

Infecties van de bovenste luchtwegen

M.D. de Jong en T.F.W. Wolfs

- 2.1 Inleiding – 62**
- 2.2 Rinitis en rinosinusitis – 62**
 - 2.2.1 Epidemiologie – 62
 - 2.2.2 Pathogenese – 64
 - 2.2.3 Kliniek en diagnostiek – 64
 - 2.2.4 Behandeling en preventie – 65
- 2.3 Faryngitis/tonsillitis – 65**
 - 2.3.1 Epidemiologie, indeling en pathogenese – 66
 - 2.3.2 Kliniek en diagnostiek – 66
 - 2.3.3 Complicaties – 67
 - 2.3.4 Behandeling – 67
- 2.4 Influenza – 68**
 - 2.4.1 Influenzavirussen – 68
 - 2.4.2 Epidemiologie – 68
 - 2.4.3 Pathogenese – 71
 - 2.4.4 Kliniek en diagnostiek – 71
 - 2.4.5 Behandeling en preventie – 71
- 2.5 Otitis media – 72**
 - 2.5.1 Epidemiologie en pathogenese – 72
 - 2.5.2 Kliniek en diagnostiek – 73
 - 2.5.3 Behandeling – 73
- 2.6 Laryngitis – 73**
 - 2.6.1 Kliniek – 73
 - 2.6.2 Behandeling – 74
- Literatuur – 74**

2.1 Inleiding

Luchtweginfecties in het algemeen en infecties van de bovenste luchtwegen in het bijzonder komen wereldwijd zeer veel voor en zijn de voornaamste reden om een arts te consulteren. In de niet-geïndustrialiseerde landen zijn luchtweginfecties bovendien nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak op de kinderleeftijd.

Tot de infecties van de bovenste luchtwegen worden gerekend infecties van de farynx en de tonsillen, de neus en de neusbijholten of paranasale sinussen, het middenoor en de conjunctiva. Infecties van de tanden, de gingiva en het mondslijmvlies vallen buiten het bestek van dit hoofdstuk. Wel zal kort worden ingegaan op infecties van de middelste luchtwegen of de larynx (▣tab. 2.1). Symptomen in de bovenste luchtwegen maken daarnaast deel uit van het klinische beeld van tal van systemische, meestal virale aandoeningen.

Infecties van de bovenste luchtwegen worden meestal veroorzaakt door virussen en in mindere mate door bacteriën (▣tab. 2.2). Met behulp van moleculaire technieken zijn in de laatste decennia verschillende nieuwe respiratoire virussen geïdentificeerd, waarvan bij sommige een evidente ziekteassociatie bestaat of zeer aannemelijk is (humaan metapneumovirus, humaan bocavirus, SARS en MERS-coronavirussen, coronavirus NL63), terwijl bij andere een dergelijke associatie tot dusver nog minder duidelijk is (WU-virus, KI-virus). Behalve dat ze een belangrijke rol spelen als directe ziekteverwekkers, predisponeren virale infecties van de bovenste luchtwegen ook voor (secundaire) bacteriële infecties (otitis media, sinusitis, pneumonie). Gisten, schimmels en parasieten spelen alleen een rol bij patiënten met een gestoorde afweer (zie ►H. 17). Verwekkers van infecties van de bovenste luchtwegen worden zowel langs aerogene weg van persoon op persoon overgedragen als via direct contact (transmissie via handen of oppervlakken).

Na inhalatie of inoculatie via de handen binden pathogenen zich aan het respiratoire slijmvlies. Deze kolonisatie van de slijmvliezen kan het eindpunt van de infectie zijn. Het merendeel van de bacteriële verwekkers van luchtweginfecties behoort tot de normale flora van de respiratoire tractus en veroorzaakt slechts zelden ziekteverschijnselen. Ook infecties met respiratoire virussen gaan niet per definitie met ziekteverschijnselen gepaard.

Binding van het micro-organisme aan de membraan van epitheelcellen wordt bemoeilijkt door een aantal mechanische en immunologische barrières (bijv. de mucociliaire functie, competitie met de commensale flora en secretair IgA). Als het micro-organisme het celoppervlak heeft bereikt, kan het via specifieke mechanismen of via receptorgemedieerde mechanismen de epitheelcel infecteren. Voor een aantal bacteriën en virussen zijn deze mechanismen opgehelderd en is de vermoedelijke receptor geïdentificeerd.

Epidemiologisch doen infecties van de bovenste luchtwegen zich vaak in clusters voor. Meerdere personen in het gezin, op school of op het werk hebben dezelfde symptomen, vaak in bepaalde perioden van het jaar (▣fig. 2.1). Dit fenomeen past bij de overwegend virale oorsprong van deze infecties.

Met uitzondering van keelinfecties door groep-A-streptokokken vertonen bacteriële infecties van de bovenste luchtwegen meestal geen vergelijkbaar epidemiologisch patroon.

Ondanks het feit dat het overgrote deel van de bovenste luchtweginfecties wordt veroorzaakt door virale verwekkers, worden vaak (meestal onnodig) antibiotica voorgeschreven. Internationaal wordt erkend dat het onoordeelkundig voorschrijven van antibiotica voor (virale) infecties van de bovenste luchtwegen verantwoordelijk is voor een belangrijk deel van de totale antibioticacconsumptie en zo bijdraagt aan de ontwikkeling en verspreiding van antimicrobiële resistentie.

2.2 Rinitis en rinosinusitis

Casus 2.1

Een vrouw van 35 jaar heeft sinds enkele dagen last van een loopneus en niezen. Aanvankelijk was de loopneus waterig en overvloedig. Ze moest bijna aanhoudend haar neus snuiten. Na enkele dagen werden de secreties minder overvloedig, meer viskeus en geel van kleur. Ze had hierbij lichte keelpijn, prikkende ogen en een zwaar gevoel in het hoofd door de neusverstopping. Ook hoestte ze, vooral in het begin van het ziektebeloop. Ze had geen koorts. Na ongeveer een week trad spontane genezing op. De andere familieleden hadden dezelfde symptomen.

2.2.1 Epidemiologie

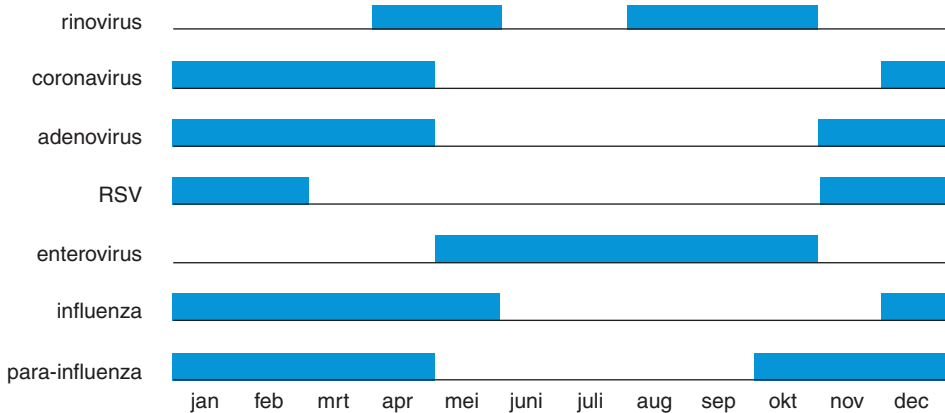
Een klassieke verkoudheid (*common cold*) wordt meestal veroorzaakt door een rinovirus en in mindere mate door andere virussen (zie ▣tab. 2.2). Verkoudheden komen nagenoeg het gehele jaar voor doordat de verschillende veroorzakende virussen een verschillend seizoenspatroon laten zien (▣fig. 2.1). Jaarlijkse verheffingen van het aantal verkoudheden beginnen in september met een toename van het aantal rinovirusinfecties, gevolgd door infecties met het para-influenzavirus in oktober en november, infecties met respiratoir syncytieel virus (RSV), influenzavirus en coronavirussen in de wintermaanden en uiteindelijk een kleine piek in maart/april door rinovirusinfecties. Wanneer symptomen van conjunctivitis meer op de voorgrond staan dan die van rinitis, zijn de meest waarschijnlijke verwekkers niet de zuiver respiratoire virussen zoals rinovirus en RSV, maar spelen andere virussen, zoals adenovirussen, of andere micro-organismen zoals de bacterie *M. pneumoniae*, met een minder uitgesproken exclusiviteit voor de respiratoire mucosa, een belangrijke rol (zie ▣tab. 2.2). Rinovirus kan worden overgedragen via speekseldruppels, maar de belangrijkste route verloopt via hand-neus- en hand-oogcontact. Het meer voorkomen van deze infectie in de koude seizoenen wordt grotendeels verklaard door nauwer contact tussen vatbare individuen (*crowding*) met daarnaast een mogelijke rol van de invloed van een lagere omgevingstemperatuur op de overleving van het virus in de omgeving of de weerbaarheid van de gastheer.

