

Cytomegalovirus-reactivatie bij intensiverecare-patiënten

David Ong

Samenvatting

Cytomegalovirus (CMV)-reactivatie veroorzaakt directe cytopathologische effecten in verschillende organen en heeft tevens indirecte immunomodulerende effecten. Deze effecten zijn welomschreven bij patiënten na een orgaan- of stamceltransplantatie. CMV-activatie blijkt echter ook op te treden bij 14 tot 71 procent van voorheen immunocompetente intensiverecare (IC)-patiënten. Hoewel er nog geen definitief bewijs is voor CMV-pathogeniciteit bij IC-patiënten, blijkt uit klinisch-observationale studies dat CMV-activatie geassocieerd is met een langere beademings- en ligduur. Bovendien wordt in de grotere observationale studies een onafhankelijke associatie met mortaliteit gevonden. Dit heeft geleid tot gerandomiseerde fase II-studies die de effecten van antivirale behandeling tegen CMV hebben bestudeerd. Hieruit blijkt dat profylactisch ganciclovir effectief is in het voorkomen van CMV-activatie en dat de bijwerkingen van ganciclovir beperkt zijn. Fase III-gerandomiseerde studies zijn nodig om de toegevoegde waarde te bepalen van profylactische en preëemptieve antivirale behandeling. Vooral nog wordt routinematige antivirale behandeling bij IC-patiënten afgeraden. Echter in specifieke casuïstiek kan men overwegen om diagnostiek naar CMV-activatie te verrichten en antivirale behandeling te beginnen. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de laatste inzichten in CMV-activatie bij voorheen immunocompetente IC-patiënten.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) reactivation may cause direct cytopathologic effects in many organs and initiate indirect immunomodulating effects. These effects are mainly known in patients after solid organ- or stem cell transplantation. Interestingly, CMV reactivation also occurs in 14 to 71 percent of previously immunocompetent intensive care

unit (ICU) patients. A final proof of CMV pathogenicity in ICU patients is lacking, but many clinical observational studies show that CMV reactivation is associated with prolonged mechanical ventilation and ICU stay. Moreover, in the larger and adequately powered observational studies an independent association with increased mortality was found. These findings led to phase II randomized controlled trials with antiviral treatment for the prevention of CMV reactivation. These proof-of-concept studies showed that prophylactic ganciclovir was effective in reducing the rate of CMV reactivation in plasma and ganciclovir appeared to be safe with regards to adverse effects. Phase III randomized controlled trials are necessary to determine the effectiveness of prophylactic and preemptive antiviral treatment on clinical endpoints. Based on current available evidence routine clinical use of antiviral treatment cannot be recommended in ICU patients. However, in specific cases diagnostics and treatment for CMV may be considered. This review provides an overview of the latest findings on CMV reactivation in previously immunocompetent ICU patients.

Inleiding

Het cytomegalovirus (CMV) is een dubbelstrengs DNA-virus behorende tot de groep van bètaherpesvirussen. Meestal vindt de primaire infectie met CMV plaats gedurende de kinderleeftijd of adolescentie, waarna het virus latent in de gastheer aanwezig blijft. De CMV-seroprevalentie neemt toe van 50 procent bij jongvolwassenen tot 90 procent bij oudere volwassenen.^{1,2} Wanneer

Franciscus Gasthuis & Vlietland, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Rotterdam; Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum, dr. D.S.Y. Ong, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. D.S.Y. Ong (d.ong@franciscus.nl).

het immuunsysteem verminderd is, krijgt CMV de kans om te reactiveren.

Bij patiënten die een orgaan- of stamceltransplantatie hebben ondergaan en bij patiënten met hiv-infectie openbaart een CMV-infectie zich voornamelijk door cytopathologische effecten in organen.² Doordat CMV geïnficeerde gastheercellen vergroot en intranucleaire insluitels veroorzaakt die omgeven worden door een halo, ontstaan er de klassieke 'uilenogen' die in histopathologische preparaten waarneembaar zijn. Naast deze directe effecten heeft CMV ook immunomodulerende effecten; zowel weefselschade door een overmatige pro-inflammatoire reactie als een verhoogd risico op meer opportunistische bacteriële en fungale infecties door een toegenomen anti-inflammatoire reactie.³ Om deze pathologische effecten te voorkomen, is profylactische of preëemptieve antivirale therapie dan ook de standaardbehandeling geworden voor deze klassieke groep van immuungecompromitteerde patiënten.^{4,5}

CMV-reactivatie komt echter ook voor bij andere patiëntengroepen. De afgelopen twee decennia is in een groeiend aantal studies het optreden van CMV-activatie beschreven bij intensievecare (IC)-patiënten. Toch worden IC-patiënten over het algemeen niet beschouwd als immuungecompromitteerd en wordt er meestal niet gedacht aan eventuele opportunistische infecties door virale verwekkers.

