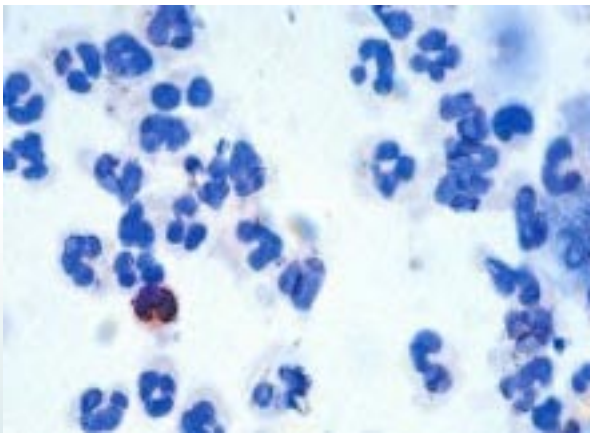


## Cytomegalievirus

### 1. Inleiding

#### 1.1 Afkomst van het cytomegalievirus

De naam cytomegalovirus of cytomegalievirus is afgeleid van het gezwollen aspect dat de door dit virus aangetaste cellen vertonen. Al in 1881 werden zogenaamde uilenoogcellen beschreven in de nier van een doodgeboren kind, maar pas halverwege de twintigste eeuw werd de virale oorsprong van de infectie ontdekt. Het cytomegalievirus behoort tot de groep van de herpesvirussen, net zoals het veel bekendere koortslipvirus dat in de volksmond herpes heet. Een ander bekend voorbeeld van een herpesvirus is het varicella zoster virus dat waterpokken of gordelroos (zona) veroorzaakt.



Figuur 1 : cytomegalievirus.

#### 1.2 Betekenis van het cytomegalievirus

Een virus is een minimale levensvorm, bestaande uit wat erfelijk materiaal in een doosje van eiwitten. Het heeft zelf geen stofwisseling, waardoor het afhankelijk is van levende cellen.

Een belangrijk kenmerk van de herpesvirussen is dat ze na een primo-infectie niet door de patiënt uit het lichaam verwijderd worden. Ze blijven latent aanwezig, ze verstoppen zich als het ware in het lichaam, waardoor er reactivaties kunnen optreden bij verzwakking van het afweersysteem.

Infecties met het CMV komen wereldwijd voor. Vrijwel iedereen komt in zijn leven in contact met het virus. Over het algemeen gaat het om een subklinische infectie, dat wil zeggen dat de ziektesymptomen nog niet direct waarneembaar zijn. Zolang het afweersysteem goed

werkt houdt het virus zich in toom.

Bij immuunincompetente patiënten, in geval van weerstandsvermindering, door immuniteitsonderdrukkende medicatie na niertransplantatie bijvoorbeeld, kan het cytomegalievirus een gegeneraliseerde ernstige infectie veroorzaken en kunnen vrijwel alle organen zijn aangedaan. Infectie met het virus is een frequente verwikkeling na niertransplantatie (tot 35%), verhoogt het risico op afstoting en kan tevens gepaard gaan met een dodelijke afloop (2%).

#### 1.3 Verspreiding van het cytomegalievirus

CMV-infecties komen voor over de hele wereld. De seropositiviteit<sup>1</sup> onder de bevolking varieert van 40 tot 90%. Dat wil dus zeggen dat bijna alle volwassenen een positief bloedbeeld hebben voor CMV-antistoffen. Dit betekent dat men reeds eerder een CMV-infectie heeft door gemaakt of reeds in aanraking is gekomen met het virus. De leeftijd waarop de primaire infectie plaatsheeft, is afhankelijk van de sociaal-economische omstandigheden. Naarmate men onder slechtere hygiënische omstandigheden dichter op elkaar leeft, raakt men op jongere leeftijd geïnfecteerd.

### 2. Verhoogd risico op CMV-infectie

Personen met een deficiënte cellulaire immuniteit hebben bij een primo-infectie met CMV een verhoogd risico op symptomen en complicaties. Ook bij een oude reactivatie die door een vermindering van de cellulaire immuniteit, wordt uitgelokt is een verhoogde kans, bv. wanneer de immunofunctie wordt onderdrukt.

