

Micro-organismen en infectieziekten bij de mens: algemene principes

H.A. Verbrugh, A.C.M. Kroes en R.W. Sauerwein

1.1	Inleiding – 3
1.2	Evolutie als basis – 3
1.2.1	Evolutie – 3
1.2.2	Domeinen van het leven – 3
1.2.3	Virussen en prionen – 3
1.2.4	Verandering in genetisch materiaal – 5
1.2.5	Verandering in fenotype – 8
1.2.6	Verwantschap tussen micro-organismen – 8
1.3	De verwekkers van infectieziekten – 9
1.3.1	Virussen – 9
1.3.2	Bacteriën – 13
1.3.3	Schimmels – 18
1.3.4	Parasieten – 19
1.4	Pathogenese van infectieziekten – 23
1.4.1	Algemene principes en definities – 23
1.4.2	Besmetting van de mens – 26
1.4.3	Invasie en verspreiding – 29
1.4.4	Natuurlijke en verworven weerstand van de mens tegen micro-organismen – 30
1.4.5	Pathofysiologie van infectieziekten: een synthese – 36
1.5	Epidemiologie van infectieziekten – 37
1.6	Diagnostiek van infectieziekten – 39
1.6.1	Klinische benadering – 41
1.6.2	Diagnostiek in het medisch-microbiologisch laboratorium – 42
1.6.3	Microbiologische diagnostiek: de verschillende benaderingen – 43
1.7	Behandeling van infectieziekten – 50
1.7.1	Inleiding – 50
1.7.2	Farmacokinetiek en farmacodynamiek – 51
1.7.3	Antibacteriële therapie: antibiotica en chemotherapeutica – 51

1.7.4	Antifungale therapie – 52
1.7.5	Antivirale therapie – 52
1.7.6	Antiparasitaire therapie – 53
1.8	Preventie van infectieziekten – 54
1.8.1	Surveillance – 54
1.8.2	Verhogen weerstand van de bevolking – 55
1.8.3	Primaire versus secundaire preventie – 56
	Literatuur – 59

1.1 Inleiding

Infectieziekten zijn te beschouwen als een aparte groep ziekten van de mens. Steeds gaat het om ziekten die het gevolg zijn van een interactie tussen de mens en een ander biologisch agens: een micro-organisme. Bij een infectieziekte is er sprake van een bepaalde vorm van interactie waarbij schade optreedt voor de mens. Verreweg de meeste interacties tussen mensen en micro-organismen zijn echter niet schadelijk voor de mens. Infectieziekten behoren tot de meest prevalentie aandoeningen van de mens en op mondiaal niveau zijn ze nog steeds de belangrijkste oorzaak van vermijdbare sterfte. Daarom is het voor het onderwijs in de geneeskunde van groot belang infectieziekten te beschouwen als een aparte groep ziekten, met een unieke etiologie, epidemiologie, pathogenese, diagnostiek, behandeling en preventie. Infecties komen op alle leeftijden voor en kunnen alle organen en weefsels van het lichaam treffen. Infectieziekten zijn daardoor een belangrijk paradigma in de geneeskunde.

Hoewel Girolamo Fracastoro uit Verona al in 1546 ziekten toeschreef aan overdraagbare, onzichtbare kiemen (seminaria) en Antonie van Leeuwenhoek in 1677 meldde dat hij met zijn microscopen 'kleijne diertgens' in regenwater kon waarnemen, heeft het tot de tweede helft van de negentiende eeuw geduurd voordat de microbiologie zich als wetenschap ontplooipte en de basis legde voor de infectieziektenleer. Vooral in de periode van 1875 tot 1910 legden wetenschappers als Klebs, Pasteur en Koch het causale verband tussen micro-organismen en het voorkomen van (infectie)ziekten bij mensen, dieren en planten. De wetenschappelijke kennis over de relatie tussen micro-organismen en ziekte bij de mens breidt zich nog steeds uit, mede dankzij de ontwikkelingen op het terrein van de microscopie, de massaspectrometrie, de moleculaire microbiologie, de immunologie en de genetische aspecten van de gast-gastheerrelatie tussen de mens en de hem omringende microbiële wereld. De ontdekking van microbiële verwekkers van ziekten bij de mens gaat voorlopig door. Bovendien duiken met enige regelmaat geheel nieuwe infectieziekten op, of blijken reeds bekende micro-organismen nieuwe eigenschappen te ontwikkelen, zoals resistentie tegen antibiotica.

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste algemene aspecten van het vakgebied medische microbiologie en infectieziekten behandeld; zij dienen als referentie voor de volgende hoofdstukken, die meer in detail de belangrijkste groepen infectieziekten voor het voetlicht brengen.

1.2 Evolutie als basis

Het 'kleine leven' (μικρο-βίος) dat met behulp van de microbiologie wordt bestudeerd, omvat een groot aantal levensvormen; slechts enkele hiervan vallen binnen het bestek van dit leerboek. De selectie wordt bepaald door hun belang voor de medicus, c.q. de opleiding tot basisarts. De voor deze bespreking belangrijkste klassen van voor de mens pathogene micro-organismen zijn de bacteriën, de virussen, de fungi (gisten en schimmels) en de parasieten.

1.2.1 Evolutie

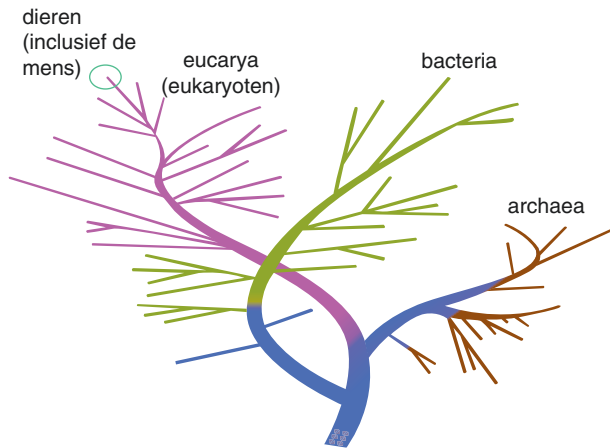
Micro-organismen zijn de oudste levensvorm op aarde. Restanten van bacteriën zijn teruggevonden als fossielen van 3,5 miljard jaar oud. Micro-organismen komen overal in de natuur voor (in de grond, in water en in de lucht), zij zijn ubiquitair (zeer wijd verspreid voorkomend) en vormen het grootste deel van de biomassa op aarde. De plaats van micro-organismen in de evolutie van de levende natuur is lange tijd onzeker geweest. Dankzij analyse van het genetisch materiaal van de verschillende levensvormen is men echter in de jaren tachtig van de vorige eeuw gekomen tot een nieuwe schets van de evolutie die gebaseerd is op de mate van genetische verwantschappen. Hiertoe heeft men gebruikgemaakt van de 'sequencing'-techniek, waarmee de exacte basenvolgorde van DNA- en RNA-moleculen kan worden bepaald. Het sequensen van de kleine subeenheid van ribosomaal RNA (*small subunit ribosomal RNA* [SSU-rRNA]) van uiteenlopende organismen heeft een nieuwe universele kaart van de evolutie opgeleverd, een fylogenetische stamboom (■fig. 1.1). Het SSU-rRNA is hiervoor geschikt gebleken, omdat het als onderdeel van de ribosomen in alle vrij levende organismen aanwezig is, en omdat het zowel sequenties herbergt die in evolutionaire termen zeer stabiel zijn, als sequenties die in de loop van de tijd wel aan mutaties onderhevig zijn geweest. Daarmee is het SSU-rRNA een goede 'evolutionaire klok', aan de hand waarvan men organismen in de tijd en ten opzichte van elkaar kan indelen (■fig. 1.2).

1.2.2 Domeinen van het leven

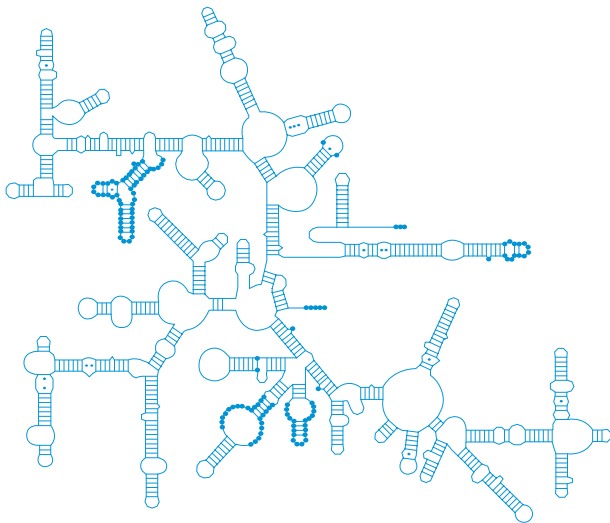
Zoals gezegd onderscheidt de fylogenetische stamboom drie hoofddomeinen, die van de Bacteria, die van de Archaea (een bijzondere groep bacteriën) en die van de Eukarya. Tot dit laatste domein behoren de dieren (inclusief mens, parasieten en gisten en schimmels), de planten en de fungi. Voor een deel worden met deze genetisch bepaalde indeling de eerder op grond van fenotypische (uiterlijke) kenmerken vermoede relaties bevestigd. Cellen van Eukarya zijn doorgaans groter dan die van Bacteria en Archaea; zij bezitten een duidelijke kern met meerdere chromosomen, omgeven door een kernmembraan (eukaryoot), terwijl cellen van Bacteria en Archaea slechts over één, circulair gesloten, chromosoom beschikken dat vrij in de cel ligt (prokaryoot).

1.2.3 Virussen en prionen

Virussen vormen een geheel op zichzelf staande groep biologische agentia die bij de mens ziekte kunnen veroorzaken; hun meest karakteristieke eigenschap is dat zij voor hun vermeerdering afhankelijk zijn van levende gastheercellen. Virussen dienen daarom niet beschouwd te worden als een zelfstandige levensvorm en zijn dus strikt genomen ook geen micro-organismen. Virussen infecteren cellen van alle drie de domeinen van het leven, de Eukarya, de Bacteria en de Archaea. Ze zijn kleiner dan bacteriën (niet zichtbaar onder de lichtmicroscop)



Figuur 1.1 Universele fylogenetische stamboom met de drie domeinen (Eukarya, Bacteria en Archaea), gebaseerd op vergelijkingen van SSU-rRNA-sequenties, zoals beschreven door Carl Woese. De lengte van de lijnen geeft de relatieve evolutionaire afstand tussen de organismen weer. De evolutielijnen van Eukarya en Bacteria kruisen elkaar om aan te geven dat mitochondriën in eukaryote cellen van oorsprong bacteriën zijn. De Archaea zijn eencellige prokaryote micro-organismen met een ringvormig chromosoom, die in de natuur speciale niches innemen (bijv. leven onder hoge temperaturen en druk, onder zeer lage zuurstofconcentratie, of onder hoge zoutconcentratie). Hoewel hun structuur en metabolisme lijken op die van de Bacteria, vertonen translatie en transcriptie juist overeenkomsten met de Eukarya. In de geneeskunde spelen Archaea geen rol (wel in de bio-industrie).



Figuur 1.2 Secundaire structuur van SSU-rRNA (naar C.R. Woese).

en bevatten alleen DNA of alleen RNA als drager van hun genetische informatie (fig. 1.3). Hoewel virussen een eigen evolutie hebben, zijn de wijze en het tijdstip waarop virussen in de loop van de evolutie zijn ontstaan onzeker. Virussen zijn waarschijnlijk al vroeg in de evolutie ontstaan, omdat er overeenkomsten zijn tussen virussen die zich in eukaryote cellen, in bacteriën of in Archaea repliceren. Een vroeg ontstaan verklaart ook waarom virale eiwitten weinig overeenkomsten vertonen met eiwitten uit levende cellen. Wellicht zijn het degeneratieve vormen van bacteriën of eukaryote cellen, of zijn het verzelfstandigde onderdelen van cellulair DNA of RNA. Het is

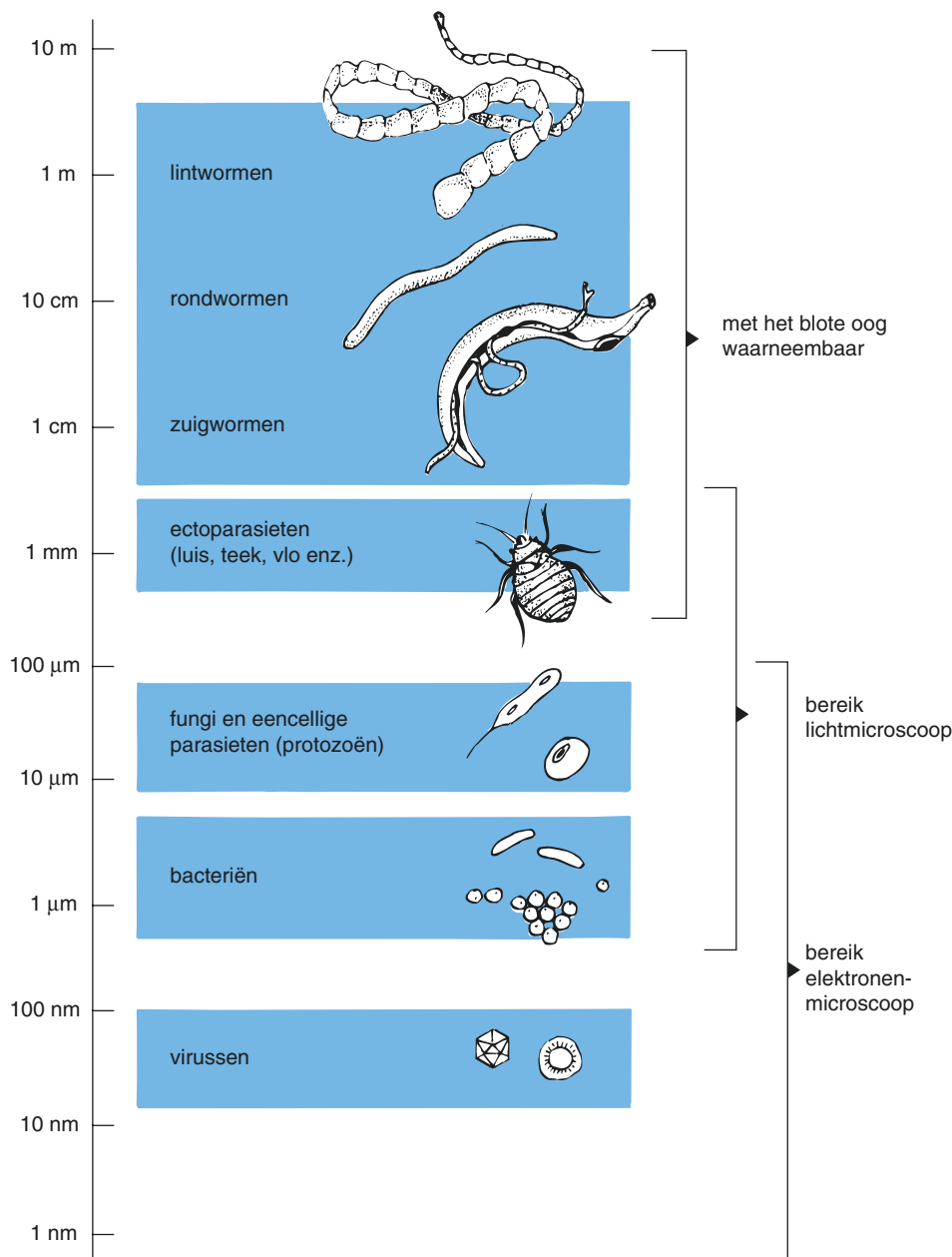
immers in vele gevallen gebleken dat inbouw van virus-DNA in het chromosoom van een gastheercel ook weer mogelijk is. Ten slotte wordt vermoed dat sommige virussen *de novo* zijn ontstaan uit primitieve RNA-moleculen. Virussen hebben mogelijk een belangrijke rol gespeeld bij grote veranderingen in de evolutie van levende cellen, zoals het ontstaan van DNA en DNA-replicatiemechanismen [1].

De belangrijkste eigenschappen die het mogelijk maken deze verschillende vormen van pathogene micro-organismen van elkaar te onderscheiden, zijn in tab. 1.1 samengevat.

Prionen als ziekteverwekkers

Niet in tab. 1.1 opgenomen zijn de prionen. Prionen zijn bijzondere eiwitstructuren die geen nucleïnezuur bevatten en die in geaggregeerde vorm (amyloïd) worden gevonden in de hersenen van mensen en dieren die lijden aan een bijzondere vorm van degeneratie van het hersenweefsel (o.a. koerue en gekkekoeienziekte). Prionen ontstaan uit het cellulaire voorlopereiwit, *Prion Protein* (PrP) genoemd, door een onomkeerbare verandering in de driedimensionale structuur van PrP. Deze overgang van PrP naar prionen kan spontaan geschieden, of kan geïnduceerd worden door het binnen krijgen van prionen uit een met prionen besmette bron (bijv. het eten van hersenen of ander zenuwweefsel van koeien die lijden aan gekkekoeienziekte). Prionen zijn dus besmettelijk; zij kunnen de ziekte overdragen. De wijze waarop prionen de structuurverandering van normaal PrP induceren en daarmee vermeerdering en aggregatie van prionen teweegbrengen, betreft een specifieke moleculaire interactie tussen prionen en PrP, waarbij ook kleine, genetisch bepaalde verschillen in PrP een rol spelen. Prionen zijn zeer resistent tegen afbraak, wat de oorzaak is van een stapeling die na verloop van een vrij lange tijd (vaak jaren) progressieve ziekteverschijnselen veroorzaakt. Het voorlopereiwit PrP wordt gecodeerd door een gen (*Prnp*) dat aanwezig is in het genoom van alle zoogdieren, vogels en vissen. *Prnp* wordt vooral in zenuw- en lymfeklierweefsel tot expressie gebracht. De biologische betekenis van PrP is grotendeels onbekend. Soortgelijke eiwitten worden ook gevonden bij lagere eukaryote cellen zoals gisten en schimmels, maar experimenteel blijkt PrP ook gemist te kunnen worden zonder te leiden tot de dood van deze cellen.

Bij de evolutie van de organismen in de drie genoemde domeinen betreft het geen strikt van elkaar gescheiden processen. Zo is het vrijwel zeker dat mitochondriën in dierlijke cellen en de chloroplasten in de fotosynthetische cellen van planten van origine bacteriën zijn geweest die in de evolutie een permanente relatie zijn aangegaan met een andere levensvorm, de voorlopercel van de Eukarya (een proces dat als endosymbiogenese wordt aangeduid). Mitochondriën bevatten hun eigen DNA, repliceren zelfstandig en worden alleen van moederszijde, via de eicel, aan de kinderen overgedragen. Dergelijke endosymbiotische relaties tussen bacteriën en eukaryote cellen zijn ook later in de evolutie ontstaan en hebben obliagaat intracellulair



Figuur 1.3 Relatieve grootte van pathogene micro-organismen. Hoewel volwassen wormen vaak met het blote oog kunnen worden waargenomen, is dit niet het geval voor de eieren en cysten die zij uitscheiden en die belangrijk zijn bij de verspreiding van deze ziekteverwekkers en bij de diagnostiek van parasitaire infecties.

groeïende bacteriesoorten opgeleverd zoals de *Chlamydiae* en de *Rickettsiae*. Deze intracellulair levende bacteriën blijken ook genen van hun eukaryote gastheer te kunnen overnemen en in te bouwen in het bacteriële genoom, een proces dat laterale genoverdracht wordt genoemd. Andersom blijken genen van intracellulair levende bacteriën, zoals *Wolbachia pipientis*, te kunnen worden overgenomen in het genoom van hun eukaryote gastheren, in dit geval van fruitvliegjes en bepaalde rondwormen (microfilaria).

Bacteriën hebben naast hun chromosoom vaak ook kleine, circulair gesloten DNA-moleculen die zich zelfstandig in het cytoplasma handhaven en repliceren; dergelijke stukjes extrachromosomaal DNA worden plasmiden genoemd.

Plasmiden kunnen de genetische informatie voor belangrijke eigenschappen zoals resistentie tegen antibiotica herbergen.

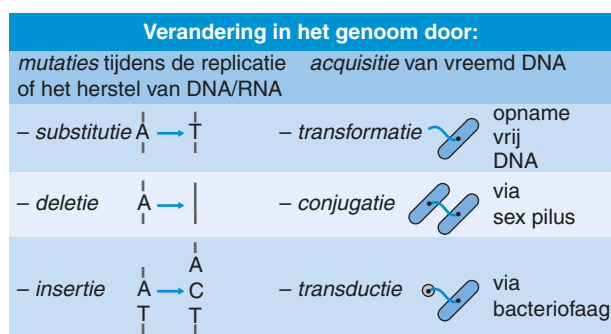
1.2.4 Verandering in genetisch materiaal

In de voortgaande evolutie verandert het genetisch materiaal van micro-organismen op diverse wijzen. Onderscheid wordt gemaakt in wijzigingen ofwel mutaties in de nucleotidensequenties van reeds aanwezige genen, en in de acquisitie van gensequenties van buiten het micro-organisme, dat wil zeggen de overdracht van genetische informatie van het ene micro-organisme naar het andere (fig. 1.4).

Tabel 1.1 Belangrijke onderscheidende kenmerken van pathogene micro-organismen.

kenmerk	virussen	bacteriën	fungi	parasieten (protozoën)	parasieten (wormen)
nucleïnezuur	DNA óf RNA	DNA en RNA	DNA en RNA	DNA en RNA	DNA en RNA
genoom (kilobasen)	5–200	800–6.000	10.000–60.000	10.000–80.000	100.000–400.000
uni-/multicellulair	geen cellen	unicellulair, prokaryoot	unicellulair, eukaryoot	unicellulair, eukaryoot	multicellulair, eukaryoot
kernmembraan?	nee	nee	ja	ja	ja
ribosomen?	nee	ja, 70 S	ja, 80 S	ja, 80 S	ja, 80 S
wand om cytoplasmamembraan?	nee	ja, peptidoglycaan	ja, chitine	nee	nee
replicatie	alleen in gastheercel	in en buiten gastheercel, binaire deling ^a	in en buiten gastheercel, binaire deling en/of seksuele cyclus	in en buiten gastheercel, binaire deling en/of seksuele cyclus	buiten gastheercel, geslachtelijke voortplanting, eieren als embryo

^a De meeste bekende bacteriesoorten kunnen op niet-levende voedingsbodems groeien, maar *Chlamydiae* en *Rickettsiae* zijn, net als virussen, obligaat intracellulaire micro-organismen en groeien dus niet op niet-levende voedingsbodems.



Figuur 1.4 Evolutie van bacteriële genomen.

Mutaties van genen in bacteriën treden in de natuur spontaan op. De frequentie van mutatie is relatief laag (circa eenmaal per miljoen cellen voor een willekeurig gen). Deze mutaties zijn het gevolg van foutjes die optreden bij het aflezen en repliceren van genen. Deze foutjes kunnen leiden tot de vervanging van een nucleotide door een ander, substitutie genoemd, of tot het verlies van een of meer nucleotiden van de gensequentie, (micro)deleties genoemd, of tot toevoeging van een of meer nucleotiden, (micro-)inserties genoemd. Ook bij het herstel van genen na een beschadiging kunnen dergelijke foutjes ofwel mutaties in het genetisch materiaal ontstaan. De mutatiefrequentie in een populatie micro-organismen neemt dan ook significant toe na blootstelling aan fysisch-chemische agentia die DNA-structuren beschadigen (bijv. hitte, uv-straling, blootstelling aan zuurstofradicalen of alkylerende stoffen).

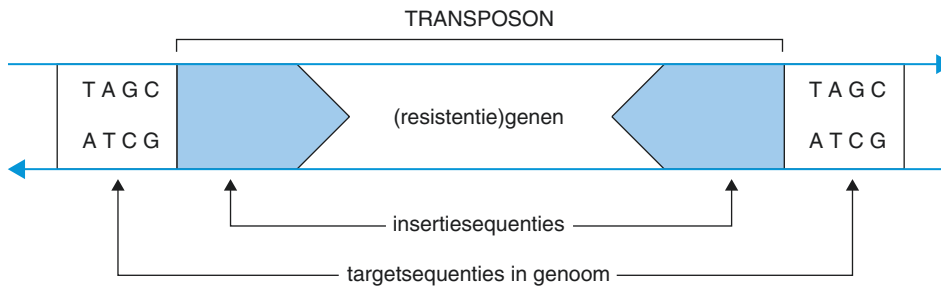
Mutaties in een gensequentie hoeven geen gevolgen te hebben voor de samenstelling of het functioneren van de door het gen gecodeerde eiwit. In dat geval spreekt men van *silent mutations*. Anderzijds kan een enkele verandering van een nucleotide in de gensequentie, een puntmutatie, soms al leiden tot een verandering in de opbouw van een eiwit, zodanig dat het niet meer functioneert. Naarmate er grotere delen van het gen muteren, wordt de kans op veranderingen in de eiwitten

uiteraard groter. Er ontstaan dan kortere of juist langere eiwitten, of er treden veranderingen op in de driedimensionale structuur. Soms wordt het aflezen van het gen zodanig belemmerd, dat eiwitten in het geheel niet meer worden aangemaakt. Op deze wijze leiden genmutaties tot veranderingen in de eigenschappen van micro-organismen. Het fenotype verandert als gevolg van verandering in het genotype.

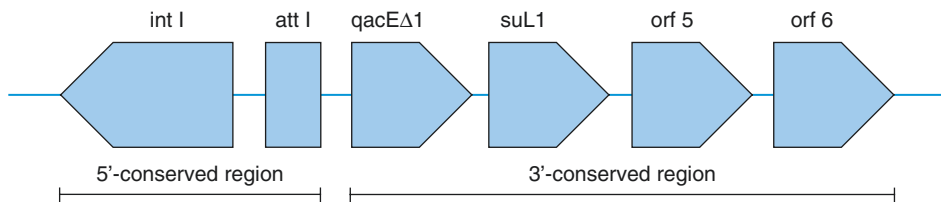
■ Acquisitie van nieuwe genen

Naast deze replicatie- en herstelfouten kunnen micro-organismen ook genetisch materiaal uit hun omgeving opnemen. De Engelse microbioloog Griffith ontdekte in 1928 dat bacteriën van de soort *Streptococcus pneumoniae* een bepaalde eigenschap aan elkaar konden doorgeven: zij waren in staat een polysacharidekapsel buitenom de celwand te vormen, waardoor zij een sterker ziekmakend vermogen kregen. Enkele Amerikaanse onderzoekers stelden in 1944 vast dat het DNA van de bacterie verantwoordelijk was voor de overdracht van deze eigenschap. Het aangeboden vrije DNA werd niet alleen opgenomen in de bacterie, maar ook ingebouwd in het chromosoom (recombinatie). Dit proces van opname en recombinatie van vrij DNA uit de omgeving staat bekend onder het begrip transformatie. Overigens was DNA als materiaal uit de celkern al in 1896 ontdekt.