IC-patiënten met een verhoogd risico op CMV-activatie

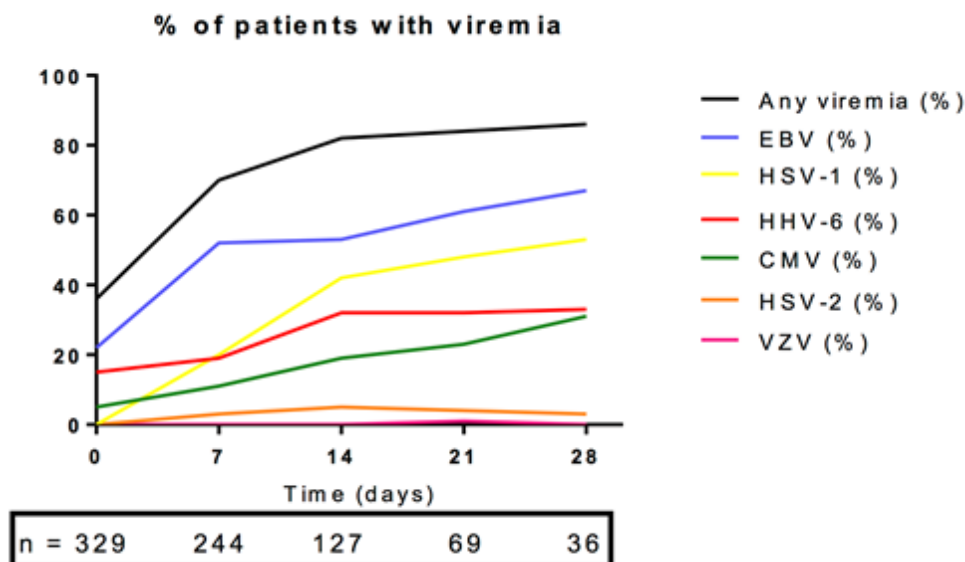
Bij volwassen IC-patiënten betreft het bijna altijd CMV-activatie en geen primaire infectie als onderliggende mechanisme van een aangetoonde viremie of een viral load in de lagere luchtwegen.⁶⁻¹¹ Er zijn diverse risicofactoren voor CMV-activatie bekend, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), sepsis en ernstige brandwonden. In open longbiopten van 100 patiënten met een ARDS zonder respiratoire verbetering na vier dagen en waarin geen bacteriële verwekker was aangetoond, werden bij 30 procent van deze voorheen immunocompetente patiënten de karakteristieke CMV-'uilenogen' in histologische biopten gezien.¹² Daarnaast is in een experiment met immunocompetente muizen geobserveerd dat CMV-activatie een

exacerbatie van cytokine- en chemokine-expressie in het longweefsel veroorzaakte, wat vervolgens resulteerde in longfibrose.¹³ Wanneer er vervolgens op gerandomiseerde wijze profylactisch ganciclovir werd toegediend, was ganciclovir effectief in het voorkomen van CMV-activatie en de ontwikkeling van deze pulmonale fibrose. Naast ARDS is het klinisch beeld van sepsis een veelvoorkomende indicatie voor IC-opname. Tijdens sepsis ondergaat het immuunsysteem dynamische veranderingen, met als gevolg dat virussen kunnen reactiveren.^{14,15} Hierdoor wordt virusreactivatie veelal als een marker van het immuunsysteem gezien.⁹ Omgekeerd zouden de immunomodulerende effecten van CMV ook een rol kunnen spelen in de pathogeniciteit van CMV.^{9,16,17} Ook bij patiënten met ernstige brandwonden komt CMV-activatie opmerkelijk vaak voor.^{8,18}

