

Import- en reizigersziekten

R.W. Sauerwein en L.G. Visser

19.1 Inleiding – 371

19.2 Malaria – 372

19.2.1 Inleiding – 375

19.2.2 De malariacyclus – 375

19.2.3 Pathogenese – 375

19.2.4 Kliniek – 376

19.2.5 Diagnostiek – 377

19.2.6 Behandeling – 377

19.2.7 Profylaxe – 378

19.3 Buiktyfus – 378

19.3.1 Inleiding – 378

19.3.2 Pathogenese – 378

19.3.3 Epidemiologie – 380

19.3.4 Diagnostiek – 380

19.3.5 Behandeling – 380

19.3.6 Profylaxe – 380

19.4 Dengue – 380

19.4.1 Inleiding – 380

19.4.2 Pathogenese – 381

19.4.3 Kliniek en diagnostiek – 381

19.4.4 Behandeling en preventie – 381

19.5 Virale hemorrhagische koorts – 381

19.5.1 Inleiding – 381

19.5.2 Ebolavirusziekte – 382

19.6 Reizigersdiarree – 382

19.6.1 Inleiding – 382

19.6.2 Strongyloides – 383

19.7 Amoebiasis – 383

19.7.1 Inleiding – 383

19.7.2 Cyclus en epidemiologie – 383

19.7.3 Darmamoebiasis – 383

19.7.4 Leveramoebiasis – 384

19.8 Schistosomiasis – 385

- 19.8.1 Inleiding – 385
- 19.8.2 Cyclus – 385
- 19.8.3 Pathogenese, kliniek en diagnostiek – 385
- 19.8.4 Behandeling – 386

19.9 Echinokokkose – 387

- 19.9.1 Inleiding – 387
- 19.9.2 Cyclus en epidemiologie – 387
- 19.9.3 Kliniek en diagnostiek – 387
- 19.9.4 Behandeling – 387

19.10 Leishmaniasis – 387

- 19.10.1 Viscerale leishmaniasis – 389

19.11 Nieuw optredende infecties – 389

Literatuur – 390

19.1 Inleiding

Import- en reizigersziekten zijn ziekten die zich specifiek voordoen bij reizigers en die in Nederland niet (meer) endemisch zijn. Infecties vormen een belangrijk onderdeel van de import- en reizigersgeneeskunde en zijn meestal gerelateerd aan de (sub)tropen, waar (parasitologische) infecties prominent vertegenwoordigd zijn. Morbiditeit bij reizigers wordt vooral veroorzaakt door infecties, terwijl de belangrijkste doodsoorzaak in deze groep het gevolg is van ongelukken en trauma's. Groeiend reizigersverkeer en migratie van bevolkingsgroepen door oorlogen of andere oorzaken dragen bij tot de verspreiding van infecties in soms epidemische vorm; zo kunnen nieuwe infecties of resistente vormen van reeds aanwezige infecties in een bepaald gebied worden geïntroduceerd.

Bij het afnemen van de anamnese moet aan een aantal punten aandacht worden geschonken. Het is belangrijk te vragen naar vaccinaties, gebruikte chemoprophylaxe, lokale (traditionele?) behandelingen, en naar speciale gebeurtenissen, zoals zoetwatercontact, contact met dieren en insecten, seksuele contacten, problemen met voedsel of bijzondere activiteiten. Zo had een patiënt die zich presenteerde met onbegrepen koorts en prikkelhoest, in Guatemala grotten bezocht waar zich veel vleermuizen ophielden. De man bleek geïnfecteerd te zijn met *Histoplasma capsulatum*, een schimmel die onder andere wordt gevonden in de uitwerpselen van vleermuizen en die longafwijkingen en systemische klachten kan veroorzaken.

Bij migranten is het nuttig iets van hun achtergrond en leefwijzen af te weten. Wanneer bijvoorbeeld een patiënt die zich presenteert met een sterk gezwollen buik, vertelt dat hij vroeger op het platteland van Turkije leefde, bestaat er een kans dat we te maken hebben met hydatide cysten in de lever veroorzaakt door *Echinococcus granulosus*.

Bij reizigers is het van belang gedetailleerd op de hoogte te zijn van de gevolgde reisroute; het is onvoldoende om alleen naar het land van bestemming te vragen. Binnen een land kunnen relatieve infectierisico's zeer verschillend zijn. Peru, bijvoorbeeld, kent drie klimaatzones: het hooggebergte van de Andes, het Amazoneregenwoud en de zeer droge hoogvlakte aan de kust; elk hebben zij hun eigen specifieke infectie-epidemiologie. Ook is het belangrijk te informeren naar eventuele korte stops tijdens de reis. Het is mogelijk dat de patiënt met koorts op de terugweg uit Johannesburg, malaria heeft opgelopen tijdens een korte tussenstop op het vliegveld van Dar es Salaam in Tanzania.

Het risico van een bepaalde infectie kan gedurende het jaar sterk wisselen; de kans op malaria is bijvoorbeeld veel kleiner in de droge tijd dan in het natte seizoen, wanneer er veel mugen zijn die de parasiet kunnen overdragen.

Gegevens over de reisomstandigheden zijn eveneens informatief. Het maakt voor de infectierisico's beslist uit of men uitsluitend heeft overnacht in hotels met airconditioning in Nairobi of Bangkok, dan wel een trektocht heeft gemaakt met overnachtingen in de buitenlucht in de binnenlanden van Kenia of Thailand. Kennis over de exacte verblijfsduur op een bepaalde bestemming kan helpen bij het stellen van de diagnose, omdat op grond van de incubatieperiode bepaalde infecties kunnen worden verworpen. Kortom, naast informatie over

de patiënt en de huidige ziekte, moet de anamnese antwoord geven op de volgende vragen: 'Waar is de patiënt geweest?', 'Wat heeft hij gedaan?', 'Wanneer was dat?' en 'Hoe lang is hij weggeweest?'. Vaak kan de informatie zeer inzichtelijk worden weergegeven door het construeren van een tijdlijn waarop alle relevante gegevens van klachten en verschijnselen, plaatsen en activiteiten in de tijd zijn aangegeven.

De meest voorkomende klachten die men in Nederland bij reizigers aantreft, zijn koorts en diarree of buikklachten. Frequent gestelde parasitaire diagnoses zijn giardiasis, malaria, amoebiasis en schistosomiasis. Eosinofilie is de meest gevonden laboratoriumafwijking; vooral worminfecties zijn hiervoor verantwoordelijk. De hoogte van de eosinofilie weerspiegelt de mate van weefselinvasie. Eosinofilie kan afwezig zijn bij afgegrensde worminfecties.

In [tab. 19.1](#) worden enkele worminfecties met eosinofilie genoemd.

Casus 19.1

Een 23-jarige studente is teruggekeerd van een vijfweekse low-budgetvakantie naar Indonesië (platteland), waar zij diverse eilanden heeft bezocht. Vóór haar reis is ze bij de GGD geweest en werd ze gevaccineerd tegen hepatitis A, difterie/tetanus/polio en buiktyfus. Als malariaprofylaxe gebruikte ze mefloquine (Lariam®), één tablet per week, waarmee ze drie weken voor vertrek was begonnen. Hoewel ze zich onderweg altijd goed heeft gevoeld, krijgt ze zeven dagen na terugkomst koorts tot 39 °C, hoofdpijn en spierpijn. Ze denkt aan griep en blijft in bed. Ze begint in de loop van enkele dagen te ijlen en wartaal uit te slaan en u wordt door haar huisgenoten gebeld. Bij lichamelijk onderzoek vindt u een zieke, enigszins suffe vrouw met een temperatuur van 39,8 °C en een pols van 95 slagen/min. De buik is drukpijnlijk en de milt is twee vingers palpabel onder de ribbenboog. Er zijn geen huidafwijkingen.

Veelvoorkomende oorzaken van koorts door infecties met een ruime verspreiding in de tropen zijn malaria, buiktyfus, dengue, rickettsiose en leptospirose.

Het ziektepatroon bij deze vrouw komt het dichtst bij wat in de Engelstalige literatuur *enteric fever* wordt genoemd en dat klassiek bestaat uit continue koorts, hoofdpijn, buikpijn, relatieve bradycardie en splenomegalie. Dit syndroom wordt vaak veroorzaakt door *Salmonella (para)typhi* en soms door *Brucella* spp. Verder is er nog een reeks van andere micro-organismen die een dergelijk beeld kunnen geven ([tab. 19.2](#)).

Ondanks het gebruik van de juiste chemoprophylaxe kan de diagnose malaria, een ziekte die op een groot aantal eilanden van de Indonesische archipel voorkomt, niet worden verworpen; dit temeer daar er geen specifiek klachtenpatroon voor deze koortsende ziekte bestaat en er sprake kan zijn van resistentie van de parasiet of inadequate mefloquine-inname.

De effectiviteit van de huidige tyfusvaccins is ongeveer 50–70 %, waardoor deze symptomen ook goed zouden kunnen passen bij buiktyfus (*typhoid fever*).

Tabel 19.1 Worminfecties ingedeeld naar transmissieweg en graad van eosinofilie.

		graad van eosinofilie ^a				opmerkingen
		0	+	++	+++	
direct contact						
zoetwater	<i>Schistosoma</i> spp.		×	×		vooral vroeg in infectie
grond	<i>Strongyloides stercoralis</i>			×	×	tijdens larvenmigratie (auto-infectie); bij de levensbedreigende hyperinfectie ontbreekt eosinofilie
	mijnworm spp.	×	×			vooral in larvenstadium
ingestie						
worm-eieren	<i>Ascaris lumbricoides</i>	×		×	×	vroeg in infectie tijdens larvenstadium
	<i>Trichuris trichiura</i>	×	×			
	<i>Enterobius vermicularis</i>	×	×			
	<i>Toxocara</i> spp.			×		
	<i>Echinococcus</i> spp.	×	×			intermitterend bij lekkende cyste
	<i>Taenia</i>	×	×			
larven	<i>Trichinella spiralis</i>			×	×	
vector						
	<i>Filaria</i> spp.	×	×	×	×	

^a 0 = 450 eo's/ml;

+ = 450–1.000 eo's/ml;

++ = 1000–3000 eo's/ml;

+++ = >3.000 eo's/ml (hypereosinofilie).

De combinatie van koorts, hoofdpijn, spierpijn en verwardheid komt ook voor bij rickettsiosen ('tyfus' en *spotted fever*), leptospirose en febris recurrens (*relapsing fever*).

19.2 Malaria

Casus 19.2

Een 84-jarige Nederlandse man werd ingestuurd onder de verdenking van bacteriële meningitis nadat hij thuis verminderd aanspreekbaar was aangetroffen. Hij klaagde over hoofd-, nek- en rugpijn. Sinds zijn terugkeer van een reis door zuidelijk Afrika, tien dagen eerder, was hij vermoeid. De laatste dagen had hij diarree zonder bijmenging van bloed. Hij zou geen koorts hebben gehad. De patiënt maakte een zeer zieke indruk. De lichaamstemperatuur bedroeg 39 °C, de hartfrequentie 111 per min, de bloeddruk 126/66 mmHg, de ademhalingsfrequentie 34 per min, de saturatie 97 %. De patiënt was verward en had een stijve nek bij flexie en rotatie. Het bewustzijn was sterk wisselend (E4M6V4). Onderzoek van hart, longen en abdomen was niet afwijkend. Op de onderbenen werden petechiën gezien.

Laboratoriumonderzoek: Hb normaal; leukocyten verhoogd, trombocyten sterk verlaagd; ureum verhoogd, creatinine verhoogd; bilirubine verhoogd, creatinefosfokinaseactiviteit sterk verhoogd; lactaat verhoogd. Vanwege de diepe trombopenie werd geen lumbaalpunctie verricht.

De patiënt werd behandeld met amoxicilline in meningitis-dosering. In verband met de reisanamnese werd een dikkedruppelonderzoek verricht. In het dikkedruppel-preparaat werden talloze kernen van malariaparasieten gezien ('sterrenhemel'). In het bloeduitstrijkje werd het infectiepercentage met *P. falciparum* geschat op 24 %. Er werden geen schizonten gezien.

De diagnose werd gesteld op ernstige malaria tropica met cerebrale verschijnselen, hyperparasitemie, diffuse intravasale stolling, hyperbilirubinemie, shock, nierinsufficiëntie, rabdomyolyse en lactatacidose.