Later zijn twee andere mechanismen voor de overdracht van genetisch materiaal tussen bacteriën ontdekt, de conjugatie en de transductie (fig. 1.4). Bij conjugatie treedt overdracht van DNA op tijdens direct contact tussen een donor- en een acceptorcel. Cel-celcontact is strikt noodzakelijk voor conjugatieve overdracht van DNA, en wordt gerealiseerd door de vorming van conjugatiebruggen (bij gramnegatieve bacteriën ook wel *sex pili* genoemd). Conjugatie beperkt zich meestal tot de overdracht van plasmiden. Bij het fenomeen van transductie zijn virussen betrokken die de bacteriecel als gastheer hebben. Deze bacterievirussen worden ook wel bacteriofagen genoemd. Bacteriofagen vermenigvuldigen zich ten koste van



Figuur 1.5 Opbouw van een transposon. De insertiesequenties bevatten de informatie voor de inhechting in het chromosoom. In het transposon kunnen genen zitten die verantwoordelijk zijn voor antibioticaresistentie. De lengte van een transposon is ~2.500 basenparen.



Figuur 1.6 Structuur van klasse 1-integronen. *intI* = integrasegen (inclusief promotor); *attI* = insertieplaats voor gencassette; *qacEΔ1* = resistentie tegen detergentia; *sul1* = resistentie tegen sulfonamiden; *orf 5* en *orf 6* coderen voor eiwitten met onbekende functie.

de gastheercel, waarbij nieuwe, complete virusdeeltjes worden geassembleerd uit gerepliceerd faag-DNA en gevormde mantelproteïnen. Foutjes bij dit assemblageproces leiden af en toe tot de inbouw van fragmenten van het gastheer-DNA in plaats van faag-DNA. Er komen dan faagdeeltjes vrij die afwijken van inhoud, maar niet van uiterlijk. Deze faagdeeltjes kunnen zich dan ook aan nieuwe bacteriële cellen hechten en hun inhoud (chromosomaal DNA-fragment van de vorige gastheercel) in die nieuwe gastheercellen injecteren. Het zo overgedragen DNA wordt vervolgens ingebouwd in het chromosoom van de nieuwe gastheercel (recombinatie). Men heeft uitgerekend dat ongeveer een op de tienduizend gevormde bacteriofagen een transducerende faag is. Aangezien bacteriofagen, net als andere virussen, gastheerspecifiek zijn, draagt transductie vooral bij tot de overdracht van genen tussen bacteriën binnen een bepaalde bacteriesoort of enkele nauw verwante bacteriesoorten.

Voor de evolutie van micro-organismen zijn bovengenoemde vormen van genenoverdracht van groot belang. Zij verhogen in sterke mate de overlevingskansen van micro-organismen, omdat zij hierdoor niet alleen afhankelijk zijn van mutaties in het eigen genoom om nieuwe eigenschappen te verwerven.

■ 'Jumping genes'

De genetische flexibiliteit van micro-organismen is in de jaren zeventig verder opgehelderd door de ontdekking van insertiesequenties en van transposons. Dit zijn stukjes lineair DNA die zichzelf repliceren en waarvan de replicons zich gemakkelijk kunnen verplaatsen van het ene DNA-molecuul naar het andere, van het chromosoom naar een plasmide en vice versa. Zij maken zelf de enzymen die nodig zijn voor de recombinatie. Deze 'springerige' stukjes DNA ('jumping genes') heten insertiesequenties, en als ze additionele informatie (genen) bevatten voor bepaalde eigenschappen, worden ze transposons

genoemd (Fig. 1.5). Als laatste genetische structuur betrokken bij de evolutie van bacteriën moeten de integronen worden genoemd. Dit zijn plaatsen op het chromosoom (of plasmide) waar nieuw DNA in de vorm van gencassettes kan worden geïntegreerd en vervolgens afgelezen; integronen bezitten een integrasegen, een receptorplaats en een promotor (Fig. 1.6). De gencassettes zijn korte (500–1.000 basenparen), vrije stukjes DNA die niet zelfstandig kunnen repliceren, maar die wel op de insertieplaats van integronen kunnen worden ingebouwd en dan kunnen worden afgelezen dankzij de promotor van het integron. Genen die coderen voor resistentie tegen antibiotica, blijken vaak op een dergelijke wijze te zijn ingebouwd in het genetische materiaal van bacteriën. Gencassettes kunnen ook weer uit integronen verdwijnen.

Ten slotte zijn er op het chromosoom van bacteriën delen gevonden die de eigenschappen van transposons (excisie uit en insertie in het genoom) en die van conjugatieve plasmiden (overdraagbaarheid naar andere cellen) combineren. Deze mobiele genstukjes – *integrative and conjugative elements* (ICE) genoemd – vindt men bij zowel gramnegatieve als grampositieve bacteriesoorten. Zij dragen bij aan de horizontale transmissie van genetische informatie en kunnen de evolutie van bacteriepopulaties sterk versnellen.

■ Evolutie van virale genomen

Het DNA en het RNA van virussen zijn evenzeer onderhevig aan veranderingen ten gevolge van mutaties bij de vermeerdering in de gastheercel. Zowel DNA- als RNA-virussen ondergaan spontane mutaties tijdens de replicatie. De mutatiefrequentie is in RNA-virussen gewoonlijk veel hoger (10^{-3} tot 10^{-6}) dan in DNA-virussen (10^{-8} tot 10^{-11}). De belangrijkste oorzaak voor dit verschil berust bij de verschillen in de wijze van replicatie tussen DNA- en RNA-virussen. DNA-virussen gebruiken veelal een DNA-replicatiemechanisme vergelijkbaar met dat van de gastheercel om het virale genoom

te vermenigvuldigen. Tijdens dat replicatieproces wordt het nieuw gevormde DNA gecontroleerd en worden eventuele fouten gecorrigeerd (*proofreading mechanism*). Een dergelijk controlemechanisme ontbreekt bij de replicatie van RNA, zodat de mutatiefrequentie bij RNA-virussen veel hoger ligt. Ook sommige animale DNA-virussen vertonen een hogere mutatiefrequentie, omdat zij gebruikmaken van een DNA-polymerase, waarbij proofreading ontbreekt. Het resultaat is dat vooral RNA-virussen van nature voorkomen als heterogene populaties bestaande uit vele virusvarianten, een fenomeen dat ook wel *quasi-species* wordt genoemd. Men moet zich realiseren dat de replicatie van virussen in de regel zeer snel verloopt. In één gastheercel waar bijvoorbeeld adenovirus binnendringt, ontstaan binnen 48 uur honderdduizenden nieuwe viruspartikels. Deze genetische plasticiteit is van groot voordeel bij veranderingen in de gastheercel. Zij passen zich dan gemakkelijk aan.

■ Recombinatie en herrangschikking

Indien verschillende virussen gelijktijdig in een gastheercel worden gerepliceerd, kunnen soms nieuwe varianten ontstaan ten gevolge van recombinitie of herrangschikkingen (*reassortment*) van het aanwezige genetische materiaal. Bij DNA-virussen treedt recombinitie op als gevolg van het fysiek breken en weer aan elkaar 'plakken' van DNA-moleculen (van verschillende oudervirussen) op plaatsen van sequentiehomologie, een vorm van recombinitie die men ook bij bacteriën en hogere organismen aantreft. Recombinitie treedt ook op bij RNA-virussen met niet-gesegmenteerd genoom. Bij gesegmenteerde RNA-virussen kan herrangschikking heel eenvoudig optreden wanneer verschillende virussen tegelijk een gastheercel infecteren. Bij de assemblage van nieuwe virusdeeltjes wordt die deeltjes dan opgebouwd uit genoomstukjes van verschillende vooroudervirussen.

Beide processen, recombinitie en herrangschikking, zijn cruciaal in de evolutie van virussen. Zij leiden tot significante stappen in de ontwikkeling van virussen en leveren veel sneller evolutionair 'voordeel' op dan met alleen de mutaties van het genoom kan worden bereikt. Het influenzavirus is een goed voorbeeld van de gevolgen van antigene variatie ten gevolge van mutaties en van gen-herrangschikkingen. Dit RNA-virus is door genmutaties in staat zijn oppervlakte-eiwitten steeds zodanig te veranderen, dat ze niet goed meer herkend worden door het menselijk immuunapparaat. Het gevolg is dat eerder gegeven immunisatie tegen influenza niet afdoende meer beschermt tegen de nieuwe variant. Deze cyclus herhaalt zich elk jaar en leidt dus elk jaar tot aanpassingen in het influenzavaccin. Af en toe ontstaat een geheel nieuw influenzavirus als gevolg van gen-herrangschikking tussen humaan influenzavirus en influenzavirus afkomstig uit een dier (varken of vogel). Voor het dan opduikende nieuwe influenzavirus bestaat weinig of geen immuniteit onder de wereldbevolking, wat een wereldwijde epidemie (pandemie) van influenza kan opleveren.

1.2.5 Verandering in fenotype

Naast veranderingen in het genetisch materiaal van micro-organismen bestaat ook het fenomeen van de fenotypische variabiliteit. De op het chromosoom of op de plasmiden gelegen genen zijn voor hun expressie immers afhankelijk van transcriptie en translatie in genproducten. Deze expressie is afhankelijk van allerlei fysisch-chemische omstandigheden waarin de cel verkeert. Zo produceert *Escherichia coli* een ijzerbindend eiwit (siderofoor) en brengt het een receptor voor de siderofoor tot expressie wanneer de concentratie van vrij beschikbaar ijzer te laag wordt; daardoor kan de bacterie het schaarse ijzer in zijn omgeving binden en weer naar binnen halen.

Alle bovengenoemde mechanismen zorgen ervoor dat pathogene micro-organismen zich in korte tijd kunnen aanpassen aan een veranderende omgeving. Daardoor kunnen zij ontsnappen aan de effecten van bijvoorbeeld antimicrobiële middelen en van de immuunrespons van de mens, zoals in de volgende hoofdstukken zal blijken.

1.2.6 Verwantschap tussen micro-organismen

Door het continue proces van genetische verandering in de tijd zijn binnen één soort micro-organisme vrijwel altijd diverse typen te onderscheiden. Hoewel alle micro-organismen van één soort nauwer met elkaar verwant zijn dan met micro-organismen van een andere soort, is er toch sprake van enige genetische diversiteit binnen de grenzen van de soort. Micro-organismen binnen een soort die genetisch identiek of vrijwel identiek zijn, noemt men een stam of *kloon*; het zijn afstammelingen van een en dezelfde (recente) voorloper. Binnen een soort zijn meestal meerdere groepen van verwante klonen te onderscheiden, *clonal complexes* genoemd, die men in de Engelstalige literatuur ook wel aanduidt met de term *lineages* (ook wel: clade, clan of nageslacht). Tot voor kort maakte men gebruik van fenotypische kenmerken om onderscheid te maken binnen de soort. Veelgebruikte fenotypische methoden zijn serotypering, biotypering en typering op basis van antibiotica-gevoeligheid (zie verder in dit hoofdstuk). De relatie tussen het fenotype en het genetische type (genotype) is echter onvolledig, zoals uit het eerder genoemde voorbeeld van de transformatie van pneumokokkenkapseltype blijkt; een pneumokok kan alleen van kapseltype veranderen, een kleine mutatie in zijn overigens onveranderde genetische *make-up*. Klonaliteit is dan ook niet goed vast te stellen aan de hand van alleen fenotypische kenmerken. De evolutionaire achtergrond van een kloon kan worden vastgesteld door de sequenties van een beperkt aantal (5–10) geconserveerde huishoudgenen te bepalen, een methode die bekendstaat onder de aanduiding *multi locus sequence typing*. Het begrip klonaliteit is van groot belang waar het gaat om de tracing van micro-organismen in het kader van uitbraken en epidemieën. Men wil dan immers weten of patiënten besmet zijn geraakt met hetzelfde micro-organisme uit één of uit meer bronnen. Het is in het kader van infectieziekten bovendien zo, dat niet alle klonen binnen één soort even grote kansen hebben om mensen ziek te maken. Vaak

■ **Tabel 1.2** Voorbeelden van klonaliteit binnen pathogene bacteriesoorten (naar Kimman).

bacteriesoort	totaal aantal geïdentificeerde klonen in de soort	aantal prevalentie klonen bij patiënten met de ziekte	% ziektegevallen door prevalentie klonen
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	21	3	87
<i>Bordetella pertussis</i>	2	2	100
<i>Haemophilus influenzae</i> type b			
– Noord-Amerika	104	6	81
– Europa	60	3	78
<i>Legionella pneumophila</i>	50	5	52
<i>S. aureus</i>	>500	10	90

beschikt maar een fractie van alle klonen binnen een soort over alle eigenschappen (=genetische informatie) die nodig zijn om ziekte bij de mens te veroorzaken (■ tab. 1.2). Dit duidt er dus tevens op dat een micro-organisme over een complex geheel van genetische eigenschappen moet beschikken, wil het pathogene betekenis voor de mens krijgen; dergelijke eigenschappen worden ook wel virulentiefactoren genoemd.

Veel, maar niet alle bacteriesoorten kennen een klonale populatiestructuur. Door de eerder beschreven horizontale overdracht en recombinatie van genen van andere bacteriën wordt de relatie met het vooroudergenoom immers zwakker. Bij bacteriesoorten die veelvuldig genen van andere soortgenoten overnemen en in hun genoom insluiten, zoals *Helicobacter pylori*, is dan ook geen sprake meer van een klonale evolutie en populatiestructuur. Bij bacteriesoorten met een klonale evolutie en populatiestructuur is de mate van recombinatie beperkt gebleven.

1.3 De verwekkers van infectieziekten

In deze paragraaf worden de belangrijkste structurele kenmerken, de geordende indeling en de naamgeving (=taxonomie) van pathogene micro-organismen besproken, en ook enkele relevante fysiologische aspecten. Bij de indeling van organismen wordt gebruikgemaakt van een hiërarchisch systeem waarin de soort (=species) de basiseenheid is. Verwante species worden een niveau hoger samengevoegd tot een geslacht (=genus) en verwante geslachten weer een niveau hoger tot een familie. Conform het binomiale systeem van Linnaeus wordt elk zelfstandig levend organisme geïdentificeerd op basis van de geslachts- en de soortnaam. We spreken bijvoorbeeld van de bacteriesoort *S. aureus*, het geslacht *Staphylococcus* en de familie van de Micrococcaceae. Zoals eerder gesteld, worden micro-organismen in de diverse families, geslachten en soorten ingedeeld op basis van hun fenotypische en – tegenwoordig steeds meer – op basis van hun genotypische eigenschappen. Voor virussen wordt een indeling gebruikt die evenzeer families, genera en species kent, maar geen binomiaal systeem hanteert voor de namen. De feitelijke naamgeving is in handen van internationale nomenclatuurcommissies voor de diverse

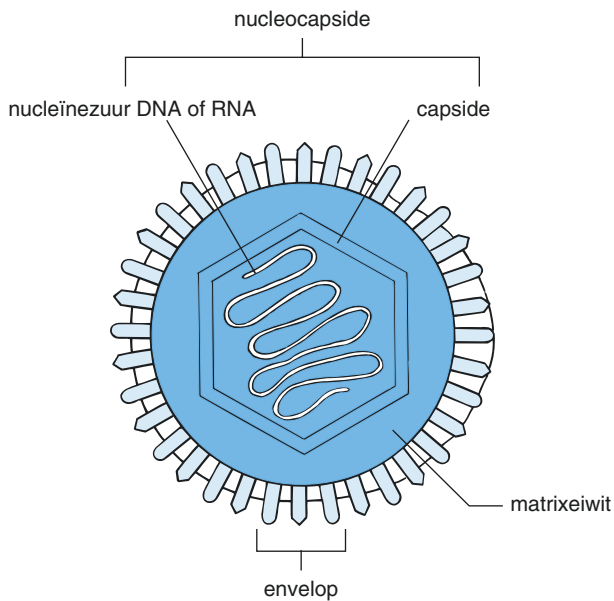
groepen organismen. Voor de dagelijkse praktijk is classificatie essentieel, omdat bij juiste identificatie van een pathogeen micro-organisme kan worden gerefereerd naar alles wat al bekend is over de soort. Achtereenvolgens komen nu de virussen, bacteriën, fungi en parasieten aan bod.

1.3.1 Virussen

Het principe van een virus als infectieus agens is dat het een levende cel kan binnendringen, daarin vermenigvuldigd wordt en vervolgens vrijkomt in een opnieuw infectieuze staat. Het virus zelf is dus geen levend micro-organisme maar het kan wel een interactie aangaan met een levende cel: dat is de infectie van die cel. De structuur van een virus bestaat uit een nucleïnezuur (DNA óf RNA), omgeven door een eiwitmantel (capside). Een virus beschikt niet over ribosomen en kan dus niet zelfstandig eiwitten synthetiseren. Vaak hebben virussen buiten de capsid nog een lipidehoudende envelop, die grotendeels van de cytoplasmamembraan of van het endoplasmatisch reticulum van de gastheercel afkomstig is, maar deze bevat ook eiwitten (glycoproteïnen) die door het virus zelf zijn gecodeerd. Tussen de capsid en deze envelop zijn matrixeiwitten te vinden en verder kan het viruspartikel soms nog enzymen bevatten, die essentieel zijn voor het op gang komen van de virale eiwitproductie. Een compleet viruspartikel heet een virion (■ fig. 1.7); een virus dat een bacterie als specifieke gastheercel heeft, heet een bacteriofaag (of faag). Alle levende cellen kennen specifieke virusinfecties.

■ Indeling van virussen

Virussen kunnen worden ingedeeld op basis van de belangrijkste structurele kenmerken. Allereerst naar de aard van het nucleïnezuur, RNA of DNA. Het genoom van een virus kan vervolgens enkelstrengs of dubbelstrengs nucleïnezuur zijn: de meeste RNA-virussen zijn enkelstrengs en de meeste DNA-virussen dubbelstrengs, maar hierop zijn uitzonderingen. Het genoom kan bovendien lineair, gesegmenteerd of circulair zijn en soms bestaat het genoom uit twee identieke strengen nucleïnezuur. Bij de enkelstrengs RNA-virussen bestaat er bovendien een strikt onderscheid tussen de virussen waarbij dit



■ **Figuur 1.7** Schematische weergave van een virus met envelop.

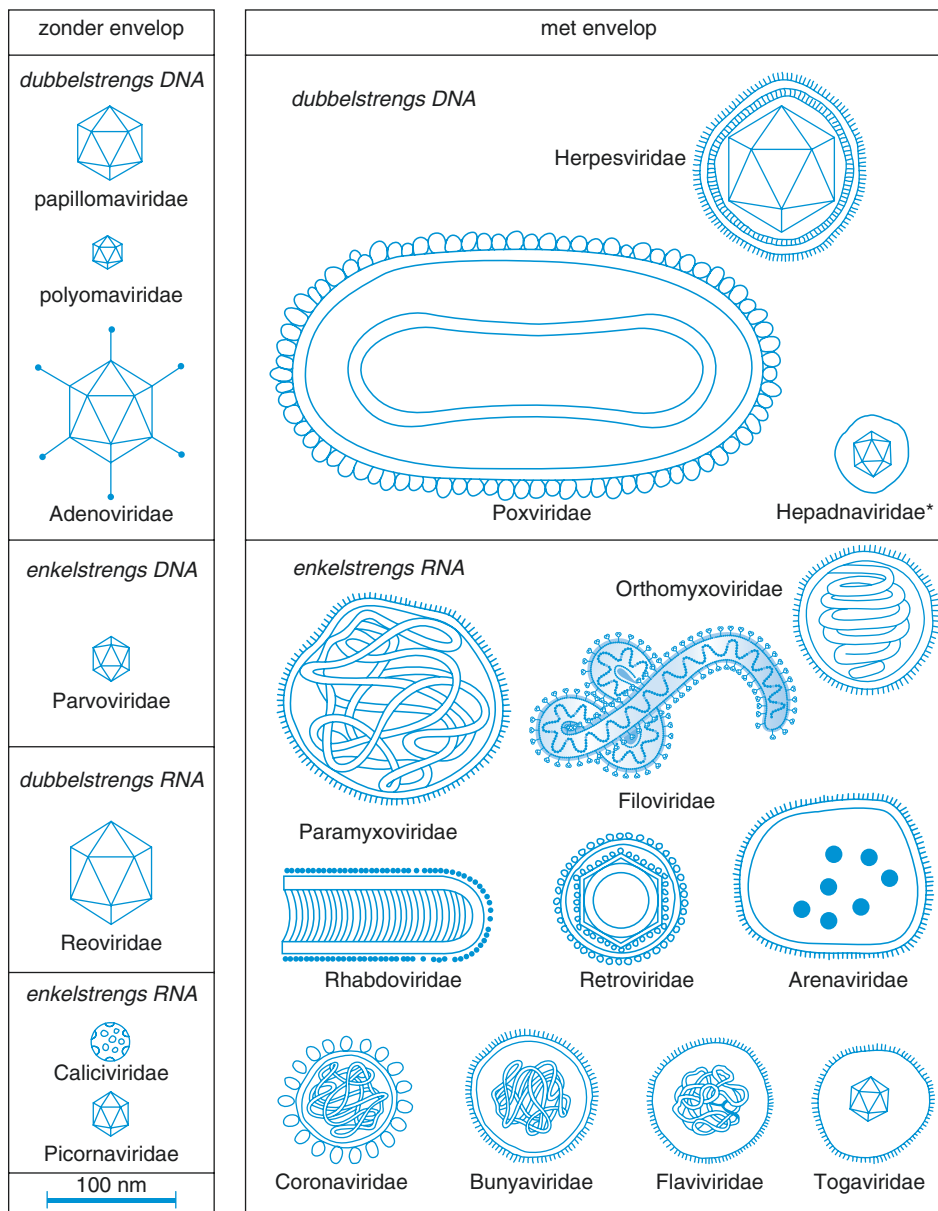
RNA direct als *messenger-RNA* (mRNA) kan fungeren als het virus in de cel binnendringt (positief-strengs, *positive stranded RNA*), en de virussen waarbij dit RNA eerst nog moet worden omgezet in een kopie (negatief-strengs, *negative stranded RNA*). Daarnaast zijn er nog RNA-virussen waarvan het RNA na binnendringen in de cel wordt omgezet in DNA. Voor deze laatste twee bijzondere omzettingen van RNA is het noodzakelijk dat het viruspartikel zelf de enzymen bevat om die omzettingen uit te voeren, aangezien deze niet in de gastheercel beschikbaar zijn. Ook het aanwezig zijn van een lipide-envelop is uiteraard een belangrijk kenmerk, dat overigens sterk samenhangt met een grotere kwetsbaarheid van het partikel voor omgevingsinvloeden. Een opvallend structuurkenmerk van virussen is ten slotte de wijze waarop viruseiwitten de capsiden vormen die het nucleïnezuur omvat. Bij de capsidestructuur zijn er twee hoofdgroepen: de capsiden op basis van een regelmatig twintigvlak (icosaëder), of complexere varianten daarvan, en de capsiden op basis van een helix rond het nucleïnezuur. De opvallende icosaëderstructuur, die uit twintig gelijkzijdige driehoeken bestaat, is wijdverbreid en vormt in vele virusfamilies het bouwplan dat gebruikt wordt om virale eiwitten te assembleren tot een stabiele capside. De wijze waarop zij dit doen verschilt; vooral het aantal eenheden (capsomeren) waaruit die structuur zich vormt, kan sterk uiteenlopen. Van de vijf bestaande regelmatige veelvlakken (platonische lichamen) is de icosaëder die met de meeste vlakken. Het is ook de enige die voorkomt als basis voor een viruscapside, wat ongetwijfeld met de stabiliteit samenhangt. Naast de icosaëder en de helix komen soms ook onregelmatige vormen van capsiden voor. De indeling van alle virussen op basis van het virale genoom (de aard daarvan en het aantal en de positie van de virale genen) leidt samen met deze structurele kenmerken tot een classificatie waarin de virusfamilie een centrale plaats inneemt. Families die belangrijke kenmerken delen, worden wel tot een orde samengevoegd. Binnen een familie (herkenbaar aan het achtervoegsel -viridae)

worden genera en species onderscheiden (soms nog subfamilies en subgenera). De virusfamilie is, ook als het gaat om klinische relevante verwantschap tussen virussen, een nuttig begrip en is daarom in **fig. 1.8** gebruikt als grondslag voor de indeling. Zo spreekt men van de familie Herpesviridae, met daarin een subfamilie Alphaherpesvirinae en daarin het genus *Simplexvirus*. Een vertegenwoordiger uit dat geslacht is bijvoorbeeld de species (virussoort) herpessimplexvirus type 2. Van in dit leerboek genoemde virussen wordt bij de primaire bespreking ook steeds de familie genoemd, zodat daarmee snel duidelijk is wat de meest essentiële kenmerken van een virus zijn. Zie voor meer informatie over de taxonomie van virussen ook www.ictvonline.org.

■ Replicatie van virussen

Virussen zijn in staat op een specifieke wijze levende cellen binnen te dringen. Daarna vindt met behulp van het gastheermetabolisme synthese plaats van virale eiwitten, zowel van virale enzymen als structurele eiwitten, en replicatie van het virale nucleïnezuur. Binnen de cel vormen zich vervolgens nieuwe viruspartikels, door een proces van spontane assemblage op basis van de interacties tussen de componenten. Deze viruspartikels kunnen de cel verlaten door een deel van de celmembraan of een membraan van een cellulair organel af te snoeren (*budding*), waardoor het virus zijn envelop verkrijgt. Dit proces wordt bepaald door interacties tussen virale eiwitten die in de celmembraan zijn ingebracht, en de nucleocapside die zich vormt in de cel. Als alternatief kunnen viruspartikels simpelweg vrijkomen wanneer de geïnfecteerde gastheercel, waarvan de functie over het algemeen immers sterk zal zijn verstoord, doodgaat en uiteenvalt. Virussen zonder envelop komen in de regel door dergelijke lysis van de gastheercel vrij na assemblage van hun nucleocapsidecomplex in het cytosol.