Belangrijkste bevindingen uit klinische observationele studies

CMV-activatie blijkt bij 14 tot 71 procent van voorheen immunocompetente IC-patiënten op te treden en is geassocieerd met een langere beademings- en/of IC-ligduur (*tabel 1, zie aan het eind van het artikel*).^{6-8,10,18-27} In de grotere studies is zelfs een onafhankelijke associatie met mortaliteit aangetoond.^{6,7,9-11,18,20,24,25,27} In de grootste observationele studie waarin gecorrigeerd werd voor de ernst van ziekte in de analyse, droeg CMV-activatie bij aan de toegenomen mortaliteit van patiënten met ARDS.²⁷ Op basis van mathematische modellen bleek dat de absolute 30-dagenmortaliteit met 4,4 procent (95% BI 1,1-7,9%) verhoogd werd door CMV-activatie. Bij patiënten met septische shock waren ook andere herpesvirussen, zoals epstein-barrvirus (EBV), humane herpesvirus-6 (HHV-6) of herpes simplexvirus (HSV) aantoonbaar in het bloed van 68 procent van de patiënten.¹¹ Uit uitgebreide multivariabele analyse van deze gegevens bleek dat enkel gecombineerde CMV- en EBV-activatie onafhankelijk geassocieerd is met toegenomen mortaliteit bij patiënten met een septische shock, terwijl activaties met andere herpesvirussen niet onafhankelijk geassocieerd waren met een verhoogde mortaliteit. In deze laatstgenoemde studie had meer dan 80 procent van de patiënten die vier weken of langer op de

Figuur 1. Percentages van patiënten met een viremie.

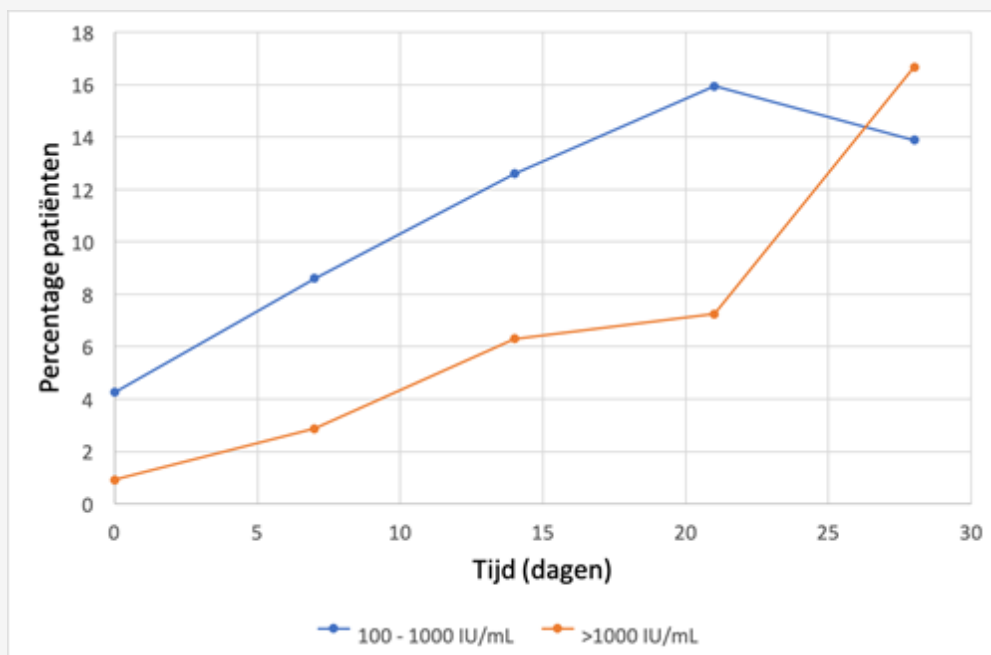


Percentages waren berekend op dag 1, 7, 21 en 28 van IC-opname. Bij de berekening betrof de noemer steeds het aantal levende IC-patiënten in het cohort op dat specifieke tijdsmoment. Onder de grafiek is het aantal patiënten (n) op elk tijdsmoment weergegeven. CMV- en EBV-viremie waren gedefinieerd als een viral load hoger dan 100 internationale units per ml; HHV-6-viremie als een viral load van meer dan 100 kopieën per ml. HSV en VZV waren kwalitatieve bepalingen (wel/geen viremie). (Bron: Ong et al. 2017, Clin Infect Dis.)¹¹

IC lagen een viremie met een of meer herpesvirussen (*figuur 1*). Op populatieniveau steeg ook de CMV-load gedurende de IC-opname (*figuur 2*

). Bovenstaande observaties komen overeen met bevindingen uit andere studies waarbij is

Figuur 2. CMV-load tijdens IC-opname op populatieniveau.



Percentages waren berekend op dag 1, 7, 21 en 28 van IC-opname. De percentages waren steeds berekend onder enkel de levende IC-patiënten op dat tijdsmoment. Patiënten die eerder dan het betreffende tijdsmoment waren overleden of ontslagen van de IC, droegen niet bij aan de tellers en noemers op latere tijdsmomenten.

gebleken dat de gemeten CMV-load in het bloedplasma van IC-patiënten vaak onder de 1000 IU/ml ligt gedurende de eerste twee weken van IC-opname. Uit de huidige data is geen harde afkapwaarde voor de viral load af te leiden voor een betrouwbare vertaling naar klinische relevantie.

