

Nederlandse Samenvatting

Inleiding

Het Epstein-Barr virus (EBV) behoort tot de groep van herpesvirussen waartoe o.a. ook het waterpokken-virus en het koortslip-virus behoort. Ongeveer 90% van de wereldbevolking wordt geïnfecteerd met EBV. Infectie komt tot stand door speekseloverdracht (vandaar de naam “kissing disease”) en verloopt in het merendeel van de gevallen symptomeloos. Soms treden er symptomen op zoals, koorts, keelpijn, gezwollen keelamandelen, en een opgezette lever of milt. Dit beeld staat bekend als de ziekte van Pfeiffer. Na de primaire infectie in de mond-keel holte nestelt het Epstein-Barr virus zich levenslang in lymfocyten en wel de zogenaamde B-lymfocyten. Nadat het virus door middel van een specifieke receptor de B-cel is binnengedrongen, verhuist DNA van het virus naar de celkern en ontregelt het groeiprogramma van deze cel, waardoor deze in een potentiële kankercel verandert. Echter, uitgroei van dergelijke B-cellen tot een kwaadaardige woekering wordt voorkomen door afweercellen (T cellen), die zich specifiek richten tegen het EBV. Hiermee ontstaat een balans tussen EBV geïnfecteerde B-cellen en de EBV specifieke T-cellen resulterend in een levenslange vorm van samenleven tussen gastheer en virus. Wel kan er periodieke reactivatie en uitscheiding van virus in het speeksel optreden waardoor het afweersysteem geprikkeld wordt en andere personen door speekseloverdracht kunnen worden geïnfecteerd. In perioden van (sterk) verminderde T-cel afweer kan de balans tussen T en B cellen worden verstoord. Een voorbeeld hiervan is de situatie die ontstaat na een orgaan- (b.v. hart of nier) of beenmerg transplantatie.

Patiënten met bepaalde bloedziekten kunnen in bepaalde omstandigheden in aanmerking komen voor een transplantatie van stamcellen van een gezonde donor. Na intensieve chemotherapie en radiotherapie, waarbij het eigen (zieke) beenmerg wordt opgeruimd, kunnen de donor stamcellen worden toegediend (allogene stamcel transplantatie) die vervolgens de beenmergfunctie overnemen. De bloedvormende stamcellen van het transplantaat vestigen zich in de beenmergholte en groeien na verloop van tijd uit tot rode bloedcellen (zuurstof transport), witte bloedcellen (afweer) en bloedplaatjes (stolling). Ook moeten er opnieuw T-cellen ontstaan, die EBV-geïnfecteerde B-cellen kunnen remmen. In de eerste maanden na een allogene stamcel transplantatie ontbreekt de immunologische afweer en schiet ook de EBV specifieke afweer tekort. Het is dan ook in deze periode dat EBV geïnfecteerde B-cellen kunnen uitgroeien tot een kwaadaardige ziekte. De autonoom groeiende B-cellen kunnen zich nestelen in bloed, beenmerg, en vooral lymfeklieren. Deze ziekte wordt post-transplantatie lymfoom genoemd (EBV-lymphoproliferative disease, EBV-LPD).

Doel van het onderzoek

Het doel van ons onderzoek was om te bestuderen of met behulp van een nieuwe gevoelige moleculaire techniek DNA van het EBV in het bloed gemeten zou kunnen worden en of de aanwezigheid van EBV-DNA het optreden van EBV-LPD zou kunnen voorspellen na donor stamcel transplantatie. Op basis van een betrouwbare voorspelling zou dan een preventieve therapeutische benadering ontwikkeld kunnen worden.

Het onderzoek

In hoofdstuk 2 wordt de bepaling onderzocht die gebruikt is om bovenstaande vraagstelling te beantwoorden. Het gaat hierbij om een polymerase kettingreactie ofwel PCR die kwantitatief de aanwezigheid van stukjes EBV-DNA kan meten in het plasma. Verschillende patiëntengroepen werden onderzocht. Het bleek dat er geen EBV-DNA aantoonbaar was bij gezonde personen die de ziekte van Pfeiffer in het verleden hadden doorgemaakt. Bij patiënten met een actieve ziekte van Pfeiffer werd in 73% van de gevallen EBV-DNA in plasma gevonden. Patiënten met een post-transplantatie lymfoom hadden in alle gevallen EBV-DNA in het plasma. Verder bleek dat de hoeveelheid EBV-DNA per milliliter plasma voor de patiënten met een post-transplantatie lymfoom vele malen hoger was dan bij de andere patiëntengroepen met aantoonbaar EBV-DNA. De bepaling leek derhalve bruikbaar om bij patiënten EBV gerelateerde ziektebeelden te vervolgen.