In **fig. 1.9** zijn de opeenvolgende stadia van de virale replicatiecyclus weergegeven. Alle virussen dienen zich eerst te hechten aan het oppervlak van een geschikte gastheercel (adsorptie), daarin binnen te dringen (penetratie) en vervolgens het virusgenoom uit te pakken zodat het kan worden afgelezen (ontmanteling). Zoals alle pathogene micro-organismen, kunnen virussen de geschikte gastheercel via allerlei routes bereiken: inhalatie, ingestie, seksueel contact, directe inoculatie in het weefsel (via trauma, insectenbeten e.d.), huidcontact, maar ook via de placenta naar de foetus. Zowel op het niveau van de gastheersoort (speciesspecificiteit) als van het celtype (weefsel-specificiteit) zijn er belangrijke restricties: virussen kunnen zich doorgaans maar in een zeer beperkt aantal soorten cellen van een beperkt aantal gastheren vermenigvuldigen of handhaven. De adsorptie van virionen aan gastheercellen vindt meestal plaats aan specifieke receptoren op het oppervlak van de gastheercel, waarvoor er liganden zijn in de envelop of de capside van het virion. Zo hecht influenzavirus met behulp van zijn oppervlaktehemagglutinine aan sialzuurhoudende membraanglycoproteïnen van de slijmvliescellen in de luchtwegen. Het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) hecht aan CD4-moleculen in cytoplasmamembraan van T-lymfocyten. Sommige virussen worden na aanhechting actief door de gastheercel opgenomen (gefagocyteerd). Bij envelopdragende



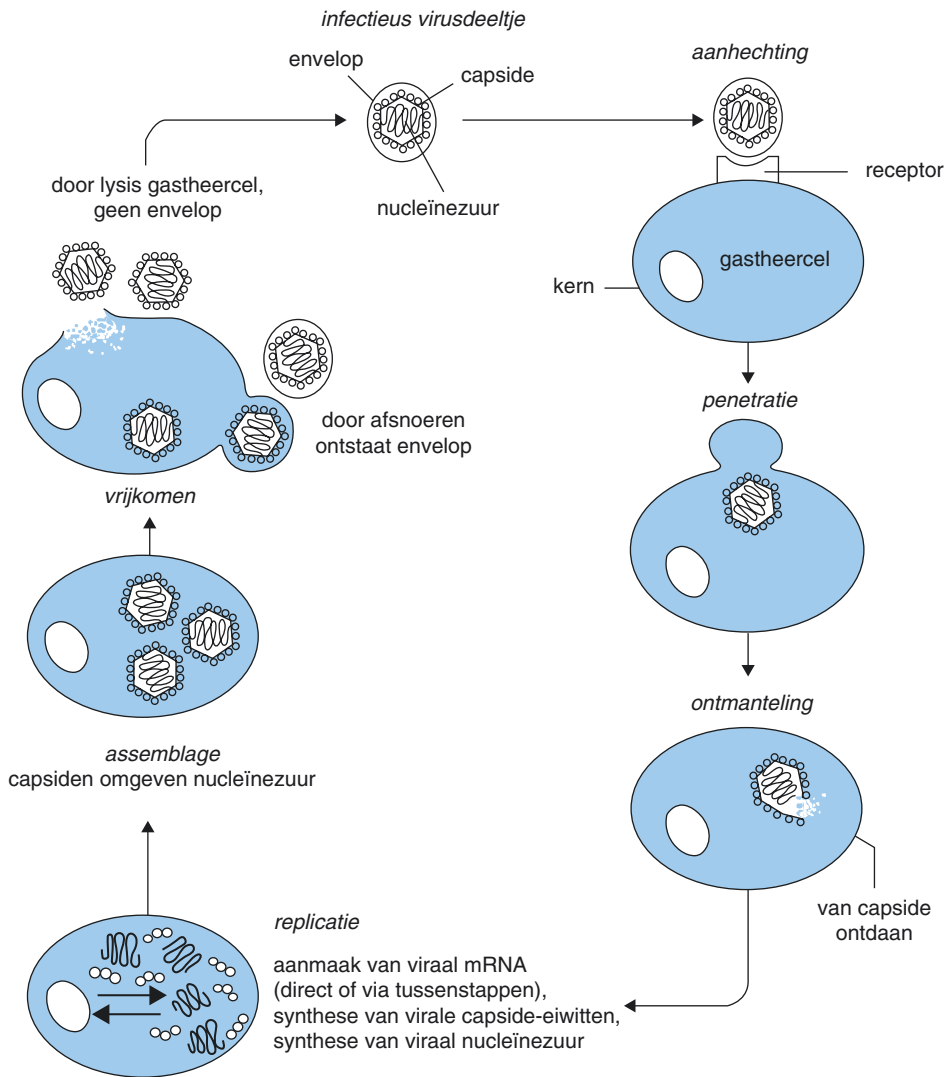
■ **Figuur 1.8** Indeling van de belangrijkste animale virusfamilies op basis van type genoom en aanwezigheid van een envelop als belangrijke structuurkenmerken. De globale vorm van het viruspartikel en de onderlinge grootteverhouding is ook aangegeven. (*Hepadnaviridae: in het viruspartikel is het DNA gedeeltelijk dubbelstrengs.)

virussen treedt dan fusie op van de beide lipidehoudende membranen; virussen zonder envelop kunnen soms ook eenvoudig de membraan passeren (*translocatie*). Ontmanteling van het virusgenoom vindt veelal plaats in het cytoplasma of in een fagolysosoom, bij sommige DNA-virussen pas nadat zij in de kern van de gastheercel zijn aangekomen.

De wijze waarop bij een virusinfectie vanaf het coderende nucleïnezuur virusspecifieke mRNA-moleculen worden gevormd ten behoeve van de virale eiwitsynthese, is verschillend voor de al genoemde vormen waarin een virusgenoom kan voorkomen. In [fig. 1.10](#) is weergegeven hoe dit centrale proces in de replicatiecyclus kan verlopen met behulp van viraal gecodeerde enzymen en/of gastheerenzymen bij verschillende voorbeelden van virusfamilies. De eiwitsynthese die daarop volgt in de cel, is zonder uitzonderingen

geheel afhankelijk van het cellulaire ribosomale translatiesysteem ([fig. 1.10](#)). De productie van kopieën van het virale genoom ten behoeve van nieuwe infectieuze partikels vindt bij DNA-virussen nagenoeg altijd plaats in de celkern (uitzondering vormen Poxviridae, waaronder variola, de verwekker van menselijke pokken), maar bij RNA-virussen bijna altijd in het cytoplasma (uitzondering: Orthomyxoviridae, waaronder influenzavirus).

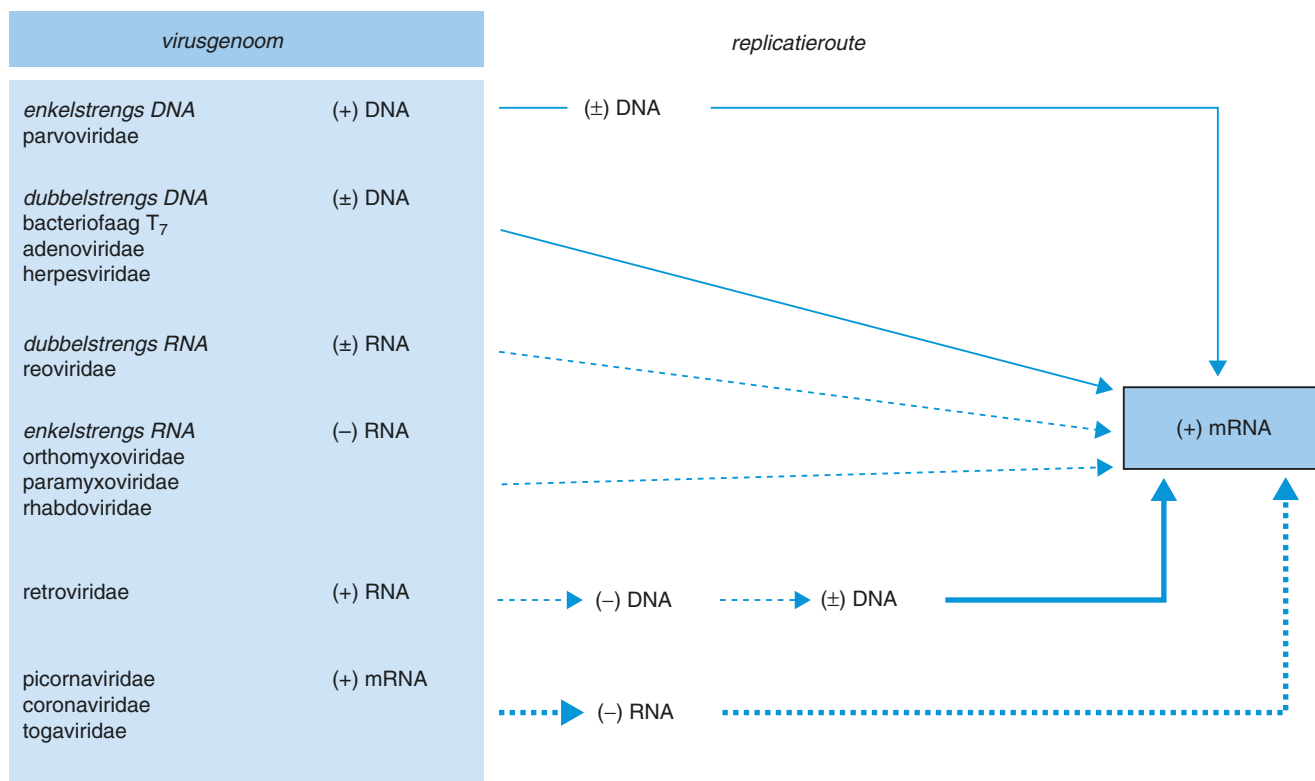
De vermeerdering van virussen kan goed worden bestudeerd in celkweken waarbij gevoelige cellijnen worden besmet met virus en de replicatie van virus wordt gevolgd met behulp van biochemische of microscopische technieken, of door het regelmatig bepalen van het aantal infectieuze virusdeeltjes in het kweekmedium ([fig. 1.11](#)). Een klassieke bevinding daarbij is dat in het begin van dit proces het virus 'verdwijnt' in de



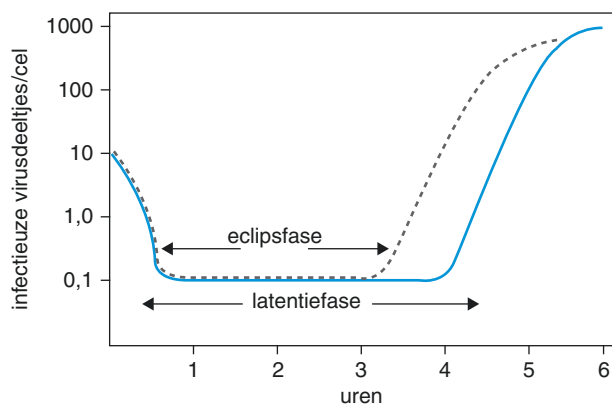
Figuur 1.9 Stadia in de replicatiecyclus van een virus. Het vrijkomen van het viruspartikel verloopt verschillend voor virussen met en virussen zonder lipide-envelop. Nadere details over de verschillende wijzen waarop de eiwitsynthese tot stand komt, afhankelijk van het virale genoom, staan in fig. 1.10.

cellen en daarbuiten dan geen of weinig infectieus virus meer te vinden is. In deze zogeheten eclipsfase is het virus in de cellen terechtgekomen en ontmanteld en daardoor niet meer infectieus. Afhankelijk van het soort virus zal na enkele uren of dagen weer infectieus virus in het kweekmedium kunnen worden aangetoond. De periode tussen besmetting van de cel en het weer vrijkomen van nieuwe besmettelijke virusdeeltjes noemt men de latentiefase. De titers van infectieus virus stijgen vervolgens tot een maximum, waarbij het gemiddelde aantal nieuwe virusdeeltjes per geïnfecteerde cel kan variëren (afhankelijk van de virussoort en van de cel) van enkele tientallen tot miljoenen (*burst size*). Dit geldt niet alleen in een celkweek maar ook in geïnfecteerd weefsel, waardoor een infectie dus reusachtig versterkt wordt en snel om zich heen kan grijpen in een gastheer. Celkweeksystemen spelen een grote rol in het experimenteel virologisch onderzoek en deden dat tot voor kort ook in de diagnostiek van virusinfecties; die is inmiddels echter grotendeels gebaseerd op specifieke detectie van virale DNA- of RNA-moleculen (PCR of RT-PCR).

Een belangrijk gevolg van een virusinfectie is dat de gastheercel in immunologisch opzicht verandert door het binnendringen van een virus en de expressie van virale eiwitten. Dit leidt tot het op gang komen van zowel een directe respons (de natuurlijke of 'innate immunity') als een specifieke (verworven) cellulaire en humorale immuunrespons in de gastheer (zie ook 1.4.4). Veel virussen blijken deze processen te kunnen beïnvloeden, waardoor zij de immuunrespons omzeilen (ontwikkelingsstrategieën). Virale genomen kunnen zich, zonder dat er actieve productie van nieuwe virionen plaatsvindt, langdurig in een gastheercel ophouden, hetzij geïntegreerd in het chromosoom van de gastheercel (o.a. bij hiv), hetzij los in de cel via specifieke mechanismen (o.a. bij herpesvirussen), of op andere, niet goed opgehelderde wijzen. Het fenomeen doet zich zeer vaak voor bij DNA-virussen (of virussen die in de cel een DNA-vorm kennen, zoals hiv). Het DNA-genoom is vanwege zijn biochemische eigenschappen in de cel immers een stabiel molecuul dan RNA. Het verschijnsel wordt latentie genoemd en het potentieel weer te activeren virus in die vorm wordt wel als provirus aangeduid. In een latent stadium worden soms



Figuur 1.10 De verschillende vormen van virusgenomen en de wijze waarop daarbij de productie van virusspecifiek mRNA tot stand komt ten behoeve van de synthese van virale eiwitten. Enkele virusfamilies zijn als voorbeelden vermeld. Bij de mRNA-synthese kunnen enzymen (polymerasen en transcriptasen) betrokken zijn van zowel de gastheer cel (doorgetrokken lijnen) als van het virus zelf (stippellijnen). Bij de groep waartoe de Picornaviridae behoren (onderin), fungeert het viraal genoom ook direct al als mRNA.



Figuur 1.11 Replacatie van virus in een cellijn. De titer van infectieuze virusdeeltjes buiten (doorgetrokken lijn) en binnen de gastheer cellen (stippellijn) is weergegeven.

nog wel delen van het virale genoom afgelezen, maar er worden geen intacte virionen geproduceerd en er treedt geen lysis van de gastheer cel op. Klinisch is bij sommige virussen de overgang van de latente fase in een actief replicerende fase duidelijk waarneembaar, zoals bij een koortslip, veroorzaakt door reactivatie van herpes simplex virus. Het afwisselen van latentie en replicatie is een kenmerkende eigenschap van de familie van de Herpesviridae. Ter illustratie van dit concept is een samenvatting opgenomen van de humane herpesvirussen [tab. 1.3](#). Ook bacteriofagen kunnen zich latent in hun bacteriële gastheer cel

ophouden (profaag) en in deze vorm bijdragen tot het ziekmakend vermogen van de bacterie indien zij de genetische informatie voor een virulentiefactor (bijv. een toxine) herbergen en deze informatie tot expressie wordt gebracht; men spreekt dan van lysogene conversie van de bacterie in kwestie. De productie van difterietoxine door *Corynebacterium diphtheriae* en die van het Panton-Valentine Leucocidine (PVL) door *S. aureus* is afhankelijk van de aanwezigheid van een lysogene faag.

■ Humane herpesvirussen (tab. 1.3)

Deze behoren alle tot de familie van de Herpesviridae en vertonen sterk overeenkomstige morfologische kenmerken (zie [fig. 1.8](#)) en eenzelfde patroon van primaire infectie, latentie en reactivatie. Grootte en organisatie van het genoom (dubbelstrengs DNA) kunnen echter aanzienlijk verschillen, net als belangrijke biologische en klinische kenmerken.

1.3.2 Bacteriën

Bacteriën zijn eencellige prokaryoten waarvan de genetische informatie opgeslagen ligt op een circulair gesloten, dubbelstrengs DNA-molecuul. Het DNA-molecuul ligt, strak opgewonden in een kluwen (ook wel nucleoid genaamd), vrij in het cytoplasma en bevat een paar duizend genen (=een paar miljoen basenparen); geheel uitgerold zou het ongeveer 1 mm lang zijn. Zoals vermeld zijn er in bacteriën vaak ook nog

Tabel 1.3 Samenvatting van de humane herpesvirussen.

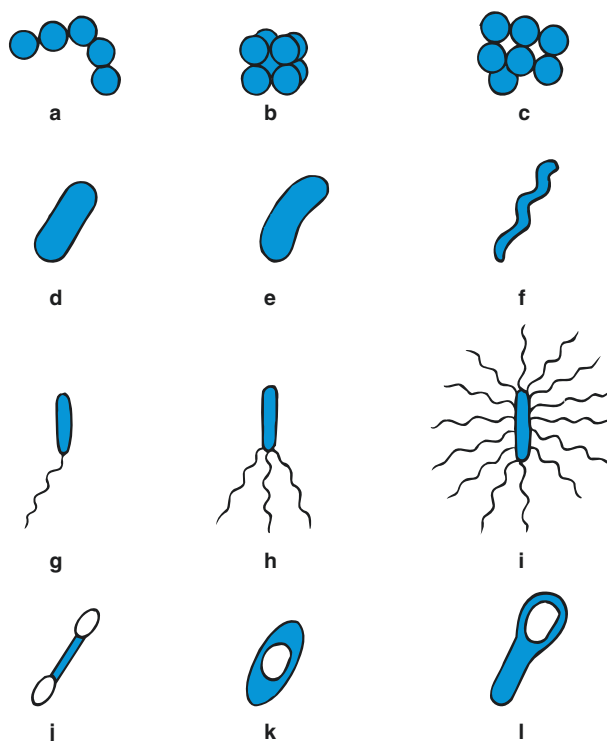
subfamilie met biologische eigenschappen	gebruikelijke aanduiding virus (afkorting)	systematische naam (afkorting)	genoom: grootte in kb	primaire infectie: ziektebeeld	reactivatie: ziektebeeld	problemen bij immuniteitsstoornissen	primaire bespreking in hoofdstuk
Alphaherpesvirinae: infectie epidermaal, latentie in neuronen, snelle groei	herpes simplex virus type 1 (HSV-1)	humane herpesvirus 1 (HHV-1)	152	gingivostomatitis, keratitis	herpes labialis (koortslip)	mucocutane ulceraties, soms orgaaninfecties	6
	herpes simplex virus type 2 (HSV-2)	humane herpesvirus 2 (HHV-2)	155	herpes genitalis	herpes genitalis	mucocutane ulceraties	12
	varicellazoster virus (VZV)	humane herpesvirus 3 (HHV-3)	125	varicella (waterpokken)	herpes zoster (gordelroos)	pneumonie, viscerale infecties en ernstige cutane laesies	6
Betaherpesvirinae: breed celtropisme, latent in leukocyten en endotheel, trage groei	cytomegalovirus (CMV)	humane herpesvirus 5 (HHV-5)	230	mononucleosis infectiosa (infrequent)	geen	ernstige orgaaninfecties, waaronder frequent pneumonie, hepatitis, retinitis	13
	humane herpesvirus 6 (HHV-6)	humane herpesvirus 6 (HHV-6)	162	exanthema subitum (zesde ziekte)	geen	encefalitis, andere orgaaninfecties (infrequent)	6
	humane herpesvirus 7 (HHV-7)	humane herpesvirus 7 (HHV-7)	153	exanthema subitum (zesde ziekte)	geen	niet duidelijk	6
Gammaherpesvirinae: infectie en latentie lymfocytair, met transformatie van gastheer cel	Epstein-Barr-virus (EBV)	humane herpesvirus 4 (HHV-4)	172	mononucleosis infectiosa (frequent)	geen	lymfoproliferatieve ziekte, waaronder maligne lymfomen	13
	Kaposi-sarcoom en herpesvirus (KSHV)	humane herpesvirus 8 (HHV-8)	160	niet duidelijk	geen	Kaposi-sarcoom en andere tumoren	13

plasmidale DNA-moleculen te vinden. Het cytoplasma van bacteriën bevat vele ribosomen maar geen andere organellen op grond waarvan men onderscheid kan maken; bij sommige soorten bacteriën kunnen in het cytoplasma 'sporen' ontstaan indien de bacterie in ongunstige omstandigheden terechtkomt. In de spore is een van de twee DNA-strengen te vinden, omgeven door een sporemembraan, een laag peptidoglycaan en nog een mantel bestaande uit keratineachtig eiwit; dit geheel is zeer goed bestand tegen de inwerking van chemicaliën (waaronder diverse desinfectantia) en hitte (denatureren pas boven 100 °C). Onder gunstige milieuomstandigheden ontkiemt de spore weer. Naast sporen ziet men soms partikels of korrels in het cytoplasma die uit verschillende soorten reservestoffen kunnen bestaan.

■ Indeling van bacteriën

Voor de indeling van bacteriën zijn de vorm en de samenstelling van de celwand van doorslaggevend belang. Ook de ligging van bacteriën ten opzichte van elkaar speelt een rol. Zo onderscheidt men de bolvormige kokken en de langgerekte staven, die in ketens, pakketjes of trosjes kunnen liggen; de staven kunnen een keurig rechte oriëntatie hebben, of juist gekromd zijn als een komma of golvend als een slangetje (■fig. 1.12). Bacteriën worden onder de lichtmicroscopie pas zichtbaar nadat ze zijn gekleurd. In dit verband is de kleurreactie volgens Gram (een Deense onderzoeker uit het eind van de 19e eeuw) de belangrijkste (■fig. 1.13). Bij de gramkleuring worden bacteriën op een objectglas gefixeerd en eerst met kristalviolet behandeld. Daarna wordt een lugoloplossing ($I_2 + KJ$) opgebracht, waardoor in de bacteriën een paars, onoplosbaar kristalviolet-lugolcomplex ontstaat. Bij de volgende stap wordt het preparaat overgoten met alcohol en wordt gekeken of de bacteriën de paarse kleur vasthouden (ze zijn dan grampositief) of weer loslaten en kleurloos worden (dan zijn ze gramnegatief). In de laatste stap wordt het preparaat gekleurd met fuchsine, waardoor de ontkleurde gramnegatieve bacteriën een rozerode kleur krijgen (fuchsine heeft geen effect op de paarse kleur van grampositieve bacteriën). Of een bacterie de kristalviolet-lugol-kristallen vasthoudt, hangt geheel af van de samenstelling van zijn celwand. De celwanden van grampositieve bacteriën zijn veel dikker dan die van de gramnegatieve bacteriën en hebben ook een andere opbouw en samenstelling (■fig. 1.14). Het is vooral de grote hoeveelheid peptidoglycaan die de dikte van de grampositieve celwand bepaalt en verantwoordelijk is voor het vasthouden van de kristalviolet-lugolkristallen tijdens de gramkleuring. Peptidoglycaan (ook mucopeptide of mureïne genoemd) is een driedimensionaal netwerk van een gigantisch molecuul dat de gehele bacterie omspant en er vorm en sterkte aan geeft. Het bestaat uit lange ketens waarin alternerend de aminosuikers N-acetylglucosamine en N-acetylmuraminezuur voorkomen; aan elke muraminezuurgroep is een korte zijketen van peptide gekoppeld die de kruisverbindingen met naburige ketens verzorgt.

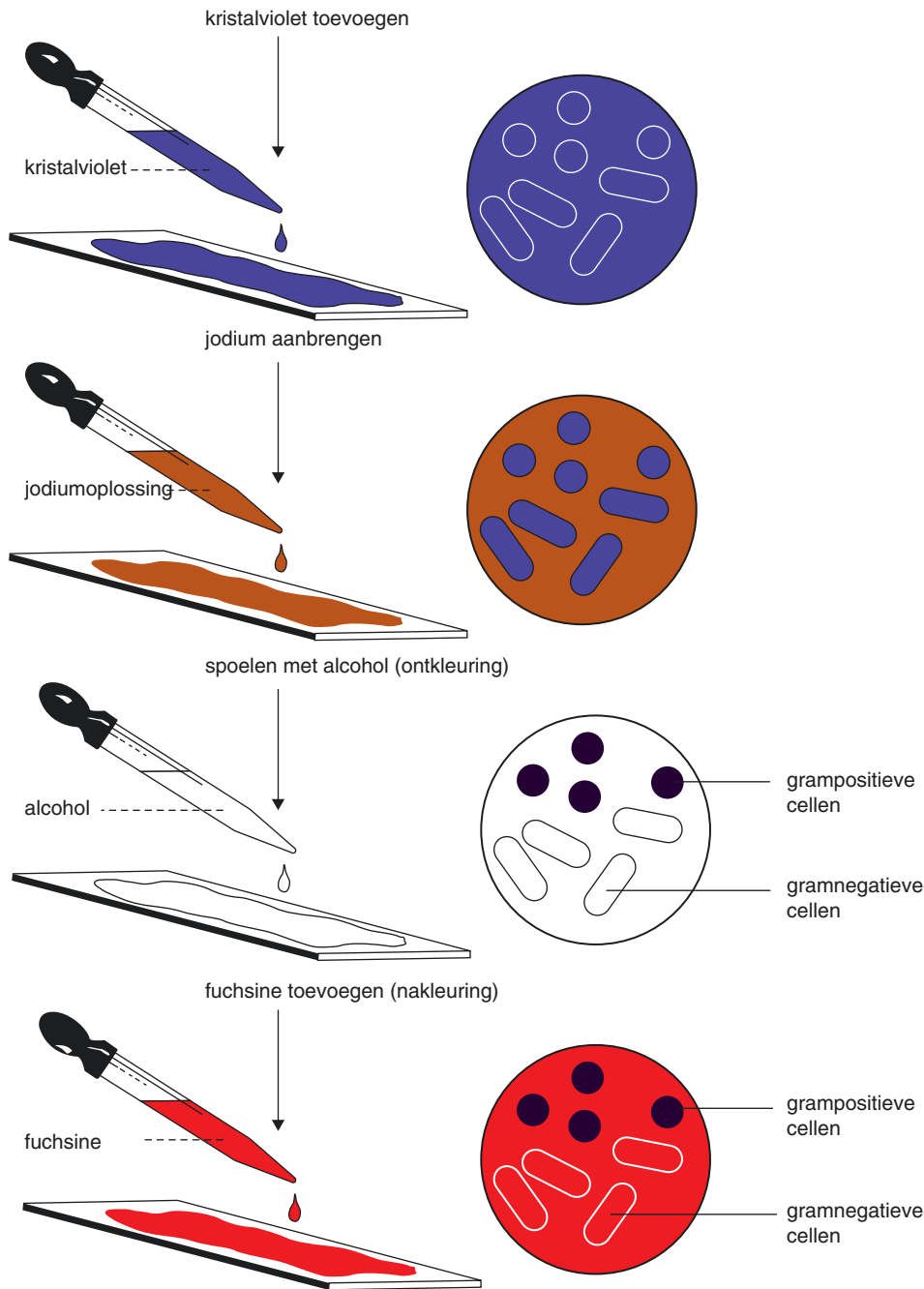
S. aureus is een veelvoorkomende pathogene, grampositieve bacteriesoort die bolvormig is en in trosjes groeit, terwijl *E. coli* een veelvoorkomende pathogene, gramnegatieve, staafvormige bacterie is.