De relatie tussen systemische reactivatie in het bloed en lokale reactivatie in bijvoorbeeld de longen is ook nog onvoldoende opgehelderd. De meeste studies hebben de viral load in het bloed onderzocht en op basis van deze studies is de onafhankelijke associatie met morbiditeit en mortaliteit geconstateerd.

Gerandomiseerde studies met antivirale behandeling

Er zijn tot op heden twee gerandomiseerde klinische studies gepubliceerd die de effecten van antivirale behandeling tegen CMV hebben bestudeerd bij IC-patiënten (tabel 2).^{28,29} Aangezien ganciclovir geassocieerd is met

beenmergtoxiciteit zou deze bijwerking nadelige gevolgen kunnen hebben voor IC-patiënten, die al instabiel zijn wegens hun ernstige acute ziekte. De twee gerandomiseerde studies beoogden dan ook om meer informatie te verschaffen over de werkzaamheid van antivirale therapie tegen CMV-activatie, de veiligheid van antivirale therapie en de haalbaarheid van een grotere fase III-studie. Omdat deze trials dus proof-of-conceptstudies waren (fase II-studies), zijn er geen klinische uitkomsten gebruikt als primaire eindpunten. In de eerste studie werd profylactisch ganciclovir in een groep van 84 CMV-seropositieve patiënten met sepsis, trauma of ARDS vergeleken met placebo in een controlearm van 72 patiënten.²⁸ Ganciclovir was effectief in het voorkomen van CMV-activatie: 12 procent in de ganciclovir-groep versus 39 procent in de placebogroep ($p < 0.001$). Bovendien was er geen verschil in bijwerkingen tussen beide groepen en ontstond er bij geen enkele patiënt neutropenie. Een belangrijke

Tabel 2. Overzicht van gerandomiseerde studies.

Studie	Jaar van publicatie	Studieopzet	IC-patiëntenpopulatie	CMV-activatie	Bijwerkingen
Cowley	2017	Fase II-RCT: profylactisch valaciclovir versus valganciclovir versus placebo	124 CMV-seropositieve patiënten met mechanische beademing > 1 dag	6% versus 3% versus 35% ($p < 0,001$)	Hogere mortaliteit in valaciclovir-groep. Geen verschil tussen valganciclovir versus placebo
Limaye	2017	Fase II-RCT: profylactisch (val)ganciclovir versus placebo	156 CMV-seropositieve patiënten met sepsis, trauma of ARDS	12% versus 39% ($p < 0,001$)	Geen verschil tussen ganciclovir versus placebo
PTH trial NC-T02152358		RCT: Indien CMV viral load in bloed > 500 IU/ml dan randomisatie ganciclovir (studiearm 1) versus placebo (studie-arm 2). Indien HSV in orofarynx dan randomisatie aciclovir (studiearm 3) versus placebo (studie-arm 4)	480 patiënten met mechanische beademing > 4 dagen	Resultaten nog onbekend	Resultaten nog onbekend

RCT = randomized controlled trial.

kanttekening was echter dat het gemiddeld drie dagen duurde voordat de CMV-seropositiviteitsuitslag bekend werd in de centra die hebben meegedaan in de studie, waardoor met ganciclovir-profylaxe vertraagd werd begonnen, hetgeen er waarschijnlijk toe heeft bijgedragen dat bij 6 procent van de geïncludeerde patiënten CMV-reactivatie al begonnen was op het moment van randomisatie. Ten slotte was de studie niet groot genoeg om een eventueel verschil in mortaliteit aan te kunnen tonen. Wel was er een significante verkorting van de beademingsduur in de ganciclovir-groep ten opzichte van de placebogroep, wat zou kunnen passen bij de hypothese dat ganciclovir door het voorkomen of reduceren van CMV-activatie de overmatige pro-inflammatoire reactie in de longen vermindert.

Het tweede gerandomiseerde onderzoek betrof een vergelijking tussen drie studie-armen: 34 patiënten met valaciclovir versus 46 met valganciclovir versus 44 met placebo.²⁹ Opmerkelijk was dat de behandelarm met valaciclovir vroegtijdig werd gestopt vanwege een onverwachte verhoogde mortaliteit geconstateerd in de interimanalyse. Daarentegen was ganciclovir effectief in het reduceren van CMV-activatie van 35 procent naar 3 procent en er was geen verschil in neutropenie of trombocytopenie in vergelijking met de placebogroep.