De patiënt werd succesvol behandeld met artesunaat via intraveneuze weg en erythrocytaferese. Hij werd tien dagen later ontslagen naar een revalidatiecentrum. Na acht maanden is de conditie van de patiënt nog niet op het oude niveau teruggekeerd. Na 20 minuten wandelen is hij buiten adem. Ook blijven er aandachtsstoornissen bestaan: na 10–15 minuten verslapt de aandacht bij het lezen.

■ Tabel 19.2 Importinfecties met koorts, hoofdpijn en spierpijn.

	virale hemorrhagische koorts	denguekoorts	rickettsiose	leptospirose	buiktyfus	febris recurrens	malaria
verwekkers	ebolavirus, marburgvirus, krim-kongovirus	denguevirus	<i>Rickettsia africana</i> , <i>R. conorii</i> , <i>R. rickettsii</i> , <i>Orientia tsutsugamushi</i> , <i>R. typhi</i> , <i>R. prowazekii</i>	<i>Leptospira interrogans</i>	<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhi, <i>S. enterica</i> serovar Paratyphi A, B of C	<i>Borrelia recurrentis</i> , andere <i>Borrelia</i> spp.	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium ovale</i> , <i>Plasmodium malariae</i> , <i>Plasmodium knowlesi</i>
transmissie	druppelinfectie, bloederige lichaamssecreten	<i>Aedes aegypti</i> -mug	teken (<i>spotted fever</i>), mijten (<i>scrub typhus</i>), vlooiën (<i>murine typhus</i>), luizen (<i>epidemic typhus</i>)	besmet water (m.n. rattenurine)	besmet voedsel of drinkwater	luizen (<i>B. recurrentis</i>), teken (andere <i>Borrelia</i> spp.)	anophelesmug
incubatieperiode	2–21 d	2–14 d	3–18 d	4–28 d	7–21 d	2–18 d	ten minste 7 d, malaria tropica tot 3 m
koortspatroon	wisselend	bifasisch (zadelpatroon)	hoog en continu in eerste week	eerste week piekend tot 40 °C; soms bifasisch	continu	cyclus van meerdere dagen koorts gevolgd door een aantal koortsvrije dagen, (<i>relapsing fever</i>)	grillig (<i>Plasmodium falciparum</i>), andere daags (<i>P. vivax</i> en <i>ovale</i>), derdedaags (<i>P. malariae</i>), dagelijks (<i>P. knowlesi</i>)
czs-symptomen	– (+)	– (+)	hoofdpijn ++++, meningitis, encefalitis	verwardheid, meningeale prikkeling	beneveld bewustzijn (2e ziekteweek)		bewustzijnsdaling, convulsie, coma (cerebrale vorm, <i>P. falciparum</i>)
huidafwijkingen	maculopapillair exantheem, spontane bloedingen	gegeneraliseerd maculopapulair exantheem, petechiën	eschar (beet teek, mijt), vesiculair of maculopapulair exantheem, petechiën	exantheem, vooral romp	roseola	fijnvlekkig exantheem	–
splenomegalie	–	– (+)	+	(+)	+	+	+

Tabel 19.2 Vervolg.

	virale hemorrhagische koorts	denguekoorts	rickettsiose	leptospirose	buiktyfus	febris recurrens	malaria
hepatomegalie	-	-	+	(+)	(+)	+	-
leukocyten	↓	↓	↓	normaal of ↑	↓	normaal of ↓	↓
trombocyten	(↓)	↓↓	wisselend	(↓)	↓		↓
diagnostische test (routine)	PCR (bloed)	antigeentest; serologie	serologie	PCR (1e week); urinekweek; serologie	bloedkweek (beenmergkweek), PCR feces	dikkedruppel, QBC	dikkedruppel, QBC, snelle striptest, PCR
bijzonderheden	hepatitis, diarree, relatieve bradycardie, overwegen bij risicocontacten (zieken, reservoir), strikte isolatie	relatieve bradycardie; ernstige vorm: hemorrhagie en shock; autoch-tone transmissie in Zuid-Europa mogelijk	relatieve bradycardie, regionale lymfadenopathie	relatieve bradycardie, conjunctivale roodheid; ernstige vorm: nierinsufficiëntie, icterus, longbloedingen	relatieve bradycardie, respiratoire klachten; ernstige vorm: darmbloedingen, darmperforatie	relatieve bradycardie; reactie van Jarisch-Herxheimer op penicilline	(relatieve bradycardie); ernstige vorm <i>P. falciparum</i> : cerebrale malaria, longoedeem, nierfalen, anemie, hypoglykemie, shock

QBC quantitative buffy coat-test

19.2.1 Inleiding

Malaria is een infectie met protozoën van het genus *Plasmodium*, waarvan vijf species voor de mens pathogeen zijn: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* en *P. knowlesi*.

Plasmodiumspecies zijn sporozoën die intracellulair leven, eerst in levercellen en daarna in erythrocyten. De humane infectie begint met een steek van de geïnfecteerde vrouwtjesmug van het genus *Anopheles*, waarvan vele species over de wereld voorkomen. In zeldzame gevallen kan malaria worden overgebracht bij de geboorte, door transfusies met geïnfecteerd bloed of door prikaccidenten.

Het verspreidingsgebied van malaria omvat het grootste deel van de tropen en bevindt zich grofweg tussen 60° noorderbreedte en 40° zuiderbreedte en in het algemeen in gebieden beneden 2.000 meter hoogte. Anophelesmuggen steken vooral in de late avond en 's nachts. De verraderlijkste en meest levensbedreigende ziekte is malaria tropica, veroorzaakt door *P. falciparum*, waarmee jaarlijks ongeveer 150 miljoen mensen geïnfecteerd worden. Per jaar overlijdt ruim een half miljoen mensen, voornamelijk jonge kinderen in Afrika die nog niet voldoende immuniteit hebben opgebouwd. Dit betekent dat er iedere minuut een dodelijk slachtoffer valt. Ongeveer 30.000 reizigers uit Amerika en Europa lopen jaarlijks malaria tropica op, met 2 % letaliteit. Negentig procent van de malaria-gevallen doet zich voor in tropisch Afrika. Het infectierisico is mede afhankelijk van de transmissie-intensiteit. Deze wordt bepaald door het aantal (geïnfecteerde) mensen en muggen en de broed- en leefcondities voor de mug, die grote geografische verschillen vertonen. Het grootste risico op malaria loopt men in Afrika (vooral West-Afrika); in 90 % van de gevallen is *P. falciparum* de verwekker. In Azië en Zuid-Amerika komt vooral *P. vivax* voor.

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 200 nieuwe gevallen geregistreerd. Gemiddeld 78 % wordt veroorzaakt door *P. falciparum*, met jaarlijks één tot drie gevallen met fatale afloop, 12 % door *P. vivax*, 6 % door *P. ovale* en enkele procenten door *P. malariae*, naast nog een aantal menginfecties.

19.2.2 De malariacyclus

Plasmodium kent verschillende morfologische stadia (fig. 19.1) in de mens, die tussengastheer is. Wanneer een geïnfecteerde anophelesmug haar bloedmaal neemt, worden enkele tientallen sporozoïeten die zich in de speekselklieren bevinden geïnjecteerd in de huid. Een aantal van deze sporozoïeten dringt vanuit de circulatie in korte tijd het leverparenchym binnen en ontwikkelt zich na 7–16 dagen (afhankelijk van de malariasoort) tot leverschizont of extra-erythrocytaire vorm. Na openbarsten van de levercel komen uit het meroosoom tienduizenden merozoïeten vrij in de bloedbaan, om vervolgens erythrocyten te infecteren. Dit moment is het begin van de aseksuele erythrocytaire cyclus. Bij *P. vivax* en *P. ovale* kan een aantal van deze leverstadia achterblijven in de vorm van hypnozoïeten en na maanden, soms jaren, opnieuw bloedinfecties veroorzaken (recidieven, relapsen). Bloedstadia kunnen

niet opnieuw de lever infecteren. Eenmaal in de erythrocyt ontwikkelt de parasiet zich tot een ringvormige trofozoïet, die verder uitrijpt tot schizont. De erythrocyt barst 24 uur (*P. knowlesi*), 48 uur (*P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*) of 72 uur (*P. malariae*) na infectie open, en de merozoïeten infecteren dan binnen enkele minuten nieuwe rode bloedcellen. Hierbij zijn specifieke receptoren op parasiet en rode bloedcel betrokken. Zo maakt *P. vivax* gebruik van het duffy-bloedgroepantigeen, dat afwezig is bij de meeste West-Afrikanen; dit verklaart de afwezigheid van *P. vivax* in West-Afrika.

De aseksuele erythrocytaire vormen zijn verantwoordelijk voor de klinische verschijnselen.

Sommige aseksuele vormen ontwikkelen zich tot seksuele stadia: de mannelijke en vrouwelijke gametocyten. De seksuele cyclus vindt plaats in de mug wanneer tijdens een bloedmaal gametocyten worden opgezogen. In de maag van de mug worden de gametocyten geactiveerd, waarbij bevruchting plaatsvindt en zich een zygoot vormt. Via een aantal morfologische transformaties komen uit een zygoot duizenden sporozoïeten voort die naar de speekselklieren migreren en dan klaar zijn om een nieuwe gastheer te infecteren. Deze sporogenese in de mug duurt twee tot drie weken, afhankelijk van de plasmodiumsoort en de buitentemperatuur.

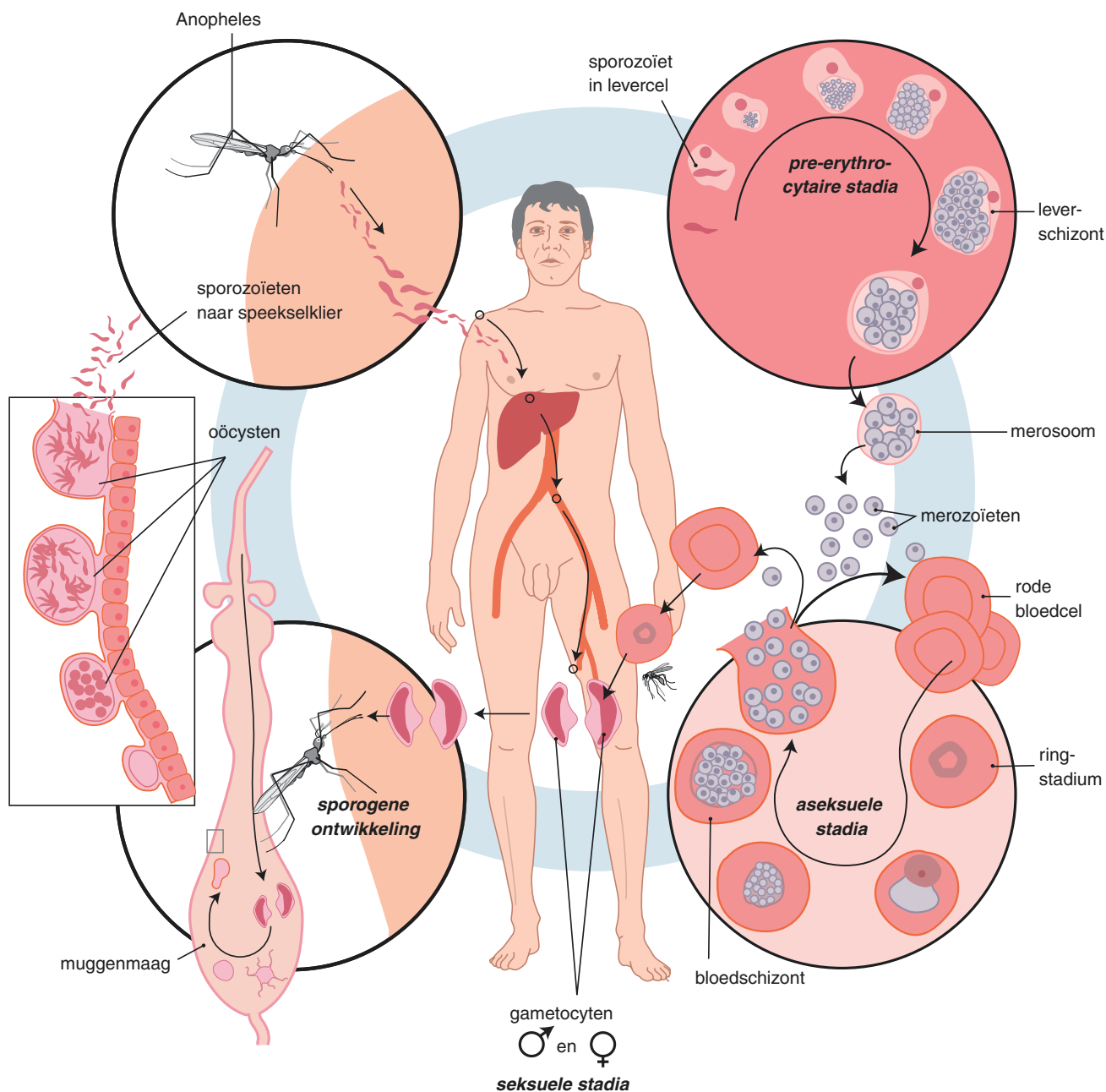
19.2.3 Pathogenese

De pathologie is voornamelijk gebaseerd op de volgende fenomenen:

- een systemische ontstekingsreactie op plasmodiumantigenen;
- destructie van de erythrocyt en verstoring van de erythropoese met als gevolg anemie;
- bij *P. falciparum* obstructie van de capillairen in hersenen en andere organen, met weefselschade en orgaandisfunctie tot gevolg.