■ **Tabel 2.1** Indeling van luchtweginfecties.

bovenste luchtwegen	neus, sinussen	rinitis, sinusitis
	farynx, tonsillen	faryngitis, tonsillitis, (peri)tonsillair abces
	mond, gingiva, tanden	gingivitis, stomatitis, periodontitis
	middenoor	otitis media, mastoïditis
	conjunctiva	conjunctivitis
middelste luchtwegen	larynx	laryngitis
	epiglottis	epiglottitis
	trachea	tracheïtis
onderste luchtwegen	bronchus	bronchitis, exacerbaties bij COPD
	bronchioli	bronchiolitis
	longparenchym	pneumonie, longabces, tuberculose

■ **Tabel 2.2** Infecties van de bovenste luchtwegen: frequent voorkomende bacteriële en virale verwekkers.

		conjunctivitis	rinitis/rinosinusitis	otitis	faryngitis/laryngitis
bacteriën	groep-A-streptokokken	+	-	+	+
	groep-C/G-streptokokken	+	-	-	+
	gemengd anaeroob	-	-	-	+
	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	-	-	-	+
	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	-	-	-	+
	<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	-
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+	+	-
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+	+	-
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	-	-	+
	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	-	-
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	-	-	-
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	-	-	+
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	-	-	+
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	+	-	-	+
virussen	adenovirus (51 typen)	+	+	+	+
	coronavirus (5 typen)	-	+	+	+
	rinovirus (>100 typen)	-	+	+	+
	respiratoir syncytieel virus (2 typen)	-	+	+	+
	humaan metapneumovirus (2 typen)	-	+	+	+
	influenzavirus (3 typen)	+	+	+	+
	para-influenzavirus (4 typen)	-	+	+	+
	humaan bocavirus	-	+	+	+
	enterovirussen (>90 typen)	+	+	+	+
	humaan parechovirus (14 typen)	-	+	+	+
	Epstein-Barr-virus	+	-	-	+
	herpes simplexvirus (2 typen)	+	-	-	+



■ **Figuur 2.1** Seizoensvariatie in het voorkomen van bovenste luchtweginfecties veroorzaakt door verschillende micro-organismen.

Rinosinusitis is een van de meest voorkomende aandoeningen die artsen in de eerste lijn tegenkomen. Acute rinosinusitis wordt gedefinieerd als een korter dan vier weken durende ontsteking van de neus en de neusbijholten, gekarakteriseerd door neusverstopping of rinorroe (anterieur of *postnasal drip*), al of niet in aanwezigheid van pijn of druk in het aangezicht en verminderde of afwezige reuk.

2.2.2 Pathogenese

Rinovirussen behoren tot de picornavirussen (enkelstrengs RNA-virussen zonder envelop), die nauw verwant zijn aan de enterovirussen; hiervan komen veel verschillende typen voor. Rinovirus bindt zich aan respiratoir epitheel door interactie met een receptor, het *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), die aanwezig is op het oppervlak van humane cellen. Rinovirusinfectie initieert een ontstekingscascade, gekarakteriseerd door een toename van inflammatoire mediators waaronder interleukinen (IL-8) en polymorfe nucleaire cellen (PMN's of granulocyten). Een toegenomen vasculaire permeabiliteit, leidend tot een verhoogde concentratie van albumine en bradykinine in neussceet, valt samen met de eerste symptomatologie van de infectie en geeft uiteindelijk aanleiding tot hyperemie en oedeem van de mucosa en verhoogde slijmproductie. Deze lokale immunrespons draagt waarschijnlijk meer bij aan de pathogenese van het ziektebeeld dan het directe toxische effect van de virale infectie op het luchtwegepitheel. De replicatie van rinovirussen vindt slechts plaats in een beperkt aantal nasale epitheelcellen en infectie leidt niet tot uitgebreide destructie daarvan.

Ontsteking van het neusslijmvlies kan sinusitis veroorzaken. Mogelijk zijn rinitis en sinusitis de uiteinden van een continuüm en moeten we spreken van rinosinusitis. Sinusitis is een ontsteking van de paranasale sinussen. Afhankelijk van de sinussen die in het ontstekingsproces zijn betrokken, wordt gesproken van een uni- of bilaterale sinusitis maxillaris, frontalis, ethmoidalis of sphenoidalis. Wanneer alle sinussen zijn ontstoken, wordt gesproken van pansinusitis.

De acute sinusitis begint met een verstopping van het osteomeatale complex. Dit complex is de ruimte tussen de

middelste en onderste conchae, waar de afvoergangen van de frontale, etmoidale en maxillaire sinussen convergeren. Deze onregelmatige ruimte is op enkele plaatsen erg nauw, waardoor een lichte mucosale zwelling van tegenover elkaar liggende slijmvliezen snel kan leiden tot een obstructie die de afvloed van mucus belemmert. De belangrijkste oorzaken van oedeem van de mucosae zijn virale luchtweginfecties en allergie. Uiteraard kunnen ook anatomische afwijkingen van de benige structuren van de neus een verstopping van het osteomeatale complex veroorzaken. Als de mucosale oppervlakken op deze wijze tegen elkaar worden gedrukt, komt de mucociliaire functie in gevaar en ontstaat stase van mucus proximaal van de obstructie, gevolgd door toenemende kolonisatie met micro-organismen. De vicieuze cirkel is rond als deze kolonisatie bijdraagt tot de lokale ontsteking, de mucosazwelling en de drukveranderingen in de sinussen in relatie tot de neusholte. Verreweg de meeste sinusitiden zijn viraal; bij slechts een klein deel van de acute sinusitiden (0,5–2 %) speelt een bacteriële superinfectie een rol. De belangrijkste bacteriële verwekkers van acute sinusitis zijn *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* en *H. influenzae*. Hoewel schimmelinfecties van de sinussen vooral worden gezien bij patiënten met immunodeficiënties, komen ze af en toe ook voor bij patiënten met een normale afweer.

2.2.3 Kliniek en diagnostiek

Een verkoudheid wordt klinisch gediagnosticeerd. Aanvullende diagnostiek is niet aangewezen. In de differentiaaldiagnose, vooral bij volwassenen met recidiverende rinitisklachten (zie ►casus 2.1) neemt sinusitis een belangrijke plaats in. Symptomen van sinusitis zijn neusverstopping of een loopneus (rinorroe), die dun waterig of dik purulent kan zijn, met hoesten, voornamelijk's nachts (door *postnasal drip*). Begeleidende maar niet obligaat aanwezige klachten zijn pijn of druk in het aangezicht en verminderde of afwezige reuk. Daarnaast kunnen koorts, vermoeidheid en hoofdpijn aanwezig zijn. De duur en de ernst van de symptomen zijn hulpmiddelen bij de differentiatie tussen een banale virale infectie van de bovenste luchtwegen en sinusitis. Langer dan tien dagen persisterende klachten zonder spontane verbetering maken de diagnose

sinusitis waarschijnlijker dan die van een banale verkoudheid. Als de symptomen langer dan vier weken aanhouden, wordt gesproken van een chronische sinusitis. Een virale en een secundair bacterieel geïnfecteerde sinusitis zijn klinisch meestal moeilijk van elkaar te onderscheiden. Een langere duur (>7 dagen) en een bifasisch beloop van de klachten (verslechtering na aanvankelijke verbetering) zijn suggestief voor een bacteriële infectie.

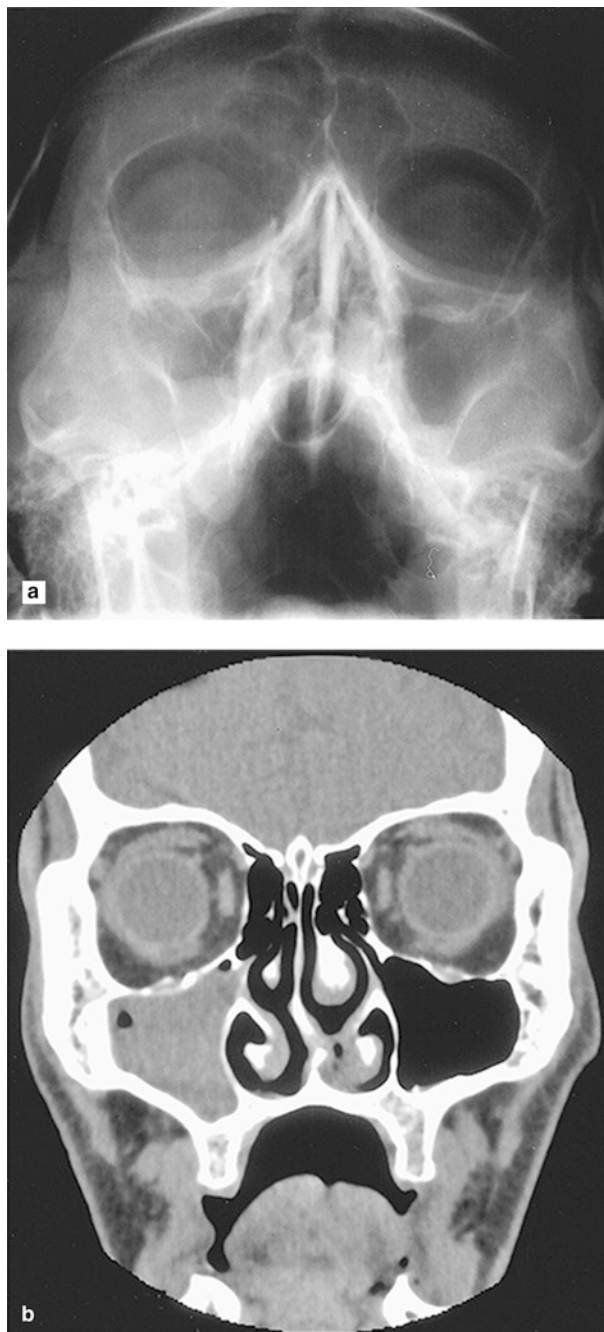
Verminderde transilluminatie van de sinussen is vooral bij oudere kinderen en bij volwassenen een goed diagnostisch criterium. Bij kleine kinderen is dit onderzoek onbetrouwbaar. Beeldvorming door middel van een sinusfoto (of CT-scan) is meestal niet noodzakelijk om de diagnose te stellen. Standaard röntgenfoto's van de sinussen zijn alleen bruikbaar voor de diagnostiek als de sinussen voldoende zijn aangelegd en belucht, en als nauwkeurige criteria voor de diagnose sinusitis worden gevolgd (diffuse sluiering, een mucosale zwelling van ten minste 4 mm en/of een zichtbaar vloeistofniveau) (■ fig. 2.2). Vooral asymmetrieën tussen links en rechts zijn in dit geval van belang. CT-scans zijn betrouwbaarder en worden vooral toegepast bij de chronische of recidiverende sinusitiden.