#### 2.1 Functie van het immuunsysteem

Ons lichaam, de gastheer wordt dagelijks aangevallen door miljoenen micro-organismen. Voor het merendeel zijn deze micro-organismen exogeen en koloniseren het lichaam via ingangspoorten (slijmvliezen, huiddefecten, gastro-intestinale weg, luchtwegen). Er bestaan ook endogene cellen (ontaarde cellen) die kunnen leiden tot ontwikkeling van kwaadaardige tumoren (cancerogene cellen). Een goed functionerend immuunsysteem waarbij het lichaam in staat is lichaamseigen van lichaamsvreemde cellen te onderscheiden. Hierop is de immunoreactie gebaseerd.

1. Seropositiviteit: aanwezigheid van ziektekiemen in het bloed of aantoonbare aanwezigheid van antistoffen in het serum.

De weerstand bestaat uit ons afweersysteem met als verdedigers onder andere de T-Lymfocyten en de NK (killer) cellen. Bij het koortslip-herpes is er slechts een geringe afname van de afweer nodig om het virus uit zijn schuilplaats te doen komen. Bij forse aanslagen op ons afweersysteem zoals optreden door gebruik van afweeronderdrukkende medicijnen komt het CMV uit zijn schuilplaats en kan de getransplanteerde patiënt ziek maken.

### 2.1.1 Algemene immuniteit

De algemene immuniteit bestaat uit het onmiddellijk aanklampen van indringers en deze zoveel mogelijk uit te schakelen. Wij beschikken over het Reticulo Endotheliaal Systeem (RES). Deze cellen zijn het talrijkst aanwezig op plaatsen waar ingangspoorten zijn voor potentiële indringers (naso-pharynx, huid, lymfesysteem). De fagocyten en de antigeen presenterende cellen (APC) zijn de voornaamste cellen aanwezig in het systeem. Deze laatste vormen een sleutelrol in de cellulaire immuniteit.

### 2.1.2 Specifieke immuniteit

Onder specifieke immuniteit verstaan we de selectieve reactie van ons afweersysteem op indringers zodat het antwoord efficiënt en afdoende is maar ons ook in de toekomst zal beschermen voor een nieuwe infectie met deze indringers. Onze B-lymfocyten zullen antistoffen aanmaken na stimulans via de T-lymfocyten die op hun beurt gedreven worden door het aanbrengen van vreemde antigenen door de cellen van het RES, namelijk de antigeen presenterende cellen.

## 2.2 Niertransplantatie en immunologie

Een orgaantransplantatie is niets anders dan het vervangen van het zieke orgaan, een grote hoeveelheid cellen binnenbrengen met verschillende weefselkenmerken. Het komt er dus op neer dat er plots een grote hoeveelheid van vreemde cellen in het lichaam terecht komen waartegen het lichaam onmiddellijk zal reageren. Dit begrip kennen we beter onder de terminologie resectie. De resectie kan verlopen in twee richtingen. Ofwel, en dit is in het merendeel van de gevallen, stoot de ontvanger het getransplanteerde orgaan af (host versus graft rejection) of in sommige gevallen gaat de greffe de ontvanger afstoten (graft versus host rejection). Het blijvend onderdrukken van het immuunantwoord is centraal in het slagen van de transplantatie.

### 2.2.1 De rol van immunsuppressieve medicatie

Immunosuppressieve medicatie heeft als voornaamste rol het immuunantwoord op verschillende niveaus te beïnvloeden en zelfs te verlammen, zodat er een zekere tolerantie ontstaat tegenover het vreemde orgaan dat in het lichaam is ingebracht. Daarom wordt er zelden of nooit één enkel immunsuppressieve medicament toegediend. De reden hiervoor is dat men enerzijds een te hoge toxische dosis zal moeten toedienen om een effect te beogen dat resectie zal onderdrukken. Bovendien loopt men het risico delen van de immuuncascade niet te beïnvloeden waardoor er hoe dan ook een afstoting zal plaatsvinden.

Er bestaat een 'Algemeen Immunosuppressie Beleid'.

Immunosuppressie wordt reeds opgestart onmiddellijk preoperatief. Bij levende donatie kan immunosuppressie reeds enkele dagen voor de geplande transplantatie beginnen.

Immunosuppressie is het hoogst onmiddellijk postoperatief (inductiefase) en wordt geleidelijk afgebouwd naar een stabiel therapeutisch schema (onderhoudsfase), waarbij een evenwicht moet gevonden worden tussen de toxiciteit en het therapeutisch effect.