Koorts is één van de karakteristieke verschijnselen van malaria en wordt veroorzaakt door de systemische ontstekingsreactie op parasitaire bestanddelen (toxinen, pyrogenen) die vrijkomen na het openbarsten van geïnfecteerde erythrocyten. Koorts ontstaat na een cascaderactie waarbij vele mediators (o.a. cytokinen) betrokken zijn.

De meeste pathogenesestudies zijn gericht op *P. falciparum*, die de ernstige en cerebrale vorm van malaria kan veroorzaken. Erythrocyten met een parasiet kunnen via speciale receptoren adhereren aan endotheel in diverse organen (sequestratie) en aan niet-geïnfecteerde erythrocyten (rozetvorming). Dit wordt verder in de hand gewerkt door een toegenomen starheid van geïnfecteerde en niet-geïnfecteerde erythrocyten. Stadia ouder dan de jonge ringvormen van *P. falciparum* rijpen uit in de weefsels, wat verklaart dat er, anders dan bij de andere malariasoorten, slechts zelden rijpe trofozoïeten en schizonten in het perifere bloed worden gevonden. Op deze wijze zou klaring van geïnfecteerde erythrocyten door de milt kunnen worden ontlopen. Splenomegalie ontbreekt vaak bij reizigers maar wordt bij epidemiologische studies gebruikt als een parameter



■ **Figuur 19.1** Malaria-cyclus.

voor expositie aan de ziekte. Bij vivaxmalaria kan de milt acuut vergroot zijn en bestaat gevaar voor miltruptuur.

Door sekwestratie van de parasiet in verschillende organen kan de zuurstofvoorziening in gevaar komen, met als gevolg weefselhypoxie, schade en een (lokale) ontstekingsreactie. Vrijgekomen ontstekingsmediatoren kunnen opnieuw de vaatwand beschadigen en deze vicieuze cirkel kan leiden tot verhoogde vaatdoorlaatbaarheid, bloedingen en orgaanfunctiestoornissen. Bij ernstige malaria tropica kunnen naast hersenmalaria ook nierinsufficiëntie, longoedeem en shock ontstaan.

19.2.4 Kliniek

Malaria presenteert zich met koorts en koude rillingen, gecombineerd met algemene malaise en 'griepachtige' verschijnselen als hoofdpijn, spierpijn, misselijkheid en braken. Ook kunnen lokale klachten bestaan zoals hoesten, buikklachten of gewrichtspijnen. Geen enkele klinische klacht is specifiek. De ernst van de verschijnselen hangt af van eventuele pre-existente immuniteit en gebruik van chemoprophylaxe, factoren die beide de parasitemie in bedwang houden. Het koortspatroon wordt bepaald door synchronisatie van parasietengroei en gekenmerkt door perioden van aan- en afwezigheid van koorts en is specifiek voor de diverse malariatypen. *P. falciparum* groeit

niet synchroon en heeft een grillig koortsbeloop. Bij laboratoriumonderzoek wordt soms een verlaagd hemoglobinegehalte gevonden en vaak een trombocytopenie met een normaal of verlaagd aantal witte bloedcellen. Bij gecompliceerde malaria tropica bestaat juist dikwijls een leukocytose.

Gecompliceerde of ernstige malaria tropica door *P. falciparum* is relatief zeldzaam, maar heeft een groot risico op een fatale afloop, vooral bij personen die niet immuun zijn (reizigers of jonge kinderen in endemische gebieden), of tijdens zwangerschap – vooral de eerste. De belangrijkste klinische afwijkingen zijn convulsies en coma (cerebrale vorm), anemie, acidose, hypoglykemie, eventueel longoedeem, icterus, nierinsufficiëntie en shock. Malaria tropica is een verraderlijk ziektebeeld, omdat zich zeer snel complicaties kunnen ontwikkelen en de patiënt binnen 24 uur kan zijn overleden.

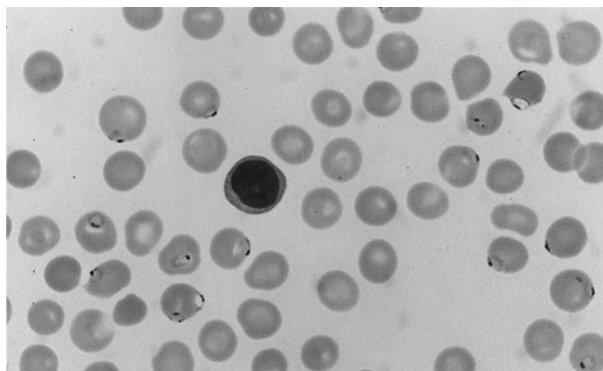
Bij malaria tertiana (*P. vivax*, *P. ovale*) en malaria quartana (*P. malariae*) is de letaliteit beperkt, hoewel patiënten zich zeer ziek kunnen voelen. *P. knowlesi* heeft in de rode bloedcel een cyclus van 24 uur. Dit leidt tot een dagelijkse koortspiek en snel oplopende infectiepercentages, soms met dodelijke afloop.

19.2.5 Diagnostiek

Bij iedere patiënt die zich presenteert met koorts of 'griepklachten' na een verblijf in een malaria-endemisch gebied, dient malaria onverwijld te worden uitgesloten omdat vooral bij niet-immune personen zich in korte tijd ernstige complicaties kunnen voordoen. Langer dan drie maanden na terugkeer uit een malariagebied zonder gebruik van chemoprophylaxe wordt een infectie met *P. falciparum* wel zeer onwaarschijnlijk, maar *P. vivax* en *P. ovale* kunnen door reactivatie van hypnozoïeten in de lever nog tot vijf jaar later bloedinfecties geven.

De klassieke methode voor diagnostiek is het Giemsa-gekleurde dikkedruppelpreparaat en bloeduitstrijkje waarbij onder de microscoop naar parasieten wordt gezocht. De verschillende plasmodiumspecies worden van elkaar onderscheiden door specifieke morfologische kenmerken van de erythrocyt met zijn parasiet. De belangrijkste verdienste van het dikkedruppelpreparaat is de opsporing van parasieten, terwijl identificatie van de species het best kan plaatsvinden in de uitstrijk. Aangezien de parasitemie zeer laag kan zijn, of de klinische verschijnselen vooruit kunnen lopen op het verschijnen van de parasieten in het bloed, kan de diagnose pas worden uitgesloten na drie negatieve dikke druppels binnen 72 uur, tenzij er een PCR wordt verricht. Afname van bloed kan onafhankelijk plaatsvinden van de aanwezigheid van koorts. Een volledige laboratoriumuitslag dient de species en bij *P. falciparum* ook de parasietendichtheid te omvatten, omdat deze gegevens belangrijk zijn voor behandeling en prognose (■ fig. 19.2).

Een gevoeliger, eenvoudiger en snellere microscopische methode is de QBC-test (*quantitative buffy coat*). Daarbij worden aanwezige parasieten na een centrifugatiestap van enkele druppels bloed in een capillair geconcentreerd en is het parasitaire kernmateriaal na kleuring zichtbaar onder de fluorescentiemicroscoop. Nadelen zijn dat geen onderscheid kan worden gemaakt naar plasmodiumspecies en dat geen betrouwbare



■ **Figuur 19.2** Uitstrijk van perifeer bloed met erythrocyten, geïnfecteerd met ringvormen (trofozoïeten) van *P. falciparum* (Giemsa-kleuring, vergroting 100×).

telling wordt verkregen. Aanvullend dikkedruppelonderzoek is daarom noodzakelijk. Een recentere ontwikkeling is snelle diagnostiek met behulp van antigeentests (*rapid diagnostic test*), gebaseerd op het aantonen van parasitair lactaatdehydrogenase (LDH) of histidinerijk eiwit II, een oplosbaar eiwit van trofozoïeten van *P. falciparum*. Voor *P. falciparum* zijn gevoeligheid en specificiteit goed bruikbaar, maar voor de andere plasmodiumsoorten scoren deze tests nog onvoldoende. De striptest kan gebruikt worden voor screening aangevuld met het dikkedruppelonderzoek. Er bestaan inmiddels goede kwantitatieve PCR's voor betrouwbare zeer gevoelige telling en determinatie van plasmodiumspecies, maar brede invoering in de routinediagnostiek laat nog op zich wachten.

19.2.6 Behandeling

De behandeling bestaat uit chemotherapie voor vernietiging van vooral de erythrocytaire asexuele vormen van de parasiet en ondersteunende behandeling voor klinische verschijnselen en complicaties. Alle niet-immune patiënten met of zonder klinische verschijnselen maar met een positieve dikkedruppeltest voor asexuele vormen dienen te worden behandeld. De aanwezigheid van alleen gametocyten duidt op een voorbijgaande infectie en behoeft in Nederland geen behandeling. Malaria tropica is een relatieve indicatie voor opname en een absolute indicatie bij patiënten met een parasitemie >2 % en/of de aanwezigheid van schizonten in het bloeduitstrijkje, braken of de aanwezigheid van complicaties. Opname geschiedt bij voorkeur in een ziekenhuis met faciliteiten voor intensieve zorg.

De keuze van het antimalariamiddel is afhankelijk van de soort malaria, de te verwachten resistentie (die weer wordt bepaald door de geografische herkomst van de malaria-infectie) en het gebruikte chemoprophylacticum of eventuele voorafgaande malariatherapie. Verder zijn bekende overgevoeligsreacties en onderliggende ziekten van belang. Zo zijn lumefantrine en piperaquine gecontra-indiceerd bij patiënten met geleidingsstoornissen van het hart (verlengde QT-tijd), en geeft men geen primaquine aan een patiënt met een deficiëntie voor glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD) wegens de kans op acute hemolyse.

In verband met eventuele resistentie dient van iedere behandelde patiënt drie dagen na start van de behandeling te worden gecontroleerd of de parasitemie is verdwenen. Bij koorts in de eerste twee maanden na behandeling dient een eventueel recidief van malaria te worden uitgesloten.

■ *P. falciparum*

Voordat de behandeling wordt gestart, moet worden vastgesteld of er sprake is van ernstige malaria en of orale therapie mogelijk is.

- *Ongecompliceerde malaria en orale therapie mogelijk.* Artemether/lumefantrine, of atovaquon/proguanil is een goede keuze.
- *Gecompileerde malaria of geen orale therapie mogelijk.* Het middel van keuze is artesunaat (intraveneuze toediening), een artemisininederivaat. Artemisininederivaten, die ook werken tegen resistente *P. falciparum*, zijn in China ontwikkeld uit de plant *Artemisia annua*. Voor deze ontdekking werd in 2015 de Nobelprijs uitgereikt. Zodra dat mogelijk is, wordt orale behandeling voortgezet. Bij hyperparasitemie (bijvoorbeeld bij een infectiepercentage >10 %) kan een erythrocytaferese worden overwogen. De belangrijkste bijwerking van artemisininederivaten is een hemolytische anemie die tussen 14 en 28 dagen na behandeling kan optreden.

■ *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* en *P. knowlesi*

Chloroquine (drie dagen) is traditioneel de eerste keuze, hoewel resistente stammen van *P. vivax* met een zekere regelmaat voorkomen, vooral in Zuidoost-Azië. In dat geval wordt een artemisininecombinatiepreparaat gegeven. Behandeling van *P. ovale* en *P. vivax* wordt afgesloten met een primaquinekuur van 14 dagen, mits er geen sprake is van een G6PD-deficiëntie. Deze behandeling is gericht op preventie van recidieven door uitschakeling van hypnozoïeten in de lever. Primaquineresistentie is bekend uit Zuidoost-Azië en Midden-Amerika; een langere behandeling of een dubbele dosis met primaquine is dan geïndiceerd.