Een kweek van een sinusaspiraats is zinvol in geval van chronische sinusitis, intracraniale complicaties of het vermoeden van een atypische verwekker. Dit laatste is vooral van belang bij patiënten met afweerstoornissen. Kweken uit de nasofarynx en van neussecretie zijn niet zinvol door contaminatie met commensale flora van mond, neus en keel.

Zowel bij volwassenen als op de kindereleeftijd spelen infecties van de bovenste luchtwegen een rol bij exacerbaties van astma. Naar schatting 50 % van de astma-exacerbaties wordt uitgelokt door een virale infectie; meer dan de helft van de astma-exacerbaties bij kinderen is specifiek met rinovirus geassocieerd.

2.2.4 Behandeling en preventie

Er is geen preventieve of oorzakelijke behandeling van rinitis. De behandeling van sinusitis is voornamelijk symptomatisch. Decongestie van neusslijmvlies met xylometazoline bevordert de afvoer van secretie en pijnstilling met paracetamol verlicht de klachten. Mogelijk hebben ook nasale corticosteroiden enig effect. De rol van antibiotica is onduidelijk. Alleen wanneer de klachten hevig zijn (hoge koorts, veel pijn), langer duren en een bacteriële infectie suggereren (zie eerder), wordt antibiotische behandeling aanbevolen. Als voor antibiotica wordt gekozen, moet een middel worden gebruikt met een goede activiteit tegen de drie belangrijkste verwekkers, zoals amoxicilline met of zonder clavulaanzuur, doxycycline, cotrimoxazol of een macrolide (claritromycine of azitromycine) gedurende zeven dagen; bij azitromycine volstaat een kuur van drie dagen. Bij chronische en recidiverende sinusitis valt een endoscopische neusbijholteoperatie (FESS: *functional endoscopic sinus surgery*) te overwegen.



■ **Figuur 2.2** Röntgenfoto (a) en CT-scan (b) van een patiënt met sinusitis maxillaris van de rechtersinus.

2.3 Faryngitis/tonsillitis

Casus 2.2

Een jongen van 7 jaar komt op de polikliniek met 39 °C koorts en keelpijn. Bij onderzoek heeft hij bilateraal pijnlijke, gezwollen halslymfeklieren, een rode orofarynx en gezwollen tonsillen, bedekt met punten etterig beslag. Hij heeft geen rinitis, huiduitslag, lymfadenopathie elders of hepatosplenomegalie.

2.3.1 Epidemiologie, indeling en pathogenese

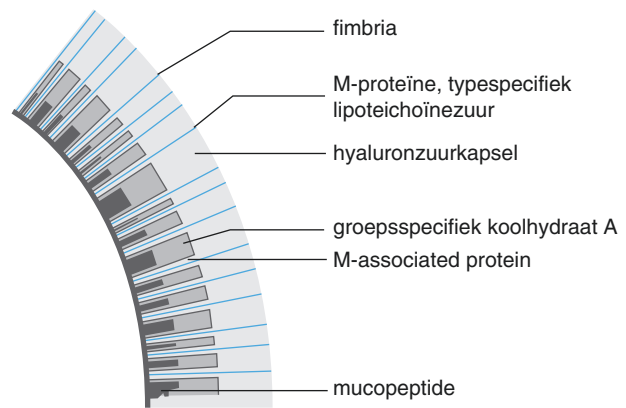
Faryngitis of keelontsteking is een veelvoorkomende infectie, zowel op de kinderleeftijd als bij volwassenen. De belangrijkste verwekker – die echter verantwoordelijk is voor slechts 10–15 % van alle gevallen – is de groep-A-streptokok (*Streptococcus pyogenes*). Andere verwekkers zijn weergegeven in [tab. 2.2](#). Minstens 70 % van de faryngitiden heeft een virale oorsprong. In plaats van faryngitis wordt ook wel gesproken van tonsillitis, adenotonsillitis of angina.

Streptokokken kunnen worden ingedeeld in verschillende groepen op basis van antigene en biochemische variaties van de celwand (zie ook [►H. 3](#)). Streptokokken horen bij de normale microflora van de slijmvliezen van de mens (dragerschap). Vergroenende of viridansstreptokokken komen bij iedereen voor in de normale bovenste respiratoire tractus en het maag-darmkanaal. Bij kweek op bloedagar laten de kolonies een groene verkleuring zien door partiële hemolyse (alfahemolyse). Vergroenende streptokokken zijn over het algemeen niet erg virulent. Een enkele keer vinden ze toegang tot de bloedbaan en kunnen ze systemische infecties zoals endocarditis of sepsis veroorzaken, vooral bij patiënten met een onderliggende aandoening (congenitale hartafwijkingen, kunstkleppen, immunosuppressie en mucositis door chemotherapie). *S. pyogenes* echter geeft op bloedagar het beeld van een heldere (volledige) hemolyse (bètahemolyse). Bètahemolytische streptokokken kunnen op basis van kapselantigenen worden onderverdeeld in groepen, aangeduid met een letter (A, B, C enz.). Dit is de zogeheten Lancefield-classificatie. Op basis van deze classificatie is *S. pyogenes* beter bekend als groep-A-streptokok.

Het cytoplasma van streptokokken wordt omgeven door een cytoplasmatische membraan bestaande uit lipoproteïnen en een groot aantal eiwitten, waaronder de *penicillin binding proteins* (PBP's). Deze laatste zijn de aangrijpingspunten van antibiotica uit de bètalactamgroep (o.a. penicillinen en cefalosporinen). Binding van bètalactamantibiotica aan deze eiwitten verstoort de synthese van peptidoglycaan, de belangrijkste structuur van de celwand, en leidt tot lysis van de bacterie. Om deze cytoplasmatische membraan zit een complexe celwand. De bouw van de celwand van groep-A-streptokokken verklaart voor een belangrijk deel de virulentie van deze bacteriën. De celwand bestaat uit proteïnen, lipoteichoïnezuur, peptidoglycaan en polysachariden, waarvan de laatste component de basis is voor de serotypering van streptokokken.

Uit de celwand ontspringen de fimbriae: fijne uitsteeksels van lipoteichoïnezuur en typespecifieke M-proteïnen. De fimbriae steken door het kapsel van hyaluronzuur, dat een antifagocytosewerking heeft en de celwand omgeeft, en zijn bij elektronenmicroscopie zichtbaar als fijne uitsteeksels aan de oppervlakte van de bacterie ([fig. 2.3](#)). Deze fimbriae spelen een belangrijke rol in de pathogenese van de streptokokken.

Lipoteichoïnezuur zorgt voor adhesie aan fibronectine op het oppervlak van de cel en M-proteïnen bepalen mede de virulentie. Het M-proteïne verhindert onder andere fagocytose van streptokokken door neutrofiële granulocyten. Anderzijds wordt typespecifieke immuniteit tegen groep-A-streptokokken opgebouwd door de vorming van antilichamen tegen



Figuur 2.3 Streptokok. De fimbriae aan de oppervlakte zijn duidelijk zichtbaar.

bepaalde epitopen van het M-proteïne. In het cytoplasma van de streptokok zit zowel DNA als RNA, evenals bacteriofagen, die genetische informatie bevatten ten behoeve van de productie van pyrogene toxinen en het ontwikkelen van antibiotische resistentie. Naast deze cellulaire componenten secreteren streptokokken ook nog hemolysinen (streptolysine O en S), streptokinasen, DNasen, verschillende andere enzymen en erytrogene toxinen (A en C). Deze substanties zijn in belangrijke mate verantwoordelijk voor weefselschade tijdens streptokokkeninfecties. Sommige van deze exotoxinen fungeren als superantigenen. Superantigenen zijn eiwitten die in staat zijn specifiek te binden aan de T-celreceptor enerzijds en de MHC-klasse II-moleculen anderzijds. Op deze manier kunnen ze een koppeling tussen beide moleculen tot stand brengen die leidt tot massale activatie van het afweersysteem (T-lymfocyt), wat een beeld van toxische shock induceert (T-celactivatie, verminderde immunoglobulineproductie, inductie van inflammatoire cytokinen; zie [►H. 14](#)). Streptokokken zijn extracellulaire micro-organismen die worden gedood wanneer ze worden gefagocyteerd. De virulentie hangt dus af van extracellulaire binding aan het celoppervlak (via lipoteichoïnezuur), de secretie van exotoxinen en de belemmering van fagocytose door de actie van de M-proteïnen en hyaluronzuur.

2.3.2 Kliniek en diagnostiek

Symptomen van faryngitis/tonsillitis zijn keelpijn, (ernstige) algemene malaise, hoofdpijn en hoge koorts (zie [►casus 2.2](#)). Afhankelijk van het oorzakelijke agens zijn er een wisselende roodheid en zwelling van de slijmvliezen van de keel, beslag op de tonsillen en geassocieerde symptomen als lymfadenopathie, huiduitslag en hoesten.