Bij het samenstellen van een protocol kijkt men eerder naar de totale hoeveelheid immunosuppressie dan naar de dosis van één geneesmiddel. De verschillende immunsuppressieve geneesmiddelen zijn: Medrol®, Neoral-Sandimum®, Prograft®, Imuran®, Imuran Mitis®, Cellcept®, Rapamycine®(studie).

## 3. Ziektebeschrijving

### 3.1 Symptomen

De meeste infecties verlopen asymptomatisch. Soms is er sprake van een mononucleosis-infectiosa-achtig<sup>2</sup> beeld met koorts, lymfekliervergroting, malaise, lymfocytose<sup>3</sup> en leverfunctiestoornissen. Complicaties in de vorm van interstitiële pneumonie<sup>4</sup>, hepatitis en het Syndroom van Guillain-Barré zijn beschreven, maar zeldzaam.

Bij immuuncompetente personen kan CMV een ernstige gedissemineerde<sup>5</sup> infectie veroorzaken. Bij transplantatiepatiënten staan hierbij een griepachtig beeld met koorts en malaise, gewrichtsklachten, pneumonie en hepatitis op de voorgrond. Bij volwassenen duren deze sympto-

2. Mononucleosis: vermeerdering van mononucleaire cellen (voorzien van één kern) in het bloed.

3. Lymfocytose: vermeerderd aantal lymfocyten of witte bloedcellen in het bloed.

4. Interstitiële pneumonie: verzamelnaam voor longaandoeningen, veroorzaakt door ontstekingsachtige hyperplasie van het interstitiële weefsel.

5. Disseminatie: uitbreiding, uitzaaing, ongunstige wending in een ziekteproces door toeneming van de ziektehaarden

men twee tot drie weken.

Het virus vermenigvuldigt zich snel en kan zich in alle organen nestelen. CMV-longontsteking is het gevaarlijkst, maar het kan ook de ingewanden en de ogen aantasten. Er zijn ook veel getransplanteerden die niet ziek worden van het virus ondanks dat het virus wel uit zijn schuilplaats is gekomen en dus ook in het bloed van de patiënt door middel van een daarvoor ontwikkelde test aantoonbaar is, nl. de antigenemietest (zie diagnose).

De incubatietijd<sup>6</sup> bedraagt drie tot twaalf weken. Na besmetting door bloedtransfusie of transplantatie duurt het drie tot acht weken tot er ziekteverschijnselen optreden. Na andere vormen van besmetting vier tot twaalf weken.

### 3.2 Diagnose

Cytomegalovirus veroorzaakt kenmerkende afwijkingen in de geïnfecteerde cellen. Deze cellen zijn sterk gezwollen, ze zijn twee tot vier keer groter dan niet-geïnfecteerde cellen. Daarnaast zijn er intranucleaire insluitsels aantoonbaar, die worden omgeven door een halo, een gekleurde kring. Dit geeft het uilenooaspect. Het vinden van uilenoozellen in een preparaat wordt beschouwd als een teken van een actieve infectie.

Na infectie verspreidt het virus zich traag over de weefsels. Zowel bij symptomatische als bij asymptomatische infectie kan CMV worden aangetoond in de witte bloedcellen, speeksel en nieren. Bij symptomatische ziekte zijn vaak ook de lever, longen en het centrale zenuwstelsel geïnfecteerd.

Het CMV is een dubbelstrengs DNA-virus met een groot en complex genoom en een langzame reproductiecyclus.

Door middel van bloedonderzoek kan men aantonen of er sprake is van cytomegalievirusinfectie. Ook kan het virus uit lichaamsvloten als urine en speeksel worden gekweekt. Viruskweek gebeurt meestal uit bloed of urine, voor PCR<sup>7</sup> en antigenemietesten wordt in principe gebruik gemaakt van bloedcellen. Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen ook andere lichaamsmaterialen worden gebruikt zoals weefselbiopten.

- **Kweek:** infectieus CMV kan gedetecteerd worden op basis van het cytopathologisch effect dat het veroorzaakt op fibroblasten, jonge bindweefselcellen waaruit de bindweefselvezels voortkomen. Het kan echter tot vier weken duren voor de uitslag

van de kweek bekend is.