Bovengenoemde twee studies laten zien dat profylactisch ganciclovir effectief is in het voorkomen van CMV-activatie en dat de bijwerkingen van ganciclovir beperkt lijken te zijn in deze studiepopulatie voor zover beoordeelbaar in fase II-studies. Dit maakt de weg vrij voor de volgende stap om in fase III-studies de effecten van antivirale profylaxe op klinisch relevante eindpunten te bestuderen.

Op dit moment is er één lopende gerandomiseerde studie die in tegenstelling tot de eerdergenoemde studies een preëemptieve strategie onderzoekt [PTH trial NCT02152358]. In deze studie worden patiënten die langer dan vier dagen mechanisch beademd worden, en een CMV-load hoger dan 500 IU/ml in het bloed of een positieve PCR op HSV in de orofarynx vertonen, gerandomiseerd in vier studiearmen: (1) ganciclovir (2) placebo voor ganciclovir (3) aciclovir en (4) placebo voor aciclovir. De primaire uitkomst van de studie is een gecombineerd eindpunt van mechanische beademingsduur en mortaliteit. Er is

gekozen voor een dergelijk gecombineerd eindpunt, omdat er anders een veel grotere studiepopulatie nodig zou zijn voor het kunnen aantonen van een verschil in mortaliteit. Tevens is gekozen voor een preëemptieve strategie, omdat de meerderheid van patiënten geen CMV-activatie laat zien, waardoor voor het evalueren van een profylactische strategie veel meer patiënten nodig zijn.^{30,31}

Een vertaling voor de klinische praktijk

Voor de vertaling van deze onderzoeksresultaten naar de praktijk is het belangrijk om twee vragen van elkaar te onderscheiden: (a) veroorzaakt CMV-activatie een slechtere prognose bij IC-patiënten? en (b) is profylactische of preëemptieve antivirale behandeling effectief in het reduceren van morbiditeit en mortaliteit bij IC-patiënten? De eerste betreft een etiologische vraag. Aangezien CMV-activatie niet te randomiseren is, is men voor het beantwoorden van deze vraag afhankelijk van observationeel-klinisch, translationeel en fundamenteel onderzoek. De tweede vraag gaat over de pragmatische toepassing van antivirale medicatie in de klinische praktijk, wat wel onderzocht kan worden in een gerandomiseerde setting. Indien er geen verschil gevonden wordt tussen de behandel- en controlegroep betekent dit niet dat een oorzakelijk verband is uitgesloten. De geobserveerde klinische eindpunten zijn namelijk het resultaat van zowel de effectiviteit van het geteste antivirale middel (die niet 100 procent is) als de eventuele negatieve effecten die het middel veroorzaakt. Daarnaast is het uiteraard afhankelijk van het type patiënten dat geïncludeerd wordt in de studie. Hierdoor is het mogelijk dat huidige interventies om CMV-activatie te voorkomen niet tot een gezondheidswinst leiden, terwijl CMV wel etiologisch gerelateerd is aan een slechtere uitkomst.

Een profylactische strategie op basis van CMV-seropositiviteit in combinatie met eenvoudige klinische criteria heeft het voordeel dat deze niet afhankelijk is van de mogelijkheid tot frequente monitoring op de aanwezigheid van CMV in het bloed. Een tweede voordeel is dat antivirale therapie gestart wordt in een zo vroeg mogelijk stadium, wat hoogstwaarschijnlijk de effectiviteit verhoogt. Een belangrijk nadeel is dat bij 60 tot 75 procent van de IC-patiënten geen CMV-activatie zal optreden, zelfs in een situatie zonder antivirale profylaxe, en dat de meerderheid

onnodig wordt blootgesteld aan antivirale medicatie. Bij een preëemptieve benadering wordt eerst getest of een viral load detecteerbaar is in het bloed (of eventueel in de lagere luchtwegen), voordat antivirale behandeling gestart wordt. Deze strategie heeft het voordeel dat onnodige blootstelling aan ganciclovir wordt voorkomen bij patiënten bij wie geen CMV-reactivatie optreedt. Een nadeel is dat therapie pas laat gestart wordt, als CMV-activatie al is begonnen.