De differentiaaldiagnostiek tussen keelontsteking door groep-A-streptokokken en andere verwekkers, zoals virussen of andere bacteriën ([tab. 2.2](#)), is moeilijk maar belangrijk vanwege de mogelijke complicaties en therapeutische overwegingen. Complicaties van infecties met groep-A-streptokokken zijn zeldzaam maar potentieel ernstig. Ze kunnen in de regel worden voorkomen door tijdige en adequate antibiotische behandeling. De andere verwekkers geven nagenoeg geen risico

op complicaties en antibiotische behandeling is meestal niet nodig en soms zelfs gecontra-indiceerd omdat dit gepaard kan gaan met huiduitslag (bijv. bij EBV-infectie).

De gouden standaard voor het bewijzen van een keelontsteking door groep-A-streptokokken is een positieve keelkweek. Een alternatief voor de keelkweek is de directe antigeendetectietest waarmee snel antigenen tegen groep-A-streptokokken in keelslijm kunnen worden aangetoond. De specificiteit van deze test is weliswaar goed, maar de sensitiviteit van de momenteel beschikbare tests is laag, meestal slechts rond 50–60 %. Antigeendetectietests hebben daarom een onduidelijke plaats in de diagnostiek van streptokokkeninfecties en worden in Nederland ook nauwelijks gebruikt. De meest praktische en in de dagelijkse praktijk ook meest gebruikte methode om te differentiëren tussen groep-A-streptokokken en andere infecties is het klinisch beeld.

Als de symptomen ernstig van aard zijn maar zich beperken tot de keel en de cervicale lymfeklieren, is de kans op een streptokokkeninfectie het grootst (meer dan 25 %). Deze patiënten kunnen eventueel zonder aanvullende diagnostiek antibiotisch behandeld worden. Wanneer symptomen milder zijn en/of naast deze symptomen bij klinisch onderzoek nog andere tekenen aan het licht komen, is de kans groot op een alternatieve infectie waarvoor geen antibiotische therapie vereist is. Diffuse lymfadenopathieën en hepatosplenomegalie passen bijvoorbeeld beter bij mononucleosis infectiosa door EBV of cytomegalovirus (►H. 13 en 17). Faryngitis in associatie met rinitis en conjunctivitis is kenmerkend voor virale aandoeningen zoals coxsackie- of adenovirusinfecties. Faryngitis, hoesten en multiforme huidafwijkingen passen bij een infectie met *M. pneumoniae*. In ►casus 2.2 waren de symptomen beperkt tot de keel en cervicale lymfeklieren, wat de diagnose van een streptokokkeninfectie waarschijnlijk maakt; antibiotische behandeling zou hier dus al gestart kunnen worden in afwachting van eventuele verdere diagnostiek.

2.3.3 Complicaties

De complicaties van groep-A-streptokokkeninfecties kunnen zowel purulent als niet-purulent zijn. Tot de eerste groep behoren retrofaryngeale en peritonsillaire abscessen, otitis media, sinusitis en mastoïditis. Deze ontstaan door lokale uitbreiding van de infectie. Tot de tweede groep behoren acuut gewrichtsreuma, poststreptokokkenglomerulonefritis en toxine-gemedieerde ziektebeelden. Het epidemiologisch voorkomen van niet-purulente complicaties van streptokokkeninfecties (vooral acuut gewrichtsreuma) is waarschijnlijk afhankelijk van een groot aantal factoren. Voorbeelden van dergelijke factoren zijn het gebruik van antibiotica, verandering van de sociaal-economische status in de geïndustrialiseerde landen, of een verandering van het M-proteïne, zodat de streptokokkenstam meer of minder reumatogeen wordt. De diagnose van acuut gewrichtsreuma wordt klinisch gesteld aan de hand van de zogeheten Jones-criteria (►tab. 2.3), in combinatie met een streptokokkeninfectie enkele weken eerder, die is aangetoond via serologisch onderzoek naar antistoffen tegen streptolysine

■ **Tabel 2.3** Jones-criteria voor de diagnose van acuut gewrichtsreuma.

hoofdcriteria	nevencriteria
carditis (ontsteking van een onderdeel van het hart)	koorts
verspringende polyartritis	artralgieën
erythema marginatum	verhoogde ontstekingsparameters (BSE, CRP)
chorea	verlengd P-R-interval op het ecg
subcutane noduli	

(AST) of DNase (anti-DNase). Bij acuut gewrichtsreuma kunnen blijvende gewrichtsbeschadiging en beschadiging van de hartkleppen optreden, zeker bij familiaal voorbestemde individuen en na herhaalde episoden. Acute glomerulonefritis wordt gekenmerkt door hematurie, proteïnurie en hypertensie. Beschadiging van de glomeruli ontstaat door neerslag van immuuncomplexen bestaande uit componenten van de streptokok en antistoffen daartegen, wat lokaal in de nieren leidt tot complementactivatie. In tegenstelling tot acuut gewrichtsreuma zijn in geval van glomerulonefritis blijvende beschadiging van de weefsels en herhaalde aanvallen zeldzaam.

De aanwezigheid van twee hoofdcriteria of één hoofd- en twee nevencriteria, samen met laboratoriumbewijs (positieve kweek, sneltest of bijv. positieve AST in serum) voor een recente groep-A-streptokokkeninfectie, maakt de diagnose acuut gewrichtsreuma zeer waarschijnlijk.

Toxine-gemedieerde ziektebeelden zijn scarlatina (roodvonk), het *streptococcal toxic shock syndrome* (STSS) en de necrotiserende fasciitis door groep-A-streptokokken (►H. 6). Scarlatina is een huiduitslag die wordt veroorzaakt door een erytrogene toxine. Het is een fijnvlekkige rash die bij druk verdwijnt en die aanvoelt als zand op de huid. De rash begint in het gelaat en breidt zich binnen twee dagen uit over het hele lichaam. De zone rond de mond wordt gespaard, zodat het lijkt of de patiënt een circumorale bleekheid heeft, het zogenoemde narcosekapje. De rash is duidelijker en confluerend in de plooien van ellebogen en liezen (pastialijnen). Na enkele dagen verbleekt de uitslag en na ongeveer een week begint de huid te vervellen. Karakteristiek zijn vervellingen van vingertoppen en tenen.

2.3.4 Behandeling

Bij de meeste patiënten met een streptokokkenfaryngitis die niet met antibiotica worden behandeld, nemen de klachten na een dag of vier af en bijna alle patiënten zijn symptoomvrij na zeven dagen. Behandeling van streptokokkenfaryngitis met antibiotica (penicilline of macrolide) heeft vooral ten doel complicaties te voorkomen (primaire preventie). Zowel acuut gewrichtsreuma als purulente complicaties kunnen door tijdige en adequate therapie worden voorkomen. Dit

geldt niet voor de acute glomerulonefritis. Bij personen die al een episode van acuut gewrichtsreuma hebben doorgemaakt en daardoor extreem vatbaar zijn voor reuma-exacerbaties bij volgende streptokokkeninfecties, kan antibiotische profylaxe worden overwogen. Deze continue profylaxe is aangewezen bij alle patiënten met een goed gedocumenteerde eerste episode van acuut gewrichtsreuma en patiënten met een aangetoonde reumatische hartaandoening. De duur van de profylaxe is wisselend en gedeeltelijk empirisch bepaald. In afwezigheid van carditis is profylaxe nodig tot de patiënt de leeftijd van 21 jaar heeft bereikt en er minstens vijf jaar zijn verlopen sinds de laatste exacerbatie.

Over de doelmatigheid van primaire preventie bestaat veel onenigheid, omdat de incidentie van acuut gewrichtsreuma laag is. De huidige Nederlandse huisartsenstandaard adviseert slechts antibiotica te geven wanneer de patiënt ernstig ziek is of in het geval van een cluster van roodvonkgevallen in een (semi) gesloten gemeenschap.

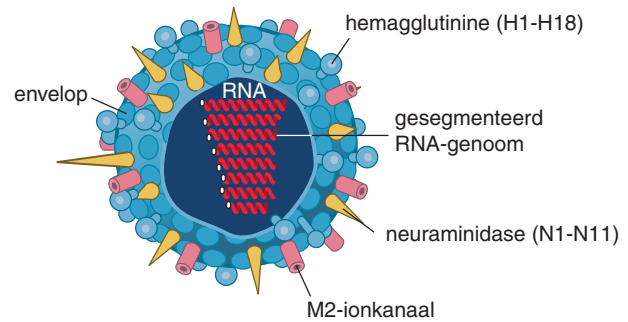
2.4 Influenza

Casus 2.3

Een 30-jarige vrouw krijgt plotseling koorts tot 40 °C, spierpijn en hoofdpijn. Ze voelt zich erg vermoeid en moet het bed houden. Ze is niet in staat zelfs maar lichte dagelijkse karweitjes op te knappen. Naast deze koorts en algemeen onwelzijn heeft ze een verstopte neus, keelpijn en hoest. De koorts duurt drie tot vier dagen, waarna de temperatuur geleidelijk normaliseert en patiënte in de loop van een week opknapt.