■ **Figuur 1.12** a–c Kokken in respectievelijk streptoligging, pakketjes en trosjes. d–f Respectievelijk een staaf, een vibrio en een spiril. g–i Cellen met respectievelijk monotriche, lofotriche en peritriche flagellen. j Poolkorrels. k–l Centrale, respectievelijk eindstandige spore (*Clostridium*).

De celwanden van bacteriën zijn van grote pathogene betekenis, omdat zij voor de mens toxische componenten bevatten. De buitenmembraan van de celwand van gramnegatieven bevat het toxische lipopolysacharide (LPS), terwijl het peptidoglycaan, dat rijkelijk aanwezig is in de wand van grampositieve bacteriën, ook toxische eigenschappen heeft, zij het minder uitgesproken dan LPS. Omdat deze 'toxinen' voornamelijk aan de bacteriële cel gebonden zijn, spreekt men van endotoxinen, in onderscheid met de exotoxinen. Exotoxinen zijn oplosbare eiwitten die door bacteriën (maar ook door fungi en parasieten) kunnen worden uitgescheiden en die in lage concentratie giftig zijn voor andere organismen; de toxische werking kan berusten op interactie met membranen waardoor lysis en celdood optreden (o.a. het stafylolysine van *S. aureus*), op interruptie van de eiwitsynthese van de eukaryote cel (o.a. het difterietoxine), op het verhogen van de intracellulaire concentratie van cyclisch AMP (adenosinemonofosfaat; o.a. het chole-ratoxine) of op onderbreking van de zenuwgeleiding (o.a. bij de ziekten tetanus en botulisme).

Naast deze kenmerken bezitten bacteriën aan hun buitenkant soms appendages in de vorm van haarvormige uitsteeksels (pili, fimbriae) en flagellen, waarmee zij zich kunnen hechten aan een oppervlak of voortbewegen in een waterig milieu. Ook deze laatste eigenschappen kunnen van belang zijn in de pathogenese van infectieziekten, dan wel als virulentiefactoren worden gezien (■fig. 1.15).



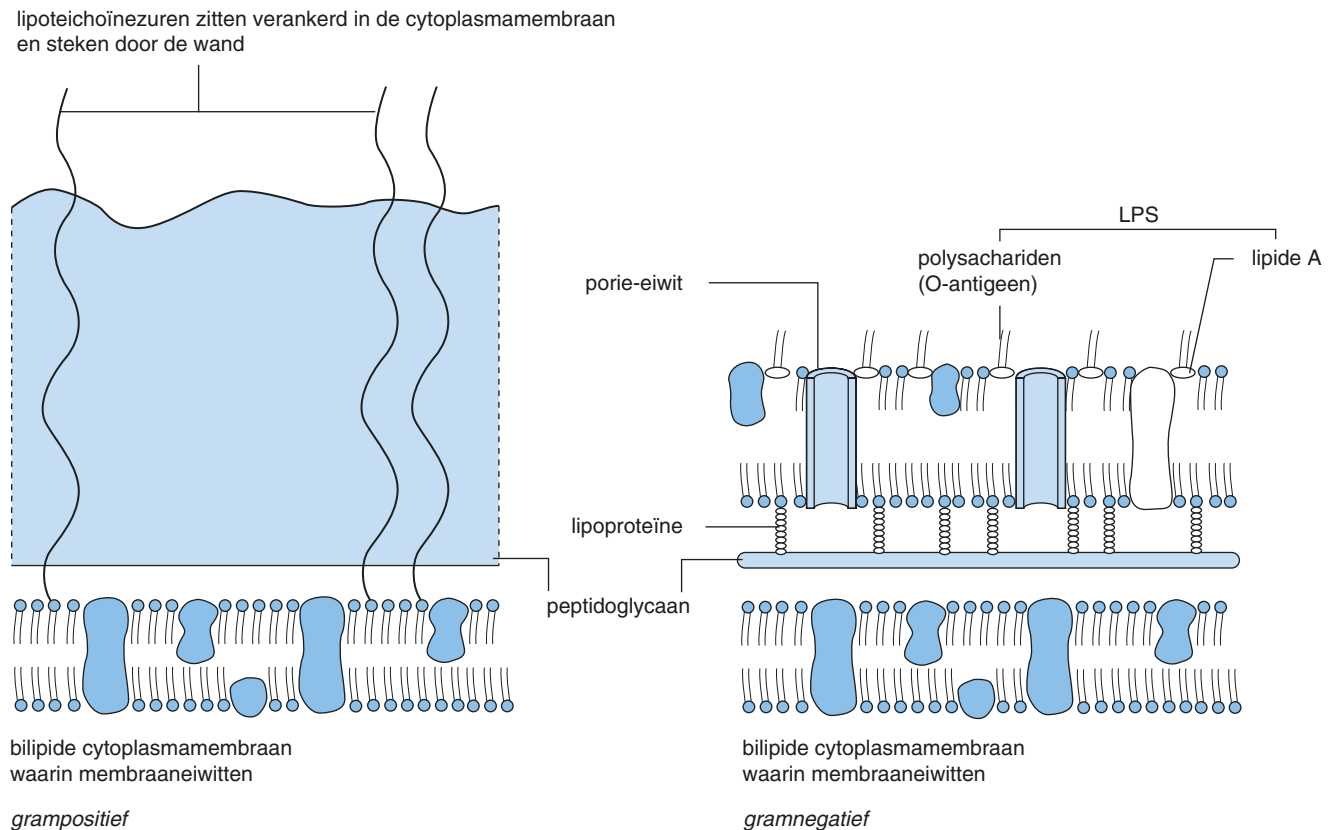
■ **Figuur 1.13** De kleuring volgens Gram.

■ Metabolisme van bacteriën

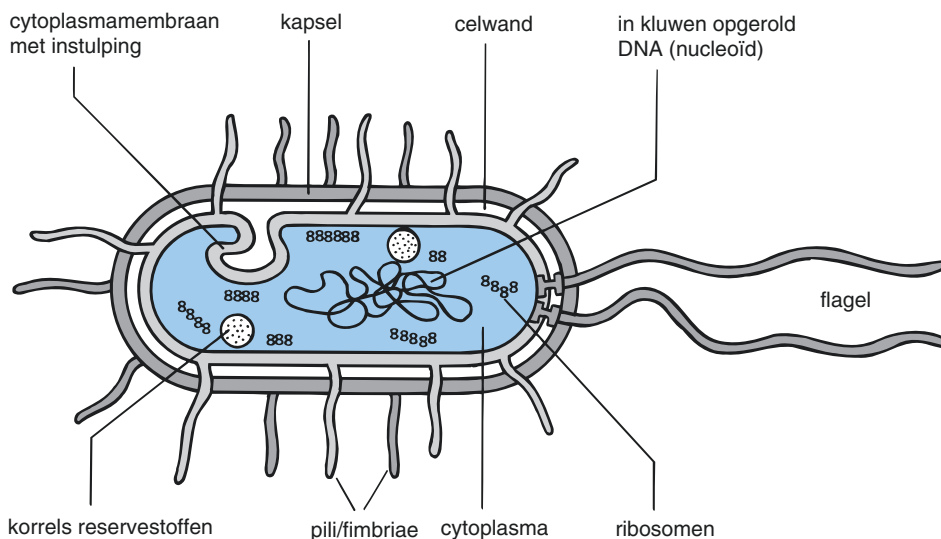
Op grond van de manier waarop bacteriën aan hun koolstof en energie komen, kunnen ze verder worden ingedeeld in vier groepen. Heterotrofe bacteriën gebruiken organische verbindingen als koolstofbron, terwijl autotrofe bacteriën al hun koolstof onttrekken aan C_1 -verbindingen als CO_2 en CH_4 . Als hun energie verkregen wordt uit licht, spreekt men van fototrofe bacteriën, terwijl chemotrofe bacteriën hun energie uit chemische verbindingen halen. De voor de mens pathogene bacteriën zijn chemo-heterotroof. Binnen deze laatste groep is het klinisch belangrijke onderscheid te maken tussen bacteriën die aeroob kunnen groeien en zij die alleen anaeroob kunnen

blijven leven; vele pathogene soorten, inclusief *S. aureus* en *E. coli*, kunnen zich zowel aeroob als anaeroob vermenigvuldigen. Bij aerobe ademhaling wordt zuurstof gebruikt als terminale elektronenacceptor, terwijl bij anaerobe ademhaling andere anorganische verbindingen (nitraat, sulfaat, kooldioxide) daartoe dienst doen. Strikt anaerobe micro-organismen vormen het grootste deel van de normale darmflora bij de mens; zij hebben geen verweer tegen de giftige werking van zuurstof en de van zuurstof afgeleide metabolieten. Onder de juiste condities kunnen zij wel infecties veroorzaken.

Behalve door ademhaling (respiratie) kan ook door gisting (fermentatie) een substraat worden afgebroken en daarbij



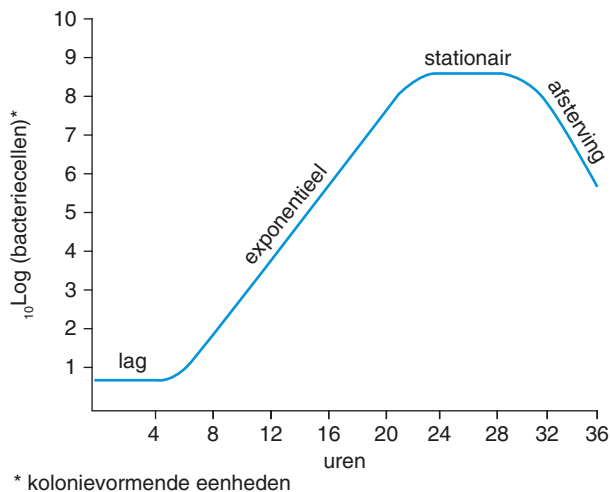
■ Figuur 1.14 Opbouw en samenstelling van de celwand van grampositieve en gramnegatieve bacteriën. De grampositieve celwand wordt als een geheel beschouwd, terwijl de gramnegatieve celwand een dubbele membraan bezit, een binnenmembraan en een buitenmembraan, beide met een bi-lipide structuur. Kenmerkend voor bacteriën is de aanwezigheid van peptidoglycaan in de celwand, dat verantwoordelijk is voor vorm en sterkte van de bacterie. Het lipide A is het meest toxische deel van de buitenmembraan van een gramnegatieve bacterie; het is covalent verbonden met het O-antigeen in een lipopolysacharidecomplex (LPS-complex). Sommige bacteriën vormen buiten de celwand nog een kapsel, dat meestal uit polysachariden bestaat (NB: In werkelijkheid zijn de verschillen in celwanddikte tussen grampositieve en gramnegatieve bacteriën groter dan hier getekend).



■ Figuur 1.15 Schematische weergave van de algemene structuur van een bacterie.

energie worden gewonnen. Alle energie komt ten slotte in één van twee vormen beschikbaar: als chemische energie in de vorm van gefosforyleerde verbindingen als adenosinetri-fosfaat (ATP), en als een elektrochemische gradiënt over de

celmembraan, die kracht uitoefent op protonen (*proton motive force*). Onder optimale omstandigheden (o.a. samenstelling voedingsbodem, temperatuur, pH, zuurstofspanning, kool-dioxideconcentratie; voor elke soort verschillend) kunnen



Figuur 1.16 Groeiwijze van bacteriën in vloeibaar medium. Na een aanloopfase zonder celdeling ('lag-fase') neemt het aantal bacteriën logaritmisch toe (exponentiële fase, ook wel log-fase genoemd), totdat wegens uitputting van de voedingsstoffen in het medium de groei stopt en een stationaire fase intreedt. Na de stationaire fase neemt het aantal levensvatbare bacteriecellen weer af (afsterving).

bacteriën snel groeien en zich elke twintig minuten delen (fig. 1.16). De groeisnelheid van bacteriën hangt af van drie factoren: de soort bacterie, de chemische samenstelling van het milieu of medium waarin deze zich bevindt, en de temperatuur. Elke bacteriesoort kent zijn eigen optimale samenstelling van het medium en groeit optimaal binnen een bepaald temperatuurbereik. Voor de mens pathogene bacteriesoorten groeien veelal het snelst rond 37 °C, maar er zijn andere, voor de mens niet pathogene soorten die zich juist op lagere (<10 °C) of hogere temperaturen (>50 °C) het best vermenigvuldigen. Sommige soorten groeien over een groot temperatuurbereik. Bij uitputting van voedingsstoffen of bij andere vormen van stress (te lage of te hoge zuurgraad, te hoge temperaturen, DNA-schade door bestraling of inwerking van cytotoxische stoffen) treedt een stressrespons op die erop gericht is de schade te beperken en te herstellen. Het betreft het aan- en uitschakelen van grote aantallen genen.

In tab. 1.4 worden de belangrijkste soorten pathogene bacteriën vermeld. Niet in deze tabel opgenomen zijn enkele bijzondere bacteriesoorten zoals de geslachten *Mycobacterium*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* en de *Rickettsiae*. De mycobacteriën zijn zeer langzaam groeiende, strikt aerobe bacteriën met een bijzondere celwandsamenstelling, waardoor zij moeilijk een gramkleuring kunnen ondergaan; de lipiden en wasachtige stoffen in de celwand laten in water oplosbare kleurstoffen moeilijk door. Ze kunnen wel zichtbaar worden gemaakt in een analoge kleuring, die volgens Ziehl-Neelsen, of de tegenwoordig veel gebruikte kleuring met de fluorescerende stof auramine; beide kleuringen zijn gebaseerd op de zuurvastheid van de celwand van mycobacteriën, dat wil zeggen het kunnen vasthouden van een eenmaal opgenomen kleurstof tijdens onderdompeling in zoutzure alcohol. Andere bacteriesoorten zijn niet zuurvast en kunnen dat dus niet. Tijdens infectie zijn de mycobacteriën intracellulair in ontstekingscellen te vinden, maar ze kunnen ook buiten een cel groeien. *Chlamydiae*

en *Rickettsiae* kunnen dat niet en zijn obligaat intracellulair groeiende bacteriën; zij missen essentiële metabole processen waardoor ze voor hun energiehuishouding (ATP en NADH) afhankelijk zijn van een gastheercel. Van oudsher staan deze soorten daarom in de belangstelling van virologen. Mycoplasmasoorten zijn bijzondere bacteriën omdat bij hen de celwand ontbreekt (geen peptidoglycaan) en zij sterolen nodig hebben voor hun (langzame) groei; van de bacteriesoorten zijn ze het kleinst (0,2–0,3 µm).

1.3.3 Schimmels

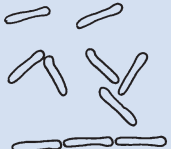
Fungi zijn eukaryote (kernhoudende) micro-organismen die binnen de Eukarya een aparte vertakking van de evolutionaire stamboom vormen (zie fig. 1.1). Het zijn net als bacteriën chemo-heterotrofe organismen die in twee vormen overal in de natuur kunnen worden aangetroffen: de unicellulaire gistvorm en de vorm van zich vertakkende draden (hyfen, die een netwerk of mycelium vormen), die wij de schimmelvorm noemen. De schimmeldraden bevatten vele kernen, die soms met tussenschotten (septa) van elkaar gescheiden zijn (fig. 1.17); de septa bevatten wel poriën, zodat er steeds sprake is van een continuüm binnen een mycelium. Veel fungi zijn dimorf, wat betekent dat ze als gist en als schimmel kunnen groeien. Fungi zijn van groot belang in de voedselindustrie (o.a. bakkers- en biergisten) en zijn de bron van vele geneesmiddelen, waaronder antibiotica; ze worden ook in de biotechnologie vaak gebruikt.

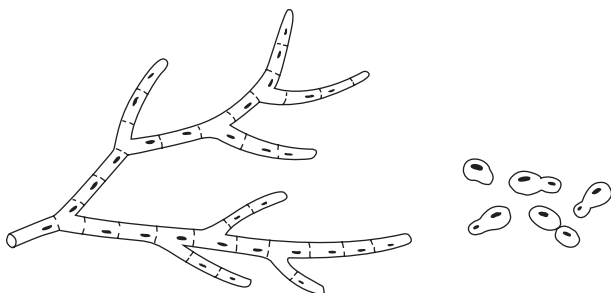
Fungi zijn aerobe micro-organismen die zich voortplanten door sporen. Deze ontstaan door gewone mitose (aseksuele sporen), of na kernfusie gevolgd door meiose (seksuele sporen). Van de meeste pathogene fungi is de seksuele cyclus niet goed bekend, zodat wij ze vooral herkennen aan de morfologische aspecten van hun aseksuele sporulatie. Bij gisten spelen fysiologische eigenschappen als oxidatieve assimilatie en fermentatie van verschillende suikers ook een rol bij de identificatie. De fungi hebben buiten hun cytoplasmamembraan een dikke celwand waarin mannaan, glucaan en chitine te vinden zijn; door deze celwand kleuren zij grampositief. Buiten deze celwand kan een polysacharidekapsel aanwezig zijn, dat als virulentiefactor wordt beschouwd omdat het de fagocytose door leukocyten belemmert.

■ Indeling van fungi

In de medische praktijk wordt de indeling van fungi mede gebaseerd op de soort infecties die zij veroorzaken. Men onderscheidt de oppervlakkige fungale infecties (mycosen), die zich beperken tot de huid, nagels en haren, en de diepe mycosen, waarbij invasie optreedt en inwendige organen betrokken zijn; infecties van de eerste soort zijn meestal niet ernstig, de diepe infecties zijn dat wel. Een aparte groep wordt gevormd door de mycosen die zich in de subcutane weefsels voordoen. Bij patiënten met een sterk verlaagde weerstand kunnen fungi, die voor gezonde personen niet of nauwelijks pathogeen zijn, invasieve infecties veroorzaken die levensbedreigend zijn (tab. 1.5).

■ Tabel 1.4 Overzicht van de belangrijkste pathogene bacteriesoorten.

gramreactie	vorm	ligging	aeroob/anaeroob	pathogene soort
positief	kokken 	ketens	facultatief	<i>Streptococcus pyogenes</i>
			anaeroob	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
		duplo	facultatief	<i>S. pneumoniae</i>
		trosjes	facultatief	<i>S. aureus</i>
	staven 		anaeroob	<i>Peptococcus</i> spp.
		los	anaeroob	<i>Clostridium perfringens</i>
				<i>Clostridium tetani</i>
		chinese letters	aeroob	<i>C. diphtheriae</i>
		ketens	aeroob	<i>Bacillus anthracis</i>
		los	facultatief	<i>Listeria monocytogenes</i>
negatief	kokken 	duplo	aeroob	<i>Neisseria meningitidis</i>
				<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
				<i>Moraxella catarrhalis</i>
	staven 	los	aeroob	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
				<i>Brucella abortus</i>
				<i>B. pertussis</i>
		facultatief		<i>E. coli</i>
				<i>Salmonella typhi</i>
				<i>Shigella dysenteriae</i>
				<i>Klebsiella pneumoniae</i>
				<i>Proteus mirabilis</i>
				<i>Yersinia pestis</i>
				<i>H. influenzae</i>
	komma's			<i>Vibrio cholerae</i>
	spirillen 			<i>Campylobacter jejuni</i>
				<i>Treponema pallidum</i>
				<i>Borrelia burgdorferi</i>
				<i>Leptospira</i> spp.
	staven 	los	anaeroob	<i>Bacteroides fragilis</i>
				<i>Fusobacterium</i> spp.



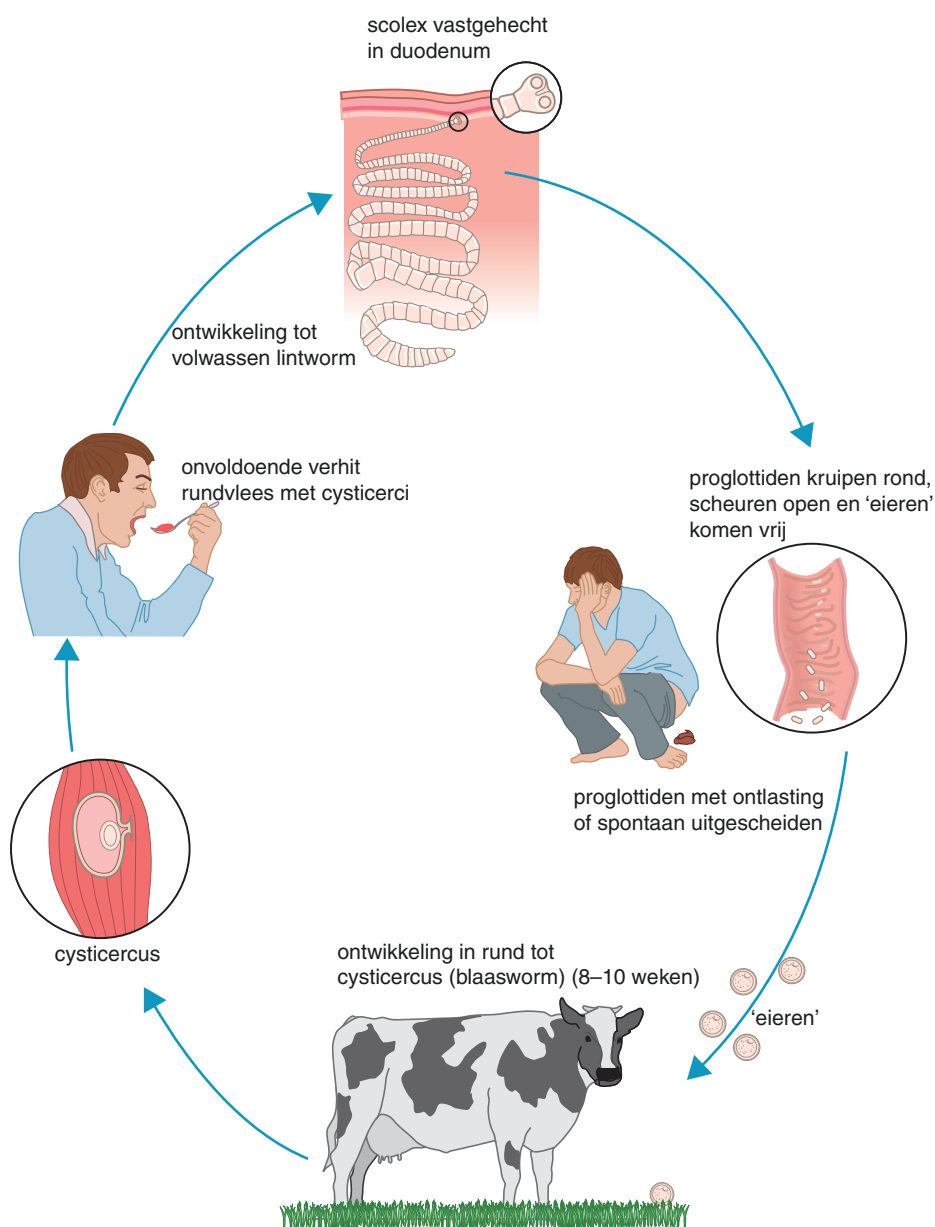
■ Figuur 1.17 Vertakkende hyfen met septa en meerdere kernen (links) en eencellige gisten die zich delen door afsnoering (rechts).

1.3.4 Parasieten

Parasieten zijn eukaryote (micro-)organismen die gekarakteriseerd worden door een parasitaire levenswijze. We spreken van parasitisme (uit het Grieks: *sitos* = voedsel) bij een nauwe associatie van organismen van twee verschillende soorten waarbij de ene soort, de parasiet, leeft ten koste van de andere, de gastheer. De parasiet is voor zijn ontwikkeling geheel of ten dele afhankelijk van zijn verblijf op (ectoparasieten) of in (endoparasieten) een gastheer. Tot de medische parasitologie behoren de eencellige protozoën, de meercellige wormen (helminthen), die als endoparasieten leven, en een aantal ectoparasitaire geleedpotige insecten (vlo, luis, mijt, wants). Centraal

Tabel 1.5 Medisch relevante indeling van pathogene fungi.

soort mycose	groeivorm ^a	lokalisatie	voorbeelden
oppervlakkig	gist	huid, haar	<i>Malassezia</i> , <i>Candida</i> , <i>Pityrosporum</i>
	schimmel	huid, haar, nagels	<i>Microsporum</i> , <i>Trichophyton</i> , <i>Epidermophyton</i>
subcutaan	gist	subcutis	<i>Sporothrix</i>
	schimmel	subcutis	<i>Madurella</i>
diep, invasief	gist	inwendige organen	<i>Histoplasma</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Cryptococcus</i> ^b , <i>Candida</i> ^b
	schimmel	inwendige organen	<i>Aspergillus</i> , ^b <i>Mucor</i> , ^b <i>Pneumocystis</i> ^b

^a Groeivorm bij infectie, *Candida* vormt soms pseudohyfen.^b Opportunisten die alleen bij patiënten met een sterk verlaagde weerstand invasief worden.Figuur 1.18 Voorbeeld van de ontwikkelingscyclus van een parasiet, de blaasworm *Taenia saginata*, die wel een tussengastheer heeft maar geen vector. Zie ook ► H. 19 voor de ontwikkelingscyclus van de malariaparasiet *Plasmodium*, waarin muggen als vector en als definitieve gastheer optreden.

■ Tabel 1.6 Samenvatting van de medisch belangrijkste protozoën.

klasse	soort	transmissie	ziektebeelden
sporozoën	<i>Plasmodium</i>	muggen	malaria (bloed en organen)
	<i>Toxoplasma</i>	rauw vlees, kattenfeces	toxoplasmose (organen)
	<i>Cryptosporidium</i>	voedsel en water	gastro-enteritis
	<i>Babesia</i>	teken	babesiose (bloed)
	<i>Cyclospora</i>	voedsel en water	gastro-enteritis
	<i>Microsporidia</i>	omgeving	in organen (darm, oog, galwegen, nier, sinus)
flagellaten	<i>Trypanosoma</i>	wantsen, vliegen	slaapziekte, ziekte van Chagas
	<i>Leishmania</i>	zandvliegjes	kala-azar, huidaishmaniasis
	<i>Giardia</i>	via voedsel	gastro-enteritis
	<i>Trichomonas</i>	seksueel	vaginitis, prostatitis
amoeben	<i>Entamoeba</i>	voedsel	dysenterie, leveramoebiasis
	<i>Naegleria</i>	besmet water	meningo-encefalitis
	<i>Acanthamoeba</i>	water, lucht	encefalitis, (contactlens)keratitis
	<i>Cyclospora</i>	voedsel, water	gastro-enteritis
	<i>Isospora</i>	voedsel, water	gastro-enteritis

staat de associatie tussen de parasiet en zijn gastheer, waarbij er een zeker evenwicht bestaat tussen de schade die de parasiet aanricht en de mechanismen die de gastheer tot zijn beschikking heeft om zich te beschermen. Voor de overlevingskansen van de parasiet is het noodzakelijk dat er voldoende gastheren overblijven. De parasitaire levenswijze kent daartoe vele specialisaties (o.a. wijze van voedselopname) waardoor er meestal sprake is van gastheerrestrictie, dat wil zeggen dat de parasiet is gebonden aan een bepaalde gastheer of een beperkt aantal gastheersoorten. Naarmate de parasiet zich aanpast aan zijn gastheer, zal deze er minder last van hebben; anderzijds hangt het ziek worden van een gastheer af van het aantal parasieten waarmee hij belast is (*parasitic load*).

