 copias/ml con 549/mm³. Ambos pacientes recibieron TP con valganciclovir con respuesta favorable. Tres pacientes (12%) discontinuaron la profilaxis con letermovir, el primero en el día

50 postrasplante debido a EICHa grado IV refractaria y con compromiso gastrointestinal, el segundo en el día 57 postrasplante por una microangiopatía trombótica con requerimiento de hemodiálisis y enfermedad por adenovirus diseminada, y el tercero en el día 22 postrasplante por progresión de la enfermedad de base. Los tres pacientes fallecieron encontrándose con CV para CMV indetectable; mientras que los 22 pacientes restantes permanecieron vivos hasta el día 200 postrasplante. Solo un paciente (4%) presentó disgeusia como efecto adverso relacionado al letermovir.

Discusión

En este estudio describimos la frecuencia de infección, ICS y enfermedad por CMV en receptores de TPHa seropositivos que recibieron profilaxis primaria con letermovir hasta el día 100 postrasplante. Nuestra cohorte estaba compuesta principalmente por pacientes con varios factores de riesgo para infección por CMV, y una alta proporción de ellos también presentaba alto riesgo para desarrollar enfermedad por CMV. Entre las consecuencias de la infección temprana descritas en la literatura científica se destacan el incremento de la mortalidad no relacionada a la recaída y de la mortalidad global, la menor supervivencia al año del trasplante, el aumento de las infecciones fúngicas, el desarrollo de neutropenia, la injuria renal aguda debido al tratamiento antiviral, así como también el aumento de los costos y de las hospitalizaciones^{8,9,10,11,14-16}. Por estos motivos, actualmente

diferentes sociedades científicas recomiendan la profilaxis primaria con letermovir para prevenir la infección, la ICS y la enfermedad por CMV^{2,3,17,18}.

Letermovir ha demostrado ejercer una inhibición potente, selectiva y reversible de la replicación de CMV en estudios preclínicos *in vitro*, así como presentar eficacia contra el CMV humano *in vivo*. Tiene un mecanismo de acción diferente de otros antivirales, dado que inhibe la replicación viral en una etapa posterior del ciclo, uniéndose al complejo ADN terminasa necesario para la escisión y encapsidación del ADN viral y, de esta manera, impide la formación de nuevos viriones¹⁹.

Marty y cols. llevaron a cabo un estudio multicéntrico internacional, aleatorizado y doble ciego, que comparó la profilaxis con letermovir hasta el día 100 posTPH contra placebo en 565 pacientes seropositivos para CMV, y un seguimiento de 48 semanas¹². Treinta por ciento de los pacientes fueron estratificados como de alto riesgo para desarrollar enfermedad por CMV. El punto final primario fue el desarrollo de una ICS en la semana 24. Los pacientes que interrumpieron el estudio antes de la semana 24 por cualquier motivo, o los que tenían datos ausentes en la semana 24 se imputaron como dentro del punto final primario. En la rama de letermovir, el punto final primario ocurrió en 37,5% frente a 60,6% en la rama de placebo ($p = <0,001$). Esta diferencia se atribuyó a la menor proporción de ICS (17,5 frente a 41,8%) ya que la discontinuación del fármaco fue semejante en ambos grupos. Se observaron resultados similares en el mismo análisis realizado en la semana 14: 19,1 % frente a 50%, $p = <0,001$, también debido a una menor proporción de ICS (7,7% frente a 39,4%). La frecuencia de enfermedad por CMV fue baja y comparable en ambos grupos, mientras que la mortalidad global en la semana 24 fue de 10,2% en la rama de letermovir frente a 15,9% en la rama de placebo ($p = 0,03$). Sin embargo, la mortalidad en la semana 48 fue similar en ambos grupos. Posteriormente, un análisis *post-hoc* de este estudio demostró que en el grupo de pacientes que presentaban una ICS, los que recibieron letermovir tuvieron menor mortalidad global en la semana 48 (*hazard ratio* [HR] 0.45; intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,21-1,00, $p = 0,05$), probablemente debida a la prevención o el retraso de la ICS²⁰.