19.2.7 Profylaxe

Maatregelen ter voorkoming van malaria bestaan uit activiteiten die het contact tussen mens en mug tegengaan, en chemoprophylaxe die een eventuele vroege infectie voorkomt of geneest. Eerstgenoemde maatregelen worden met de toenemende resistentie steeds belangrijker. Naast het dragen van lichaamsbedekkende kleding en het gebruik van insectenwerende middelen (*repellents*) in de late avond en nacht wanneer de anophelesmuggen actief zijn, vormt slapen onder een bednet (klamboe) geïmpregneerd met een voor de mens onschadelijk insecticide, zoals permethrine, een effectieve bescherming.

Een goed advies voor chemoprophylaxe wordt bemoeilijkt door toenemende resistentie en bijwerkingen van de beschikbare middelen. Zo dienen malaria-endemiciteit van een

bepaalde plasmodiumsoort in het te bezoeken gebied, duur van het verblijf, reisomstandigheden en medische voorzieningen ter plaatse te worden meegenomen, wat eerder leidt tot een advies op maat dan tot toepassing van een standaardschema. Algemene richtlijnen worden uitgegeven door het Landelijk Coördinatie Centrum Reizigersadviesing (LCR) ► <https://www.lcr.nl/>. Vanwege wijdverspreide chloroquineresistentie is mefloquine het meest geadviseerde profylacticum bij langdurig verblijf in een malariagebied. Bij een verblijf van minder dan vier weken wordt atovaquon/proguanil geadviseerd.

Resultaten met kandidaat-malariavaccins hebben tot nu toe onvoldoende resultaten opgeleverd voor toepassing bij reizigers. Voor overige protozoën wordt verwezen naar ► tab. 19.3.

19.3 Buiktyfus

19.3.1 Inleiding

Klassieke buiktyfus of febris typhoidea (*typhoid fever*, *enteric fever*) wordt veroorzaakt door *Salmonella enterica* serovar Typhi, een gramnegatieve bacteriesoort, en is meer een systemische infectie van mononucleaire fagocyten dan een primaire darmziekte. Een klinisch niet te onderscheiden beeld, hoewel dikwijls met een wat milder en korter beloop, wordt veroorzaakt door *S. enterica* serovar Paratyphi A, B of C (zie ► H. 5).

19.3.2 Pathogenese

Aanhechting en vermeerdering van de bacterie in de darm, die de *porte d'entrée* is, worden doorgaans belemmerd door de lage pH van het maagzuur en zure stofwisselingsproducten van de anaerobe darmflora. *Salmonellae* gaan een interactie aan met enterocyten en M-cellen; de laatste vormen een epitheliale cellaag van de plaques van Peyer. Na translocatie over deze intestinale barrières komen de bacteriën in contact met mononucleaire fagocyten. Via deze cellen vindt verspreiding door het lichaam plaats.

Intracellulaire overleving is mogelijk doordat de bacteriën zich weten te onttrekken aan fagocytose en dus aan de dodelijke lysosomale eiwitten. In plaats daarvan dringen ze actief naar binnen en vormen grote intracellulaire vacuolen. Toxinen en bacteriën zorgen voor een septisch en tyfeus klinisch beeld. Tijdens deze fase zijn de mesenteriale lymfeklieren en de milt vergroot; hier vermeerderen de bacteriën zich. Een effectieve cellulaire immuunrespons wordt opgebouwd over een periode van 10 tot 14 dagen; het resultaat is necrose van vooral monocyttaire infiltraten in de darm, milt en lever. In deze fase kunnen ovale ulcera in de darm ontstaan die aanleiding kunnen geven tot darmbloedingen en -perforatie. In de convalescentieperiode treedt herstel van deze afwijkingen op, met minimale littekenvorming. Geactiveerde weefselmacrofagen kunnen de bacteriën fagocyteren en doden.

▣ Tabel 19.3 Belangrijke weefselprotozoën.

parasiet (ziekte)	geografische verspreiding	reservoir	besmettingsweg	klinische verschijnselen	diagnostiek
<i>Leishmania</i> spp. (leishmaniasis)	Centraal-/Zuid-Amerika, Afrika, Middellandse Zeegebied, M.-Oosten t/m India/China	hond, kleine knaagdieren, mens	beet geïnfecteerde zandvlieg (<i>Phlebotomus</i> (Oude Wereld), <i>Lutzomyia</i> (Nieuwe Wereld))	zelfgeenzend huidulcus, mutilerende mucosale laesies nasofarynx, hepato- splenomegalie, leukopenie, anemie, trombopenie	microscopie (kweek) en PCR van huidbiopt; bloed-, beenmerg- of miltrasparaat; serologie
<i>Trypanosoma</i> spp.					
– <i>T. brucei gambiense</i> (West-Afrikaanse slaapziekte)	West-Afrika	mens	beet geïnfecteerde tseetsee- vlieg (<i>Glossina</i>)	lymfadenopathie (m.n. hals/ nek), czs-verschijnselen	serologie, microscopie, QBC, (kweek) van lymfeklier en liquor
– <i>T. brucei rhodesiense</i> (Oost-Afrikaanse slaapziekte)	Oost-Afrika	wilde dieren, vee	beet geïnfecteerde tseetsee- vlieg (<i>Glossina</i>)	nodulo-ulceratieve huidlaesie (trypanosoom), koorts, myocarditis, meningo-encefalitis	microscopie, QBC, (PCR) bloed en liquor
– <i>T. cruzi</i> (ziekte van Chagas)	Centraal-/Zuid-Amerika	wilde dieren, huisdieren, mens	beet geïnfecteerde wantsen	nodulaire huidlaesie (chagoom), lymfadenopa- thie, cardiomyopathie, megacolon/-oesofagus	serologie, microscopie (kweek) en PCR bloed of lymfeklier
<i>Toxoplasma gondii</i> ^a (toxoplasmosose)	wereldwijd	katachtigen	oraal contact kattenfeces, consumptie besmet vlees, transplacentair, transfusie/ orgaandonatie	mild griepachtig beeld, (ernstige) congenitale afwij- kingen, retina-afwijkingen, czs-verschijnselen	serologie, PCR

^a Geen importziekte, zie ► H. 13.

19.3.3 Epidemiologie

S. typhi en *S. paratyphi* koloniseren of infecteren alleen mensen; nieuwe patiënten kunnen daarom alleen geïnfecteerd worden via iemand met buiktyfus of een drager van de bacterie. Overdracht komt meestal tot stand via fecaal gecontamineerd voedsel of water. De kans op salmonellose is sterk verhoogd in landen met inadequate riool- en drinkwatervoorzieningen. Mondiaal komt de ziekte zeer veel voor, met een geschat aantal van ruim 16 miljoen gevallen per jaar en 600.000 doden (WHO-gegevens), vooral in Zuid- en Oost-Azië. Landen met een snel groeiende en geconcentreerde bevolking zoals India, Indonesië en Nigeria vertonen een hoge incidentie. Door toegenomen hygiëne is typhus abdominalis in Nederland een importziekte geworden en worden jaarlijks ongeveer 24 patiënten met buiktyfus of paratyfus geregistreerd. Opsporing van bronnen (dragers) en controle na behandeling zijn belangrijk om eventuele verspreiding te voorkomen. Een kleine groep van 1–5 % van de patiënten met acute buiktyfus heeft na twaalf maanden de infectie namelijk niet volledig geklaard. Bij hen persisteren bacteriën in de galwegen. Dragerschap kan worden uitgesloten na drie opeenvolgende negatieve feceskweken.

19.3.4 Diagnostiek

Goede diagnostiek voor een invasieve salmonella-infectie vormt een uitdaging. Een gevoelige methode is kweek van beenmerg, maar gebruikelijker is diagnostiek via een bloedkweek met een veel lagere sensitiviteit. Dit geeft wel redelijk goede resultaten in de eerste ziekteweek als de bacteriën invasief zijn. Een beenmergkweek heeft het bijkomende voordeel dat het resultaat nauwelijks wordt beïnvloed door voorafgaand antibioticagebruik. Een diagnostische PCR wordt gebruikt voor feces- en urinemonsters en wordt geëvalueerd voor bloedmonsters. Serologische tests (reactie van Widal) hebben een geringe specificiteit en hebben tegenwoordig geen diagnostische waarde meer.

19.3.5 Behandeling

De belangrijkste factoren voor een goede afloop zijn vroege diagnose en behandeling; daardoor kan de letaliteit worden gereduceerd van 10–30 % (onbehandelde gevallen) tot 1 %. De meest gebruikte chemotherapie is die met cotrimoxazol en fluorchinolonen, met genezingspercentages bij gevoelige stammen van 85–100. Normalisering van de temperatuur vindt gemiddeld plaats binnen vier tot acht dagen. Het risico op recidief binnen een maand is mede afhankelijk van het gebruikte antibioticum. De laagste recidiefpercentages worden gezien met fluorchinolonen. Rapportage van (multi)resistente stammen is inmiddels bekend uit Azië (vooral India). Bij fluorchinolonresistentie (deze stammen zijn nalidixinezuurresistent) is behandeling effectief gebleken met cefalosporinen van de derde generatie, zoals ceftriaxon.

Op grond van het spectrum, de lagere recidiefkans en het verminderde dragerschap zijn fluorchinolonen in Nederland de beste keuze voor de gerichte behandeling van buiktyfus.

19.3.6 Profylaxe

Vaccins bestaan in de vorm van een levend verzwakt oraal vaccin (Ty21A) en een parenteraal vaccin met gezuiverde Vi-capsulaire polysaccharideantigenen. Beide geven een bescherming van rond 50–70 % voor een periode van drie jaar.

19.4 Dengue

Casus 19.3

Een 26-jarige man werd onderzocht op de polikliniek wegens sinds drie dagen bestaande koorts na een rondreis van 24 dagen door Sri Lanka. Ondanks insmeren met insectenwerende lotion was hij op reis veelvuldig door muggen gestoken. Vier dagen na terugkeer in Nederland ontstonden klachten van koorts tot 39,7 °C, nachtzweeten, retro-orbitale hoofdpijn, spierpijn, maagpijn en misselijkheid. Sinds één dag had de patiënt een rode huiduitslag bemerkt in de hals en op de romp, armen en benen. Patiënt had pijn op de borst die hij toeschreef aan een sportblessure en hij was kortademig. Hij had geen last van bloedneuzen of tandvleesbloedingen. Patiënt was niet acuut ziek. De lichaamstemperatuur bedroeg 38 °C. Hij had een fijne maculopapuleuze rash waarbij een witte handafdruk achterbleef bij minimale pressie. Laboratoriumonderzoek: leukocyten $2,8 \times 10^9/L$, trombocyten $146 \times 10^9/L$, creatinine 113 $\mu\text{mol/L}$, albumine 49 g/L. Een sneltest voor het dengue-antigeen (niet-structureel eiwit 1 of NS1) was positief, evenals het PCR-onderzoek. De diagnose dengue werd gesteld. De patiënt werd symptomatisch behandeld. Het gebruik van salicylaten werd afgeraden.

19.4.1 Inleiding

Dengue wordt veroorzaakt door een RNA-virus uit de familie van Flaviviridae en overgebracht door muggen van de soorten *Aedes aegypti* en *Aedes albopictus*. Er bestaan vier serotypen van het denguevirus. Het is een acuut koortsende tropische ziekte met huidafwijkingen, die zeer mild kan verlopen maar in een minderheid van de gevallen ook zeer ernstige vormen kan aannemen, met hemorragie en shock.

Naast de mug is de mens de belangrijkste gastheer van dit virus, dat wereldwijd verspreid in de tropen voorkomt, vooral in Zuid-oost-Azië en Latijns-Amerika, waar het jaarlijks vele slachtoffers eist. In het verleden zijn er op verschillende plaatsen in

de wereld epidemieën geweest waarbij het geen uitzondering was dat 20–90 % van de bevolking werd geïnfecteerd. De geografische verspreiding en het ontstaan van epidemieën met meerdere serotypen nemen in frequentie toe. Met de verspreiding van *Aedes albopictus* in Zuid-Europa neemt de kans op inheemse dengue toe. In Nederland wordt dengue met een zekere regelmaat als importziekte gezien.