■ Ontwikkelingscycli van parasieten

De levenslopen van de pathogene parasieten zijn samen te vatten in zogenoemde ontwikkelingscycli; de ontwikkelingscyclus is voor elke soort uniek. In de geneeskunst is een goed begrip van deze ontwikkelingscycli van essentieel belang bij het bepalen van het diagnostische, therapeutische en preventieve beleid (■ fig. 1.18). Kenmerkend is dat parasieten een zeer groot nageslacht produceren, wat de kansen op het vinden van een volgende gastheer vergroot. Er wordt onderscheid gemaakt in definitieve of eindgastheren en tussengastheren, die belangrijk zijn bij de transmissie. In tussengastheren vindt een deel van de ontwikkeling van de parasiet plaats (meestal de asexuele replicatie), waardoor hij infectieus wordt voor een volgende, meestal definitieve, gastheer; in de definitieve gastheer vindt de seksuele vermeerdering plaats.

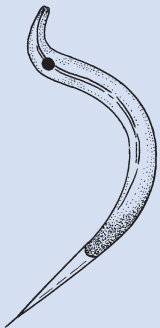
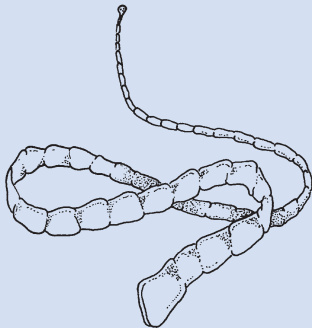
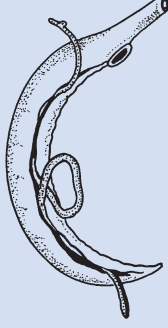
Niet alle parasieten kennen een tussengastheer naast hun definitieve gastheer; *Entamoeba*, *Trichomonas* (beide protozoën) en *Ascaris* (een worm) hebben alleen de mens en worden direct (seksueel) of indirect (fecaal-oraal) doorgegeven. De meeste wormen hebben echter twee of meer gastheren. Men

dient zich te realiseren dat ook de mens als tussengastheer kan optreden en in die rol ziekteverschijnselen kan vertonen. In de transmissielijn zijn soms vectoren betrokken; meestal zijn het artropoden die verantwoordelijk zijn voor de overbrenging. Een voorbeeld van een vector is de malariamuskiet, die in dit geval tevens de definitieve gastheer is van de malariaparasiet (in de muskiet vindt de seksuele replicatie plaats). De vector kan ook de tussengastheer zijn (aseksuele replicatie), of alleen maar vector zijn (zonder replicatie) en bijvoorbeeld infectieuze cysten van *Entamoeba histolytica* overbrengen van feces naar voedsel. De rol van de tussengastheren en van de vectoren is belangrijk, omdat daarmee grenzen worden gesteld aan de geografische verspreiding van de desbetreffende parasiet: zonder malariamuggen geen endemie van malaria, zonder runderen geen verspreiding van *T. saginata*. Mondiaal belangrijke parasitaire infecties worden in Nederland alleen als importziekte gezien; naast malaria geldt dat bijvoorbeeld voor bilharzia (*Schistosoma*), kala-azar (*Leishmania*) en echinokokkose (*Echinococcus*).

■ Indeling protozoën (eencellige parasieten)

Op grond van hun morfologie (celkernen, flagellen e.d.) en levenswijze worden protozoaire parasieten in vier klassen verdeeld: de sporozoën, de flagellaten, de amoeben en de apathogene ciliaten. De sporozoën zijn obligaat intracellulaire parasieten, terwijl parasieten uit de andere drie klassen primair extracellulair leven; de flagellaten, amoeben en ciliaten zijn beweeglijk. Veel protozoën worden bij ongunstige omstandigheden metabool minder actief en produceren buiten de cytoplasmamembraan een wand waardoor zij beter kunnen overleven. Met een dergelijke wand worden ze cysten genoemd, terwijl ze zonder een dergelijke wand als trofozoïeten (ook wel vegetatieve vorm) worden aangeduid. In ■ tab. 1.6 wordt een overzicht gegeven van de medisch belangrijkste soorten.

■ Tabel 1.7 Indeling van pathogene wormen.

kenmerken	rondwormen (nematoden)	lintwormen (cestoden)	zuigwormen (trematoden)
morfologie	naaldvorm 	kop met gesegmenteerd lijf 	gevouwen bladvorm 
geslacht	man en vrouw	hermafrodiët	hermafrodiët
darmkanaal	tubulair	afwezig	blind eindigend
tussengastheer	wisselend	meestal één	meestal twee
pathogene species	oraal/darm: ^a – <i>Ascaris</i> – <i>Trichuris</i> – <i>Enterobius</i>	– <i>Taenia</i> – <i>Diphyllobothrium</i> – <i>Echinococcus</i>	– <i>Schistosoma</i> ^b – <i>Fasciola</i> – <i>Clonorchis</i>
	oraal/bloed en weefsel: – <i>Trichinella</i> – <i>Toxocara</i>		
	huid/darm: – <i>Strongyloides</i>		
	mijnworm: – <i>Necator</i> – <i>Ancylostoma</i>		
	huid/bloed en weefsel: microfilaria: – <i>Wuchereria</i> – <i>Onchocerca</i> – <i>Loa loa</i>		

^a Porte d'entrée/lokalisatie bij de mens.^b Mannelijk en vrouwelijk geslacht.

■ Indeling helminthen (meercellige wormen)

De helminthen worden in drie hoofdgroepen onderverdeeld (■ tab. 1.7): de rondwormen (*Nematoda*), de lintwormen (*Cestoda*) en de zuigwormen (*Trematoda*, ook wel 'botten' genoemd). Zij bereiken de mens meestal via de orale route, maar kunnen ook actief de huid doorboren of door vectoren in de weefsels worden gespoten. Allemaal zijn het multicellulaire organismen waarvan de volwassen stadia vaak met het blote oog kunnen worden gezien.

De zuigwormen zijn dorsoventraal afgeplatte wormen zonder secundaire lichaamsholte; ze hechten zich met zuignappen vast aan de darmmucosa. De ontwikkelingscycli zijn complex en vertonen afwisselend vrij levende en parasitaire stadia, waarbij vaak meer dan één tussengastheer is betrokken. De eerste tussengastheer is een weekdier (bijv. een slak).

De lintwormen zijn hermafrodiët en leven in de darm van vertebraten; ze bezitten een kop (scolex) en caudaal daarvan een in segmenten (proglottiden) verdeeld lichaam. Er is geen darm: de voedselopname vindt plaats door selectieve absorptie van nutriënten door de huid; in hun ontwikkelingscyclus is er meestal maar één tussengastheer.

De rondwormen zijn cilindervormig en bezitten een eenvoudig tubulair darmkanaal; er zijn steeds gescheiden geslachten. De rondwormen kunnen worden verdeeld in wormen die het darmkanaal parasiteren en wormen die in de bloedbaan en weefsels terechtkomen. De eerste soort rondwormen bereikt de darm door ingestie of via de huid; in het laatste geval komen zij pas door uittreding in de long en migratie via de trachea in het darmkanaal. *Filaria* (o.a. *L. loa*) zijn rondwormen van de bloedbaan en weefsels die door vectoren direct van mens naar mens worden overdragen.

■ Ectoparasieten

Bij ectoparasieten spreekt men ook wel van infestatie in plaats van infectie; zij kunnen zich langdurig ophouden op en in de huid en aan de haren, maar komen niet in de diepere weefsels terecht. Ectoparasieten leven van materiaal dat zij op of in de huid vinden. Naast deze langdurige associaties is de mens doelwit van vele bijtende insecten, teken, vlooiën en bedwantsen die op zoek zijn naar een bloedmaal. Deze associaties zijn in de regel kortdurend (minuten tot een paar dagen) en leiden niet tot replicatie van de gast op het menselijk lichaam. Insecten en de ware ectoparasieten kunnen wel als vector van een ander pathogeen micro-organisme dienen: op deze wijze vindt overdracht plaats van virussen (bijv. gele koorts en dengue), bacteriën (bijv. pest, de ziekte van Lyme en rickettsiosen) en een aantal van bovengenoemde protozoën en wormen. De meest voorkomende klachten bij infestatie door een ectoparasiet zijn jeuk en de vorming van papels. De jeuk is het directe gevolg van een beet of kan een uiting zijn van immuniteit c.q. overgevoeligheid voor excretieproducten van de parasiet. Afhankelijk van de mate van sensibilisatie van de gastheer kunnen de huidreacties achterwege blijven, pas na enkele weken optreden, of optreden direct na een hernieuwd contact met de parasiet. Het zich krabben is een natuurlijke manier om ectoparasieten weer te verwijderen, maar de krablaesies maken secundaire bacteriële infecties mogelijk. Bij gastheren van wie het immuunapparaat niet goed functioneert (bijv. aidspatiënten), kan een infestatie lange tijd onopgemerkt blijven, waardoor het aantal parasieten ongestoord tot zeer grote hoogte kan uitgroeien. Dergelijke patiënten zijn zeer besmettelijk voor hun omgeving.

Van de geleedpotigen zijn het vooral insecten en spinachtigen die als ectoparasieten van de mens een rol spelen. Van de ectoparasieten heeft de Nederlandse bevolking vooral last van *Demodex folliculorum* (haarfollikelmijt), *Sarcoptes scabiei* (schurftmijt), *Pediculus humanus capitis* (hoofdluis) en in mindere mate van *Phthirus pubis* (schaamluis) en humane (*Pulex irritans*) en dierlijke vlooiën (*Ctenocephalides felis* en *C. canis*).

1.4 Pathogenese van infectieziekten

1.4.1 Algemene principes en definities

De interactie tussen een micro-organisme en een gastheer kan bij die gastheer leiden tot ziekte. Men spreekt van een infectie of infectieziekte als de interactie tussen het micro-organisme en de gastheer leidt tot schade of een veranderde fysiologie bij de gastheer. De schade of veranderde fysiologie kan resulteren in klinisch waarneembare symptomen en verschijnselen, maar kan ook langdurig onopgemerkt blijven, c.q. subklinisch verlopen. De keten van gebeurtenissen die het ontstaan van dergelijke ziekte bepaalt, wordt beschreven als de pathogenese van een infectieziekte. Historisch is het leggen van een oorzakelijk verband – de vraag naar causaliteit – tussen het binnendringen van een micro-organisme, in dit verband pathogeen genoemd, en een bepaalde ziekte, niet eenvoudig gebleken. Nadat het was gelukt bacteriën te isoleren en identificeren, heeft Robert Koch, een pionier in de bacteriologie, aan het eind van de

negentiende eeuw strenge criteria opgesteld waaraan moest worden voldaan om te kunnen spreken van een causale rol van een bacterie ten opzichte van een bepaalde ziekte. Koch wilde op die wijze in strikt wetenschappelijke zin het bewijs leveren voor de microbiële oorzaak van belangrijke ziekten als miltvuur en tuberculose, in een tijd waarin aan een causale rol voor micro-organismen nog sterk werd getwijfeld. Hij wilde ook voorkomen dat ontelijke relaties werden gelegd. Later werd zijn bewijsvoering samengevat in drie postulaten, bekend als 'de postulaten van Koch':

1. De verwekker moet worden gevonden bij alle patiënten die aan de desbetreffende infectieziekte lijden, maar niet bij gezonden. De verdeling van de verwekker in of op het lichaam moet overeenkomen met de locatie van waargenomen laesies.
2. De verwekker moet uit materiaal van de patiënt geïsoleerd en buiten het lichaam in reïncultuur gekweekt kunnen worden.
3. Het geïsoleerde micro-organisme moet bij enting in een gevoelige diersoort aanleiding geven tot de karakteristieke ziekteverschijnselen en weer uit het proefdier kunnen worden geïsoleerd.

Hoewel van groot nut in die begintijd van de medische microbiologie, bleek deze strikte benadering van de causaliteitsvraag al snel beperkingen met zich mee te brengen. Voor sommige ziekteverwekkers, zoals *Mycobacterium leprae* (verwekker van de ziekte lepra), *T. pallidum* (syfilis) en diverse pathogene virussen ontbreekt bijvoorbeeld nog steeds de kennis om ze buiten het lichaam (*in vitro*) in reïncultuur te brengen. Met de introductie van de moleculaire microbiologische technieken is inmiddels vast komen te staan dat we ook de voor veel andere ziekten verantwoordelijke micro-organismen nog niet kunnen kweken in het laboratorium. Ook proefdiermodellen zijn lang niet voor alle menselijke infectieziekten beschikbaar, of er is sprake van besmetting op een onnatuurlijke wijze. Muizen worden bijvoorbeeld niet ziek van blootstelling aan een aerosol met gekapselde pneumokokken, maar gaan snel dood na intraperitoneale injectie. Mensen krijgen mazelen maar hun huisdieren niet, en de rattenvlo heeft geen last van de pestbaci die hij in zijn verteringskanaal heeft en overdraagt naar de mens, die er vervolgens aan sterft. Het ontstaan van ziekte hangt dan ook niet alleen af van het micro-organisme maar wordt ook sterk bepaald door de gastheer en de besmettingsroute. Bovendien bleek bij veel ziekten dat niet alle individuen die in aanraking komen met een bepaald pathogeen micro-organisme, klinisch waarneembaar ziek worden. Bij een groot aantal infectieziekten treden besmettingen en subklinische infectie met de verwekker daarvan veel vaker op dan de ziekte: een extreem voorbeeld is poliomyelitis, waarbij ongeveer vijfhonderd infecties tegenover één geval van kinderverlamming staan.

■ Rol van commensale micro-organismen (microbiota)

De rol van de gastheer wordt van doorslaggevende betekenis wanneer we infecties door commensale micro-organismen in ogenschouw nemen (▣ tab. 1.8). Dit begrip beschrijft dat grote aantallen micro-organismen in staat zijn zich te handhaven en

Tabel 1.8 Commensale microflora van de mens.

locatie	soorten micro-organismen
huid, distale urethra	<i>S. epidermidis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Corynebacterium</i> spp.
mondholte	tong, wangslijmvlies: vergroenende streptokokken, <i>Neisseria</i> spp., <i>Moraxella</i> spp. tandplaque, tonsilcrypt: anaerobe streptokokken en gramnegatieve staven (<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i>)
nasofarynx	mondflora plus bij een minderheid: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. aureus</i>
oesofagus	microflora nasofarynx (transiënt)
maag	meestal bacterievrij of -arm (tenzij kortgeleden gegeten)
dunne darm	bacteriearm
dikke darm	bacterierijk ($>10^{12}$ /gram inhoud), voornamelijk anaerobe microflora (<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i>), aerobe microflora (<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas</i> , gisten)
vagina	<i>Lactobacillus</i> , streptokokken
bloedbaan	steriel behoudens transiënte passages van bacteriën als gevolg van (micro)trauma (tandenpoetsen)
interne organen en weefsels	steriel behoudens latente virussen en parasieten

te vermenigvuldigen op of in een gastheer (kolonisatie) en vervolgens tijdelijk of zelfs permanent gaan behoren tot de intieme biosfeer van het lichaam, in de vorm van een commensale flora, ook wel microbiota genoemd. Mensen, dieren en planten hebben zo hun eigen microbiota. Bij de mens is deze zeer omvangrijk: terwijl het menselijk lichaam is opgebouwd uit ongeveer 10^{13} cellen, wordt de commensale flora op 10^{14} à 10^{15} bacteriën geschat met een gezamenlijk gewicht van 0,5 kg. Niet alle soorten micro-organismen in deze commensale microflora zijn in kweek te brengen, maar dankzij gen-sequenzen heeft men tegenwoordig wel een goed inzicht in de samenstelling van de commensale microflora van de mens (en dier). Deze genetische analyses leveren microbiomen – de complete genetische samenstelling – op van de microflora op diverse locaties in en op het lichaam. De microbiomen van mens en dier zijn verschillend en relatief stabiel; het is gebleken dat de ecologische relatie tussen mens (en dier) en zijn commensale flora zich in de evolutie gekoppeld heeft ontwikkeld. Mensen kunnen op basis van de samenstelling van hun darmmicrobioom zelfs worden onderverdeeld drie groepen, enterotypen, waarbij óf *Bacteroides* óf *Prevotella* óf *Ruminococcus* de dominante soorten zijn.

Gewoonlijk is de commensale flora niet schadelijk maar eerder gunstig voor beide partijen, al wordt het tegenwoordig steeds duidelijker dat de samenstelling van het microbioom correleert met diverse ziekteprocessen. Als onder bepaalde omstandigheden vanuit de kolonisatie toch schade of een verandering in de normale fysiologie van de gastheer ontstaat, is er wel sprake van een infectieziekte. In de ecologische benadering is een infectieziekte slechts een van de vele vormen van interactie tussen de menselijke gastheer en de microbiële wereld om hem heen. Vooral patiënten in ziekenhuizen vertegenwoordigen een bijzonder gevoelige groep van gastheren, waarbij de veranderde conditie frequent aanleiding geeft tot infecties vanuit de eigen commensale microflora. Operaties bieden deze

micro-organismen nieuwe *portes d'entrée* waardoor wondinfecties ontstaan; plastic katheters in bloedvaten, urine- en luchtwegen hebben bacteriëmie, cystitis en bronchopneumonie tot gevolg (zie ►H. 16). Niet zelden worden daarbij meerdere soorten commensale bacteriën en gisten geïsoleerd, waardoor het niet mogelijk is een ziekmakende eigenschap slechts aan één soort toe te schrijven. Zo blijkt dat in verschillende opzichten de complexe relatie tussen een infectieziekte en de verwekker daarvan niet altijd aan de postulaten van Koch kan voldoen. Er zijn echter aanvullende argumenten voor een causale rol te vinden, bijvoorbeeld door gebruik te maken van de immunrespons (het ontstaan van specifieke antistoffen en cytotoxische lymfocytenpopulaties), van de respons op specifieke antimicrobiële therapie en van het effect van preventieve maatregelen. Ook dragen epidemiologische gegevens (het beschrijven van bevindingen op populatieniveau) in belangrijke mate bij tot het opsporen van mogelijke causale verbanden.

■ Pathogeniciteit en virulentie

Wanneer we een pathogeen definiëren als elk micro-organisme dat ziekte kan veroorzaken, wordt wel onderscheid gemaakt tussen primair pathogene soorten en opportunisten. Primair pathogene micro-organismen veroorzaken bij besmetting regelmatig ziekteverschijnselen bij ten minste een deel van de gevoelige maar overigens gezonde populatie gastheren. Opportunistische pathogenen geven slechts aanleiding tot ziekte bij individuen met een door onderliggende ziekte of anderszins verlaagde weerstand. Bij gezonde personen is de gevoeligheid voor infectie deels genetisch bepaald. Plasmodiumparasieten blijken slechter te overleven in de rode bloedcellen van patiënten met sikkelcelanemie, waarbij een afwijkend hemoglobine (S) voorkomt, zodat deze groep minder gevoelig is voor malaria. Anderzijds zijn dezelfde patiënten gevoeliger voor andere micro-organismen (o.a. voor de pneumokok) omdat hun milt minder goed functioneert. Van identieke tweelingen is bekend

Tabel 1.9 Voorbeelden van genpolymorfismen die betrokken zijn bij de gevoeligheid voor infectieziekten. (NB Zie ook referentie Kimman 2001)

genproduct	polymorfisme	invloed op ziekte
bloedgroepantigeen P	geen expressie op erytrocyt	geen risico van parvovirus
	hoge expressie in urinewegen	hoog risico van <i>E. coli</i> -infectie
transmembraaneiwit	Δ F508-mutatie bij cystische fibrose	slechte longklaring bacteriën
ccr5-receptor	32 basenpaardeletie	minder kans op hiv-infectie
hemoglobine-S	valinesubstitutie in bètaketen	minder gevoelig voor malaria
HLA	HLA-B-27	grotere kans op auto-immun artritis na infectie met <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Campylobacter</i>
PAI-1	5G/4G locus -675	ernstiger beloop meningokokkose
<i>mannose-binding lectin</i>	diverse	meer kans op diverse infecties

dat er concordantie is in hun gevoeligheid voor tuberculose en voor kolonisatie met *S. aureus*. Ook bij virusinfectie wisselt de gevoeligheid van gastheer tot gastheer; van de 45.000 Amerikaanse militairen die in 1942 per ongeluk met dezelfde dosis hepatitis B-virus werden ingespoten (gecontamineerd gelekoortsvaccin!) werden er maar 914 ziek, terwijl de incubatietijd varieerde van tien tot twintig weken. Hoewel de moleculaire basis van de genetische gevoeligheid voor de meeste infectieziekten nog moet worden opgehelderd, staat wel vast dat polymorfismen in de genen van de mens, onder andere in de genen die coderen voor het immuunsysteem, voor de bloedgroepantigenen en de weefselantigenen (humane leukocytair antigeen, HLA-systeem), van groot belang zijn bij het ontstaan van infectieziekten (▀ tab. 1.9).

Terwijl de begrippen pathogeen en pathogeniciteit op deze wijze worden gebruikt op het niveau van verschillende soorten micro-organismen, is virulentie een eigenschap van een individuele stam binnen een soort, die aangeeft met welke waarschijnlijkheid en in welke mate die stam ziekteverschijnselen bij de gastheer kan induceren. Kwantitatief kan virulentie worden uitgedrukt in het aantal micro-organismen dat nodig is om in een proefdiermodel de helft van de dieren ziek te maken (infectiedosis 50 = ID₅₀), respectievelijk te doen overlijden (letale dosis 50 = LD₅₀). De virulentie van een stam hangt meestal van meerdere eigenschappen af en kan in de tijd toenemen door het verwerven van virulentiegenen (bijv. voor het maken van een toxine of kapsel) of juist het verloren gaan ervan. Bij langdurige doorenting van een virulente stam in het laboratorium kan op deze wijze een zogenoemde geatenuëerde (levende, maar verzwakte) variant ontstaan, die soms bruikbaar is als vaccin (bijv. de rubellavirusstam RA 27/3 en de BCG-stam van *Mycobacterium bovis*).

■ Fasen in het ontstaan van infectieziekten

In de pathogenese van infectieziekten zijn verschillende stadia te onderscheiden.

- Besmetting en eventueel kolonisatie met de verwekker, meestal op het oppervlak van de huid of slijmvliezen, maar soms direct in spier- en andere weefsels door allerlei (micro)traumata. Dit wordt besproken in ► par. 1.4.2.

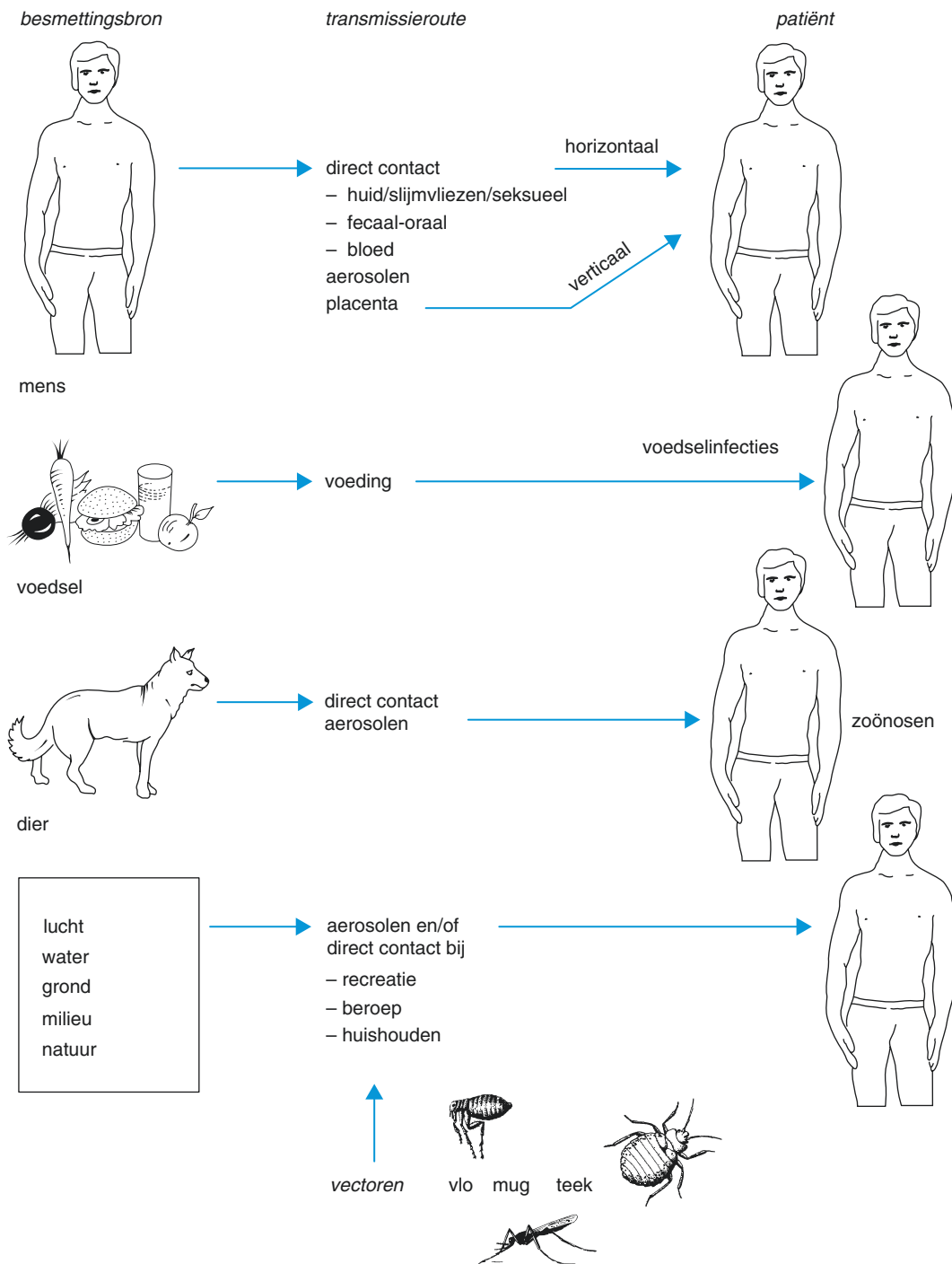
- Lokale invasie van gastheerweefsel door het micro-organisme of door producten ervan, soms gevolgd door verdere verspreiding door het lichaam heen. Dit wordt besproken in ► par. 1.4.3.
- Ontstekingsreactie en ontwikkeling van een immuunreactie door de gastheer, gericht op de eliminatie van het micro-organisme. Daartegenover staan diverse mogelijkheden van het micro-organisme om te ontsnappen aan de weerstand door de gastheer, om zich te vermeerderen en te worden overgedragen naar een volgende gastheer. Dit wordt besproken in ► par. 1.4.4.
- Resolutie van de ziekteverschijnselen en herstel van de gastheer of, daartegenover, een letaal verloop van de ziekte, beide na korte of lange tijd.