Con posterioridad a la aprobación del fármaco, varios estudios retrospectivos unicéntricos y multicéntricos que compararon la profilaxis primaria con letermovir frente a controles que recibieron TPH, pudieron replicar los mismos resultados que los obtenidos en el estudio de Marty y cols. Un estudio de Sassine y cols., comparó la profilaxis con letermovir en 123 pacientes frente a un grupo control de 414 que recibieron TP. En el análisis multivariado, la profilaxis con letermovir se asoció con una reducción de la ICS (HR 0,26; 95% IC 0,16-0,41), reducción de la enfermedad de órgano (HR 0,23; 95% IC

0,10-0,52), y con una menor mortalidad no relacionada a la recaída en la semana 48 (HR 0.55; IC 95% 0,32-0,83)²¹. Johnsrud y cols., compararon la profilaxis con letermovir en los primeros 100 días posTPH en 114 pacientes con alto riesgo para desarrollar enfermedad por CMV, con un grupo control de 637 pacientes que recibieron TP. Los pacientes con profilaxis no desarrollaron enfermedad por CMV (0 vs 5,4%, $p = 0,006$), y requirieron menor hospitalización (0,9 vs 15,2%, $p = <0,001$)²². Estos datos concuerdan con los descritos en nuestra cohorte.

Dos estudios de cohorte retrospectivos describieron el impacto de la profilaxis primaria con letermovir, principalmente en pacientes con alto riesgo para desarrollar enfermedad por CMV. En el primero, Lin y cols., describieron en 39 pacientes (34% con depleción de linfocitos T) una frecuencia de infección e ICS de 7,1 y 5,1%, respectivamente. La mortalidad fue 11,3%, y en ningún caso se relacionó con la infección por CMV²³. En el segundo estudio, Martino y cols., en una cohorte de 204 pacientes en 17 centros de Italia (55,8% con depleción de linfocitos T), reportaron una frecuencia de ICS y de mortalidad de 5,4 y 7,1%, respectivamente²⁴. La mortalidad observada en nuestro estudio fue similar a la de las dos cohortes anteriores; sin embargo, ninguno de los pacientes desarrolló una ICS. Este hallazgo probablemente se deba al hecho de que los estudios previos incluyeron un alto porcentaje de TPHa con depleción de linfocitos T, que se asocia con el mayor riesgo de ICS y de enfermedad.

La limitación más importante de nuestro estudio es la falta de un grupo control para comparar las variables descritas que se correlacionan con la eficacia del letermovir. No obstante, durante el período de estudio se incluyeron consecutivamente los pacientes con TPHa seropositivos para CMV que recibieron letermovir con seguimiento a 200 días. Por lo tanto, creemos que los datos obtenidos son consistentes con los resultados reportados y además concuerdan con los que mostraron estudios publicados similares al nuestro.

Conclusión

En resumen, nuestra cohorte de 25 pacientes con TPHa presentaba varios factores de riesgo para infección por CMV, y una proporción significativa de ellos también tenía alto riesgo de desarrollar enfermedad. La profilaxis con letermovir demostró ser eficaz para prevenir la ICS y la enfermedad por CMV. Estos datos respaldan el uso de este antiviral para la profilaxis primaria en pacientes con TPHa.

Agradecimientos: agradecemos a Valeria Melia, traductora científica de la Unidad de Investigación del CEMIC, la edición del resumen en idioma inglés.