19.4.2 Pathogenese

Hoewel de pathologie goed is beschreven, tast men omtrent de pathogenese nog in het duister. Een vasculopathie staat op de voorgrond, waarbij de ernst overeenkomt met het klinisch beeld. In het ernstigste geval is er sprake van een gegeneraliseerde verhoogde doorlaatbaarheid van de bloedvaten die gepaard gaat met shock en diffuse bloedingen. Zeer waarschijnlijk gaat het hier om een versterkte reactie van het immuunsysteem op het virus, die in de hand wordt gewerkt door kruisreagerende anti-denguevirusantistoffen als gevolg van al eerder doormaakte infectie met een ander serotype van het denguevirus. Deze kruisreagerende antistoffen doden het virus niet en bevorderen juist de invasie en celdood van monocyt en macrofagen door het virus.

19.4.3 Kliniek en diagnostiek

Na een incubatietijd van 5 tot maximaal van 14 dagen ontstaan acuut koude rillingen en koorts met (retro-orbitale) hoofdpijn, gastro-intestinale verschijnselen, spierpijn, gewrichtspijn en algemene malaise. Bij lichamelijk onderzoek bestaat een lymfadenopathie en in de eerste dagen fijnvlekkig erytheem, vooral op de romp, in de nek en in het gezicht, dat kan overgaan in een centrifugale morbilliforme of maculopapillaire roodheid. Na vijf tot zeven dagen treedt meestal herstel op, met een lytische daling van de temperatuur. In sommige gevallen heeft het koortspatroon een klassiek zadelpatroon. Dit is het gebruikelijke verloop van een ongecompliceerde denguekoorts, waarbij overigens soms bloedingen van beperkte omvang kunnen optreden. De infectie kan ook geheel symptomloos verlopen.

Een zeldzamere en gecompliceerdere vorm van de ziekte is ernstige dengue, waarbij na een relatief milde periode van twee tot vijf dagen klachten van buikpijn, aanhoudend braken en huid- of slijmvliesbloedingen ontstaan met in het laboratorium een diepe trombopenie en hemoconcentratie. In de ernstigste gevallen treedt geen verbetering op, maar ontstaat er ernstige orgaanschade (waaronder hepatitis en encefalitis) of een shocksyndroom met circulatoire collaps (dengue-shocksyndroom).

De diagnose wordt meestal gesteld op het klinisch beeld, dat ook bekend staat als knokkelkoorts. Het virus kan de eerste ziekte-dagen worden aangetoond met behulp van een antigeen-test of PCR; na de vijfde ziekte-dag is ook serologische diagnostiek mogelijk.

Chikungunya en zikakoorts kunnen zich op vergelijkbare wijze presenteren. Deze arbovirusziekten behoren dan ook tot de differentiaaldiagnose. Bij chikungunya, een alfavirusinfectie, staan de gewrichtsklachten op de voorgrond. De klachten van gewrichtspijn en soms artritis kunnen maanden aanhouden. Bij zikakoorts staan het milde ziektebeeld en de huiduitslag op de voorgrond. Tijdens de zwangerschap kan zika aanleiding te geven tot aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel zoals microcefalie, en het is ook geassocieerd met het Guillain-Barré-syndroom.

19.4.4 Behandeling en preventie

Therapie van dengue is uitsluitend ondersteunend en symptomatisch. Salicylaten moeten worden vermeden om de bloedingsneiging niet verder te verhogen. Onbehandeld kan bij de ernstige vormen de letaliteit oplopen tot 20 %, maar met een goede behandeling is deze beperkt (<1 %). Preventie bestaat uit bescherming tegen steken van *A. aegypti*, die vooral overdag actief is. Sinds 2015 is er een tetravalent denguevaccin beschikbaar. Helaas is de bescherming bij jonge kinderen beperkt.

19.5 Virale hemorrhagische koorts

Casus 19.4

Een 35-jarige chirurg in een districtsziekenhuis in Sierra Leone werd in de triageruimte gevraagd voor medebeoordeling van een patiënt met koorts, buikpijn en braken. De patiënt werd bevraagd op tweeënhalve meter afstand, zonder persoonlijke beschermende uitrusting. Hoewel er al 150 dagen geen nieuwe gevallen van ebolavirusziekte in het district waren gerapporteerd, werd besloten de patiënt op te nemen op de lege vrouwenvleugel van de chirurgie totdat overplaatsing naar de isolatieruimte mogelijk was. De patiënt overleed twee dagen later, kort nadat het vermoeden van ebolavirusziekte was bevestigd. De arts werd net als 620 andere contacten in quarantaine geplaatst waarbij tweemaal daags de lichaamstemperatuur werd gemeten. Na 21 dagen werd de quarantaine opgeheven.

19.5.1 Inleiding

Ebolavirus, marburgvirus, lassavirus en Krim-Congo-hemorrhagischekoortsvirus zijn hoogbesmettelijke virusziekten die door contact met besmette lichaamsvloeistoffen kunnen worden overgebracht.

Besmette individuen kunnen binnen de incubatietijd van 21 dagen grote afstanden hebben afgelegd. Deze infecties kunnen dus als importziekte overal in de wereld opduiken.

19.5.2 Ebolavirusziekte

■ Epidemiologie

Tussen 2013 en 2015 heeft in de West-Afrikaanse landen Guinee, Liberia en Sierra Leone de grootste epidemie van ebolavirusziekte gewoed van de afgelopen dertig jaar. Ebolavirus behoort net als het marburgvirus tot de familie van filovirussen. Mensen raken geïnfecteerd door het bejagen en slachten van vruchten etende vleermuizen, het vermoedelijke reservoir van deze virussen. De verdere verspreiding van de infectie wordt in de hand gewerkt door omstandigheden die contact met hoog-besmettelijke lichaamsvloeistoffen bevorderen, zoals het verzorgen van patiënten of het ritueel afleggen van overledenen zonder persoonlijke beschermende maatregelen. In patiënten die de ziekte overleven, kan het virus persisteren in het semen en door seksuele contacten worden overgedragen.

■ Pathogenese

Door remming van de interferensignalen wordt de afweerreactie tegen ebolavirus verlamd en kan het zich zeer snel in het lichaam vermenigvuldigen. De systemische ontstekingsreactie uitgelokt door geïnfecteerde macrofagen en de rechtstreekse celschade van onder andere darmen, bloedvaten, bijniere en lever kunnen leiden tot de dood door shock, bloedingen en multi-organfalen.

■ Kliniek

Ebolavirusziekte kan op grond van de klinische verschijnselen niet van andere koortsende ziekten worden onderscheiden. Patiënten presenteren zich met koorts, extreme vermoeidheid, misselijkheid en braken, hoofdpijn en buikpijn. Een verhoogde bloedingsneiging komt bij een op zes patiënten voor. Hevige diarree en ernstige elektrolytstoornissen komen vaker voor.

■ Diagnostiek en behandeling

De diagnose wordt gesteld door het viraal RNA met PCR aan te tonen in het bloed. Aan het eind van de eerste ziekte-week kan het virusgehalte in het bloed zijn opgelopen tot 10^9 viruspartikels per ml.

De behandeling is vooralsnog ondersteunend. Alle lichaamsvloeistoffen zijn besmettelijk bij contact met niet-intacte huid of slijmvliezen. Dit stelt hoge eisen aan de verzorging. Omwille van de hoge besmettelijkheid worden strikte isolatiemaatregelen opgelegd en mag een verzorger alleen met spatbril, mond-neusmasker en beschermende kleding onder begeleiding van een 'buddy' de patiënt verplegen.

Uit een eerste onderzoek blijkt dat ringvaccinatie van contacten met een recombinant ebolavirusvaccin zeer effectief was in het voorkomen van secundaire gevallen.

19.6 Reizigersdiarree

Casus 19.5

Een 42-jarige Nederlandse man werd onderzocht op de polikliniek in verband met sinds zes weken bestaande diarree zonder koorts of bloedbijmenging. De klachten ontstonden enkele dagen na terugkeer van een reis naar Athene: buikkrampen gevolgd door brijge tot waterdunne ontlasting in geleidelijk toenemende frequentie tot zesmaal per dag. Hij had last van postprandiale misselijkheid, hevige darmrommelingen en riekende winden. De patiënt was intussen 7 kg vermagerd en extreem vermoeid. Het weren van melkproducten uit het dieet bracht geen verbetering van de klachten. Bij onderzoek was het abdomen diffuus gevoelig bij druk. In de ontlasting werden bij microscopisch onderzoek cysten van *Giardia lamblia* gevonden. De patiënt werd behandeld met metronidazol, waarna de klachten geleidelijk verdwenen. Zes weken later traden opnieuw dezelfde klachten op en werden wederom *G. lamblia*-cysten in de ontlasting gevonden. Omdat herinfectie vanuit gezinscontacten een van de mogelijke verklaringen was, werden zijn kinderen en echtgenote ook onderzocht. De echtgenote bleek ook *G. lamblia*-cysten in de ontlasting te hebben, zonder veel klachten. De patiënt werd opnieuw behandeld met metronidazol; bij de echtgenote werd de behandeling in verband met zwangerschap uitgesteld tot na de partus. Nadien hebben zich geen nieuwe episoden van diarree voorgedaan.

19.6.1 Inleiding

Tijdens een verblijf in de (sub)tropen kunnen reizigers reizigersdiarree oplopen. Dit risico is niet overal in de (sub)tropen even groot, maar verschilt nogal van land tot land. Gemiddeld treedt bij 20–50 % van de reizigers binnen de eerste twee weken na aankomst acute diarree op. Bij een verblijf van langer dan een maand zal 25 % opnieuw een diarree-episode meemaken. Ook diarree die nog binnen een week na terugkomst optreedt, wordt beschouwd als reizigersdiarree. De verschijnselen gaan meestal na drie tot vijf dagen over en verlopen mild zonder dat speciale behandeling nodig is. Van persisterende diarree spreekt men als deze langer dan 14 dagen bestaat; de frequentie wordt geschat op ongeveer 3 %.

Reizigersdiarree kan gepaard gaan met buikkrampen, misselijkheid, braken en/of gewichtsverlies. Koorts en bijmenging van bloed bij de ontlasting (dysenterie) zijn eveneens mogelijk bij enkele verwekkers, zoals *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni* en *Salmonella enteritidis*.

Microbiologisch onderzoek naar de verwekker van reizigersdiarree is geïndiceerd bij aanwezigheid van koorts en/of bloed bij de ontlasting of bij persisterende diarree. Mondiaal is de enterotoxische *Escherichia coli* (ETEC) de meest

voorkomende verwekker. Terwijl parasieten minder belangrijk zijn bij de acute vorm, nemen *Giardia lamblia* en in mindere mate *Cryptosporidium parvum* een belangrijke plaats in bij persisterende reizigersdiarree (zie ►H. 5). Typische tropische verwekkers van reizigersdiarree zijn *Cyclospora cayetanensis*, *S. stercoralis* en *Entamoeba histolytica* (amoebedysenterie).

19.6.2 Strongyloides

S. stercoralis is een kleine nematode die in de (sub)tropen wijdverspreid voorkomt, maar in een lagere frequentie dan andere geohelminthen zoals mijnworm of *Ascaris*. Als importziekte wordt *Strongyloides* regelmatig gezien, omdat de parasiet zich door middel van auto-infectie zeer lang (waarschijnlijk levenslang) in dezelfde gastheer kan handhaven.

■ Cyclus

De 2 mm lange vrouwtjes leven in de mucosa van de dunne darm en de geproduceerde eieren ontwikkelen zich al in de darm tot larven, die met de ontlasting worden uitgescheiden.

In de grond ontstaan uit de uitgescheiden larven filariforme larven, die de huid van een nieuwe gastheer kunnen binnendringen. De filariforme larve kan ook bij dezelfde gastheer opnieuw naar binnen dringen via de darmmucosa of het perineum (auto-infectie). Via een longpassage en viscerale migratie komen de larven in de dunne darm terecht, waar zij zich tot volwassen wormen ontwikkelen.

Uitgescheiden larven kunnen zich in de grond ook ontwikkelen tot vrij levende volwassen wormen, waaruit infectieuze filariforme larven voortkomen.

■ Kliniek

Symptomen kunnen worden gecorreleerd aan de verschillende stadia van de cyclus. Migrerende larven geven migrerende urticaria (larva currens) en jeuk of, bij longpassage, hoest met geringe koorts. Vooral tijdens deze fase bestaan een prominente eosinofilie en een verhoogd plasma-IgE. Darmlokalisatie geeft abdominale klachten en een veranderd defecatiepatroon. Een zeldzame, maar levensgevaarlijke complicatie kan ontstaan bij patiënten met langdurige immunosuppressie (corticosteroïdegebruik) of een gestoorde afweer, waarbij een hyperinfectie kan ontstaan. Migrerende larven kunnen dan in vrijwel ieder orgaan voorkomen en worden gevonden in sputum, urine, peritoneaal exsudaat, liquor enzovoort. Door het ontbreken van eosinofilie wordt soms niet aan de diagnose gedacht.

