

University of Groningen

Balance between herpes viruses and immunosuppression after lung transplantation

Verschuuren, Erik Alfons Maria

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Verschuuren, E. A. M. (2006). *Balance between herpes viruses and immunosuppression after lung transplantation*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift is de balans bestudeerd die bestaat tussen herpesvirussen aan de ene kant en de afweer bij patiënten, geremd door de medicatie om afstoting te voorkomen, aan de andere kant. Dit is gebeurd in de populatie waar we dagelijks mee werken: patiënten die een longtransplantatie ondergaan hebben.

Er worden studies naar twee herpesvirussen beschreven, als eerste het Cytomegalovirus omdat mijn onderzoek hiermee begon. Daarna en meer centraal in dit proefschrift het Epstein-Barr virus, aangezien dit virus veel nieuwe onopgeloste problemen gaf na longtransplantatie.

Een bijzondere eigenschap van alle herpesvirussen is dat ze na de eerste infectie levenslang ‘rustend’ aanwezig blijven. Dit houdt echter ook in dat ze bij verminderde weerstand opnieuw actief kunnen worden. We kennen dit fenomeen allemaal van het Herpes Simplex virus als de ‘koortslip’ en van het Varicella Zostervirus (de waterpokken) dat terug kan komen als ‘gordelroos’. Minder bekend is dat ook het Epstein-Barr virus en het Cytomegalovirus herpes virussen zijn. Het Epstein-Barr virus is bekend van de ziekte van Pfeiffer en het Cytomegalovirus geeft bij een gezond iemand een ziektebeeld dat daar op lijkt. Na transplantatie geeft het Cytomegalovirus een griepachtig beeld dat gepaard kan gaan met een longontsteking, diarree en, indien onbehandeld, kan dit zelfs dodelijk verlopen. Een Epstein-Barr virus infectie na transplantatie heeft meestal nauwelijks symptomen en kan zich dan uiten als het post transplantatie lymfoom (PTLD), een beeld dat lijkt op lymfeklierkanker.

De eerste 4 hoofdstukken van dit proefschrift gaan over het Cytomegalovirus, een virus dat al bijna 3 decennia bestudeerd wordt in Groningen. In de verschillende hoofdstukken is allereerst de test die gebruikt wordt om de hoeveelheid virus te meten vergeleken tussen verschillende laboratoria en een standaardtest wordt voorgesteld. Dit is gedaan om studies waar meerdere ziekenhuizen aan meedoen mogelijk te maken: de uitkomsten zijn dan immers goed te vergelijken. Hoofdstuk 3 maakt een begin met het in kaart brengen van de balans tussen virus en afweer. We laten zien dat in de loop der tijd, door een verbeterde immunosuppressieve behandeling (remming van de afweer door de medicijnen om afstoting te voorkomen), het door het Cytomegalovirus veroorzaakte ziektebeeld verergert en langer duurt. In hoofdstuk 4 en 5 wordt dan gekeken of nieuwe testen, die niet de hoeveelheid

virus in het bloed maar juist de ziekteactiviteit meten, beter zijn om de behandeling van transplantatie patiënten te kunnen sturen.

Vanaf hoofdstuk 6 gaat het proefschrift dan over het Epstein-Barr virus en de relatie met het ontstaan van PTLD. Toen we begonnen met dit proefschrift was PTLD een complicatie die onverwacht opkwam en in veel gevallen tot het overlijden van de patiënt leidde. Er werd dan ook gezocht naar methoden om patiënten met een hoog risico op PTLD te kunnen herkennen. In hoofdstuk 6 t/m 8 zijn verschillende technieken beschreven. Eerst de serologie, waarbij gekeken is naar afweerstoffen tegen het Epstein-Barr virus (EBV) daarna is in hoofdstuk 7 de EBV specifieke afweer, verzorgd door witte bloedcellen (de T-cellen) bestudeerd en vergeleken met de afweer tegen het Cytomegalovirus. Tot slot in hoofdstuk 8 de 'doorbraak' waarbij we rechtstreeks het virus DNA meten in het bloed van de patiënten. Met deze laatste techniek bleken we de activiteit van EBV te kunnen meten en die patiënten te kunnen herkennen die de meeste kans hadden een PTLD te ontwikkelen.

In hoofdstuk 9 wordt een op dat moment nieuwe behandeling van PTLD beschreven namelijk met een kunstmatige afweerstof, Rituximab genaamd. Aan de hand van 3 patiënten worden de effectiviteit en de beperkingen van deze behandeling beschreven.