2.4.1 Influenzavirussen

Influenzavirussen behoren tot de familie van de Orthomyxoviridae en worden op basis van antigene, genetische en structurele verschillen onderverdeeld in drie typen: influenza A, influenza B en influenza C. Influenza A en B zijn voor de mens het belangrijkste. Influenzavirussen bevatten een gesegmenteerd genoom bestaande uit zeven (influenza C) of acht (influenza A en B) enkelstrengs RNA-segmenten die coderen voor negen tot elf virale eiwitten (■ fig. 2.4). Het gesegmenteerde karakter van het virale genoom vergemakkelijkt uitwisseling van genetisch materiaal tussen verschillende influenzavirussen als deze gelijktijdig een cel infecteren (*genetic reassortment*; ■ fig. 2.5). Kenmerkend voor influenzavirussen zijn twee glycoproteïnen die uit de virale envelop steken: hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA) (■ fig. 2.4). Het HA bindt aan cellulaire receptoren van het respiratoire epitheel, waardoor het virus de cel kan binnendringen om zich te vermenigvuldigen. NA klieft dezelfde cellulaire receptoren, waardoor nieuwgevormde viruspartikels die aan het celoppervlak verschijnen, niet aan de cellulaire receptoren gehecht blijven



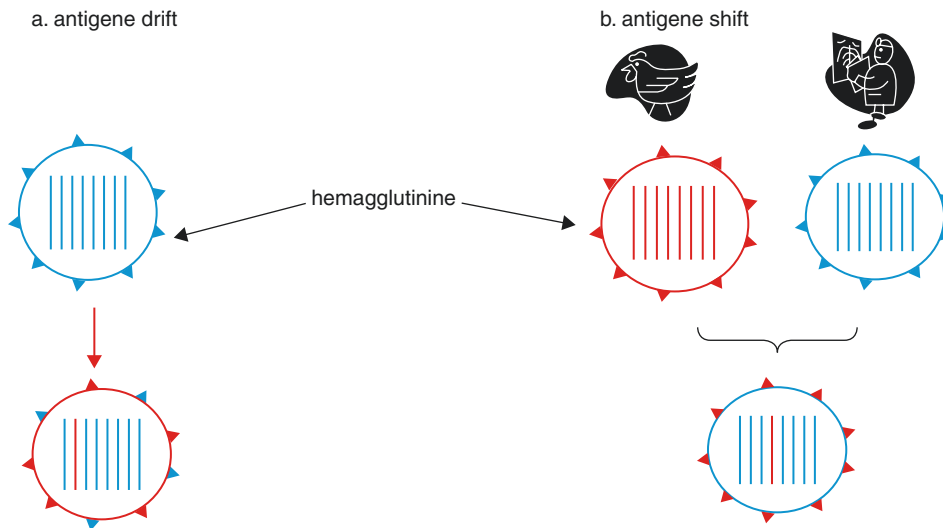
■ **Figuur 2.4** Influenza-A-virus. Uit de virusenvelop steken het hemagglutinine en het neuraminidase. Het virale genoom bestaat uit acht RNA-segmenten.

maar zich kunnen verspreiden om andere cellen te infecteren. Een functionele balans tussen deze tegengestelde functies van de twee oppervlakteglycoproteïnen is van essentieel belang voor een efficiënte virusvermenigvuldiging. Het HA en in mindere mate het NA zijn tevens de voornaamste determinanten waartegen neutraliserende antilichamen worden opgewekt. Op basis van grote antigenische verschillen in het HA en het NA kunnen influenza type-A-virussen verder worden onderverdeeld in verschillende subtypen. Er zijn momenteel achttien verschillende HA's (H1–H18) en elf verschillende NA's (N1–N11) beschreven. Het influenza-A-subtype wordt bepaald door de combinatie van deze verschillende HA's en NA's (bijv. H3N2, H1N1).

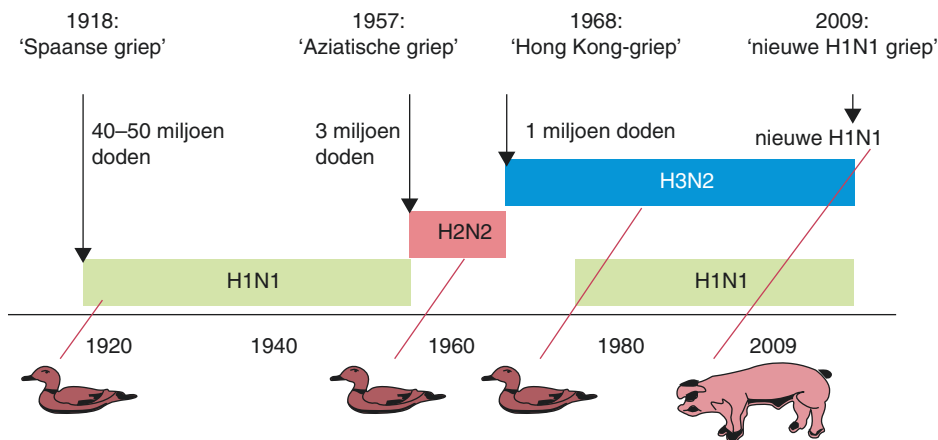
Terwijl de mens de enige bekende gastheer is voor influenza-B-virussen, vormen wilde watervogels het natuurlijke reservoir voor influenza-A-virussen. In dit natuurlijke reservoir circuleren alle mogelijke subtypen van het virus, die hier gewoonlijk geen ziekte veroorzaken. Andere soortspecifieke influenza-A-virussen, bijvoorbeeld voor varkens, paarden en mensen, zijn oorspronkelijk afkomstig uit dit natuurlijke reservoir.

2.4.2 Epidemiologie

De epidemiologische kenmerken van influenza worden in belangrijke mate bepaald door de hoge mate van antigenische variatie van influenzavirussen. Door frequent optredende kleine veranderingen in de antigenische structuur van het HA en het NA kunnen virusvarianten ontstaan die ontsnappen aan de tegen een eerdere variant opgewekte immuunrespons (■ fig. 2.5). Dit proces wordt *antigenic drift* genoemd en verklaart mede waarom er elk jaar in de wintermaanden weer een epidemische verheffing van influenzavirusinfecties plaatsvindt. De vatbare populatie blijft toereikend door toedoen van de antigenische drift van het virus en het feit dat gedurende een seizoen niet alle vatbare individuen worden besmet. Antigenic drift is ook de reden waarom het seizoensgriepvaccin regelmatig moet worden aangepast.



■ **Figuur 2.5** Antigene variatie. **a** Antigene drift: geleidelijke veranderingen van het hemagglutinine (en/of neuraminidase) door mutatie. **b** Antigene shift: plotselinge grote veranderingen van het hemagglutinine (en/of neuraminidase) door uitwisseling van genen tussen humane en dierlijke virussen.

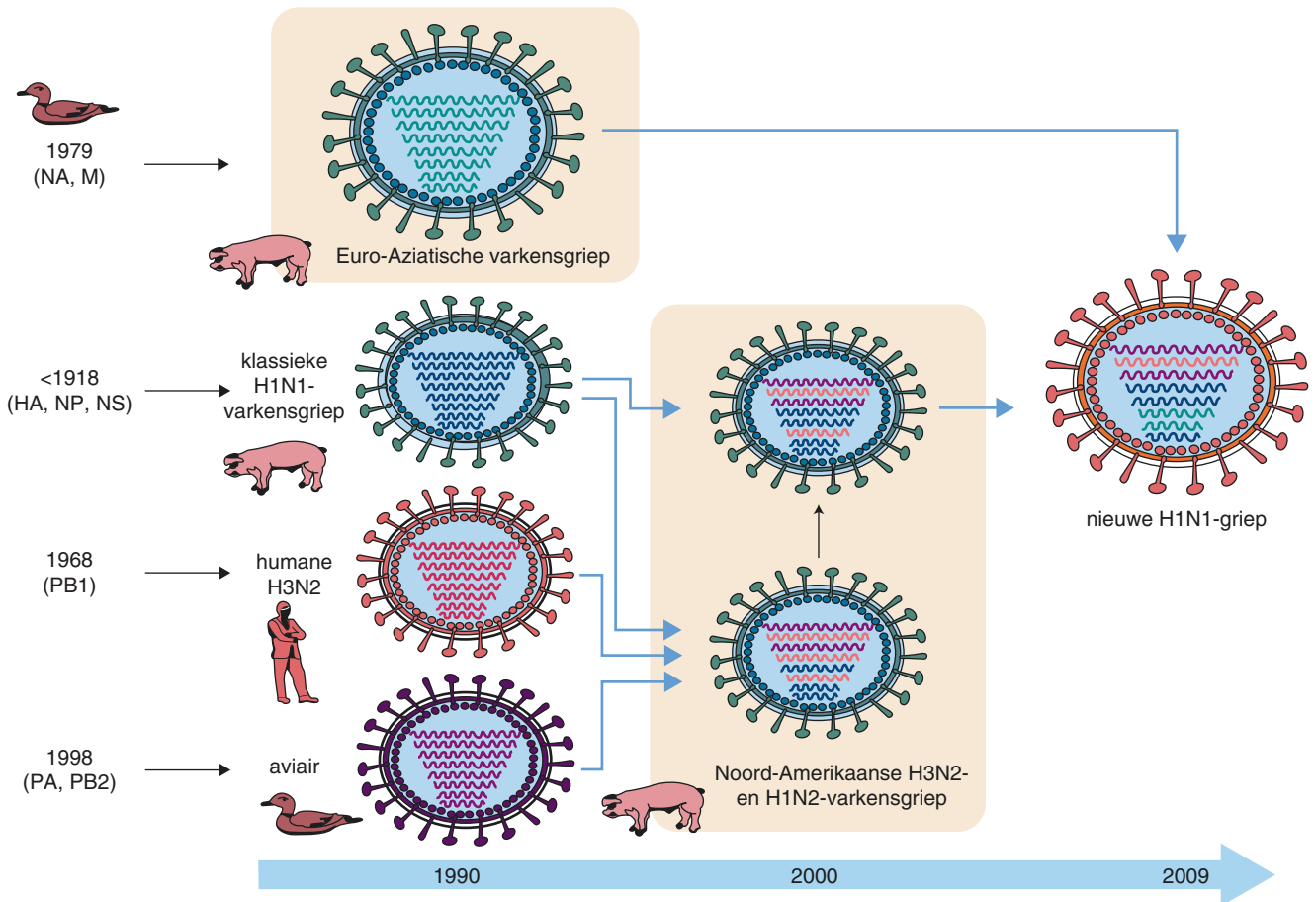


■ **Figuur 2.6** Influenzapandemieën.