Niet alle stadia worden steeds doorlopen zoals hierna beschreven.

■ Weefselschade en ziekteverschijnselen

Tijdens de verschillende fasen kunnen zich vele vormen van ziekteverschijnselen voordoen. Deze zijn te verklaren op basis van weefselschade met aantasting van orgaanfuncties, waarvoor de micro-organismen zelf of producten daarvan (toxinen) verantwoordelijk kunnen zijn maar waarbij óók de specifieke en specifieke afweerreacties vanuit de gastheer een belangrijke rol spelen. Bij veel infectieziekten, zoals septische shock maar ook hepatitis B, is de gastheerrespons primair verantwoordelijk voor de schade en de ziekteverschijnselen (immunopathologie). Immungecompromitteerde gastheren kunnen daarom bij veel infecties een ander beloop vertonen dan de normale gastheer, met zowel ernstiger als soms juist minder opvallende klinische verschijnselen. Een infectie met mazelenvirus kan bij een immuunstoornis zonder huidverschijnselen verlopen maar wel een ernstige longontsteking veroorzaken.

Een bijzondere oorzaak van ziekte door een infectie is het optreden van maligne transformatie. Daarbij verstoren micro-organismen, vooral sommige virussoorten, de regulatie van de natuurlijke deling van gastheercellen waardoor er vormen van kanker in de gastheer ontstaan. Een aantal virussen staat bekend als tumorvirus omdat zij een permanente maligne transformatie in hun gastheercel kunnen teweegbrengen; het

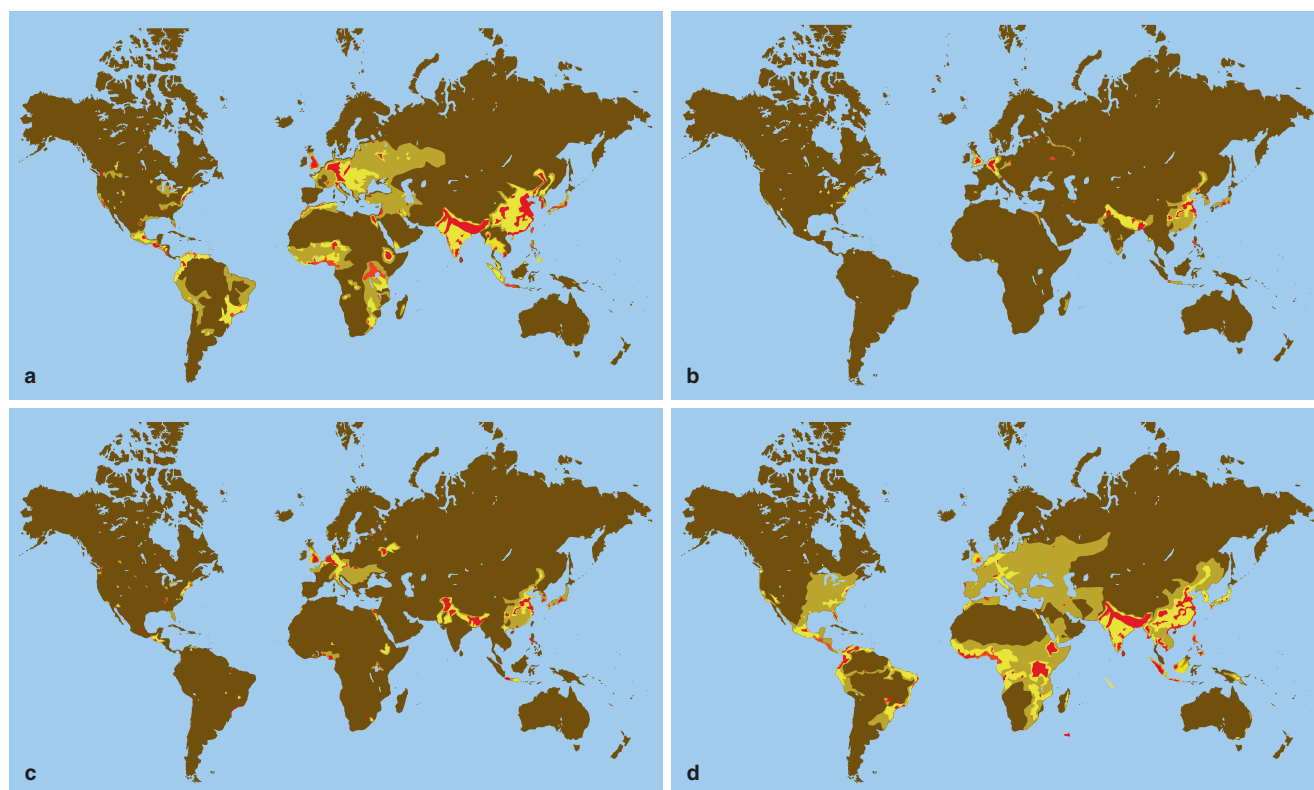


■ **Figuur 1.19** Besmettingsbronnen en transmissieroutes van pathogene micro-organismen.

virus beïnvloedt dan de transcriptie van specifieke cellulaire oncogenen of andere gastheergenen, genen die betrokken zijn bij de regulatie van celdeling of spontane celdood (apoptose). Voorbeelden zijn Epstein-Barr-virus, humaan papillomavirus, hepatitis B-virus en humaan T-celleukemievirus. Sommige chronische bacteriële infecties, onder andere maagslijmvliesinfectie met *H. pylori* en chronisch bacteriële prostatitis, zijn ook in verband gebracht met maligne ontanding (maagkanker en prostaatkarcinoom). De chronische ontstekingsreactie als gevolg van de infectie zou hierbij een rol spelen.

1.4.2 Besmetting van de mens

Besmetting en eventueel kolonisatie van de mens zijn bijna altijd het gevolg van een incident, waarbij pathogene micro-organismen afkomstig kunnen zijn uit verschillende besmettingsbronnen en langs verschillende transmissieroutes de mens bereiken (■ fig. 1.19). Men onderscheidt besmettelijke ziekten en infectieziekten die niet besmettelijk zijn. Bij besmettelijke ziekten vindt overdracht van mens tot mens plaats via direct contact maar ook via de lucht, vooral via *aerosolen* (kleine



Figuur 1.20 Geografische 'hotspots' (geel-rode gebieden) voor het opduiken van infecties veroorzaakt door: **a** zoönotische pathogenen vanuit vrij levende dieren; **b** idem, maar uit landbouwhuisdieren; **c** resistente pathogenen en **d** door vectoren overgedragen pathogenen (naar: Jones 2008).

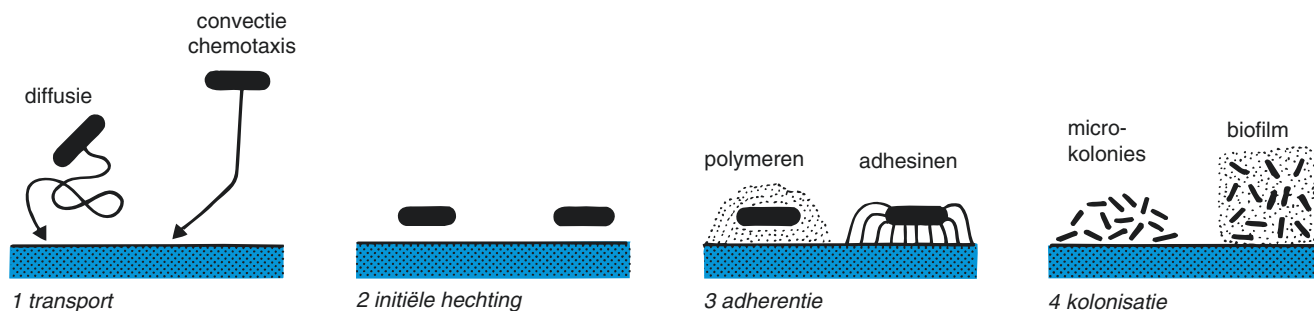
druppels) over relatief korte afstanden (enkele meters). Kleine partikels (<5 micron) met levensvatbare micro-organismen kunnen soms over grotere afstanden door de lucht verplaatst worden. Dergelijke besmettingen worden ook wel als *aerogene* besmetting aangeduid. Daarnaast kunnen water en voedsel een schakel vormen in de overdracht van mens naar mens. Naast deze vormen van horizontale transmissie treedt soms verticale transmissie op van de moeder naar haar kind *in utero* (transplacentair) of tijdens de baring (perinataal); in het DNA van een ouder ingekruiste retrovirussen kunnen via de kiemlijn worden overgedragen naar een volgende generatie. Pathogene micro-organismen kunnen ons ook uit dierlijke reservoirs bereiken en zoönosen veroorzaken (uit het Grieks; *zoon* = dier, en *nosos* = ziekte). Overdracht kan optreden via insecten en andere vectoren, zoals het geval is bij malaria, dengue (knokkelkoorts), zikavirusinfectie en pest. Ten slotte kan de besmettingsbron in het milieu aanwezig zijn, bijvoorbeeld in de vorm van sporen van *C. tetani* en *T. saginata* in de grond of sporen van *Aspergillus* in de lucht. Met *L. pneumophila* besmet water is de bron van longontsteking met deze bacteriesoort.

Het risico op incidentele besmetting hangt vooral af van sociaal-culturele factoren. De grootte en dichtheid van de populatie gevoelige gastheren bepalen mede of besmettelijke infectieziekten zich kunnen handhaven. Zo verdwijnen bovenste luchtweginfecties ten gevolge van verkoudheidsvirussen in kleine afgelegen nederzettingen op Groenland, Alaska en de Zuidpool in de wintermaanden, totdat bezoekers in het voorjaar nieuwe virusvarianten introduceren waarvoor in de gemeenschap nog geen immuniteit bestaat. Seksueel gedrag

bepaalt in hoge mate het besmettingsrisico bij veel infectieziekten, niet alleen van gonorroe en de andere klassieke venerische ziekten.

Toeristen worden geconfronteerd met de commensale flora van de mensen in het gastland en kunnen daarop reizigersdiarree ontwikkelen. Met de globalisering van de toeristenindustrie en de wereldeconomie komen ook de pathogene micro-organismen mee; in Nederland veroorzaakte in 2012 een besmetting van geïmporteerde gerookte zalm met *Salmonella* bij duizenden mensen diarree en buikkrampen. Ongemerkt blijken toeristen naar verre landen vaak multiresistente darmbacteriën mee terug te nemen naar Nederland. Zo bleek in 2015 een derde deel van tweeduizend reizigers multiresistente bacteriën in de darm te hebben bij thuiskomst. De toename van het aantal kleine huisdieren heeft een stijging tot gevolg gehad van de incidentie van ectoparasitosen, kattenkrabziekte en geïnfecteerde bijtenden. De mate van blootstelling aan dieren, zowel wilde dieren als landbouwhuisdieren, is bepalend voor het risico op een zoönotische infectie. Vooral in gebieden waar de dichtheid van mensen en dieren het hoogst is, blijkt het risico op nieuwe infecties het grootst (fig. 1.20). Het jaarlijks in omvang toenemen van uitbraken van Q-koorts (verwekker: *Coxiella burnetii*) in delen van Nederland in de periode 2007–2010 was bijvoorbeeld rechtstreeks terug te voeren op de recente introductie van meer en grootschaliger geitenboerderijen in die gebieden.

Daarnaast hebben recreatieve ontwikkelingen zoals sauna's en whirlpools nieuwe risico's gebracht in de vorm van besmetting met hoge aantallen *P. aeruginosa* als gevolg van



■ **Figuur 1.21** Fasen van microbiële kolonisatie. Micro-organismen bereiken het oppervlak door passief transport of actief door middel van chemotaxie (1). De aanhechting is in het begin nog reversibel, waarbij verschillende fysisch-chemische krachten het micro-organisme dicht bij het oppervlak brengen (2). Irreversibele binding (adherentie) kan het gevolg zijn van specifieke ligand-receptorverbindingen (fibrillen) en van niet-specifieke afzetting van extracellulaire polysacchariden. Men spreekt dan van adherentie; parasieten kunnen zich vastzuigen of -bijten (3). Kolonisatie treedt op wanneer geadherente micro-organismen zich vermenigvuldigen; bij bacteriën en fungi kan zo een biofilm ontstaan (4).

onvoldoende desinfectie van het warme badwater. Warmwaterleidingen en boilers blijken met hoge aantallen *Legionella* besmet te kunnen raken wanneer de temperatuur te laag wordt afgesteld; deze bacterie heeft weliswaar zijn habitat in waterpartijen in de vrije natuur, maar komt in zeer lage densiteit met het koude drinkwater mee en gedijt goed bij temperaturen tussen 30 en 50 °C.

Intraveneuze drugsgebruikers injecteren regelmatig commensale flora mee in de bloedbaan, waardoor zij een verhoogd risico lopen op endocarditis door *S. aureus*. Bij gebruik van niet-steriele spuiten van medegebruikers kan besmetting optreden met virale (hepatitis B-virus, hiv) en andere micro-organismen die in het bloed van de vorige gebruiker van de spuit zijn achtergebleven. Ten slotte worden in ziekenhuizen vele invasieve vormen van diagnostiek en behandeling toegepast die niet zonder besmettingsrisico zijn.

■ Microbiële kolonisatie: het verloop van microbiële besmetting

Besmetting vereist dat micro-organismen vastgehecht raken aan een oppervlak in de gastheer; dit noemt men adherentie. Adherentie is een *conditio sine qua non* wil een micro-organisme zich op of in de gastheer handhaven en delen, c.q. koloniseren. Microbiële kolonisatie van een oppervlak kan in een aantal fasen worden onderverdeeld (■ fig. 1.21).

De structuren op micro-organismen die specifieke adherentie kunnen verzorgen, worden adhesinen genoemd. Bij bacteriën komen ze veel voor in de vorm van pili en fimbriae (zie ■ tab. 1.9). Virussen gebruiken capsid-eiwitten of glycoproteïnen in hun envelop voor de aanhechting aan de gastheercel (zie ■ tab. 1.10). Deze interacties zijn vaak specifiek voor bepaalde cellen en bepalen zo in welke weefsels of organen een virus kan repliceren, aangeduid als het tropisme van een virus (■ tab. 1.11). Zo wordt gesproken van neurotrope, dermatotrope en lymfotrope virussen. Tropisme speelt ook bij andere micro-organismen een rol. Voor sommige parasieten zijn de adhesinen ook in kaart gebracht. Opvallend is dat de adhesinen vaak een eiwitkarakter hebben, terwijl hun receptoren in de membraan van de gastheercellen bestaan uit suikerresiduen van glycoproteïnen en glycolipiden. Bij verwondingen, operaties, insectenbeten en dergelijke komen

pathogene micro-organismen direct in de weefsels terecht en zullen daar andersoortige bindingsplaatsen vinden. Vooral fibrinogeen/fibrine, collageen en fibronectine spelen een rol bij de adherentie in weefselcompartimenten. *S. aureus*, *T. pallidum*, *Candida albicans* en *Leishmania*-soorten binden fibronectine. Een apart te noemen bindingsplaats is het oppervlak van medische kunststoffen die in allerlei katheters en prothesen in de moderne geneeskunst worden toegepast. Hoewel sommige micro-organismen (stafylokokken) zich direct aan dergelijke kunststoffen kunnen hechten, is het in de praktijk zo dat het oppervlak ervan snel door neerslag met bovengenoemde matrixeiwitten als fibronectine afkomstig van de gastheer wordt bedekt, een proces dat ook wel conditionering van het biomateriaal wordt genoemd.

■ Kolonisatieresistentie

De mens beschikt over een serie mechanische, fysisch-chemische en biologische factoren die de adherentie en kolonisatie van micro-organismen beperken (■ fig. 1.22). Micro-organismen worden door de combinatie van mucus, speekselsecretie en de naar de keel gerichte bewegingen van het trilhaarepithel continu achter in de keel gebracht en doorgeslikt. De peristaltiek in de tractus digestivus en de secretie van vele liters reactieve maag-, gal- en andere darmsappen vormen een effectief mechanisme om micro-organismen uit het lichaam te verwijderen. Het slijm en de darmsappen bevatten lysozym, dat peptidoglycaan afbreekt, en secretair IgA, dat de adhesinen van micro-organismen kan neutraliseren waardoor aanhechting niet meer optreedt. De samenstelling van de darmsappen is bovendien zodanig (o.a. zuur in de maag, galzouten in de dunne darm), dat de meeste micro-organismen de reis niet overleven. Haperingen in deze fysiologische processen verhogen meestal de gevoeligheid voor infectie. Een goed voorbeeld is taaislijmziekte (cystische fibrose), waarbij door een gestoorde slijmproductie de verwijdering van micro-organismen bemoeilijkt is; het gevolg is chronische infectie, vooral in de lagere luchtwegen. Het risico op kolonisatie van de darm wordt verhoogd als H₂-blokkeerders de maagzuursecretie onderdrukken. Vrijwilligers die *V. cholera* of *S. typhi* in gebufferd water drinken, worden gemakkelijker (d.w.z. de ID₅₀ wordt voor hen

Tabel 1.10 Voorbeelden van bacteriële adhesinen en hun receptoren bij de mens.

micro-organisme	adhesine	receptor
<i>E. coli</i>	type-I-fimbriae	D-mannose (o.a. Tamm-Horsfall-glycoproteïne)
	cfa-fimbriae	gm-ganglioside
	P-fimbriae	gal-gal (glycolipide)
<i>Pasteurella multocida</i>	fimbriae	N-acetyl-D-glucosamine
<i>N. gonorrhoeae</i>	fimbriae	gd'-ganglioside
<i>Chlamydia</i>	oppervlaktelectine	N-acetyl-D-glucosamine
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	P1-eiwit	N-acetyl-neuraminezuur
<i>S. aureus</i>	lipoteichoïnezuur	?
	proteïne A	immunoglobuline G
	fibrinebindend oppervlakte-eiwit (fibrillae)	fibronectine
	clumping factor B	keratine (verhoornd epitheel)
<i>S. pyogenes</i>	lipoteichoïnezuur in complex met M-proteïne	?
<i>Streptococcus mutans</i>	lipoteichoïnezuur	agglutinine in speeksel
	oppervlaktelectine	galactose
	?	tandplaque

Tabel 1.11 Voorbeelden van virale adhesinen en hun receptoren bij de mens.

micro-organisme	adhesine	receptor in membraan
influenzavirus	hemagglutinine	siaalzuurresiduen in glycoproteïne
rinovirus	capside-eiwit	ICAM-1
poliovirus	capside-eiwit	CD155
hiv	glycoproteïne 120	CD4
Epstein-Barr-virus	glycoproteïne gp350/220	complementreceptor 2
adenovirus	penton fiber protein	integrinen $\alpha\text{v}\beta 3/5$

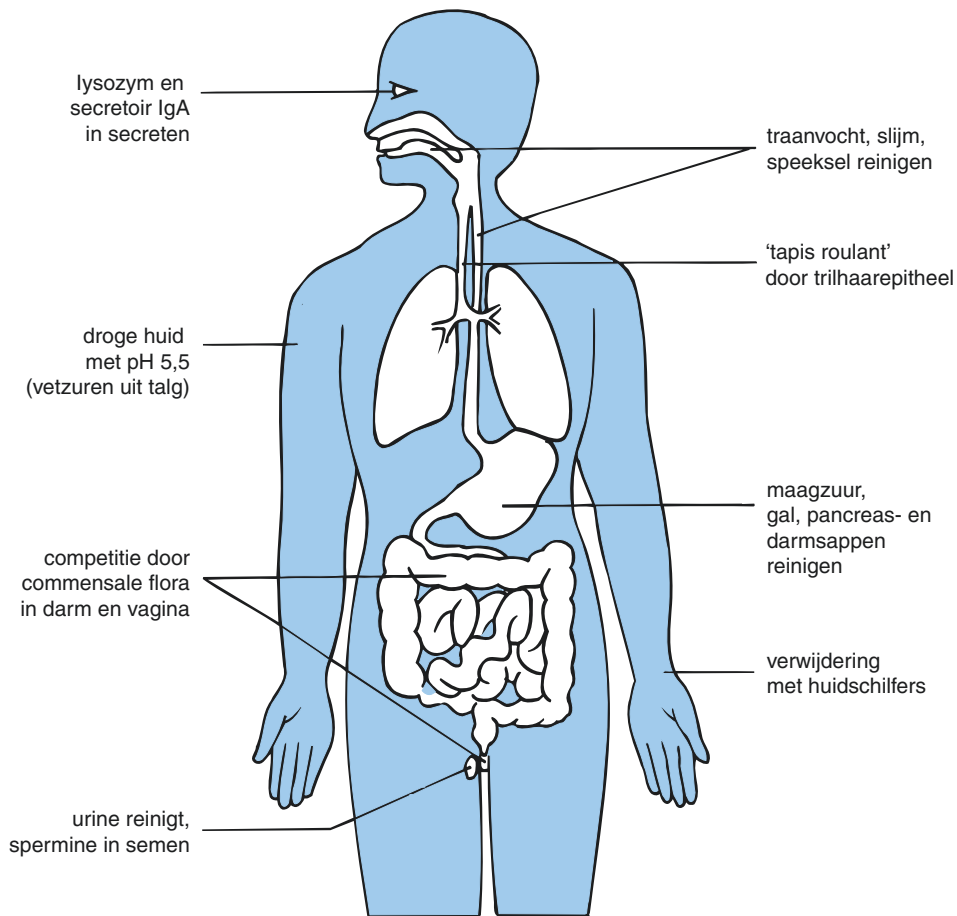
lager) ziek dan bij gebruik van niet-gebufferd water. Stilstand van urine in de blaas door onvolledige blaaslediging, bijvoorbeeld als gevolg van prostaatvergroting, verhoogt de kans op kolonisatie ervan sterk.

De commensale flora van de darm en de vagina speelt eveneens een rol, omdat deze het voor 'nieuwkomers' moeilijk maakt zich te vestigen; het zijn vooral de anaerobe en micro-aerofiele species (*Bacteroides* en *Eubacterium* in de darm en de lactobacillen in de vagina) in de commensale flora die voor deze kolonisatieresistentie verantwoordelijk zijn. Ten slotte raakt de gastheer micro-organismen kwijt door het loslaten van honderden miljoenen huidschilfers per dag. Voor micro-organismen hebben sommige van deze kolonisatie beperkende factoren het voordeel dat zij daardoor de gastheer verlaten en weer een volgende gastheer kunnen bereiken.

1.4.3 Invasie en verspreiding

Lokale kolonisatie zonder invasie en verspreiding in het lichaam is voor een aantal micro-organismen voldoende om ziekteverschijnselen te induceren. De ziekteverschijnselen zijn in die gevallen meestal lokaal van aard, bijvoorbeeld urethritis in geval van ongecompliceerde gonorroe, maar kunnen door absorptie van antigenen of exotoxinen een systemisch karakter krijgen (difterietoxine, toxischeschoksyndroom, acuut reuma, acute glomerulonefritis). Rinitis door verkoudheidsvirussen geeft vooral lokale verschijnselen maar het influenzavirus lokt, eveneens vanuit replicatie in de bovenste luchtwegen, wel een sterke algemene reactie uit. Het humaan papillomavirus vermeerdert zich direct in de epidermis en cellulaire transformatie leidt vervolgens tot de uitgroei van wratten (verrucae vulgaris).

Traumata van de intacte huid of slijmvliezen openen de weg naar dieper gelegen weefsels en capillairen. Versleping via het lymfestelsel brengt micro-organismen bij lymfeklieren en



■ **Figuur 1.22** Mechanische, biochemische en biologische factoren die de adherentie en kolonisatie van pathogene micro-organismen beperken.

vervolgens in de bloedbaan, waarna in principe verspreiding door het hele lichaam mogelijk is. Ook vanuit de luchtwegen kan dit plaatsvinden. Zo ontstaat de ziekte waterpokken als gevolg van initiële lokale vermeerdering van het varicellazoster-virus in het epitheel van de bovenste luchtwegen, waarna verspreiding van het virus plaatsvindt via de bloedbaan (viremie) en via de karakteristieke blaasjes door epidermale haarden van virusreproductie. Bij veel virale exanthemziekten doen zich primaire en secundaire fasen van reproductie voor die leiden tot een kenmerkende vrij lange incubatietijd van twee tot drie weken na een respiratoire besmetting. De slijmvliezen kunnen echter ook zonder schade door micro-organismen gepasseerd worden. Vooral de epitheelcellen van het darmslijmvlies nemen allerlei partikels op uit het lumen en transporteren deze in cytoplasmavacuolen naar de basale membraan; dit natuurlijke proces heet translocatie. Naast de enterocyten zijn ook de M-cellen van de plaques van Peyer actief in dit proces. Macrofagen in de submucosa fagocyteren de micro-organismen en vervoeren deze naar de mesenteriale klieren, waar een effectief netwerk van fagocyten de organismen elimineert. Sommige pathogene micro-organismen (o.a. *S. typhi*) kunnen intracellulair in macrofagen overleven en zich via deze route door het lichaam verspreiden. Enterovirussen komen waarschijnlijk via de plaques van Peyer binnen en vermenigvuldigen zich eerst in dit lymfoïde weefsel en in de mesenteriale lymfeklieren, waarna viremische verspreiding naar andere organen in het lichaam

optreedt. Bij een tekort aan fagocyten (granulocytopenische patiënten) kunnen commensale micro-organismen uit de darm zich ontpoppen tot opportunistische ziekteverwekkers (zie ►H. 15). Meningokokken en *H. influenzae* kunnen de slijmvliezen van de nasofarynx ongemerkt passeren. Vanuit de verspreiding in de gastheer kan, naast specifieke ziekte in organen, ook een plaats bereikt worden waar een pathogeen kan persisteren. Sommige virussen, het meest uitgesproken de herpesvirussen, kunnen levenslang in de gastheer blijven in de vorm van een latente infectie. Herpes simplexvirus en varicellazostervirus bijvoorbeeld worden latent in sensibele ganglia, van waaruit dan na lange tijd opnieuw infecties kunnen optreden (reactivatie). Ook de parasitaire infectie *Toxoplasma gondii* persisteert bij een infectie in de vorm van weefselcysten. Latentie is ook bij tuberculose en bij syfilis een bekend fenomeen. Deze persistentie is vooral relevant bij immuniteitsstoornissen omdat dan de kans op reactivatie van dergelijke latente infecties groot wordt.

1.4.4 Natuurlijke en verworven weerstand van de mens tegen micro-organismen

Aan de verspreiding van micro-organismen door het lichaam worden beperkingen opgelegd door de natuurlijke en verworven weerstand van de mens.