De diagnose berust op het aantonen van larven in verse ontlasting door microscopisch onderzoek na een concentratiestap volgens Baermann. Een alternatief is kweek van verse feces, gebruikmakend van de mogelijkheid van *Strongyloides* om zich in de vrij levende fase te vermenigvuldigen. Tegenwoordig vervangt het veel gevoeliger PCR-onderzoek van de ontlasting bovenstaande technieken. Ook serologisch onderzoek is mogelijk, waarbij een combinatie van IgG1- en IgG4-antistoffen tegen larvale stadia een hoge specificiteit heeft. Het serologisch onderzoek wordt vooral gebruikt om

chronische infecties op te sporen voorafgaand aan de start van immunosuppressieve behandeling.

■ Behandeling

De medicamenteuze behandeling bestaat uit ivermectine.

19.7 Amoebiasis

19.7.1 Inleiding

Er bestaat een groot aantal enterale amoeben die geen pathologie geven bij de mens. *Entamoeba histolytica* is de meest virulente intestinale protozo en kan aanleiding geven tot sterfte. Een *Entamoeba histolytica*-infectie presenteert zich meestal als darm- of als leveramoebiasis. Morfologisch is *E. histolytica* niet te onderscheiden van de niet-pathogene *Entamoeba dispar*. Verschillen tussen beide protozoën bestaan in iso-enzymatronen en in een aantal oppervlakte-eiwitten. In Nederland is *E. dispar* verantwoordelijk voor 90 % van alle entamoeba-infecties.

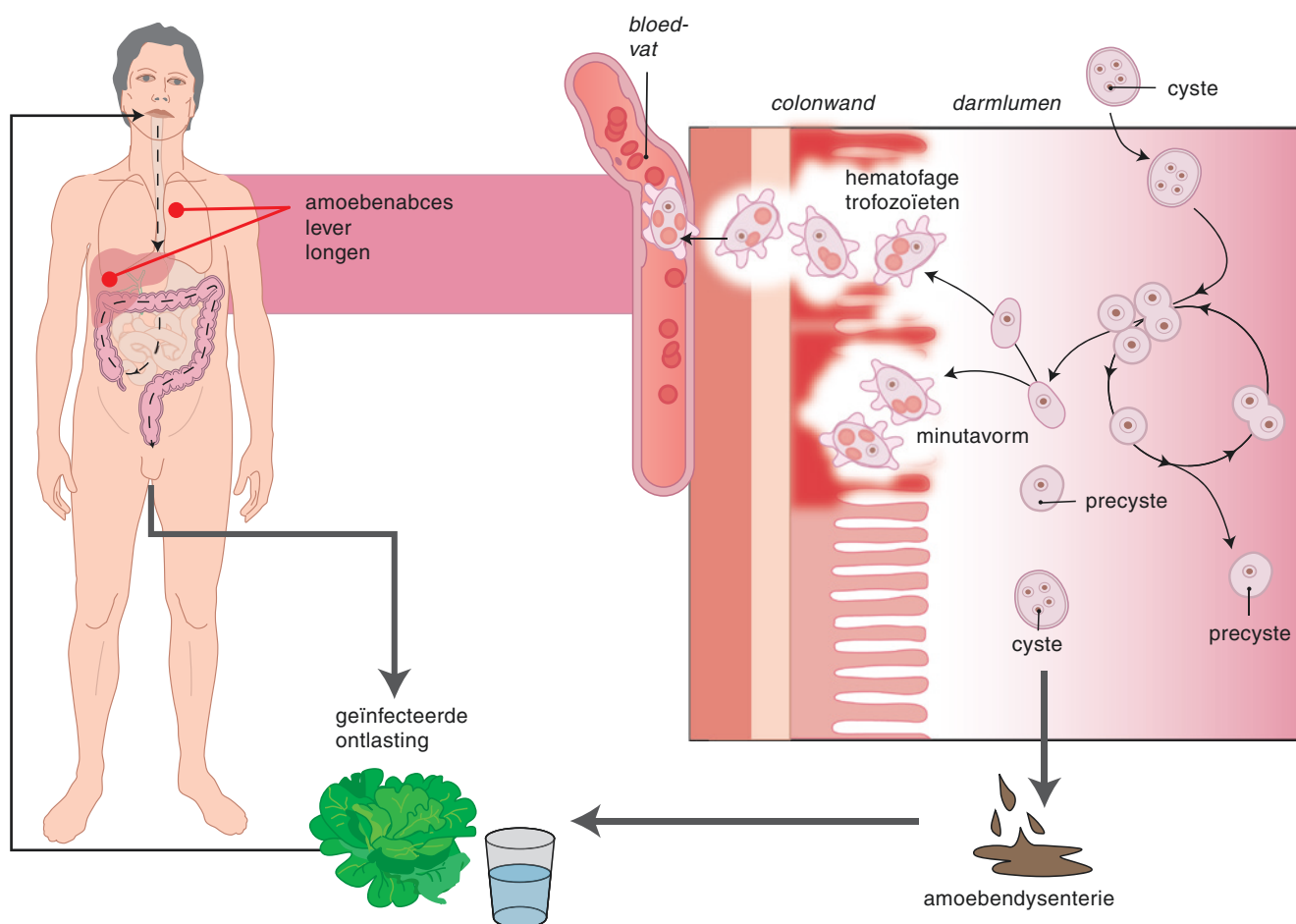
19.7.2 Cyclus en epidemiologie

In de darm kunnen kleine vegetatieve amoeben (minutavormen) transformeren tot cysten, die met de ontlasting worden uitgescheiden (►fig. 19.3). De minutavormen kunnen ook overgaan in grote vegetatieve invasieve amoeben (hematofage trofozoïeten). Deze stadia voeden zich met bloed en weefsel. In tegenstelling tot de vegetatieve vormen zijn de cysten infectieus en geven zij aanleiding tot een directe of indirecte fecaal-orale besmetting. Cysten kunnen in een vochtige omgeving bij gematigde en warme temperaturen enkele weken overleven. Amoebiasis is minder geassocieerd met klimatologische omstandigheden dan met dichtbevolkte populaties met gebrekkige hygiëne van water en voedselbereiding en met slecht sanitair.

19.7.3 Darmamoebiasis

■ Pathogenese

Bij de pathogenese van amoebiasis speelt naast de virulentiefactoren van de parasiet ook de humorale afweer van de gastheer een rol. *E. histolytica* is mogelijk beter in staat om complement-gemedieerde lysis te weerstaan. Het bezit een hogere expressie dan *E. dispar* van een aantal virulentie-eiwitten aan het celoppervlak waarmee de parasiet kan aanhechten aan darmcellen en invasief kan worden. *E. histolytica* veroorzaakt apoptose en lysis van de cellen waarmee de parasiet contact maakt. De grote vegetatieve amoeben van *E. histolytica* beschadigen de (sub) mucosa van de dikke darm, waarbij ulcera ontstaan. Het gevolg is een amoebendysenterie met versnelde darmpassage, mucusvorming en bloedverlies uit puntvormige laesies. In sommige gevallen kunnen deze vegetatieve stadia de portale circulatie bereiken, met versleping naar andere organen (meestal de lever) en extra-intestinale amoebiasis als gevolg.



■ **Figuur 19.3** Levenscyclus van *Entamoeba histolytica*.

■ Kliniek en diagnostiek

Infecties met *E. histolytica* verlopen dikwijls symptomeloos, maar kunnen zich presenteren van milde colitis tot ernstige dysenterie. Typisch is een geleidelijk begin met abdominale pijnklachten en diarree met bloedbijmenging. Klinisch kan de aandoening een inflammatoire darmziekte nabootsen. Koorts komt alleen voor in de ernstiger gevallen, met uitgebreide colitis die zich vervolgens kan ontwikkelen tot een toxisch megacolon met perforatie en darmnecrose.

Voor de diagnostiek bestaat tegenwoordig een PCR die onderscheid maakt tussen *E. histolytica* en *E. dispar*. Microscopisch kunnen de cysten in een routine-fecespreparaat worden waargenomen, maar dan is het maken van dit onderscheid niet mogelijk. Een eenmalig microscopisch routineonderzoek is slechts in 50 % van de gevallen positief voor cysten. Door intermitterende uitscheiding kan amoebiasis pas bij drie opeenvolgende monsters worden uitgesloten. Feces opgevangen in een fixatief, of 'warm' aangeleverd (de amoeben zijn nog beweeglijk), geeft tevens de mogelijkheid de grote vegetatieve vormen met gefagocyteerde erythrocyten te vinden die pathognomonisch zijn voor invasieve amoebiasis. De overgrote meerderheid van asymptomatische patiënten met entamoebacysten in de feces heeft *E. dispar*, een parasiet waarvan niet is aangetoond dat deze invasieve intestinale pathologie kan geven.

Serologische tests op anti-amoebeantistoffen zijn zowel positief bij amoebendysenterie als bij extra-intestinale amoebiasis.

■ Behandeling

Metronidazol is het middel van keuze voor de invasieve vegetatieve vormen, terwijl de cysten worden geëlimineerd door een lumaal amoebicide zoals paromomycine. Iedere amoebendysenterie moet worden nabehandeld met een lumaal amoebicide om recidieven te voorkomen.

Asymptomatische dragers met een bevestigde *E. histolytica* moeten worden behandeld ter preventie van invasieve ziekte en verspreiding van de parasiet. Symptomatische patiënten met *E. dispar* hebben geen invasieve amoebiasis maar een andere oorzaak van de klachten.

19.7.4 Leveramoebiasis

Een leverabces is de meest voorkomende extra-intestinale manifestatie van een infectie met *E. histolytica*, die ook pleuropulmonaal, pericardiaal en in sporadische gevallen cerebraal kan voorkomen. In de meeste gevallen openbaart het abces zich binnen twee tot vijf maanden na vertrek uit

een endemisch gebied, maar het kan ook jaren duren voor er sprake is van verschijnselen. Het kan voorkomen in alle leeftijdscategorieën, maar de hoogste frequentie wordt gezien bij mannen tussen 20 en 50 jaar.

Casus 19.6

Een 35-jarige zakenman bezoekt uw spreekuur in verband met zeurderige pijn in de rechterbovenbuik sinds vier dagen zonder klachten van diarree. Jaren geleden heeft hij veel gereisd in het Verre Oosten, vaak onder primitieve omstandigheden. Bij lichamelijk onderzoek vindt u een zieke man met een temperatuur van 39 °C. Bij palpatie vindt u een licht vergrote lever die drukpijnlijk is, zonder peritoneale prikkeling. Bij laboratoriumonderzoek worden een verhoogde bezinking en een flinke leukocytose gevonden. Leverenzymen zijn normaal en een buikoverzichts-röntgenfoto laat geen afwijkingen zien. Bij echografie wordt een holte in de rechterleverkwab gezien met een doorsnede van 5 cm. Microbiologisch fecesonderzoek levert bij herhaling geen bijzonderheden op. Amoebenserologie is positief. Behandeling met metronidazol wordt gestart. In de loop van een week nemen de klachten snel af. De behandeling wordt afgesloten met paromomycine.

De infectieuze oorzaken van een ruimte-innemend proces in de lever zijn een bacterieel abces, leveramoebiasis en echinokokkose. Bij een dergelijke voorgeschiedenis en klachtenpatroon past inderdaad een echo van de bovenbuik.

Aangezien bij de patiënt geen speciale risicofactoren of aanwijzingen bestonden voor een bacterieel abces of maligniteit, komt men zo uit bij de meest waarschijnlijke diagnose: leveramoebiasis.

Het klinische beloop na start van de metronidazol was normaal voor leveramoebiasis. Alleen bij dreigende perforatie of zeer grote abscessen (≥ 10 cm rechter- en ≥ 6 cm linkerleverlob) is drainage nodig. Aangezien op grond van echo of CT-scan geen onderscheid kan worden gemaakt tussen een bacterieel proces en een amoebenproces, is bij twijfel een dunne nasdaspiratie de juiste keuze, waarbij het abces gedraineerd wordt en een chocoladekleurige vloeistof afloopt. *Entamoeba* vindt men aan de randen van het abces en meestal niet centraal.