Een ingrijpendere verandering van de antigenische structuur wordt *antigene shift* genoemd en komt alleen voor bij influenza-A-virussen. Hierbij ontstaat, door uitwisseling van genen (*genetic reassortment*, zie ■ fig. 2.5 en 2.6) tussen influenzavirussen van humane en dierlijke (bijv. aviaire) oorsprong, een virusvariant met voor de mens nieuwe (dierlijke) HA- en/of NA-eiwitten (■ fig. 2.5). Deze uitwisseling van genen kan plaatsvinden als een mens of dier gelijktijdig geïnfecteerd wordt door humane en dierlijke virussen. Varkens zijn vatbaar voor zowel humane als aviaire virussen, waardoor deze dieren worden gezien als een belangrijk 'mengvat' van influenzavirussen. Aangezien nagenoeg niemand immuniteit tegen het nieuw ontstane virus bezit, kan het zich snel over de hele wereld verspreiden en een zogenoemde pandemie veroorzaken. Behalve door antigenische shift kan een pandemie ook veroorzaakt worden door een volledig dierlijk influenza-A-virus, dat zich zodanig heeft aangepast dat efficiënte overdracht van mens op mens mogelijk is.

In de loop van de twintigste eeuw heeft zich drie keer een influenzapandemie voorgedaan (■ fig. 2.6). De beruchte

'Spaanse griep' van 1918 werd veroorzaakt door een influenza-A(H1N1)-virus dat waarschijnlijk volledig van aviaire oorsprong was. Deze pandemie werd gekenmerkt door een uitzonderlijk hoge mortaliteit, die deels kan worden verklaard door een hoge virulentie van het virus en deels door bacteriële superinfecties in afwezigheid van antibiotica in die tijd. Door uitwisseling van drie genen, waaronder het HA en het NA, met een aviaire virus ontstond in 1957 uit het circulerende H1N1-virus het pandemische influenza A(H2N2)-virus (de 'Aziatische griep') en verdween het H1N1-virus uit de menselijke populatie. In 1968 verscheen wederom een pandemisch virus door uitwisseling van twee genen, waaronder HA, met een aviaire virus (de 'Hongkong-griep'). Net als in 1957 verdween het oorspronkelijke H2N2-virus en bleef het resulterende influenza-A(H3N2)-virus na de pandemie circuleren als de gewone seizoensgriep. In 1977 dook het H1N1-virus van vóór 1957 weer op, waarschijnlijk als gevolg van een laboratoriumbesmetting. Sindsdien circuleerden H3N2- en H1N1-influenza-A-virussen gelijktijdig en veroorzaakten deze virussen



Figuur 2.7 De oorsprong van het pandemische nieuwe H1N1-virus: recente uitwisseling van genen tussen twee varkensgriepvirussen, waarvan er één het resultaat was van eerdere genenuitwisseling tussen aviaire, menselijke en varkensgriepvirussen. Uiteindelijk vinden alle gensegmenten hun oorsprong in aviaire virussen.

tot 2009 de jaarlijkse influenza-A-epidemieën. In 2009 verscheen een nieuw pandemisch virus, het 'nieuwe H1N1-virus' (de 'Mexicaanse griep'). Dit virus is ontstaan door een recente uitwisseling van genen tussen twee verschillende varkensgriepvirussen die elk eerder ofwel rechtstreeks afkomstig waren van een aviaire (vogel)virus, ofwel het resultaat van uitwisseling van genen tussen menselijke, aviaire en varkensgriepvirussen (fig. 2.7). Het nieuwe H1N1-virus heeft zich in 2009 razendsnel over de hele wereld verspreid en aanleiding gegeven tot een relatief milde pandemie. Het griepseizoen 2014/2015, waarbij bijna 2 miljoen mensen griepachtige klachten hadden en waarin voornamelijk H3N2-influenza A en influenza B werden aangetroffen, was met 21 weken de langstduurende epidemie in Nederland.

■ Aviaire influenza

Gedurende het afgelopen decennium hebben zich steeds vaker incidentele humane infecties met zuiver aviaire influenzavirussen voorgedaan. Dergelijke infecties verdienen speciale aandacht vanwege het risico op het ontstaan van nieuwe pandemische virussen. De meeste humane infecties met vogelgriepvirussen worden veroorzaakt door zogenoemde hoogpathogene aviaire influenza-A-virussen van het H5- of

H7-subtype, die dodelijke uitbraken onder pluimvee veroorzaken. Humane infecties met hoogpathogene H7-virussen (H7N7, H7N3) hebben gewoonlijk een mild beloop en worden voornamelijk gekenmerkt door conjunctivitis. Tijdens een grote H7N7-uitbraak onder kippen in Nederland werden in 2003 tientallen humane infecties vastgesteld, waarvan één met fatale afloop. Het fatale geval werd gekenmerkt door een snel progressieve pneumonie. In tegenstelling tot H7-infecties lijkt een dergelijke ernstige pneumonie eerder regel dan uitzondering te zijn bij humane infecties met hoogpathogene aviaire H5N1-virussen. Aviaire H5N1-virussen hebben zich sinds 2003 verspreid over grote delen van de wereld, vooral in China, Zuidoost-Azië en Egypte. Sporadische humane H5N1-infecties met hoge mortaliteit (omstreeks 60 %) vinden bij voortdurende uitbraken onder gevogelte in deze gebieden. Tot 2015 zijn wereldwijd meer dan 844 humane H5N1-infecties gerapporteerd. Gezien de voortdurende wijde verspreiding van H5N1-virus onder gevogelte en de hoge virulentie van dit virus, bestaan er blijvende zorgen dat dit virus zich zodanig zal weten aan te passen aan de mens dat efficiënte overdracht tussen mensen mogelijk wordt, met een potentieel ernstige pandemie als gevolg. Naast het hoogpathogene H5N1-virus vormt ook het aviaire H7N9-virus momenteel een bedreiging voor

de mens. Dit vogelgriepvirus heeft sinds 2013 een aantal uitbraken van humane infecties veroorzaakt in China als gevolg van expositie aan besmet pluimvee. Het H7N9-virus is weliswaar minder virulent dan het H5N1-virus, maar infectie kan vooral bij mensen met een chronische onderliggende ziekte een ernstig beloop hebben. Bestrijding van het H7N9-virus wordt bemoeilijkt doordat het virus laagpathogeen is voor gevogelte, waardoor infecties bij pluimvee niet gemakkelijk worden opgemerkt.

2.4.3 Pathogenese

Het influenzavirus wordt zeer effectief overgedragen via druppelinfectie. Na binding aan sialzuurreceptoren op respiratoire epitheelcellen dringt het virus de cel binnen door endocytose. De hierop volgende vermenigvuldiging van het virus in de cel leidt tot celdood op basis van verschillende mechanismen, waaronder stopzetting van cellulaire eiwitsynthese en geprogrammeerde celdood (apoptose). Het gevolg is een diffuse ontsteking en oedeem van het slijmvlies in vooral de larynx, trachea en bronchi. Vermenigvuldiging van het virus is meestal beperkt tot de luchtwegen, zonder systemische verspreiding. De algemene symptomen van influenza worden veroorzaakt door het vrijkomen van cytokinen zoals interferonen, tumornecrosefactor en interleukinen uit geïnfecteerde cellen en lymfocyten als onderdeel van de initiële ('innate') immunreactie. Aantoonbare virusvermenigvuldiging en -uitscheiding beginnen gewoonlijk een dag voor het ontstaan van ziekteverschijnselen, bereikt één tot twee dagen later een hoogtepunt en vermindert daarna geleidelijk. Er bestaat een relatie tussen de hoeveelheid aantoonbaar virus in de luchtwegen en de ernst van de symptomen. Na vijf tot zeven dagen is bij patiënten met ongecompliceerde griep meestal geen virus meer aantoonbaar. Langduriger uitscheiding van grotere hoeveelheden virus wordt gezien bij mensen met een gestoorde afweer en bij jonge kinderen. De reden voor langduriger virusuitscheiding bij kinderen is het feit dat deze veelal een eerste ('primaire') infectie doormaken en dus nog geen specifieke immuniteit tegen influenzavirussen hebben ontwikkeld. Om deze reden spelen kinderen een belangrijke rol in de verspreiding van influenzavirussen.