Referencias bibliográficas

- 1.- Pande A, Dubberke E R. Cytomegalovirus infections of the stem cell transplant recipient and hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin North Am.* 2019; 33 (2): 485-500. doi: 10.1016/j.idc.2019.02.008.
- 2.- Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill J A, et al. 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;19 (8): e260-e272. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0.
- 3.- Hakki M, Aitken S L, Danziger-Isakov L, Michaels M G, Carpenter P A, Chemaly R F, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3-Prevention of cytomegalovirus infection and disease after hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27 (9): 707-19. doi: 10.1016/j.jtct.2021.05.001.
- 4.- Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a reduced risk of relapse in patients with acute myeloid leukemia who survived to day 100 after transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(11): 2008-16. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.019.
- 5.- Einsele H, Ehninger G, Steidle M, Fischer I, Bihler S, Gerneth F, et al. Lymphocytopenia as an unfavorable prognostic factor in patients with cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *Blood.* 1993; 82 (5): 1672-8.
- 6.- Goldsmith S R, Abid M B, Auletta J J, Bashey A, Beitinjane A, Castillo P, et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2021; 137 (23): 3291-305. doi: 10.1182/blood.202009362.
- 7.- Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ and hematopoietic cell transplantation: state of the evidence. *J Infect Dis.* 2020; 221(Suppl 1): S23-S31. doi: 10.1093/infdis/jiz454.
- 8.- Green M, Leisenring W, Xie H, Mast C, Cui Y, Sandmaier B, et al. CMV Viral load and mortality after hematopoietic cell transplantation: a cohort study in the era of pre-emptive therapy. *Lancet Haematol.* 2016; 3 (3): e119-e127. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00289-6.
- 9.- Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett A J, Ahn K W, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016; 127 (20): 2427-38. doi: 10.1182/blood-2015-11-679639.
- 10.- Giménez E, Torres I, Albert E, Piñana J L, Hernández-Boluda J C, Solano C, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Am J Transplant.* 2019; 19 (9): 2479-94. doi: 10.1111/ajt.15515.
- 11.- Kaito S, Nakajima Y, Hara K, Toya T, Nishida T, Uchida N, et al. Heterogeneous impact of cytomegalovirus reactivation on nonrelapse mortality in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2020; 4 (6): 1051-61. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000814.
- 12.- Marty F M, Ljungman P, Chemaly R F, Maertens J, Dadwal S S, Duarte R F, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017; 377 (25): 2433-44. doi: 10.1056/NEJMoa1706640.
- 13.- Ljungman P, Boeckh M, Hirsch H H, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (1): 87-91. doi: 10.1093/cid/ciw668.
- 14.- Yong M K, Ananda-Rajah M, Cameron P U, Morrissey C O, Spencer A, Ritchie D, et al. Cytomegalovirus reactivation is associated with increased risk of late-onset invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter study in the current era of viral load monitoring. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23 (11): 1961-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.07.025.
- 15.- Zavras P, Su Y, Fang J, Stern A, Gupta N, Tang Y, et al. Impact of preemptive therapy for cytomegalovirus on toxicities after allogeneic hematopoietic cell transplantation in clinical practice: a retrospective single-center cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26 (8): 1482-91. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.019.
- 16.- Fang J, Su Y, Zavras P D, Raval A D, Tang Y, Perales M A, et al. Impact of preemptive therapy for cytomegalovirus on hospitalizations and cost after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26 (10): 1937-47. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.06.025.
- 17.- Girmenia C, Lazzarotto T, Bonifazi F, Patriarca F, Irrera G, Ciceri F, et al. Assessment and prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant and in solid organ transplant: a multidisciplinary consensus conference by the Italian GITMO, SITO, and AMCLI societies. *Clin Transplant.* 2019; 33 (10): e13666. doi: 10.1111/ctr.13666.
- 18.- Brissot E, Alsuliman T, Beauvais D, Bonnin A, Mear J B, Souchet L, et al. Prophylaxie antivirale pour le CMV, l'HSV/VZV et le VHB après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte: recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) [Antiviral prophylaxis for CMV, HSV/VZV and HBV in allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer.* 2020; 107 (1S): S1-S6. doi: 10.1016/j.bulcan.2019.09.002.
- 19.- Hecke S V, Calcoen B, Lagrou K, Maertens J. Letermovir for prophylaxis of cytomegalovirus manifestations in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Future Microbiol.* 2019; 14: 175-84. doi: 10.2217/fmb-2018-0250.
- 20.- Ljungman P, Schmitt M, Marty F M, Maertens J, Chemaly R F, Kartsonis N A, 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 (8): 1525-33. doi: 10.1093/cid/ciz490.
- 21.- Sassine J, Khawaja F, Shigle T L, Handy V, Foolad F, Aitken S L, et al. Refractory and resistant cytomegalovirus after hematopoietic cell transplant in the letermovir primary prophylaxis era. *Clin Infect Dis.* 2021;73(8):1346-54. doi: 10.1093/cid/ciab298.
- 22.- Johnsrud J J, Nguyen I T, Domingo W, Narasimhan B, Efron B, Brown J W. Letermovir prophylaxis decreases burden of cytomegalovirus (CMV) in patients at high risk for CMV disease following hematopoietic cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26 (10): 1963-70. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.07.002.
- 23.- Lin A, Maloy M, Su Y, Bhatt V, DeRespiris L, Griffin M, et al. Letermovir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: real-world experience. *Transpl Infect Dis.* 2019; 21 (6): e13187. doi: 10.1111/tid.13187.
- 24.- Martino M, Pitino A, Gori M, Bruno B, Crescimanno A, Federico V, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplantation: a real-world experience. *Front Oncol.* 2021;11: 740079. doi: 10.3389/fonc.2021.740079.