- **Versnelde kweek:** enkele uren na infectie ontstaan in de met CMV geïnfecteerde cel IE-eiwitten (= immediate early eiwitten). Deze IE-eiwitten kunnen door middel van monoklonale antistoffen zichtbaar worden gemaakt. Bij deze versnelde kweekmethode is de uitslag binnen 48 uur bekend.
- **PCR:** viraal DNA is aantoonbaar met behulp van een PCR (= polymerase chain reaction). Interpretatie van de PCR-uitslag kan moeilijk zijn omdat, gezien de moeilijkheid van de methode, ook latent virus kan worden aangetoond. In specifieke gevallen is het mogelijk om met gebruikmaking van een kwantitatieve PCR het verloop van de infectie en de eventuele antivirale therapie te volgen.
- **NASBA:** recent is het ook mogelijk om viraal messenger-RNA aan te tonen met behulp van NASBA (nucleic acid sequence based amplification). Deze techniek is vergelijkbaar met PCR en maakt het mogelijk om snel een actieve CMV-infectie te detecteren in het bloed.
- **Antigenemietest:** hierbij worden door middel van monoclonale antistoffen virale eiwitten aangetoond in de geïnfecteerde cellen. Deze test kan ook gebruikt worden om het verloop van de infectie te volgen.

### 3.3 Besmetting

In de algemene bevolking vindt transmissie plaats via direct en indirect contact met besmette lichaamsvloeistoffen zoals speeksel, urine, sperma, cervixslijm, moedermelk en bloed. Er moet ook steeds rekening gehouden worden met de mogelijkheid van transmissie via bloedtransfusie en orgaantransplantatie, via virusdragende donoren. De transmissie van een primaire cytomegalovirusinfectie door organen, afkomstig van seropositieve donoren, treedt op bij ongeveer 90% van de seronegatieve receptoren. De meest besmettelijke periode bevindt zich tijdens de primaire infectie maar ook in perioden van asymptomatische reactivatie. Met het toenemen van de leeftijd neemt de uitscheiding af. Cytomegalievirus is evenals andere herpesvirussen vrij gevoelig voor inactivatie buiten het lichaam en wordt alleen via nauw contact overgebracht.

### 3.4 Behandeling

In de algemene bevolking wordt bij een infectie met CMV geen causale behandeling ingesteld. Eventueel worden bij symptomatische infectie

6. Incubatietijd: het tijdperk dat ligt tussen het binnendringen van de ziekteverwekkers (de besmetting) en het uitbreken van de ziekte.

7. PCR: polymerase chain reaction

ondersteunende maatregelen geadviseerd.

Alleen bij ernstige infecties bestaat er een gerichte behandeling. De behandeling heeft echter wel bijwerkingen zoals anemie, koorts en hoofdpijn.

Bij risicogroepen zoals personen die een transplantatie moeten ondergaan is een intraveneuze profylactische behandeling noodzakelijk met ganciclovir® (= cymevène®) met of zonder hyperimmuunglobuline. Infecties met CMV bij immuun-incompetenten kunnen afhankelijk van de orgaanlocalisatie eveneens behandeld worden met ganciclovir® of foscarnet®. Heeft iemand eenmaal CMV-ziekte ontwikkeld, dan kan ganciclovir® dat wel bestrijden maar niet uitschakelen. De patiënten moeten na ontslag ook nog een tijdje orale medicatie verder nemen, vb. Valcyte® co.

Langdurig gebruik van klassieke anti-herpesgeneesmiddelen, (ganciclovir®, acyclovir® (= zovirax®) en foscarnet®) zoals het geval is bij transplantatiepatiënten kan echter wel aanleiding geven tot het verschijnen van therapie-resistente virusmutanten.

### 3.5 Maatregelen

Het toepassen van isolatiemaatregelen is bij een CMV-patiënt niet zinvol. Gezien het feit dat een groot deel van de bevolking geïnfecteerd is met CMV en periodiek het virus weer uitscheidt, moet men ervan uitgaan dat iedereen het virus kan verspreiden en alle lichaamsvloeistoffen mogelijk besmet zijn.

CMV is gevoelig voor alle gangbare desinfectantia, onder andere voor alcohol 70%.

Handreiniging of –desinfectie vindt plaats ter voorkoming van overdracht van transiënte flora. Handreiniging of –desinfectie wordt beschouwd als de belangrijkste maatregel om het risico van overdracht van micro-organismen van de ene persoon naar de andere of van het ene lichaamsdeel naar het andere te voorkomen.