De hoge virulentie van influenza-H5N1-virussen voor de mens kan deels worden verklaard door een predilectie voor longinfecties. Aviaire virussen binden bij voorkeur aan andere sialzuurreceptoren (sialzuur- α 2,3-galactose) dan humane influenzavirussen (sialzuur- α 2,6-galactose). De aanwezigheid van deze 'aviaire' α 2,3-sialzuurreceptoren in de longen, maar niet in de bovenste luchtwegen, verklaart enerzijds de hoge frequentie van virale pneumonie onder humane H5N1-infecties en anderzijds voor een deel de afwezige overdracht van mens op mens. Preferentiële binding aan 'humane' α 2,6-sialzuurreceptoren, overvloedig aanwezig in de bovenste luchtwegen van de mens, in plaats van aan 'aviaire' α 2,3-sialzuurreceptoren, vormt een essentiële stap in de evolutie van een aviair virus naar efficiënte overdracht tussen mensen. Naast een hoog risico op virale pneumonie kan de ernst van humane H5N1-infecties verklaard worden door mogelijke systemische verspreiding van

het virus en een excessieve cytokinerespons op grote hoeveelheden geproduceerd virus. In hoeverre dergelijke mechanismen ook een rol spelen bij ernstige ziekte door andere (humane en pandemische) influenzavirussen verdient nader onderzoek.

2.4.4 Kliniek en diagnostiek

Patiënten met influenza zijn over het algemeen ernstig ziek (zie ►casus 2.3). Lokale symptomen van de luchtwegen zoals rinitis, hoesten en keelpijn gaan gepaard met algemene symptomen als koorts, lethargie, hoofdpijn en spierpijn. Het zijn vooral de algemene symptomen die influenza onderscheiden van andere virale bovenste luchtweginfecties. Kenmerkend is een acuut begin van de ziekte, hoewel een meer geleidelijk begin ook mogelijk is. De patiënt is meestal niet in staat zijn gewone dagelijkse activiteiten uit te voeren, zodat de jaarlijkse griep epidemie leidt tot aanzienlijk school- en werkverzuim. De algemene symptomen duren in ongecompliceerde gevallen meestal drie dagen, lokale symptomen als hoest en keelpijn kunnen langer aanhouden (1–2 weken).

De belangrijkste complicaties van influenza zijn een primaire virale pneumonie, een bacteriële superinfectie of een combinatie van beide. Daarnaast vormt ontregeling van onderliggende chronische cardiopulmonale ziekten een belangrijke reden van influenzagerelateerde ziekenhuisopnames. De meest voorkomende verwekkers van bacteriële superinfecties zijn *S. pneumoniae*, *H. influenzae* en *S. aureus*. Een ernstiger ziektebeloop en complicaties van influenza doen zich het meest voor bij jonge kinderen (<2 jaar), 60-plussers en patiënten met chronische hart- en longziekten, diabetes mellitus, chronische nieraandoeningen, of een gestoorde afweer door ziekte of geneesmiddelen. Tijdens de pandemie door het nieuwe H1N1-virus werd duidelijk dat ook mensen met ernstige obesitas en zwangere vrouwen, vooral in het derde trimester van de zwangerschap, een verhoogd risico hebben op een ernstig ziektebeloop.

Op klinische gronden is influenza moeilijk te onderscheiden van andere virale infecties. Een etiologische diagnose is vooral van belang bij risicogroepen en in ziekenhuizen en andere gezondheidsinstellingen vanwege de beschikbaarheid van gerichte antivirale behandeling (zie ►par. 2.4.5) en preventie van nosocomiale verspreiding. Een laboratoriumdiagnose kan zeer snel gesteld worden door het aantonen van viraal antigeen in respiratoire monsters (bijv. neusspoelsel, neuswat, nasofarynxwat), maar deze sneltests hebben een beperkte gevoeligheid. De betrouwbaarste diagnostische test is de detectie van virale nucleïnezuuren met behulp van moleculaire technieken.

2.4.5 Behandeling en preventie

Bij vooraf gezonde mensen is influenza gewoonlijk een zelflimiterende ziekte en volstaat in principe een behandeling van bedrust en antipyretica. Een waarschuwing geldt voor het gebruik van salicylaten tijdens griep vanwege een epidemiologisch verband met het optreden van het syndroom van Reye, een

ernstige en mogelijk dodelijke complicatie die het meest optreedt bij kinderen en adolescenten tijdens epidemieën van influenza B, en gebruik van aspirine of aspirine bevattende geneesmiddelen.

Er bestaan momenteel twee klassen van antivirale middelen voor influenza: remmers van het virale M2-ionkanaal (amantadine, rimantadine) en neuraminidaseremmers (oseltamivir, zanamivir). Amantadine en rimantadine zijn alleen actief tegen influenza-A-virussen en hebben nauwelijks meer een indicatiegebied door het bestaan van natuurlijke resistentie bij de meeste tegenwoordig circulerende influenza-A-virussen (H3N2, nieuwe H1N1). Bovendien treedt bij vooraf gevoelige virussen zeer snel resistentie op tijdens de behandeling.

De neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir zijn actief tegen influenza A en B. Zanamivir wordt vanwege een lage biologische beschikbaarheid na orale inname toegediend door middel van inhalatie. Oseltamivir wordt via de orale route toegediend en is om deze reden tot dusver het meest gebruikte middel. De beschikbaarheid van intraveneus toegediende middelen is wenselijk, vooral voor ernstig zieke patiënten die bijvoorbeeld vanwege de noodzaak tot beademing moeilijk met orale middelen kunnen worden behandeld. Hoewel intraveneuze middelen momenteel nog niet beschikbaar zijn in Nederland, liggen er wel een aantal nieuwe middelen in het verschiet: peramivir is een intraveneuze neuraminidaseremmer die in een aantal landen wel al beschikbaar is, terwijl het gebruik van intraveneuze toediening van zanamivir momenteel wordt onderzocht in klinische studies.

Klinische geneesmiddelenstudies met neuraminidaseremmers zijn voornamelijk verricht bij vooraf gezonde mensen met ongecompliceerde griep. Deze studies lieten een bescheiden maar significante afname van de ziekteduur zien met één tot twee dagen bij behandelde patiënten, mits de behandeling gestart werd binnen 48 uur na het ontstaan van symptomen. De effectiviteit van neuraminidaseremmers bij patiënten met een ernstig beloop van griep en bij risicogroepen met een verhoogd risico op griepcomplicaties is minder goed onderzocht, maar beschikbare gegevens suggereren gunstige effecten op morbiditeit en mortaliteit. Gezien de ernst van de ziekte is antivirale behandeling bij deze groepen geïndiceerd, hoewel nader onderzoek naar de effectiviteit noodzakelijk blijft.

Ook tijdens behandeling met neuraminidaseremmers bestaat een risico op resistentieontwikkeling, vooral in situaties waarin hoge virusreproductie plaatsvindt, zoals bij jonge kinderen met een primaire influenzavirusinfectie en patiënten met een gestoorde afweer. Virusstammen die resistent zijn tegen oseltamivir, blijven gewoonlijk gevoelig voor zanamivir. Neuraminidaseremmers zijn eveneens effectief als (postexpositie)prophylaxe.

Jaarlijkse vaccinatie is zeer effectief ter preventie van influenzavirusinfecties. Het griepvaccin wordt zo nodig ieder jaar aangepast aan de waargenomen antigene veranderingen van het virus in het jaar ervoor. Om dit te kunnen verwezenlijken heeft de World Health Organisation een internationaal netwerk opgezet van referentielaboratoria die wereldwijd de antigene veranderingen van virusstammen analyseren. Het griepvaccinatiebeleid wisselt per land. In de Verenigde Staten wordt geadviseerd om niet alleen risicogroepen, maar iedereen boven de leeftijd van 6 maanden te vaccineren ('universele

vaccinatie'), enerzijds om (zeldzame) influenzagerelateerde sterfte onder gezonde kinderen en volwassenen te voorkomen, anderzijds om de verspreiding van influenza door kinderen te beperken. Om laatstgenoemde reden streeft men in het Verenigd Koninkrijk naar universele vaccinatie bij kinderen. Het vaccinatiebeleid in Nederland is alleen gericht op het voorkómen van infectie bij mensen met een verhoogd risico op een ernstig ziektebeloop, complicaties en sterfte door griep. Vaccinatie wordt daarom geadviseerd aan deze risicopatiënten, aan gezinsleden van personen met een hoog risico op complicaties en, ter voorkoming van nosocomiale besmetting van kwetsbare patiënten, aan personeel in de gezondheidszorg. Indicaties voor jaarlijkse influenzavaccinatie volgens de aanbevelingen van het Staatstoezicht op de Volksgezondheid in Nederland zijn:

- patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen;
- patiënten met een chronische stoornis van de hartfunctie;
- patiënten met diabetes mellitus;
- patiënten met chronische nierinsufficiëntie;
- patiënten die recent een beenmergtransplantatie hebben ondergaan;
- patiënten die geïnfecteerd zijn met hiv;
- kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken;
- personen met een verstandelijke handicap die verblijven in intramurale voorzieningen;
- personen met een verminderde weerstand tegen infecties (bijv. door levercirrose, asplenie, auto-immuunziekten, chemotherapie, immunosuppressieve medicatie);
- verpleeghuisbewoners die niet onder een van voorgaande categorieën vallen;
- personen van 60 jaar en ouder;
- personeel in verpleeghuizen, verzorgingshuizen en ziekenhuizen;
- gezondheidszorgpersoneel met direct patiëntencontact;
- gezinsleden van personen met een zeer hoog risico op ernstige ziekte en sterfte bij griep.

2.5 Otitis media

Casus 2.4

Een jongen van 14 maanden is hangerig en huult veel. Hij heeft lichte temperatuurverhoging en grijpt voortdurend naar zijn linkeroor. Hij heeft ook lichte diarree. 's Nachts nemen de symptomen toe. Twee dagen later ontstaat een loopoor en nemen de symptomen af. De koorts verdwijnt en het gedrag normaliseert.