In hoofdstuk 10 wordt teruggekeken hoe de behandeling tegen afstoting verliep voordat patiënten een PTLD ontwikkelde. Hiertoe was eerder bloed opgeslagen zodat we terug konden kijken naar hoeveel EBV er in het bloed zat ten tijde van de onderhoudsbehandeling en tijdens afstotingskuren. Hieruit kwam de verdenking dat een EBV infectie erg op afstoting kan lijken en regelmatig als zodanig behandeld werd. Van de afstotingsbehandelingen tijdens een EBV infectie werd de longfunctie uiteraard niet beter maar ontstond mogelijk wel in 3 patiënten een PTLD.

Van de lessen uit hoofdstuk 6-10 werd geleerd en in juni 2001 werd daarom bij een protocolwijziging afgesproken standaard EBV te meten en bij tekenen van een EBV infectie uit voorzorg de immunosuppressie te verlagen. Dit werd aanvankelijk alleen bij nieuwe patiënten gedaan maar al snel werd dit bij alle patiënten toegepast. De resultaten staan beschreven in de hoofdstukken 11 en 12. Bij de patiënten die na 2001 getransplanteerd werden lijkt PTLD inderdaad minder voor te komen, terwijl de strategie ook nog eens veilig blijkt te zijn omdat we geen extra afstoting zagen ontstaan na vermindering van de afweeronderdrukkende medicatie (Hoofdstuk 11). In hoofdstuk 12 is dit nog eens bevestigd voor de patiënten die vóór 2001 getransplanteerd waren: ook in deze groep blijkt het veilig om bij een Epstein-Barr virus infectie immunosuppressie te

verminderen. Wat echter al snel opviel was dat niet alleen PTLD minder lijkt voor te komen, maar dat het aantal patiënten die chronische afstoting ontwikkelt dramatisch afneemt. Deels kan dit verklaard worden door de verandering van het protocol (o.a. veranderingen in afweeronderdrukkende medicijnen) maar andere centra die veelal vergelijkbare behandelstrategieën hebben, zien deze afname in chronische afstoting niet. Er lijkt dus meer aan de hand en al denkende daarover werd een nieuwe hypothese ontwikkeld waarin EBV activiteit gebruikt wordt om per patiënt de hoeveelheid medicatie tegen afstoting te sturen.

De hypothese is als volgt: normaliter wordt het Epstein-Barr virus onder controle gehouden door T-cellen. Deze cellen zijn echter ook verantwoordelijk voor afstoting. Onze medicatie tegen afstoting is daarom gericht tegen T-cellen. Bijna iedereen heeft al bijna zijn hele leven een ‘getrainde’ en parate T-cellen tegen het Epstein-Barr virus, terwijl de T-cellen die afstoting veroorzaken nog op gang moeten komen na transplantatie. Het valt dan ook te verwachten dat de afweer tegen het Epstein-Barr virus sneller en sterker is dan afstoting van het transplantaat. Als het afweersysteem dus zoveel geremd wordt dat het geen goede afweer tegen het Epstein-Barr virus kan maken, geven we volgens de hypothese meer afweeronderdrukkende medicatie dan nodig om afstoting te voorkomen. Een te lage afweer leidt tot infecties. En infecties worden tegenwoordig, net als afstoting, gezien als een belangrijke oorzaak van longfunctieverlies na longtransplantatie.

De huidige verbetering in de overleving, zou dus mede veroorzaakt worden door het feit dat we een manier hebben om te voorkómen dat patiënten teveel afweeronderdrukkende medicijnen krijgen. Juist doordat we nu Epstein-Barr virus gevoelig kunnen meten en dit gegeven gebruiken als teken van teveel remming van de afweer, kunnen we immers vroegtijdig de afweeronderdrukkende medicijnen verminderen. Hierdoor worden infecties voorkomen met als gevolg minder longfunctieverlies en een verbeterde overleving.

Daarnaast is verlaging van afweeronderdrukkende medicatie eigenlijk een heel logische behandeling van een EBV infectie. Dit aangezien er geen andere goede opties zijn: er zijn namelijk geen medicijnen beschikbaar die het Epstein-Barr virus zodanig remmen dat PTLD voorkomen wordt. Omdat bijna iedereen Epstein-Barr virus levenslang bij zich draagt en vooral ook omdat Epstein-Barr virus nu goed te meten is in het bloed, is het probleem nu echter meestal snel te herkennen en te voorkomen.

Het herkennen van de het Epstein-Barr virus infectie als belangrijke veroorzaker van problemen na orgaan transplantatie en de in dit proefschrift

Samenvatting

beschreven strategieën om deze problemen te herkennen en aan te pakken is dan ook de kern van dit proefschrift.