Vanwege de veronderstelling onder vele professionals dat CMV-activatie alleen bij de klassiek gelabelde immunocompromitteerden relevant is, wordt er niet routinematig diagnostiek naar CMV in het bloed of de longen van IC-patiënten uitgevoerd. Enerzijds is dit begrijpelijk omdat er geen absolute zekerheid bestaat dat CMV-activatie meer dan alleen een marker is van een verminderd immuunsysteem of ernst van ziekte. Anderzijds is het echter onhoudbaar om te beweren dat een rol van CMV-activatie in voorheen immunocompetente IC-patiënten uitgesloten is wanneer gekeken wordt naar de toenemende aanwijzingen uit verschillende studies voor CMV-pathogeniciteit.

Als volgende stap zijn gerandomiseerde fase III-studies nodig om de toegevoegde waarde van profylactische of preëemptieve antivirale behandeling bij IC-patiënten te verduidelijken. Op dit moment kan op basis van klinische risicofactoren (bijvoorbeeld langdurige mechanische beademing in combinatie met een ARDS of klinische verdenking op sepsis) een studiepopulatie geselecteerd worden met een risico op CMV-activatie van ongeveer 25 tot 40 procent. De grootste uitdaging voor een gerandomiseerde studie die een profylactische antivirale strategie evalueert, ligt daarom in de vereiste studiegrootte. Dit zal afnemen wanneer op basis van bijvoorbeeld de combinatie van klinische risicofactoren en misschien aanvullende biomarkers beter voorspeld zou kunnen worden bij wie CMV-activatie gaat optreden. Totdat dit mogelijk is, lijkt een preëemptieve strategie vooralsnog het meest voor de hand te liggen, maar dit vereist in ieder geval de beschikbaarheid van een optimaal logistiek proces, waarbij moleculaire diagnostiek op regelmatige basis verricht kan worden. Er zijn tevens meer studies nodig die specifiek de pathologische mechanismen van CMV bij IC-patiënten verder ontrafelen. Hopelijk kunnen in de nabije toekomst veel specifiekere subgroepen binnen de

heterogene groep geïdentificeerd worden, waarin CMV-activatie in een veel hoger percentage optreedt en de meeste nadelige effecten veroorzaakt. Kortom, het zou interessant zijn om een nog specifiekere groep te kunnen identificeren, waarin het grootste voordeel gehaald zou kunnen worden met antivirale behandeling.

Conclusie en aanbeveling

Hoewel er geen definitief bewijs is voor CMV-pathogeniciteit bij voorheen immunocompetente IC-patiënten zijn er veel studies die dit suggereren. Aangezien gerandomiseerde fase III-studies nog ontbreken, wordt routinematige profylactische of preëemptieve behandeling met antivirale medicatie zoals ganciclovir afgeraden. In specifieke casuïstiek kan echter overwogen worden om diagnostiek naar CMV-activatie in het bloed en in de longen te verrichten. Hierbij moet men vooral denken aan IC-patiënten met langdurig respiratoir falen in de aanwezigheid van pulmonaire infiltraten, waarbij bacteriële kweken negatief zijn en andere verklaringen voor het klinisch beeld ontbreken. In dergelijke situaties zou bij aanwezigheid van CMV-activatie antivirale behandeling met ganciclovir overwogen kunnen worden mits er geen cytopenie of andere contra-indicaties aanwezig zijn.

Referenties

1. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1143-51.
2. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:725-38.
3. Varani S, Landini MP. Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences. *Herpesviridae.* 2011;2:6.
4. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GFM, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD003774.
5. Erard V, Guthrie KA, Seo S, et al. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clin Infect Dis.* 2015;61:31-9.
6. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, Schmucker P, Hennig H. Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med.* 2008;36:3145-50.
7. Chiche L, Forel J-M, Roch A, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009;37:1850-7.
8. Bordes J, Maslin J, Prunet B, et al. Cytomegalovirus infection in severe burn patients monitoring by real-time polymerase chain reaction: A prospective study. *Burns.* 2011;37:434-9.

9. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, et al. Reactivation of Multiple Viruses in Patients with Sepsis. *PLoS ONE*. 2014;9:e98819.
10. Lopez Roa P, Perez-Granda MJ, Muñoz P, et al. A Prospective Monitoring Study of Cytomegalovirus Infection in Non-Immunosuppressed Critical Heart Surgery Patients. *PLoS ONE*. 2015;10:e0129447.
11. Ong DSY, Bonten MJM, Spitoni C, et al. Epidemiology of Multiple Herpes Viremia in Previously Immunocompetent Patients With Septic Shock. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1204-10.
12. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2007;35:755-62.
13. Cook CH, Zhang Y, Sedmak DD, Martin LC, Jewell S, Ferguson RM. Pulmonary cytomegalovirus reactivation causes pathology in immunocompetent mice. *Crit Care Med*. 2006;34:842-9.
14. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840-51.
15. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:862-74.
16. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2016;42:28-37.
17. Limaye AP, Boeckh M. CMV in critically ill patients: pathogen or bystander? *Rev Med Virol*. 2010;20:372-9.
18. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. 2008;300:413-22.
19. Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001;29:541-7.
20. Jaber S, Chanques G, Borry J, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest*. 2005;127:233-41.
21. Müller von L, Klemm A, Weiss M, et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1517-22.
22. Chilet M, Aguilar G, Benet I, et al. Virological and immunological features of active cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in a surgical and trauma intensive care unit. *J Med Virol*. 2010;82:1384-91.
23. Heininger A, Haeblerle H, Fischer I, et al. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Critical Care*. 2011;15:R77.
24. Coisel Y, Bousbia S, Forel J-M, et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia. *PLoS ONE*. 2012;7:e51340.
25. Roa PL, Hill JA, Kirby KA, et al. Coreactivation of Human Herpesvirus 6 and Cytomegalovirus Is Associated With Worse Clinical Outcome in Critically Ill Adults. *Crit Care Med*. 2015;43:1415-22.
26. Osawa R, Wagener M, Singh N. Cytomegalovirus infection in patients with sepsis due to bloodstream infections: lower risk and better outcomes in new versus already hospitalised intensive care unit admissions. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44:571-80.
27. Ong DSY, Spitoni C, Klein Klouwenberg PMC, et al. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2016;42:333-41.
28. Limaye AP, Stapleton RD, Peng L, et al. Effect of Ganciclovir on IL-6 Levels Among Cytomegalovirus-Seropositive Adults With Critical Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318:731-40.
29. Cowley NJ, Owen A, Shiels SC, et al. Safety and Efficacy of Antiviral Therapy for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:774-83.
30. Kailil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37:2350-8.
31. Ong DSY, Klein Klouwenberg PMC, Verduyn Lunel FM, et al. Cytomegalovirus seroprevalence as a risk factor for poor outcome in acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care Med*. 2015;43:394-400.

Tabel 1. Overzicht van observationele studies bij immuuncompetente IC-patiënten met diagnostiek (PCR of pp65-antigenemie) naar CMV-reactivatie.

Studie	Jaar van publicatie	Studie opzet	IC-patiëntpopulatie	Methode determinatie CMV-reactivatie	Incidentie CMV-reactivatie	Correctie voor confounding	Associatie met mortaliteit	Associatie met overige klinische uitkomsten
Kutza	1998	Prospectieve cohortstudie	34 CMV-seropositive patiënten met sepsis	pp65 en PCR in bloed	32%	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Heininger	2001	Prospectieve cohortstudie	56 CMV-seropositive patiënten met 'simplified acute physiology score' > 40	PCR en virale kweek in plasma en lagere luchtwegen	36%	Nee	Nee; 55% versus 36% (p = 0,17)	IC-ligduur
Jaber	2005	Retro-spectieve case-control studie	237 patiënten met koorts > 72 uur zonder bewezen bacteriële of fungale infectie	pp65 in bloed	17%	Ja (multi-variabel model)	Nee ^a	Beademingsduur, IC-ligduur, infecties
Von Muller	2006	Prospectieve cohortstudie	25 CMV-seropositive patiënten met septische shock en IC-ligduur > 7 dagen	pp65 in bloed	32%	Nee	Nee; 63% versus 33% (p > 0,05)	Beademingsduur, IC-ligduur
Ziemann	2008	Retro-spectieve cohortstudie	99 patiënten met IC-ligduur > 14 dagen	PCR in plasma	35%	Nee	Ja; 29% versus 11% (p < 0,05)	IC-ligduur
Limaye	2008	Prospectieve cohortstudie	120 CMV-seropositive patiënten (medisch, chirurgisch, brandwonden)	PCR in plasma	33%	Ja (multi-variabel model)	Ja ^b ; OR 4,3 (95% BI 1,6-11,9)	N.v.t.

De tabel loopt door op de volgende drie pagina's.
Voor de legenda: zie het einde van de tabel.

Vervolg tabel 1.