2.5.1 Epidemiologie en pathogenese

Ongeveer 75 % van alle kinderen maakt minstens één episode van acute otitis media door vóór de leeftijd van 3 jaar. Daarmee is otitis media een van de meest voorkomende infectieziekten op de kinderleeftijd. Otitis media is een ontsteking van

het middenoor. De meest frequente verwekkers zijn *S. pneumoniae*, *H. influenzae* en in mindere mate *M. catarrhalis*. Ook virussen spelen een belangrijke rol (zie [tab. 2.2](#)). In een derde van de gevallen kan tijdens een acute otitis episode geen bacterie uit het middenoor worden gekweekt. Bij een deel van deze patiënten kan een respiratoir virus worden aangetoond. Virale infecties kunnen aanleiding geven tot bacteriële superinfectie. Bij een aantal kinderen met een positieve bacteriële kweek in het middenoor kan tegelijkertijd een virus geïsoleerd worden, hetzij in het middenoor, hetzij in de nasofarynx.

Kolonisatie van het middenoor op zich is echter niet voldoende om otitis media te veroorzaken. Een eerste vereiste voor het ontstaan van een otitis media acuta is een disfunctie van de buis van Eustachius die in verbinding staat met de nasofarynx. De buis van Eustachius maakt een continue equilibratie mogelijk van de druk in het middenoor met de druk in de nasofarynx en de atmosfeer. Daarnaast wordt drainage van secreet uit het middenoor mogelijk, terwijl reflux van secreet uit de nasofarynx wordt belemmerd. Dit ingewikkelde mechanisme kan worden verstoord door een abnormale aangeboren anatomie zoals bij het Down-syndroom of een palatoschisis, maar ook door een functionele disfunctie als gevolg van mucosazwelling bij een virale infectie van de bovenste luchtwegen of allergie. Daardoor worden beluchting van het middenoor en drainage van secreet beperkt. Deze secreetophopingen worden vanuit de nasofarynx gekoloniseerd met bacteriën, waardoor dezelfde pathogene vicieuze cirkel ontstaat als bij sinusitis. Het vocht in het middenoor kan na een acute infectie nog maanden aanwezig blijven.

2.5.2 Kliniek en diagnostiek

De kliniek van acute otitis wordt gekenmerkt door lokale symptomen als oorpijn en loopoor, gepaard gaand met algemene tekenen als koorts, malaise, prikkelbaarheid en slaperigheid. Bij klinisch onderzoek is druk op de gehoorgang pijnlijk en bij otoscopie wordt een bomberend of juist ingetrokken, rood trommelvlies gezien, met verdwijning van de lichtreflex en soms een zichtbaar vloeistofniveau in het middenoor.

De voornaamste complicaties van acute otitis media zijn mastoïditis, meningitis, laterale sinustrombose en beschadiging van de nervus facialis. Deze complicaties komen tegenwoordig echter nog maar zelden voor. De oorzaak van deze terugval in de incidentie van complicaties (van 20 % vroeger tot minder dan 1 % nu) is onduidelijk. De epidemiologische afname is ook in Nederland opgetreden, ondanks een terughoudend beleid ten aanzien van het gebruik van antibiotica bij otitis media. Het staat niet vast of (recidiverende) otitis invloed heeft op de gehoorfunctie en de ontwikkeling van de spraak. De spraak- en taalontwikkeling kan bij het bestaan van otitis media met effusie op vierjarige leeftijd wat achterblijven, maar deze achterstand loopt het kind in de loop van de basisschoolperiode in.

2.5.3 Behandeling

Over de behandeling van otitis media bestaan veel controversen. In Nederland worden alleen jonge zuigelingen, ernstig zieke

kinderen en kinderen die na enkele dagen geen spontaan herstel vertonen, met antibiotica behandeld. Een recente meta-analyse toonde aan dat het gunstigste effect van antibiotische behandeling op pijnvermindering en koortsbeloop gezien wordt bij kinderen jonger dan 2 jaar met een bilaterale otitis media en bij kinderen met otitis media en otorroe. Als antibiotica geïndiceerd zijn, kan gekozen worden voor amoxicilline met of zonder clavulaanzuur, een macrolide (claritromycine of azitromycine), of cotrimoxazol. De effectiviteit van decongestie van het neusslijmvlies met xylometazoline staat niet vast, maar de toegenomen doorgankelijkheid van de neus wordt vaak als verlichting ervaren. Daarnaast wordt pijnstilling met paracetamol gegeven.

Acute otitis media, zelfs recidiverende, is geen indicatie voor het plaatsen van trommelvliesbuisjes die tot doel hebben de druk in het middenoor te normaliseren, met andere woorden de functie van de buis van Eustachius over te nemen. Alleen bij een bilaterale gehoorachteruitgang van meer dan 20 dB is er een indicatie voor deze interventie.

Hoewel het 10-valente pneumokokkenconjugaatvaccin (in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP)) een duidelijke afname laat zien van otitiden veroorzaakt door de in het vaccin opgenomen serotypen, bestaat de vrees dat dit gunstige effect deels zal worden tenietgedaan door een verschuiving van circulerende pneumokokken naar serotypen die niet in het vaccin zijn opgenomen. Er is momenteel een 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin op de markt. In 2016 was dit nog niet opgenomen in het RVP.

2.6 Laryngitis

Casus 2.5

Een voorheen gezonde jongen van 2 jaar presenteert zich om 23.30 uur op de EHBO. Twee uur eerder hoorden zijn ouders een blafhoest en vervolgens ontwikkelde de peuter geleidelijk een stridoreuze (door een vernauwde luchtweg) ademhaling. Bij klinisch onderzoek wordt een niet-cyanotische jongen gezien met een normale lichaamstemperatuur, een blafhoest en een ademhalingsfrequentie van 20x/minuut met milde suprasternale intrekkingen. Auscultatie van de longen is niet afwijkend.

2.6.1 Kliniek

Laryngitis subglottica (ook wel pseudokroep genoemd, in de Engelstalige literatuur *croup* of *spasmodic croup*) is een virale infectie van de larynx en de stembanden, meestal veroorzaakt door het para-influenzavirus. Het is een goedaardige aandoening die vooral voorkomt bij peuters. Slechts zelden treedt het ziektebeeld op bij kinderen ouder dan 5 jaar. De meeste gevallen van laryngitis subglottica worden gezien in het najaar en de vroege winter. Overdag zijn de kinderen vaak symptomatisch, maar's nachts begint de karakteristieke blafhoest. Dit patroon herhaalt zich gedurende enkele dagen waarna de patiënt spontaan herstelt. Voordat vaccinatie tegen *H. influenzae* type B in het RVP was opgenomen, was de belangrijkste aandoening

in de differentiaaldiagnose een epiglottitis. Dit is een ernstig ziektebeeld gekenmerkt door hoge koorts en een bedreigende ademnood veroorzaakt door zwelling van de epiglottis.

2.6.2 Behandeling

De behandeling van laryngitis subglottica is symptomatisch. Hoewel stomen met vochtige lucht van oudsher als thuistherapie werd geadviseerd (met het kind op schoot in de badkamer met de warme douche aan), leveren recente onderzoeken geen bewijs dat deze therapie een belangrijk effect heeft bij milde tot matig ernstige pseudokroep. Behandeling van milde laryngitis subglottica met systemische corticosteroiden (eenmalige toediening van dexamethason) kan progressie van het ziektebeeld voorkomen. In het ziekenhuis is verneveling met steroiden een alternatief, in ernstiger gevallen wordt ook met adrenaline verneveld. Een enkele keer is de larynxobstructie zo uitgesproken, dat gedurende korte tijd intubatie nodig is om een vrije luchtweg te garanderen. Beademing is meestal niet nodig, tenzij de laryngitis wordt gecompliceerd door infectie van de onderste luchtwegen.

Kernpunten

- Luchtweginfecties zijn de meest voorkomende infecties.
- Infecties van de bovenste luchtwegen worden meestal veroorzaakt door virussen.
- Bacteriële verwekkers van bovenste luchtweginfecties behoren meestal tot de eigen flora.
- *S. pneumoniae* is de belangrijkste bacteriële verwekker van luchtweginfecties.
- Antibiotische behandeling van bovenste luchtweginfecties is slechts zelden nodig.
- Op klinische gronden kan geen onderscheid worden gemaakt tussen de verschillende verwekkers van bovenste luchtweginfecties.
- Etiologische laboratoriumdiagnostiek voor influenza-achtige ziektebeelden is vooral van belang bij risicogroepen en in gezondheidsinstellingen vanwege de beschikbaarheid van antivirale behandeling en eventuele maatregelen ter voorkoming van nosocomiale verspreiding van influenza-virussen.
- Jaarlijkse griepvaccinatie is geïndiceerd bij risicogroepen ter voorkoming van een ernstig ziektebeloop en bij gezondheidswerkers ter voorkoming van nosocomiale verspreiding.

Literatuur

- Cherry JD. Clinical practice. Croup. *N Engl J Med.* 2008;358:384–91.
- Nizet V, Arnold JC. *Streptococcus pyogenes* (group A streptococcus). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases.* 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2012. p. 698–707.
- Peiris JSM, Jong MD de, Guan Y. Avian influenza: a threat to human health. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:243–67.
- Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet.* 2006;368:1429–35.
- Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Fields BN, et al., editors. *Fields Virology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1691–741.