■ Kliniek en diagnostiek

Na een symptoomloos beloop van maanden of zelfs jaren kunnen de verschijnselen (sub)acuut ontstaan; ze bestaan uit koorts en pijn in de rechterbovenbuik. Dit kan vergezeld gaan van pijn in de rechterthorax, eventueel vastzittend aan de ademhaling, hoest, gewichtsverlies, malaise en schouderpijn door diafragma-prikkeling. In een minderheid van de gevallen zijn er tegelijkertijd gastro-intestinale klachten en bijna 70 % heeft nooit intestinale klachten gehad. Bij lichamelijk onderzoek bestaat een drukpijnlijke lever. Pleuravocht rechts en een hoogstand van meestal het rechterdiafragma zijn eveneens mogelijk. Icterus is zeldzaam.

Laboratoriumonderzoek laat een leukocytose zien, een verhoogde bezinking en toegenomen alkalische fosfataseactiviteit in het serum en meestal een milde anemie.

De diagnostiek is gebaseerd op de klinische presentatie, ondersteund door beeldvormende technieken (echo, CT-scan) en serologie. Het gaat meestal om een solitair (83 %) proces in de rechterkwab (75 %), maar met verfijnde beeldtechnieken blijken toch vaak meerdere kleinere laesies voor te komen. In het begin kunnen de laesies nog een solide aspect vertonen bij echografisch onderzoek. Serologie is bij bijna 100 % van de patiënten positief, maar kan (nog) negatief zijn bij een zeer vroege abcesontwikkeling (binnen zeven dagen post infectie).

■ Behandeling

De behandeling bestaat uit metronidazol, een middel met amoebicide werking en een goede weefselpenetratie. Voor zover bekend bestaat er geen resistentie. Om herinfectie uit de darm te voorkomen, wordt nabehandeld met paromomycine. Bij zeer grote abscessen kan therapeutische aspiratie worden overwogen.

19.8 Schistosomiasis

19.8.1 Inleiding

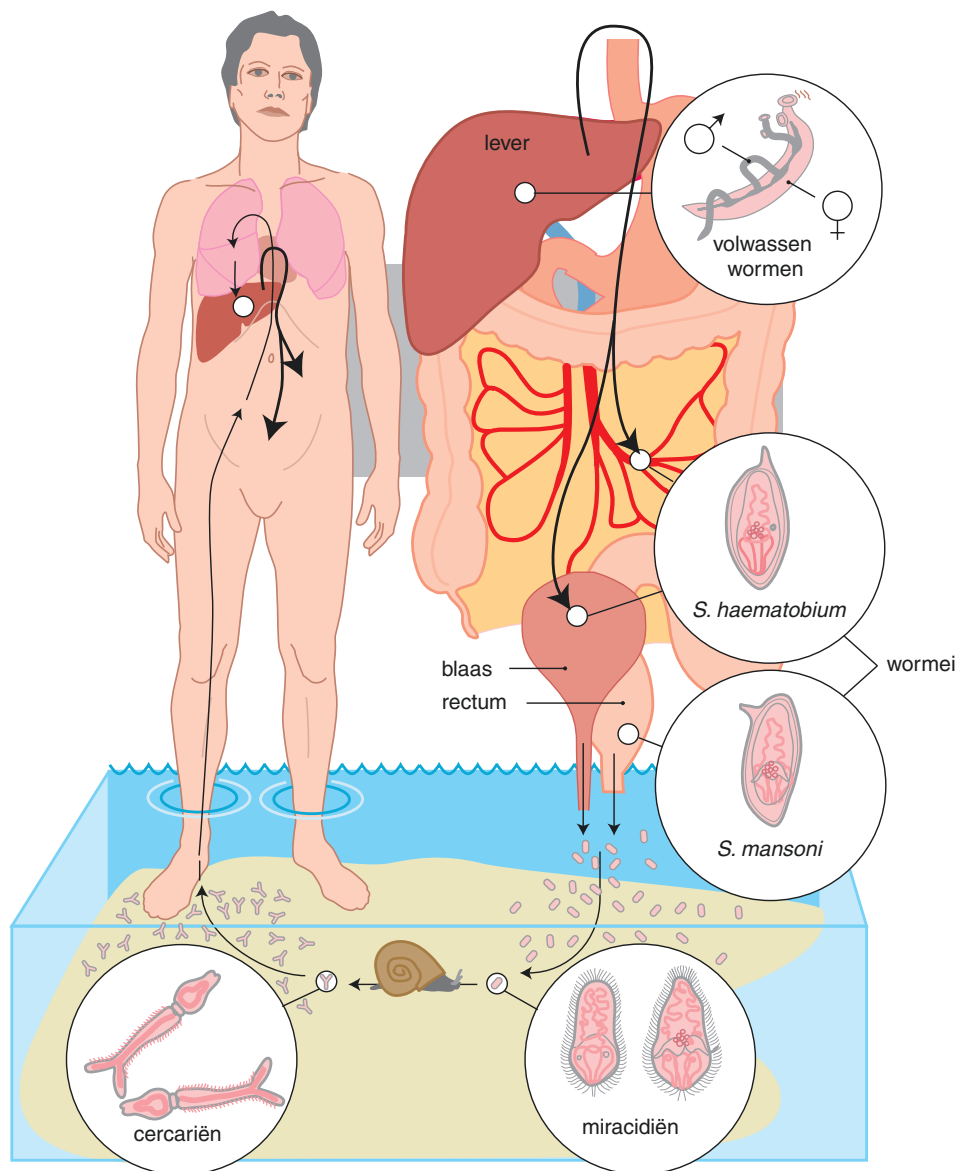
Schistosomiasis of bilharziose is een platworminfectie met in de bloedvaten levende trematoden. Er zijn wereldwijd 200 miljoen geïnfecteerde personen en jaarlijks overlijden 20.000 patiënten. De belangrijkste van de vijf voor de mens pathogene species zijn *Schistosoma mansoni* (Afrika, oostelijk deel van Zuid-Amerika incl. Suriname), *S. haematobium* (Midden-Oosten, Afrika) en *S. japonicum* (Filippijnen en China). In Nederland worden jaarlijks ongeveer 60 gevallen als importziekte gediagnosticeerd. Schistosomen hebben zoetwaterslakken als tussengastheer.

19.8.2 Cyclus

De volwassen wormen leven jarenlang in de venulen van de darm (*S. mansoni*, *Schistosoma japonicum*) of blaas (*Schistosoma haematobium*) en leggen daar hun eieren, die het lichaam via feces dan wel urine verlaten (■ fig. 19.4). Deze eieren bevatten een larve (miracidium) die na watercontact een zoetwaterslak binnendringt voor het verdere verloop van de cyclus. Hieruit ontstaan honderden infectieuze cercariën die door de huid van een menselijke gastheer naar binnen dringen. Na een incubatieperiode van vier tot zes weken, waarbij de parasiet door het lichaam migreert, bereikt deze uiteindelijk het bovengenoemde voorkeursvaatbed waar zich de volwassen wormen ontwikkelen.

19.8.3 Pathogenese, kliniek en diagnostiek

Symptoomloze infecties komen veelvuldig voor. Klinische verschijnselen hangen samen met de ontwikkelingsfase van de parasiet in het lichaam. Binnendringende cercariën kunnen een dermatitis (zwemmersjeuk) geven.



■ **Figuur 19.4** Levenscyclus van *S. mansoni* en *S. haematobium* (met dank aan prof. dr. A. Deelder).

De tweede periode, met de ontwikkeling tot volwassen worm (2–10 weken post infectie), kan gepaard gaan met algemene malaise, koorts, hoofdpijn, hoest, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie en eosinofilie (syndroom van Katayama).

Geproduceerde eieren die het lumen van darm of blaas bereiken geven weinig schade, maar rond de eieren die achterblijven ontwikkelt zich een ontstekingsreactie met granuloomvorming. Eieren in de darmwand kunnen aanleiding geven tot pseudopoliepen en colitis met (bloederige) diarree. Door granuloomvorming in de lever kan portale hypertensie ontstaan. Eieren in de blaaswand kunnen leiden tot hematurie en hydro-nefrose door obstructie van de ureter. In endemische gebieden kan *S. haematobium* ook aanleiding geven tot genitale schistosomiasis, wat kan leiden tot onder andere hematospermie en bloedingen en laesies van cervix en vagina. In zeldzame gevallen kunnen zwervende eieren terechtkomen in de longen, het spinale kanaal of de hersenen, met daarbij horende verschijnselen.

De diagnose kan worden gesteld door het aantonen van eieren in feces of urine (of een orgaanbiopt). Daarbij kan de uitscheiding per infectie zeer wisselend zijn, wat iets zegt over de wormlast en de ernst van de infectie. De eieren van de verschillende schistosomaspecies hebben ieder hun eigen morfologische kenmerken. Vooral in de eerste periode van infectie, als er nog geen uitscheiding van eieren plaatsvindt, maar ook voor geringe infecties – zoals bij reizigers – is serologisch onderzoek een gevoelige methode.

19.8.4 Behandeling

Orale toediening van praziquantel is een effectieve therapie voor alle schistosomaspecies.

19.9 Echinokokkose

19.9.1 Inleiding

Echinokokkose of hydatidose wordt veroorzaakt door larven van de lintwormen *Echinococcus granulosus* en *E. multilocularis*. In Nederland wordt jaarlijks bij enkele tientallen patiënten de diagnose hydatidose door *E. granulosus* gesteld (vooral bij patiënten die in Turkije, Marokko of Oost-Europa zijn opgegroeid); *E. multilocularis* is in Nederland tot nu toe beschreven bij één patiënt, die de ziekte opliep in Zwitserland.

19.9.2 Cyclus en epidemiologie

De verspreiding van *E. granulosus* komt wereldwijd voor, maar vooral in landen met veel schapen in de veestapel (■fig. 19.5). In Nederland wordt hydatidose daarom nog weleens gezien bij mensen uit Turkije, Noord-Afrika en Oost-Europa. De normale cyclus van *E. granulosus* speelt zich af tussen hond (volwassen worm) en schaap (larven), met de mens als accidentele gastheer (larven).

De kleine volwassen worm (3–5 mm), die bestaat uit een scolex (kop) en een nek met een lid (proglottide), leeft in de dunne darm van de hond, waarbij uitgescheiden eieren via de feces de grond en vegetatie besmetten. De besmettingsweg van schapen en mensen is fecaal-oraal. Uit het ei komt in de darm een embryo (oncosfeer) vrij, dat de darmwand penetreert en zich in inwendige organen kan nestelen, meestal de lever (60 %) of de longen (20 %), waar zich het blaaswormstadium zal ontwikkelen. De larven omringen zich met een hyaliene membraan, met aan de binnenkant een germinale laag waaruit broedkapsels met (infectieuze) protoscolicesvormen en vocht ontstaan. Deze blazen of hydatidecysten kunnen een doorsnede hebben van 2–20 cm. De cyclus is rond wanneer honden zich voeden met besmet slachtafval van schapen. De mens vormt dus een eindstadium in de cyclus.

E. multilocularis komt voor op het noordelijk halfrond en is weinig frequent. Het grootste risico in Europa loopt men in het centrale deel, vooral in Oost-Frankrijk en Zuid-Duitsland ('Fuchsband'). De cyclus speelt zich af tussen vossen en kleine knaagdieren (muizen), met de mens als accidentele gastheer. Ook honden kunnen de vossenlintworm in hun darm herbergen en zij spelen mogelijk een (toekomstige) rol in de transmissie. Jagers en natuurliefhebbers vormen een risicogroep. Bij een recente screening van bejaagde vossen in Nederland is 2 % positief bevonden.

19.9.3 Kliniek en diagnostiek

De meeste klachten ontstaan door de massawerking van de langzaam groeiende cyste, die meestal is gelokaliseerd in de lever. Drukpijn en zwelling van de bovenbuik zijn dan mogelijk, eventueel icterus, maar een cyste kan ook een toevalsbevinding

zijn bij een routineonderzoek. De diagnose cysteuze hydatidose berust op de (epidemiologische) anamnese en lichamelijk onderzoek, kenmerkende beelden bij echografie, CT- of MRI-scan en ten slotte serologisch onderzoek van vooral IgG1- en IgG4-subklassen.