Studie	Jaar van publicatie	Studie opzet	IC-patiëntpopulatie	Methode determinatie CMV-reactivatie	Incidentie CMV-reactivatie	Correctie voor confounding	Associatie met mortaliteit	Associatie met overige klinische uitkomsten
Chiche	2009	Prospectieve cohortstudie	242 patiënten met > 2 dagen mechanische beademing, waarvan 182 CMV-seropositief	pp65 in bloed en virale kweek van lagere luchtwegen	19%	Nee	Nee; 54% versus 37% (p = 0,08) ^c	Beademingsduur, bacteriële infecties
Chilet	2010	Prospectieve cohortstudie	53 CMV-seropositieve patiënten met IC-ligduur > 5 dagen	PCR in plasma en lagere luchtwegen	39%	Nee	Nee; 61% versus 46% (p = 0,40)	IC-ligduur
Bordes	2011	Prospectieve cohortstudie	29 patiënten met ernstige brandwonden, waarvan 21 CMV-seropositief	PCR in plasma	71%	Nee	Nee; 20% versus 33% (p = 0,59)	Beademingsduur, IC-ligduur
Heininger	2011	Prospectieve cohortstudie	86 CMV-seropositieve patiënten met ernstige sepsis	PCR in plasma en lagere luchtwegen	41%	Ja (multivariabel model)	Nee; HR 0,5 (95% BI 0,2-1,2)	Beademingsduur, IC-ligduur
Chiche	2012	Prospectieve cohortstudie	82 CMV-seropositieve patiënten	pp65 in bloed	27%	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Coisel	2012	Prospectieve cohortstudie	93 patiënten met verdenking pneumonie	pp65 in bloed, PCR in lagere luchtwegen	24%	Ja (multivariabel model)	Ja ^a	Beademingsduur

Vervolg tabel 1.

Studie	Jaar van publicatie	Studie opzet	IC-patiëntpopulatie	Methode determinatie CMV-reactivatie	Incidentie CMV-reactivatie	Correctie voor confounding	Associatie met mortaliteit	Associatie met overige klinische uitkomsten
Walton	2014	Prospectieve cohortstudie	560 patiënten met sepsis, waarvan 356 CMV-seropositief	PCR in plasma	24%	Nee	Ja ^d	IC-ligduur, fungale infecties
Frantzeskaki	2015	Prospectieve cohortstudie	80 CMV-seropositieve patiënten	PCR in plasma	14%	Nee	Nee; 45% versus 27% (p > 0,05)	Meer orgaan-dysfunctie
Lopez Roa	2015	Prospectieve cohortstudie	150 patiënten na grote cardiothoracale chirurgie met IC-ligduur > 3 dagen, waarvan 133 CMV-seropositief	PCR in plasma	17%	Ja (multi-variabel model)	Ja ^b ; OR 12,1 (95% BI 2,3-64)	N.v.t.
Lopez Roa	2015	Prospectieve cohortstudie	115 CMV-seropositieve patiënten	PCR in plasma	34%	Ja (multi-variabel model)	Ja ^b bij gelijktijdige HHV-6-viremie; OR 6,5 (95% BI 1,7-24,7)	N.v.t.
Osawa	2016	Prospectieve cohortstudie	100 CMV-seropositieve patiënten met minimaal 1 positieve bloedweek	PCR in plasma	20%	Ja (multi-variabel model)	Nee ^e ; OR 1,6 (95% CI 0,4-6,0)	Beademingsduur, IC-ligduur

Vervolg tabel 1.

Studie	Jaar van publicatie	Studie opzet	IC-patiëntpopulatie	Methode determinatie CMV-reactivatie	Incidentie CMV-reactivatie	Correctie voor confounding	Associatie met mortaliteit	Associatie met overige klinische uitkomsten
Ong	2016	Prospectieve cohortstudie	271 CMV-seropositieve IC-patiënten met ARDS en beademingsduur > 4 dagen	PCR in plasma	27%	Ja (multivariabel model)	Ja; SHR 2,5 (95% BI 1,3-4,7)	Beademingsduur, IC-ligduur
Ong	2017	Prospectieve cohortstudie	329 patiënten met septische shock, waarvan 214 CMV-seropositief	PCR in plasma	27%	Ja (multivariabel model)	Ja bij gelijktijdige EBV-viremie; SHR 3,2 (95% BI 1,4-7,1)	N.v.t.

OR = oddsratio; HR = hazardratio; SHR = subdistribution hazardratio; BI = betrouwbaarheidsinterval.

^a Multivariabel model niet gepresenteerd in het artikel.

^b Samengesteld eindpunt: verlengde ziekenhuisligduur of mortaliteit.

^c Bij sommige CMV-seropositieve patiënten werd ganciclovir-behandeling tijdens IC-opname gestart.

^d Exacte mortaliteitcijfers niet gepresenteerd in het artikel.

^e Samengesteld eindpunt: multiorgaanfalen of mortaliteit.