Handreiniging is het verwijderen van vuil en transiënte flora op de handen door ze te wassen met water en vloeibare zeep en ze vervolgens goed te drogen aan een papieren handdoek.

Handdesinfectie is het verminderen van de transiënte en residente flora die op de handen aanwezig is door ze te ontsmetten met handalcohol en ze aan de lucht te laten drogen.

### 3.6 Gevolgen

CMV zou de bekleding (het endotheel) van de bloedvaten infecteren en de eigenschappen ervan veranderen. De diffuse aantasting van verschillende organen door CMV zou verklaard kunnen worden door infectie of veranderingen van de eigenschappen van de vaatwand. Geïnfecteerd endotheel kan ook loslaten van de vaatwand en daardoor bijdragen aan de verspreiding van het virus. Deze losgelaten geïnfecteerde cellen lijken vooral uit de getransplanteerde nier te komen

Het belang van de toename van het aantal CMV-infecties ook al geven ze weinig klachten is de mogelijke relatie van CMV met atherosclerose (vaatverkalking) en chronische transplantaatdysfunctie of chronische afstoting. Deze relatie is te verklaren door atherosclerose te beschouwen als een gevolg van schade van de bekleding van de vaatwand.

De chronische transplantaatdysfunctie is voor een groot deel te beschouwen als atherosclerose en daardoor zuurstofgebrek en schade in de transplantatienier.

### 3.7 Preventie

Om transmissie tegen te gaan is een goede handhygiëne noodzakelijk. In een thuissituatie met jonge kinderen is overdracht van CMV echter moeilijk te vermijden. In de ziekenhuissetting wordt geadviseerd om na elk contact met mogelijk besmette materialen de handen te wassen of te desinfecteren met alcohol 70%. Dit geldt ook na het hanteren van mogelijk met bloed, urine of speeksel besmette materialen.

Voor ziekenhuispersoneel is preconceptionele screening<sup>8</sup> niet geïndiceerd. Bij een goede toepassing van de gebruikelijke hygiënemaatregelen werd in het verleden geen verhoogd voorkomen van CMV aangetoond.

Donororganen worden steeds gescreend op CMV. Bij transplantatie kan rekening gehouden worden met het feit dat de ontvanger seronegatief is. Vooral bij longtransplantaties is dit van belang. Bij niertransplantaties worden ook wel seropositieve nieren gebruikt voor seronegatieve ontvangers, door gebrek aan negatieve donoren.

Donorbloed wordt niet op alle bloedbanken gescreend op CMV. Op verzoek kan dit wel gebeuren. Meestal volstaat het met het filteren van

8. Preconceptionele screening: screening door middel van DNA-onderzoek in een bloedmonster.

het bloed. De leucocyten zijn er dan grotendeels uit verwijderd en daarmee ook het CMV. Er is op dit punt echter geen consensus onder de verschillende bloedbanken

## **Besluit**

Uit verschillende onderzoeken is men tot de bevinding gekomen dat CMV-infecties bij niertransplantatiepatiënten de laatste jaren toenemen en ook langer duren door sterkere afweerdrukkende medicijnen. Deze immunosuppressiva zorgen dus voor minder afstoting enerzijds, maar dit gaat ten koste van een groter aantal CMV-infecties.

Het zou best zo kunnen zijn dat de toename van het aantal CMV-infecties uiteindelijk de lange - termijn - overleving van transplantatienieren en ook van de patiënten vermindert. Dit ondanks de korte - termijn - winst van minder acute rejec-

ties door sterkere immunosuppressiva.

Het is dus van het grootste belang een goed evenwicht te vinden tussen rejectie enerzijds en infectie anderzijds.

Immunisatie tegen het virus is nog niet beschikbaar. Er is wel een experimenteel vaccin ontwikkeld, maar ook na vaccinatie blijft het vaccivirus latent aanwezig. Er zijn ook vragen omtrent de mogelijke carcinogeniteit van het vaccin.

Beter inzicht in het mechanisme van de afweerreactie is nodig voor de ontwikkeling van vaccins tegen virussen en voor de behandeling van infectie na niertransplantatie via de afweer.

Kortom, het cytomegalievirus is voorlopig nog niet verdwenen.