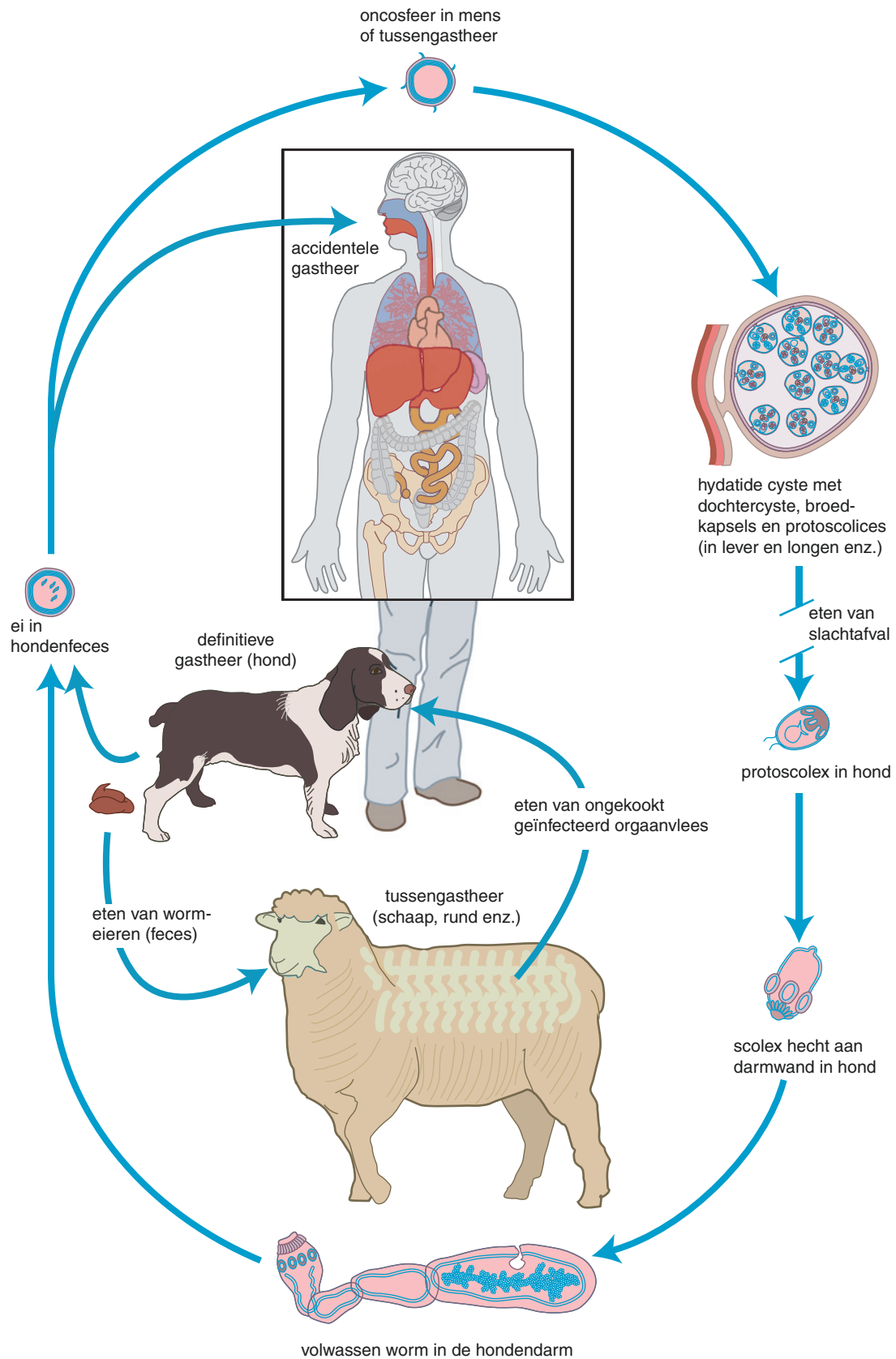
19.9.4 Behandeling

Medicamenteuze behandeling met albendazol, al dan niet in combinatie met percutane drainage en granulose door *E. granulosus* goeddeels vervangen. De chirurgische behandeling wordt vooral nog toegepast voor multiloculaire en gecompliceerde cysten. Lekkage van cystevocht met infectieuze larven in de weefsels is de belangrijkste complicatie. Hydatidose door *E. multilocularis* is zeer therapieresistent en heeft meestal een fataal beloop wanneer geen radicale chirurgische resectie mogelijk is.

19.10 Leishmaniasis

Casus 19.7

Een 68-jarige patiënte werd opgenomen ter analyse van aanhoudende koorts, kortademigheid en pancytopenie. Wegens een ernstige erosieve destructieve reumatoïde artritis werd patiënte behandeld met azathioprine, een TNF-antagonist (golimumab) en prednison. Drie maanden geleden was patiënte teruggekeerd van een vakantie in Zuid-Frankrijk. In de afgelopen drie weken ontstonden geleidelijk toenemende klachten van kortademigheid bij inspanning, nachtzweeten en koortsgevoel. Bij lichamelijk onderzoek maakte zij een matig zieke indruk. De lichaamstemperatuur bedroeg 38 °C; de polsfrequentie 93/min. Patiënte sprak in korte zinnen. Ter plaatse van de rechterthoraxbasis bestond een gedempte percussie met verminderd ademgeruis, die bij radiologisch onderzoek op een plaatatelectase bleek te berusten. De milt was niet vergroot. In het laboratorium bedroeg het hemoglobine 5,5 mmol/L; het leukocytengetal $2,32 \times 10^9/L$; het lymfocytengetal $0,75 \times 10^9/L$ en het trombocytengetal $73 \times 10^9/L$. Een beenmergaspiraats toonde een celrijk beenmerg met goede vertegenwoordiging van alle reeksen. Er werden geen parasieten of andere micro-organismen gezien. Het PCR-onderzoek van het aspiraats naar *Mycobacterium tuberculosis* en *Leishmania* was mislukt. De bloedkweeken bleven steriel. Wegens aanhoudende koorts werd een PET-CT verricht waarbij synovitis van meerdere gewrichten werd gezien en een opvallend opname van fluorodeoxyglucose door de milt. Onder verdenking van een Felty-syndroom (reumatoïde artritis, neutropenie en splenomegalie) werd patiënte behandeld met hoge dosis prednison. Vier dagen later werd het PCR-onderzoek van het perifere bloed op *Leishmania* uitgevoerd. Het onderzoek bleek positief. De diagnose Felty-syndroom wordt verworpen en de diagnose viscerale leishmaniasis op basis van



■ **Figuur 19.5** Levenscyclus van *Echinococcus granulosus*.

Leishmania infantum werd gesteld. Vermoedelijk had de patiënte deze infectie opgelopen tijdens haar vakantie in Zuid-Frankrijk. Zij werd behandeld met liposomaal amfotericine B, waaronder het PCR-signaal slechts langzaam daalde. Tijdens behandeling ontstonden spontane bloedingen in de rectusspierloge en het retroperitoneum, waarvoor patiënte werd overgeplaatst naar de intensive care. Ondanks langdurige ondersteunende behandeling trad er geen herstel op en patiënte overleed twee maanden na opname.

19.10.1 Viscerale leishmaniasis

■ Epidemiologie

Viscerale leishmaniasis (VL) wordt veroorzaakt door *Leishmania donovani* of *L. infantum*, eencellige parasieten van monocyt en macrofagen. Negentig procent van alle VL komt voor in Bangladesh, Brazilië, Ethiopië, India, Zuid-Soedan en Soedan. Het Middellandse Zeegebied is een belangrijke bron voor importgevallen van VL in Nederland. *L. donovani*-infecties komen vooral voor in Azië en Afrika en de mens is het belangrijkste reservoir. *L. infantum* komt voor in Latijns-Amerika en het Middellandse Zeegebied en de hond is het belangrijkste reservoir.

■ Pathogenese

De infectie wordt overgebracht door de beet van kleine zandvliegjes (*Phlebotomus* spp.). Promastigoten dringen fagocyterende cellen binnen, vormen zich om tot amastigoten, verhinderen de intracellulaire doding en gaan over tot deling totdat de cel open barst. Deze cyclus herhaalt zich steeds opnieuw, waarbij steeds meer mononucleaire fagocyten geïnfecteerd raken in beenmerg, lever en milt, maar mogelijk ook in andere organen.

■ Kliniek

Karakteristieke verschijnselen zijn aanhoudende koorts, pancytopenie en (hepato) splenomegalie. Vooral patiënten met cellulaire afweerstoornissen, door hiv, orgaantransplantatie of afweeronderdrukkende medicatie, zijn vatbaar voor VL.

■ Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld op basis van PCR-onderzoek van het perifere bloed. Zelfs in ervaren handen kan de diagnose gemist worden bij microscopisch onderzoek van het beenmerg-aspiraats. In Azië en Afrika wordt, bij het ontbreken van mogelijkheden voor moleculair onderzoek, VL opgespoord door antigeentests van perifere bloed of microscopisch onderzoek van het miltaspiraats.

■ Behandeling

De celmembraan van *Leishmania* bevat ergosterolen, net zoals bij schimmels. Dat verklaart waarom (liposomaal) amfotericine B de best werkzame behandeling is voor viscerale leishmaniasis.

19.11 Nieuw optredende infecties

De uitbraak van het *severe acute respiratory syndrome* of SARS in 2003 illustreert goed hoe door een samenloop van omstandigheden een nieuwe infectieziekte ontstaat die de wereldgezondheid ernstig kan bedreigen. Dit gebeurt door: (1) de gastheerspecificiteit van het infectieuze agens: het SARS-coronavirus komt van nature voor bij vleermuizen, maar kan tal van andere diersoorten infecteren, waaronder de civetkat; (2) vleermuizen en vogels kunnen hun pathogenen over zeer grote afstanden vervoeren; (3) de wijze waarop de mens met dieren omgaat: het gebruik in China om op de markt talrijke diersoorten op grote schaal levend te verhandelen vergrootte de kans op verspreiding van het virus tussen deze diersoorten; (4) de commerciële luchtvaart heeft alle barrières van tijd en afstand doorbroken: eenmaal bij de mens aangekomen kon SARS zich met het vliegtuig razendsnel over de wereld verspreiden, met als gevolg meer dan 8000 gevallen en 800 doden in enkele maanden tijd.

Met een verwachte bevolkingsgroei tot 11,2 miljard personen in 2100, de klimaatopwarming, de sociaal-economische ontwikkeling met verdringing van het regenwoud, de migratie van mensenmassa's en de groeiende commerciële luchtvaart en wereldhandel zal de kans op het ontstaan van nieuwe onverwachte infecties alleen maar groter worden. Ieder onbegrepen ziektebeeld bij een reiziger kan het begin van een nieuwe infectieziekte zijn.

Kernpunten

- Koorts bij terugkeer uit een malaria-endemisch gebied wijst op malaria tot het tegendeel is bewezen; dit geldt ook bij de correcte toepassing van chemoprophylaxe.
- Negentig procent van alle malariatropica-infecties (*P. falciparum*) in de wereld bevindt zich in tropisch Afrika, waar de kans om de ziekte op te lopen dan ook het grootst is.
- *P. vivax* en *P. ovale* kunnen na jaren nieuwe bloedinfecties geven zonder terugkeer naar de tropen, terwijl de steek van een geïnfecteerde mug nodig is voor een nieuwe bloedinfectie met *P. falciparum*.
- Een klein percentage van de patiënten met *S. typhi* kan drager blijven na genezing en dus een nieuwe bron zijn voor infectie. Behandeling met fluorochinolonen verlaagt dit percentage.
- Bij reizigersdiarree is microbiologisch onderzoek geïndiceerd bij koorts, bij bloed in de ontlasting en bij diarree die langer duurt dan 14 dagen.
- Infecties met *Strongyloides* kunnen door auto-infectie bij dezelfde patiënt in stand worden gehouden.
- De meeste darminfecties met *Entamoeba* worden veroorzaakt door *E. dispar*, die morfologisch niet te onderscheiden is van de pathogene *E. histolytica*. Antigeentests en PCR maken onderscheid.
- Bij zoetwatercontact in de tropen moet men bedacht zijn op schistosomiasis.

- Bij patiënten (oorspronkelijk) afkomstig van het platteland van Turkije of Marokko met chronische klachten in de bovenbuik moet aan echinokokkencysten worden gedacht.

Literatuur

- Bottieau E, Clerinx J, Enden E van den, Esbroeck M van, Colebunders R, Gompel A van, et al. Fever after a stay in the tropics: diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(1):18–25.
- Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2014;383:2253–64.
- Craig PS, McManus DP, Lightowlers MW, Chabalgoity JA, Garcia HH, Gavidia CM, et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:385–94.
- Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas – yet another arbovirus threat. *N Engl J Med*. 2016;374:601–4.
- Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, Heer G de, Kluge S, et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. *N Engl J Med*. 2014;37:2394–401.
- Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:657–702.
- Simmons CP, Farrar JJ, Vinh Chau N van, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366:1423–32.
- Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1231–9.
- White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *Lancet*. 2014;383(9918):723–35.
- Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015;386:995–1007.