■ **Tabel 1.12** Toll-like receptorfamilie met liganden van micro-organismen.

	toll-like receptor	ligand	micro-organisme
extracellulair	TLR1/2	peptidoglycanen	grampositief
		zymosan	gist
	TLR6/2	peptidoglycanen	grampositief
		zymosan	gist
	TLR4/CD14	lipopolysachariden	gramnegatief
		lipoteichoïnen	grampositief
intracellulair	TLR5	flagellinen	<i>Salmonella</i> , <i>Vibrio</i>
	TLR3	dsDNA	virus/intracellulaire bacteriën
	TLR7/8	ssRNA	virus
	TLR9	CpG DNA	virus/intracellulaire bacteriën

■ Natuurlijke of aangeboren weerstand

De natuurlijke weerstand (*innate immunity*) van de weefsels is gebaseerd op de natuurlijke barrières van huid en slijmvliezen en van milieucondities die in gezond weefsel bestaan. De normale lichaamstemperatuur sluit bijvoorbeeld de groei uit van micro-organismen die zich daarbij niet kunnen vermeerderen (bijv. verkoudheidsvirussen en vele fungi, vooral dermatofyten, die wel infectie in het koelere neusslijmvlies resp. de koelere huid geven). Daarnaast zorgen de ijzerbindende eiwitten transferrine en lactoferrine voor een zeer lage concentratie vrij ijzer ($\sim 10^{-18}$ M), te laag voor de groei van de meeste bacteriesoorten. Bij ijzersuppletie en ijzerstapelingsziekte blijken patiënten gevoeliger te zijn voor systemische infecties met onder andere *L. monocytogenes*. Het systeem wordt continu geconfronteerd met commensale microflora en invasieve pathogene micro-organismen. De beslissing om een snelle en beschermende respons te generen bij microbiële invasie in de weefsels ligt bij de aangeboren weerstand, die de eerste verdedigingslinie vormt en altijd op scherp staat. Het systeem is binnen minuten actief en operationeel in plasma, het interstitium en aan mucosale oppervlakken en maakt gebruik van zowel oplosbare factoren als cellulaire componenten.

Oplosbare factoren. Micro-organismen zijn gevoelig voor oplosbare factoren als antimicrobiële peptiden, complementfactoren en interferon, die micro-organismen direct kunnen binden en uitschakelen. Productie van deze factoren vindt niet alleen plaats in cellen van het immuunsysteem maar ook door endotheel, keratinocyten in de huid en in cellen van longen en lever en van het reproductieve en gastro-intestinale systeem. Sommige acute fase-eiwitten, zoals C-reactief proteïne (CRP), versterken de werking van complement en bevorderen de fagocytose. Er bestaat een zeer groot aantal antimicrobiële peptiden, die onder andere actief kunnen zijn door afbraak van koolhydraatketens (lysozym), door ijzerbinding en bactericide werking (lactoferrine), of door verstoring van de membraanpotential van micro-organismen (kationische eiwitten zoals defensinen). Activatie van het complementsysteem kan optreden door directe binding van complementfactor C3 (alternatieve route), of via intermediairs zoals *mannose-binding lectin*

(MBL-route), of door specifieke antimicrobiële antistoffen (klassieke route).

Complementactivatie (zie ook ■ fig. 17.1) bestaat uit een cascade van eiwitsplitsende reacties die uiteindelijk leidt tot lysis van het micro-organisme. Diverse afsplitsingsproducten zijn actief in opsonisatie (iC3b), chemotaxie (C3a, C5a) en daarmee het op gang brengen van de ontstekingsreactie. Type 1-interferonen (IFN- α en IFN- β) kunnen direct virussen uitschakelen en de afweer activeren.

Cellen van de natuurlijke weerstand. De belangrijkste cellen van de natuurlijke weerstand zijn granulocyten (neutrofiële en eosinofiele), monocyt/macrofagen en dendritische cellen. Deze cellen worden geactiveerd via hun zogenoemde patroonherkenningsreceptoren (*pattern recognition receptors*, PRR's), die binden aan bepaalde moleculaire patronen van het oppervlak van micro-organismen (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMP's). Er zijn tot op heden vijf verschillende families van dergelijke PRR's ontdekt.

Een belangrijke familie van PRR's zijn de zogenoemde *toll-like* receptoren (TLR). Deze transmembraaneiwitten kunnen worden geactiveerd door zowel intra- als extracellulaire PAMP's (■ tab. 1.12). Binding van TLR activeert via het adaptor-eiwit MyD88 met een aantal tussenstappen de nucleaire factor NF κ B, met als gevolg productie van cytokinen en chemokinen, en verhoogde membraanexpressie van MHC-klasse II en costimulatiemoleculen (bijv. CD80 en CD86). Pathogene micro-organismen kunnen tegelijk binden aan verschillende TLR's en vice versa kan een TLR meerdere micro-organismen herkennen en binden (■ tab. 1.13).

Hoewel TLR's belangrijk zijn voor de herkenning van micro-organismen, vormen ze niet de enige PRR. Op het celoppervlak bevindt zich ook de complexe familie van de NLR's (*nucleotide binding domain and leucine-rich repeat containing gene family*), bij de mens bestaande uit 22 leden. NOD-eiwitten (NOD = nucleotidebindend oligomerisatiedomein) bijvoorbeeld herkennen celwandstructuren van grampositieve bacteriën in het cytoplasma van monocyt/macrofagen en dendritische cellen. Een andere familie van non-TLR's is de C-type lectinefamilie met receptoren voor β -glucanen op

Tabel 1.13 Voorbeeld van pathogenen met liganden voor verschillende TLR's.

pathofoon	toll-like receptor
– <i>C. albicans</i> – <i>Mycobacterium tuberculosis</i> – <i>N. meningitidis</i> – <i>Trypanosoma cruzi</i> – <i>Plasmodium</i>	– TLR2 – TLR4 – TLR9
herpes simplex	– TLR2 – TLR3 – TLR9
respiratoir syncytiaal virus	– TLR3 – TLR4

schimmels en aanwezig op myeloïde cellen. Activatie van hier-voor genoemde PRR-receptoren, alleen of in combinatie, leidt tot fagocytose, ontsteking en antigeenpresentatie aan cellen van het verworven immuunsysteem.

Fagocytose is het belangrijkste effectormechanisme van de aangeboren weerstand. Neutrofielen en eosinofielen zijn in staat micro-organismen op te nemen en intracellulair te doden. Neutrofielen zijn de meest voorkomende leukocyten in het bloed en bevatten specifieke granulae met een heterogene samenstelling van secretoire eiwitten. Eosinofielen zijn meer weefselgranulocyten; ze kunnen eveneens fagocyteren maar zijn specialist in het uitschakelen van grote micro-organismen zoals parasieten, door aanhechting gevolgd door extracellulaire uitstoot van toxische eiwitten en radicalen uit granulae. Fagocytose wordt sterk bevorderd door opsoninen die zich aan het bacterieoppervlak hechten (▣ tab. 1.14).

De beste opsoninen zijn antistoffen en complementfactor iC3b, waarvoor de fagocyten specifieke receptoren bezitten (Fc- en iC3b-receptoren). Na fagocytose vindt versmelting plaats met intracellulaire granulae waarin zich onder andere hydrolasen en proteasen bevinden. Met de vorming van een fagolysosoom wordt het micro-organisme uitgeschakeld door deze enzymen en door de productie van grote hoeveelheden zuurstof- (*respiratory burst*) en stikstofradicalen.

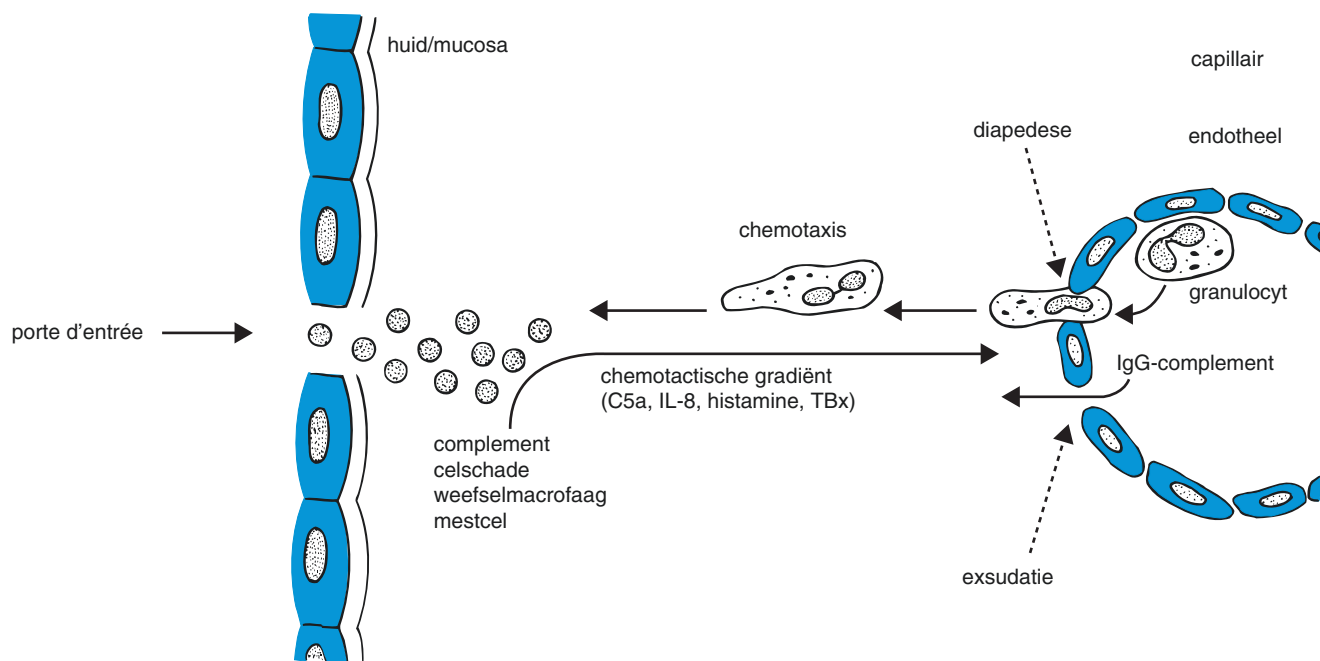
Ontstekingsreactie. De natuurlijke weerstand tegen invasie door micro-organismen wordt voor een belangrijk deel bepaald door een adequate ontstekingsreactie. Dit betreft het aantrekken van cellen en oplosbare factoren uit de bloedbaan. Histamine uit mestcellen, serotonine uit bloedplaatjes, prostaglandinederivaten en chemokinen (o.a. interleukine-8) afkomstig uit beschadigde weefselcellen (o.a. macrofagen) en geactiveerde complementfactoren (vooral de chemotaxinen C5a en C3a) kunnen het ontstekingsproces in gang zetten. Het resultaat hiervan zijn de klassieke klinische tekenen van zwelling (*tumor*), vasodilatatie, (*rubor*), lokaal of algemeen verhoogde temperatuur (*calor*), pijn (*dolor*) en verlies van functie (▣ fig. 1.23). Micro-organismen zelf dragen eraan bij door gefosforyleerde peptiden af te scheiden waarvoor fagocyten ook receptoren blijken te hebben; ze kunnen door de gastheercellen worden herkend dankzij hun TLR's. Een andere stof die

Tabel 1.14 Opsoninen en receptoren op granulocyten en macrofagen.

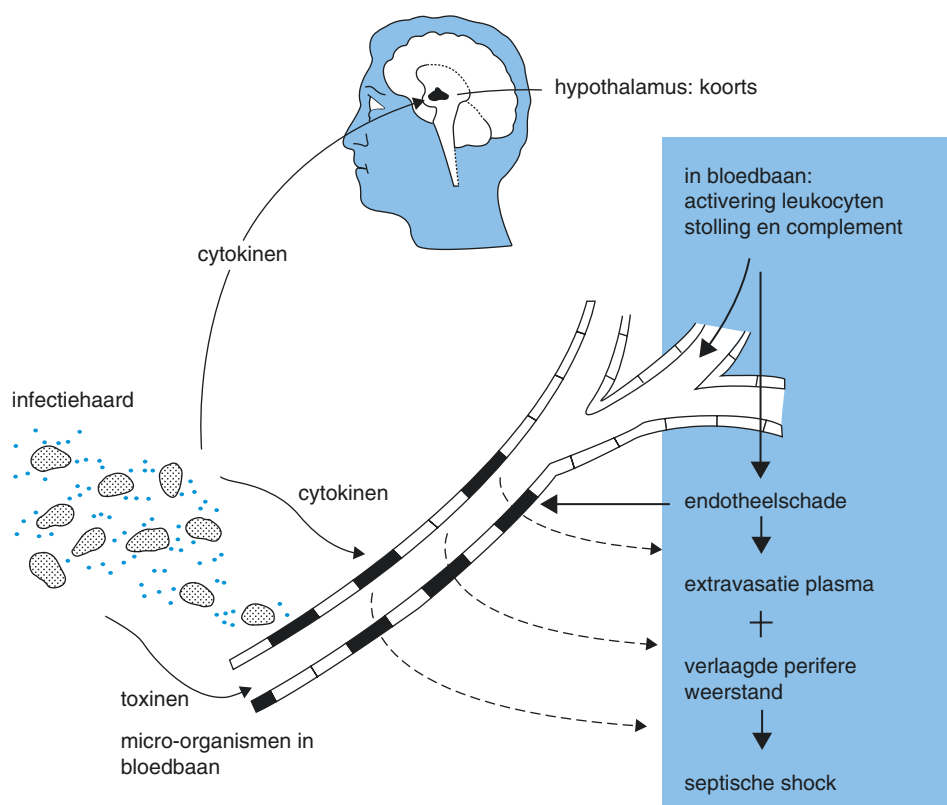
opsonine	receptor
specifieke antistoffen	Fc-receptor (FcRg, FcRa, FcRe)
complementfactor C3b	complementreceptor CR1
complementfactor iC3bi	complementreceptoren CR3 en CR4
C-type lectine <i>mannose-binding protein</i> (MBP)	mannosereceptor
diversen	scavengerreceptor
<i>C-reactive protein</i> (CRP)	Fc-receptor

bijdraagt tot de natuurlijke weerstand is het zogenoemde *mannose-binding lectin* (MBL), dat in plasma aanwezig is en zich aan bacteriën, gisten, schimmels, parasieten en virussen kan binden. Eenmaal gebonden activeert MBL het complementsysteem, waardoor het micro-organisme geopsoniseerd wordt en herkend kan worden door fagocyten, waarna de ontstekingsreactie op gang komt.

Micro-organismen dragen zelf bij tot de schade door de inductie van cellulysis (door intracellulaire vermeerdering van virus, parasieten, bacteriën), door de inwerking van endo- en exotoxinen (bacteriën, fungi, parasieten) en door het uitscheiden van enzymen en metabolieten (bacteriën, fungi en parasieten). Bij fungi en parasieten kan er als gevolg van hun grootte en groeiwijze sprake zijn van mechanische schade. Bij acute ontsteking zijn het in hoofdzaak de polymorfkernige neutrofiele granulocyten die uit de vaten treden (diapedese) en met behulp van de gradiënt van chemotaxinen de infectiehaard opzoeken. Bij virale infecties spelen in deze fase bepaalde cytotoxische lymfocyten ('natural killer'-cellen, NK-cellen) een rol, bij worminfecties geldt hetzelfde voor de eosinofiele granulocyten. Activering van weefselmacrofagen en van monoccyten uit het bloed leidt tot de productie van interleukine-1 (IL-1), tumornecrosefactor (TNF) en andere signaalstoffen. Wanneer voldoende van deze signaalstoffen vanuit de ontstekingshaard in de circulatie komen, verhogen zij de prostaglandine-E₂-synthese in de hypothalamus, wat via het thermoregulatiecentrum leidt tot spiercontractie en vasoconstrictie. De resultante is verhoging van de lichaamstemperatuur, koorts, een van de belangrijkste verschijnselen van een ernstige infectieziekte (▣ fig. 1.24). De koortsreactie van de gastheer draagt bij tot zijn overleving door versterking van de ontstekingsreactie en die van de immuunrespons, terwijl de groei van het micro-organisme wordt geremd. De acute ontstekingsreactie kan resulteren in een zodanige opeenhoping van dode cellen, granulocyten en serumfactoren dat er een weke massa wordt gevormd, pus. Grotere collecties pus in weefsel of in bestaande lichaamsholten noemen we abces, respectievelijk empyeem. Als pathogene micro-organismen de eerste ontstekingsreactie weerstaan (zie verder), kan zich ter plekke een chronische ontstekingsreactie ontwikkelen waarbij geactiveerde mononucleaire fagocyten, lymfocyten en weefselcellen (fibroblasten)



■ **Figuur 1.23** De ontstekingsreactie als basis van de natuurlijke weerstand tegen invasie met micro-organismen. C5a = complementfactor 5a; IL-8 = interleukine-8; TBx = tromboxaan.



■ **Figuur 1.24** Koorts en septische shock als tekenen van heftige algemene ontsteking. Het schadelijkst is het verlies van endotheelcellen, waardoor plasma uit de vaten lekt en de perifere vaatweerstand sterk kan afnemen. Door diffuse intravasale stolling neemt de doorbloeding van de weefsels en organen verder af, waardoor een levensbedreigende situatie kan ontstaan.

betrokken zijn; dergelijke haarden van chronische ontsteking worden granulomen genoemd.

De producten van de ontstekingsreactie kunnen ook bijdragen tot de ernst van de ziekte. Hoge concentraties TNF en andere cytokinen in serum zijn geassocieerd met schade aan vaatendotheel dat trombogene en procoagulant wordt, waardoor diffuse intravasale stolling optreedt in de capillairen. Marginatie, adherentie en activatie van leukocyten leiden tot verdere schade van de capillairwand, wat tot uiting komt in massale extravasatie van plasma en daling van de perifere vaatweerstand (septische shock, [fig. 1.24](#)). Het risico van septische shock neemt toe wanneer de micro-organismen zelf (of hun toxinen) in de bloedbaan doordringen en de daar aanwezige grote aantallen leukocyten activeren, of direct het endotheel van de vaatwand beschadigen. Voor een integraal overzicht van de processen, cellen en moleculen betrokken bij de natuurlijke weerstand en ontstekingsreacties wordt verwezen naar het *Leerboek immunologie* van Rijkers et al. (2016; zie literatuur bij dit hoofdstuk).

■ Verworven weerstand

Na enkele dagen verschijnen antistoffen en later ook cellulaire componenten die de gastheerweerstand versterken. Het verworven immuunsysteem (*adaptive immunity*) werkt intensief samen met het aangeboren systeem maar ontstaat later in het ziekteproces, bevat andere celtypen (T- en B-lymfocyten) en reageert langzamer (dagen tot weken). Herkenning van een antigeen gebeurt via receptoren die uiterst specifiek zijn (B-celreceptor, BCR; T-celreceptor, TCR).

Dendritische cellen (DC's) en macrofagen zijn fagocyterende en antigeen presenterende cellen die het aangeboren immuunsysteem verbinden met het verworven immuunsysteem. Zij kunnen bacteriën, schimmels en parasieten opnemen in fagosomen (exogene route). Na fusie met lysosomen tot fagolysosoom volgt proteolyse, wat peptiden oplevert. Die worden vervolgens door MHC-moleculen aan het celoppervlak gebracht en zo aan T-cellen aangeboden, een fenomeen dat antigeenpresentatie wordt genoemd. Antigenen in de cytosol afkomstig van virussen (endogene route) kunnen eveneens via MHC aan het celoppervlak worden gebracht ter activatie van T-cellen. De klassieke associatie van de exogeen opgenomen micro-organismen is die met MHC-klasse II (MHC-II), terwijl de endogene route leidt tot klasse-I-presentatie (MHC-I). MHC-I-presentatie van exogene antigenen afkomstig van extracellulaire (bijv. *S. pneumoniae*) of intracellulaire (bijv. *M. tuberculosis* of *Leishmania*-parasiet) micro-organismen is ook mogelijk en wordt kruispresentatie genoemd. Fagosomen dragen op deze wijze bij aan specifieke responsen tegen MHC-II-gerestricteerde CD4+-T-cellen en MHC-I-gerestricteerde CD8+-T-cellen. Na activatie en maturatie verliezen DC's hun fagocyterende functie maar brengen in toenemende mate moleculen aan het celoppervlak die betrokken zijn bij migratie en costimulatie van lymfocyten. Na migratie naar de lokale lymfeklier functioneren DC's als professionele antigeenpresenterende cellen voor het verworven immuunsysteem. De vele subtypen van DC's orkestreren de specifieke afweer, afhankelijk van antigeentype en dosis, door secretie van een wisselend mengsel van cytokinen. Als binding van costimulatiemoleculen

op de membraan van lymfocyten optreedt (bijv. via CD28 op T-cellen, CD40 op B-cellen), worden deze cellen geactiveerd en gaan ze prolifereren en differentiëren.

Onder invloed van dergelijke regulerende signalen start de effectorfase. CD4+-T-helpercellen (Th) vervullen een centrale rol en sturen de effectorfase via een aantal CD4+-T-celsubtypen (Th1, Th2 en Th17), die zich vooral onderscheiden door het cytokinenprofiel dat ze produceren. Th1-cellen stimuleren via TNF- α en IFN- γ de activiteit van macrofagen en CD8+-cellen en zijn dus van belang bij de afweer tegen virussen en intracellulaire bacteriën en parasieten (protozoën). IL4 en IL5 afkomstig van Th2-cellen reguleren de differentiatie van B-cellen en ook de activatie van eosinofiele granulocyten. Deze beide reacties spelen een rol bij de eliminatie van extracellulaire bacteriën en parasieten (helminthen). Ten slotte produceren Th17-cellen IL17, IL22 en ook TNF- α en versterken zo de pro-inflammatoire ontstekingsreactie tegen schimmels en bepaalde bacteriën. Tijdens de effectorfase differentiëren B-cellen tot plasmacellen die specifieke antistoffen uitscheiden. Micro-organismen, gebonden door antistoffen, kunnen op verschillende manieren worden uitgeschakeld:

1. neutralisatie: antistoffen binden aan een membraanstructuur die belangrijk is voor overleving (bijv. eiwitten betrokken bij de invasie van een malariaparasiet in een rode bloedcel), of aan een toxine waardoor het zijn werking verliest;
2. lysis: dit is isotypeafhankelijk (bijv. IgG1), door binding van het Fc-deel aan complementfactor C1, gevolgd door activatie van de klassieke route;
3. degranulatie van neutrofiële of eosinofiele granulocyten door binding via het Fc-deel aan Fc-receptor (FcR γ van granulocyt, Fc ϵ op eosinofiel).

Tijdens de effectorfase differentiëren CD8+-T-cellen tot cytotoxische cellen die specifiek kunnen hechten aan met het desbetreffende pathogeen geïnfecteerde cellen van de gastheer. De geïnfecteerde cel wordt gedood door degranulatie. Hierdoor komen perforinen en granzymen vrij, waardoor gaten in de membraan ontstaan met inductie van een geprogrammeerde celdood (apoptose). Het tweede mechanisme behelst binding van de CD8+-T-cellen via Fas-ligand (CD95L) aan het Fas-eiwit (CD95) op de geïnfecteerde cel, met apoptose als gevolg. In beide gevallen verliest de intracellulaire pathogeen zijn niche en kan hij worden opgeruimd.

■ Immunologisch geheugen

Een speciale kwaliteit van lymfocyten is de ontwikkeling van een 'geheugen' na contact met een specifiek antigeen. De ontwikkeling van geheugencellen (*memory cells*) bevindt zich tussen de naïeve fase en de effectorfase. Na eerste expositie aan een pathogeen treedt klonale expansie op van voor dit pathogeen specifieke T- en B-cellen; het begrip immunologisch geheugen staat voor het ontstaan van dit hogere aantal van deze voorlopercellen (*precursor cells*). De anamnestiche respons door deze geheugencellen, die periferie en weefsels scannen op hernieuwd binnendringen van hetzelfde micro-organisme, is sneller en heftiger dan de primaire respons. Geheugencellen

■ **Tabel 1.15** Ontwikingsstrategieën van micro-organismen.

ontwikingsstrategie	effect op immuunsysteem	soort
zich verstoppen in gastheercellen	antigenen van pathogeen onherkenbaar ('stealth')	<i>Chlamydia</i> , virussen
modulatie van immuunrespons	remming van: – chemotaxie – fagocytose – antigeenpresentatie (MHC) – T-/B-celregulatie (cytokinen)	– mycobacteriën – stafylokokken – mazelen – herpesvirussen
antigeenvariatie: – binnen de gastheer – binnen populaties (genetische variatie)	geen herkenning meer door effectorfunctie	– <i>Plasmodium</i> – <i>Trypanosoma</i> – hiv – influenza
– 'shedding' antigenen – moleculaire mimicry – verbergen van functionele antigenen – afbraak van antistoffen of complementfactoren	verstoring van de effectorfunctie van antistoffen	– <i>Plasmodium</i> – <i>Streptococcus</i> – <i>Staphylococcus</i> – <i>Pseudomonas</i> – <i>Neisseria</i>

zijn gevoeliger voor pathogene micro-organismen en gemakkelijker te activeren. Geheugencellen van type-B-lymfocyten hebben een zogenoemde *isotype switch* ondergaan met affiniteitsmaturing; zij produceren effectievere antistoffen van een ander isotype dan alleen IgM dat karakteristiek is voor de primaire respons. Bij elk volgend antigeen contact (secundaire, tertiaire en volgende respons) wordt de verzameling B-geheugencellen van steeds hogere kwaliteit en de afweer steeds efficiënter. De infectie wordt dus steeds sneller en in een vroeger stadium aangepakt, met minder of geen klinische symptomen tot gevolg.

Hoewel de overgrote meerderheid van de antigeenspecifieke effectorcellen te gronde gaat na uitschakeling van het pathogeen (de zogenoemde contractiefase), ontwikkelt een kleine fractie zich tot geheugencellen. Het exacte mechanisme van de instandhouding van het immunologische geheugen is tot op heden niet precies bekend. Waarschijnlijk overleven deze cellen ook zonder antigeen in een omgeving waarin zij signalen krijgen voor proliferatie en overleving. Bepaalde cytokinen (IL15, IL7) spelen een sleutelrol bij de homeostase van het T-celgeheugen. Geheugencellen van het T-type lymfocyt (CD45 RO positief) zijn heterogeen en de langlevende T-geheugencellen (*central memory T-cells*) kunnen worden gekarakteriseerd door expressie van een groot aantal receptoren in hun membraan die betrokken zijn bij migratie en 'homing' van de cellen (CCR7, CD62L is L-selectine). Geheugen in het B-celcompartiment wordt verzorgd door B-geheugencellen en langlevende plasmacellen. Deze laatste zijn terminaal gedifferentieerde B-cellen die in het beenmerg verblijven en verantwoordelijk zijn voor persisterende antistofconcentraties in het plasma. B-geheugencellen vormen een dynamische verzameling van cellen die snel kunnen reageren op hernieuwde blootstelling aan een pathogeen door zich te differentiëren tot plasmacellen, wat resulteert in hoge titers specifieke antistoffen. Activatie en differentiatie van B-geheugencellen kunnen tot stand komen met de hulp van T-cellen maar ook via binding van TLR's die op de membraan (TLR2, TLR6) en endosomaal

(TLR7, TLR9) permanent tot expressie komen. Op deze wijze draagt het TLR-systeem bij aan de instandhouding van het geheugen.