In hoofdstuk 3 hebben we bij een grote groep patiënten die een stamcel transplantatie ondergingen wekelijks de hoeveelheid EBV-DNA in het plasma gemeten. Het bleek dat EBV-DNA frequent kon worden aangetoond in het plasma van patiënten die een stamcel transplantatie hadden ondergaan en dat naarmate de hoeveelheid EBV-DNA in het plasma toenam, de kans op het ontstaan van een post-transplantatie lymfoom steeg. Post-transplantatie lymfomen werden alleen gezien na stamcel transplantaties waarbij een groot deel van de T-cellen uit het transplantaat was verwijderd en niet bij ontvangers van een volledig stamcel transplantaat, dat wil zeggen met het normale aantal T-cellen. Daarnaast was het mogelijk om op basis van de hoeveelheid EBV-DNA in plasma een inschatting te maken van de kans op een post-transplantatie lymfoom.

In hoofdstuk 4 worden de resultaten beschreven van een retrospectieve studie bij 14 transplantatie patiënten, die behandeld werden voor een post-transplantatie lymfoom. Bij de patiënten die goed op therapie reageerden halveerde de hoeveelheid EBV DNA in het plasma binnen 3 dagen na start van de therapie. De hoeveelheid DNA in plasma steeg daarentegen bij patiënten zonder reactie op therapie. Patiënten uit deze laatste groep overleden ten gevolge van de ziekte. Verder bleek dat van de patiënten die wel ziektevrij werden door de behandeling er uiteindelijk een groot aantal overleden aan de complicaties van de behandeling. De conclusie van dit hoofdstuk is dat het verloop van de hoeveelheid

EBV-DNA in plasma een nauwkeurige weerspiegeling geeft van de reactie van een post-transplantatie lymfoom op de ingestelde therapie.

Daar de prognose van patiënten met een post-transplantatie lymfoom in het algemeen slecht is, werd in hoofdstuk 5 onderzocht of het mogelijk was om het optreden van een post-transplantatie lymfoom te voorkomen in een goed gedefinieerde risicogroep door middel van vroegtijdige herkenning en ingrijpen. Uit het onderzoek beschreven in hoofdstuk 3 was duidelijk geworden dat patiënten met een EBV-DNA ≥ 1000 geq/ml in het plasma een grote kans hebben om een post-transplantatie lymfoom te krijgen. Patiënten met een EBV-DNA boven deze waarde kregen in dit onderzoek een éénmalige toediening van een medicament, dat B-cellen effectief vernietigt (anti B-cel therapie). Bij de patiënten die op deze wijze werden behandeld werd geen sterfte ten gevolge van het post-transplantatie lymfoom waargenomen en bovendien bleek het aantal patiënten dat uiteindelijk een post-transplantatie lymfoom ontwikkelde eveneens beduidend lager dan in het verleden het geval was. Anti B-cel therapie toegepast in een vroege fase van EBV reactivatie na allogene stamcel transplantatie verbetert de overleving van patiënten met een grote kans op een post-transplantatie lymfoom.

In hoofdstuk 6 wordt beschreven hoe de T-cel afweer tegen het EBV zich ontwikkelt na een stamcel transplantatie. Hierbij werd gebruik gemaakt van een nieuwe techniek (tetrameren test), die het mogelijk maakt om individuele EBV-specifieke T-cellen te detecteren, door deze T-cellen te laten reageren met stukjes EBV-eiwit, waaraan een merkstof gekoppeld is. In dit onderzoek hebben we bij een groot aantal stamcel transplantatie patiënten met behulp van deze techniek de EBV-specifieke afweer onderzocht. De resultaten hiervan werden gecorreleerd aan de metingen van EBV-DNA in plasma. Bij het merendeel van de patiënten ontwikkelt de EBV specifieke afweer zich geleidelijk binnen de eerste 6 maanden na stamcel transplantatie. Patiënten met onvoldoende EBV-specifieke T-cellen vertoonden frequenter een EBV reactivatie, waarbij ook meer EBV-DNA in het plasma gemeten kon worden. Patiënten gekenmerkt door de combinatie van een grote hoeveelheid EBV-DNA en afwezigheid van EBV-specifieke T-cellen bleken het hoogste risico te hebben op een post-transplantatie lymfoom. Het meten van de EBV-specifieke afweer levert een duidelijke bijdrage aan de identificatie van hoogrisico patiënten.

Tenslotte hebben wij in hoofdstuk 7 de resultaten van de verschillende studies bediscussieerd en ons daarbij vooral gericht op diagnosestelling, voorkomen en behandeling van het post-transplantatie lymfoom in de huidige tijd, waarin we met moleculaire technieken gevoelig en vroeg reactivatie van het Epstein-Barr virus kunnen aantonen. Al met al kan geconcludeerd worden dat de gebruikte polymerase kettingreactie techniek een belangrijke bijdrage heeft opgeleverd aan de identificatie van patiënten met een hoog risico op een post-transplantatie lymfoom en dat meting van EBV-DNA een leidraad kan vormen voor toe te passen therapieën bij patiënten met een post-transplantatie lymfoom.