Dit immunologische geheugen kan na infectie zeer lang voortbestaan, met halfwaardetijden van vijftig jaar voor antistofconcentraties tegen varicellazostervirus en tot meer dan tweehonderd jaar voor die tegen mazelen en de bof. Het bestaan van het immunologische geheugen vormt daarmee de basis voor de ontwikkeling en toediening van vaccins tegen pathogene micro-organismen. Vaccinatie beoogt het immunologische geheugen van de mens te induceren en te trainen zonder dat men de ziekte zelf doormaakt. Vaccinatiestrategieën hebben als doel ziektepreventie, vermindering van morbiditeit, of vermindering van sterfte. Voor enkele infectieziekten is volledige uitroeiing van de verwekker mogelijk gebleken (pokken, polio).

■ Ontsnappen aan de weerstand

Micro-organismen kunnen op diverse manieren ontsnappen aan de effecten van de ontstekingsreactie en die van de specifieke immuunrespons. Micro-organismen proberen via verschillende wegen de effectorfuncties van het immuunsysteem te omzeilen (■ tab. 1.15).

Intracellulaire pathogenen (*Chlamydia*, *Leishmania*, virussen) kunnen langdurig overleven doordat ze onbereikbaar of onherkenbaar zijn voor antilichamen zolang ze hun gastheercel niet beschadigen, of door zodanig te veranderen dat de gastheercel zelf als vreemd object wordt gezien waartegen een cellulaire immuunrespons (herkenning door cytotoxische T-cellen) op gang komt. Vooral herpesvirussen zoals cytomegalovirus onderdrukken de expressie van MHC-moleculen aan het celoppervlak. Bacteriën kunnen ontsnappen aan het bactericide milieu in fagocyten als zij de fusie van lysosomen met het fagosoom verhinderen (mycobacteriën, *Chlamydia*), of snel uit het fagosoom naar het cytoplasma treden (*Listeria*). Sommige bacteriesoorten (*E. coli*) maken ijzerbindende moleculen waardoor zij in een ijzerarm milieu overlevingskansen

krijgen, of produceren proteasen waarmee zij IgA (*Neisseria*) of complementfactoren kunnen afbreken (*Pseudomonas*, *Staphylococcus*). *Borrelia*, *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *N. gonorrhoeae* en influenzavirus ontwijken de immuunreactie door antigene variatie. Antigene variatie kan berusten op drie mechanismen: mutatie in het genetisch materiaal, recombinitie van genen van twee verschillende micro-organismen, en gen-switching. Als er antistoffen verschijnen, worden in het laatste geval de varianten met een andere antigene *make-up* gespaard en groeien deze snel uit. Bij bepaalde pathogene micro-organismen zijn zeer veel serotypen te onderscheiden (als gevolg van recombinitie of mutatie), zodat herhaalde infectie met dezelfde soort kan optreden. Een bijzondere wijze om te ontsnappen aan de immuunrespons is de onderdrukking ervan, zoals wordt gezien bij hiv, of juist de aspecifieke overstimulatie van het immuunapparaat door superantigeen producerende micro-organismen (streptokokken, stafylokokken). In lage concentraties kunnen zij de lymfocytenpopulaties zo stimuleren, dat er een shocksyndroom ontstaat (zie eerder).

Verminderde weerstand door biomaterialen. In de directe nabijheid van biomaterialen zoals katheters en geïmplanteerde prothesen blijken de aangeboren en verworven immuniteit veel minder goed werkzaam. Er is ter plekke sprake van een bijzondere niche, waar bacteriën afkomstig van de huid of uit de lucht (vooral *S. epidermidis*) kunnen overleven, ook intracellulair, en uitgroeien, waardoor chronisch indolente infecties ontstaan rond en op het biomateriaal.

1.4.5 Pathofysiologie van infectieziekten: een synthese

Hoe veroorzaken micro-organismen schade en maken ze ons ziek, welke mechanismen liggen daaraan ten grondslag? Uitgaande van de hiervoor beschreven onderdelen van de pathogenese kent iedere infectieziekte een specifieke verklaring voor de ziekteverschijnselen die daarbij optreden. Inzicht daarin is van belang om die verschijnselen te kunnen begrijpen. De schade die de gastheer ondervindt van een infectieziekte, kan op een aantal manieren ontstaan. Eerder werd vermeld dat micro-organismen zelf direct weefselschade toebrengen. Dit doen ze door de werking van hun endo- en exotoxinen, of door de inductie van lysis van gastheercellen als gevolg van intracellulaire virusreproductie of vermeerdering van intracellulair groeiende bacteriën (o.a. *Chlamydia*). Van groot belang is dat zowel lokale als algemene en zowel natuurlijke als verworven afweerreacties veel van de ziekteverschijnselen bepalen die bij infecties optreden. Zo blijkt dat de ontstekingsreactie niet alleen micro-organismen elimineert, maar vaak bijkomende schade toebrengt aan de weefsels en organen van de gastheer zelf. Ook de specifieke, verworven immuunrespons kan verantwoordelijk zijn voor de waargenomen ziekteverschijnselen. Lymfeklierzwellingen en miltvergroting berusten gedeeltelijk hierop, net als het geel worden van patiënten met een hepatitis B-virusinfectie. Alle ziekteverschijnselen van mononucleosis infectiosa zijn het gevolg van een sterke immuunrespons tegen met Epstein-Barr-virus geïnfecteerde cellen. Exanthenen bij

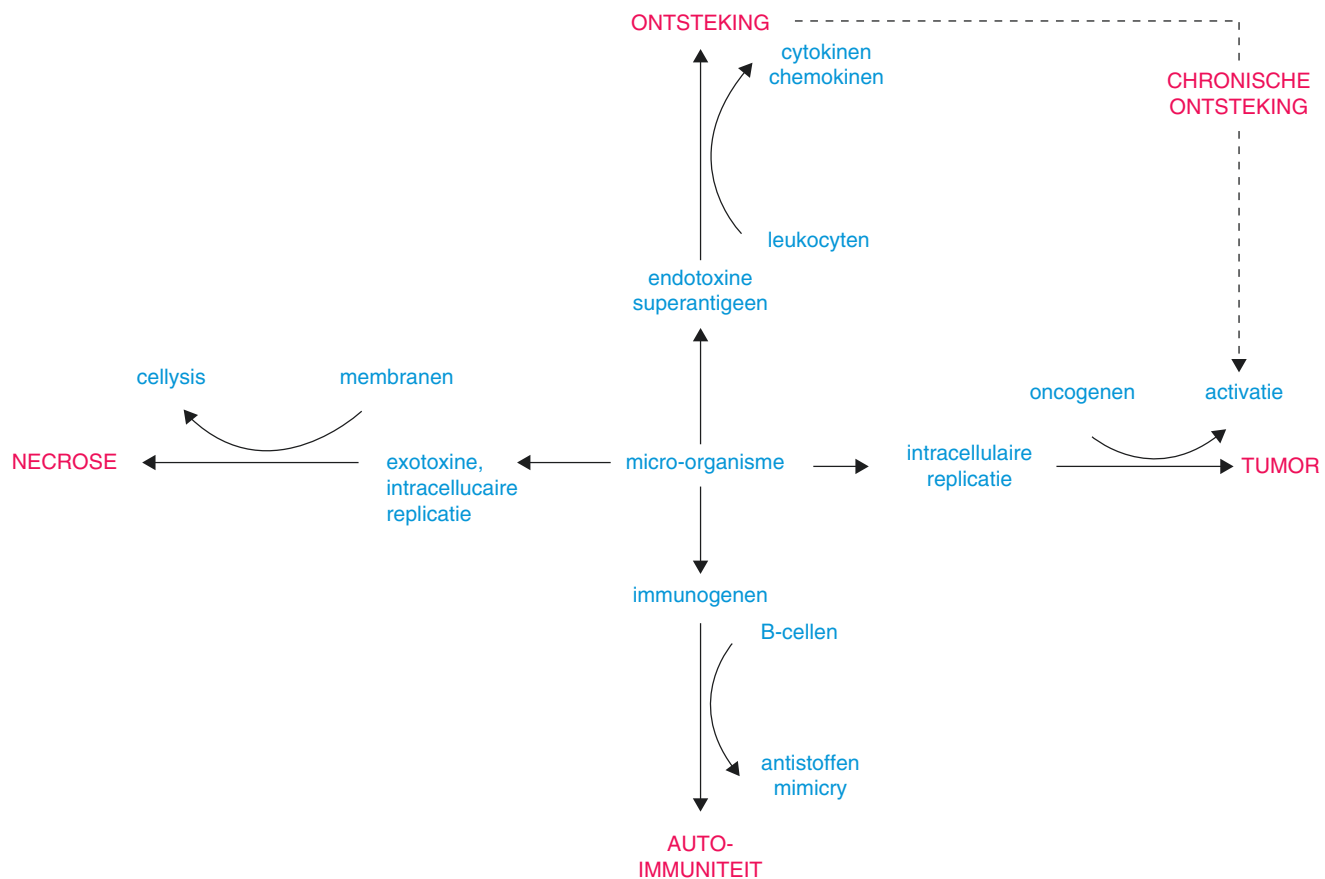
infecties hebben bijna steeds een immunologische component. Dit leidt tot typische verschillen in de presentatie van infecties bij immuungecompromitteerde gastheren en soms de mogelijkheid om door onderdrukking van de immuunreactie ook verschijnselen van infectie te behandelen (vooral door corticosteroïden). Antimicrobiële therapie is dan juist meer van belang in de initiële stadia, en bij sommige ziektebeelden niet eens van toepassing door de overheersende immunopathologie, bijvoorbeeld bij acute hepatitis B (bij chronische hepatitis B is antivirale therapie echter wel van nut). De directe schade, geheel door het micro-organisme of de producten daarvan bepaald, kan juist meer uitgesproken worden bij vermindering van de gastheerafweer. Een voorbeeld is de huid- en slijmvlies schade door herpes simplex, die zelfs bij gezonden vooral dan optreedt als de afweer tijdelijk minder goed functioneert (koortslip) en ernstige vormen kan aannemen bij meer ingrijpende immuunstoornissen (herpetische stomatitis). Dergelijke directe schade is echter goed te behandelen met antivirale therapie; toepassing van steroïden is in die gevallen zeer gevaarlijk.

Kruisreacties tussen microbiële en gastheerantigenen (moleculaire mimicry) veroorzaken auto-immuunfenomenen, zoals bij het syndroom van Guillain-Barré, waarbij antistoffen gemaakt tegen *C. jejuni* (een verwekker van diarree) een kruisreactie geven met het oppervlak van zenuwcellen van de gastheer, waardoor deze niet meer in staat zijn zenuwimpuls te geleiden en de gastheer verlamingsverschijnselen gaat vertonen. Een tweede voorbeeld van mimicry berust op het gegeven dat bacteriën en parasieten onder stressvolle omstandigheden (bijv. hoge temperatuur) eiwitten produceren die voor ongeveer 50 % identiek zijn aan humane stresseiwitten (*heat shock proteins* (HSP) genoemd, 60 à 90 kDa groot). Datzelfde geldt voor acuut reuma, dat deels het gevolg is van antigene verwantschap tussen antigenen in hart-, spier- en gewrichtsweefsel van de mens en onderdelen van de bacterie *S. pyogenes* die voortgaand aan de episode van acuut reuma een infectie veroorzaakte. Bovendien ontstaan tijdens acuut reuma, bij bepaalde verhoudingen tussen circulerend antigeen van deze streptokokken en antistof, grote hoeveelheden immuuncomplexen in de bloedbaan, die vervolgens in het capillairbed van de nierglomeruli vastlopen en daar een steriele ontsteking induceren, glomerulonefritis. Ten slotte kunnen er als gevolg van polyklonale B-celactivatie tijdelijk reumafactoren verschijnen in het serum van patiënten met bacteriële endocarditis. Door al deze mogelijke, soms complexe, interacties tussen pathogene micro-organismen en de immuunrespons van de mens is het scala van symptomen en verschijnselen van infectieziekten bijzonder breed.

Zoals eerder vermeld kunnen micro-organismen, vooral sommige virussoorten, de regulatie van de natuurlijke deling van gastheercellen verstoren, waardoor op den duur de celdeling omtaardt en er in de gastheer vormen van kanker ontstaan.

Samenvattend zijn er vier pathofysiologische processen te onderscheiden die afzonderlijk of in combinatie optreden tijdens het beloop van infecties bij de mens (zie [fig. 1.25](#)):

1. directe schade door de werking van microbiële (exo)toxinen op humane weefsels/cellen, of als gevolg van intracellulaire vermeerdering van micro-organismen;



Figuur 1.25 Pathofysiologische mechanismen bij infectieziekten. Schade ontstaat in de vorm van ontstekingen, necrose, auto-immuunfenomenen en tumorgroei.

2. indirecte schade als gevolg van de ontstekingsreactie, uitgelokt door (bestanddelen van) micro-organismen;
3. indirecte schade als gevolg van een (auto-)immunreactie op de binnengedrongen ziekteverwekkers;
4. indirecte schade als gevolg van kwaadaardige ontaarding van de celtgroei in organen die langdurig zijn blootgesteld aan microbiële agentia.

1.5 Epidemiologie van infectieziekten

De epidemiologie (uit het Grieks: *epidemos* = onder het volk voorkomend) bestudeert het voorkomen en de verspreiding van ziekten in populaties. Ze tracht de determinanten van een ziekte op te sporen door het verzamelen van kwantitatieve gegevens. Voor het opsporen van determinanten is de belangrijkste methode van onderzoek de vergelijking, waarbij men gegevens van personen mét de ziekte naast die van personen legt die de ziekte niet hebben. Voor de epidemiologische benadering van infectieziekten worden zij in fasen verdeeld (fig. 1.26). Van groot belang hierbij is het gegeven dat besmette patiënten die nog niet ziek zijn, of niet ziek worden, wel besmettelijk kunnen zijn voor anderen; ook na volledig klinisch herstel blijft soms besmettelijkheid bestaan in de vorm van dragerschap en uitscheiding van het micro-organisme. Men dient zich te realiseren dat in veel gevallen een belangrijk deel van de verspreiding van infectieziekten op het conto moet worden geschreven van

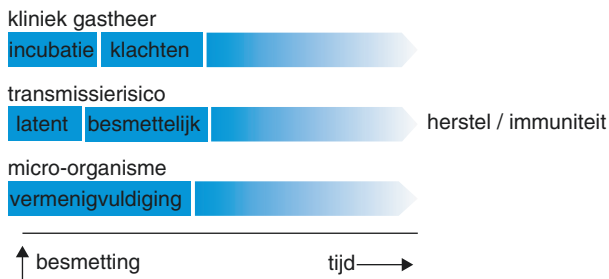
personen die zelf niet of nauwelijks ziek zijn, maar wel de ziekteverwekker herbergen en doorgeven. Bij polio en tuberculose bijvoorbeeld verloopt meer dan 90 % van de infecties subklinisch; dit wordt ook wel het ijsbergfenomeen genoemd (fig. 1.27).

Ten behoeve van de kwantitatieve epidemiologische benadering wordt de populatie gastheren gewoonlijk onderverdeeld in vier groepen:

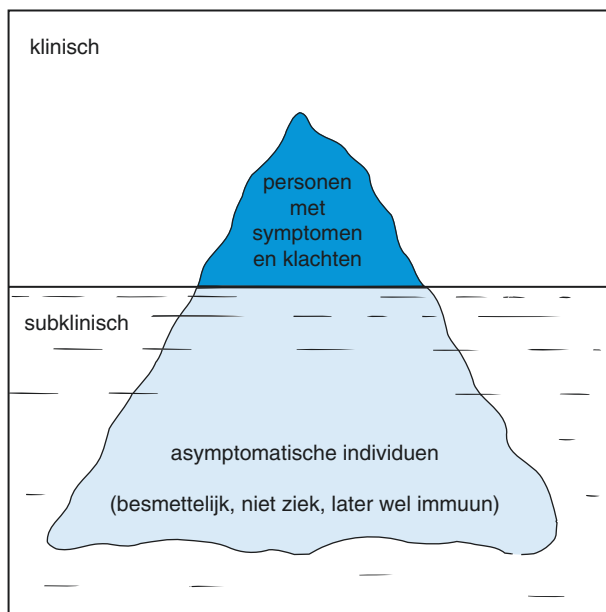
1. personen die gevoelig zijn;
2. personen die besmet zijn maar nog niet besmettelijk voor anderen;
3. personen die ziek en besmettelijk zijn;
4. personen die hersteld en (tijdelijk) immuun zijn (fig. 1.28).

Individen gaan over van de ene groep naar de volgende met een bepaalde frequentie (overgangskans). Door geboorte en sterfte komen er individuen bij of verdwijnen er individuen uit de populatie. Door deze benadering kunnen infectieziekten mathematisch worden gemodelleerd, hetgeen bijdraagt aan ons inzicht in de epidemiologie van infectieziekten en in de mogelijke effecten van interventies zoals immunisaties, groepsbehandelingen, screening en isolatiemaatregelen.

Voor sommige infecties is deze indeling in vier groepen niet relevant; bij worminfecties vindt geen vermeerdering in de gastheer plaats, maar worden cysten en andere levensvormen uitgescheiden die hun ontwikkelingscyclus buiten de gastheer



Figuur 1.26 Onderscheid tussen incubatiefase, latentiefase en fase van besmettelijkheid van een infectieziekte. Pathogene micro-organismen vermeerderen zich vooral in de incubatiefase en in het begin van de klinische ziekteperiode; in de latentiefase is de gastheer nog niet besmettelijk. De besmettelijkheid hangt dus niet af van het optreden van klachten en ziekteverschijnselen; ook asymptomatische infecties kunnen worden overgedragen. Let wel, de variatie in deze facetten en in het beloop van infectieziekten is groot (zie ook fig. 1.29).



Figuur 1.27 Het 'ijsbergconcept' van infectieziekten. Meestal ontwikkelt slechts een minderheid van de geïnfecteerde personen klachten en symptomen. Asymptomatische individuen kunnen de verwekker wel doorgeven en een immuunrespons opbouwen; bij hen blijft de infectie subklinisch.

doormaken; per individuele gastheer kan de wormlast ook sterk verschillen.

Tot de meest bruikbare epidemiologisch maten behoren de incidentie, prevalentie, morbiditeit en letaliteit van een infectieziekte (tab. 1.16). Specifiek voor infectieziekten is de transmissie van micro-organismen en daardoor van de ziekte. Een speciale vorm van incidentie is de *secondary attack rate*, waarmee de verspreiding van een infectieziekte binnen een gezin of gesloten gemeenschap wordt beschreven. Deze wordt uitgedrukt als het percentage van de aan een besmettelijk indexgeval blootgestelde personen dat de ziekte ontwikkelt. Een gelijksoortig begrip is het *basic reproductive number* (R_0), dat gedefinieerd wordt als het gemiddelde aantal secundaire ziektegevallen dat door een primaire casus wordt veroorzaakt onder een groep gevoelige individuen die nog niet immuun

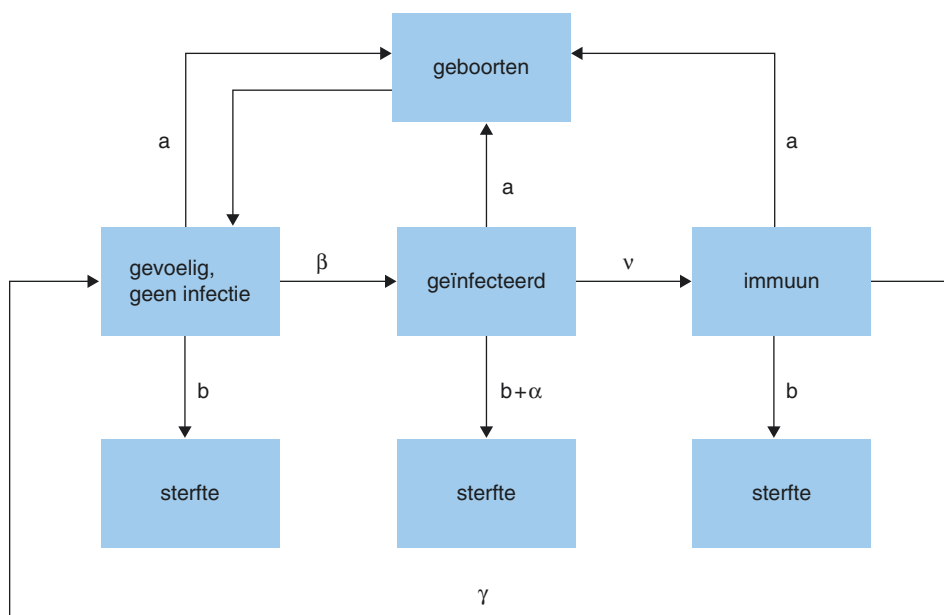
zijn voor de ziekte. Deze begrippen zijn dus een maat voor de besmettelijkheid van een infectieziekte (zie tab. 1.17 voor enkele voorbeelden).

Een epidemie kan dan worden gedefinieerd als het plotseling toenemen van het aantal ziektegevallen in een gemeenschap of een geografisch gebied. In een kleine gemeenschap, bijvoorbeeld een ziekenhuis, spreekt men van een uitbraak (*outbreak*). Wanneer een besmettelijke infectieziekte grote delen van de aarde treft, spreekt men van een pandemie; aids, cholera en de Mexicaanse griep uit 2009 zijn recente voorbeelden van pandemieën. Als een infectieziekte tevoren al in zekere mate onder de bevolking voorkwam, spreekt men van een endemie. In een endemische situatie is er een evenwicht tussen het aantal infecties onder het gevoelige deel van de populatie en de instroom van nieuwe gevoelige individuen door geboorte en immigratie; dat wil zeggen dat elke infectie gemiddeld één nieuwe infectie produceert (de feitelijke $R_0 = 1$). Ook bij endemische infectieziekten treden wel pieken en dalen op in de incidentie, afhankelijk van de besmettelijkheid van de ziekte, de immuniteit die deze bij de herstelde gastheer achterlaat en de antigene variatie die de verwekker tentoonspreidt. Het golfkarakter berust op het grote aantal ongevoelige individuen dat tijdens de voorafgaande piekincidentie is ontstaan en de tijd die het kost om door instroom van gevoelige individuen weer de omstandigheden voor een nieuwe verspreidingsgolf te creëren. Gedurende enige tijd zijn binnen een dergelijke populatie ook de personen die wel gevoelig zijn (aan de infectie ontsnapt tijdens de piekperiode), omdat de ziekteverwekker nauwelijks meer binnen de populatie circuleert; men spreekt dan van groepsimmuniteit. Het bereiken van groepsimmuniteit is een van de doelstellingen van vaccinatie van de bevolking. De vaccinatiegraad, dat wil zeggen de fractie van de bevolking die werkelijk gevaccineerd is, moet dan wel voldoende hoog zijn. De voor groepsimmuniteit benodigde hoogte wisselt per ziekte.

Sommige infectieziekten, onder andere de virale luchtweginfecties veroorzaakt door influenzavirus en respiratoir syncytieel virus, zijn seizoensgebonden. Het betreft dan steeds groepen ziekteverwekkers waartegen de mens onvoldoende of geen blijvende immuniteit opbouwt en waarvoor door menselijk gedrag en milieuomstandigheden de verspreidingskans in een bepaald seizoen het hoogst is (bijv. verblijf binnenshuis gedurende de wintermaanden of juist verblijf buitenshuis gedurende de zomermaanden). Een aantal endemische infectieziekten is zo besmettelijk dat men er al vroeg in het leven mee geconfronteerd wordt in de vorm van kinderziekten zoals waterpokken (andere typische kinderziekten zoals difterie, kinkhoest, mazelen, rodehond en bof zijn in Nederland dankzij het Rijksvaccinatieprogramma goeddeels verdwenen; zie verder).

Bij de opkomst en neergang van infectieziekten in de samenleving spelen vele factoren een rol. De genetische flexibiliteit van pathogene micro-organismen is hierbij – zoals eerder in dit hoofdstuk genoemd – een belangrijk gegeven. Er zijn echter ook veel factoren in het spel die samenhangen met de sociaal-culturele aspecten van de samenleving (tab. 1.18).

Waar men in de jaren zeventig nog optimistisch was en het einde van infectieziekten voorspelde, hebben vooral deze



Figuur 1.28 De overgangen van individuen van de groep gevoelige personen, geïnfecteerde personen en immune personen bij expositie aan een direct overdraagbaar pathogeen micro-organisme. De overgangskans van de ene groep naar de andere kan mathematisch worden beschreven (β , γ , v). Door geboorte worden gevoelige personen aan de populatie toegevoegd a , door sterfte verdwijnen individuen uit alle groepen b ; de infectieziekte kan zelf bijdragen aan de sterfte ($b + \alpha$).

Tabel 1.16 De belangrijkste epidemiologische maten.

incidentie	het aantal nieuwe ziektegevallen dat binnen een bepaalde populatie gedurende een gespecificeerd tijdvak ontstaat of wordt vastgesteld, bijvoorbeeld het aantal nieuwe gevallen van tuberculose in een bepaald jaar in Nederland, uitgedrukt als een getal per 100.000 inwoners
prevalentie	het totale aantal ziektegevallen dat binnen een bepaalde populatie op een bepaald moment (puntprevalentie) of gedurende een bepaalde periode (periodeprevalentie) wordt waargenomen, bijvoorbeeld het aantal griepgevallen in Nederland in het griepseizoen 2009–2010, uitgedrukt als het aantal gevallen per 100.000 inwoners
morbiditeit	het aantal ziektegevallen per 10.000 of 100.000 op het niveau van de bevolking, kan zowel op incidentie als op prevalentie gevallen betrekking hebben
mortaliteit	het aantal sterfgevallen per 100.000 op het niveau van de bevolking
letaliteit	de sterfte per 100 of per 1.000 ziektegevallen (<i>case fatality rate</i>)

Tabel 1.17 Besmettelijkheid (R_0) van enkele infectieziekten.

mazelen	12–18
kinkhoest	12–17
difterie	6–7
poliomyelitis	5–7
roodvonk	5–7
lues	5–7
hiv/aids	2–5
influenza	2–3
ebola	1–3

R_0 = basic reproductive number

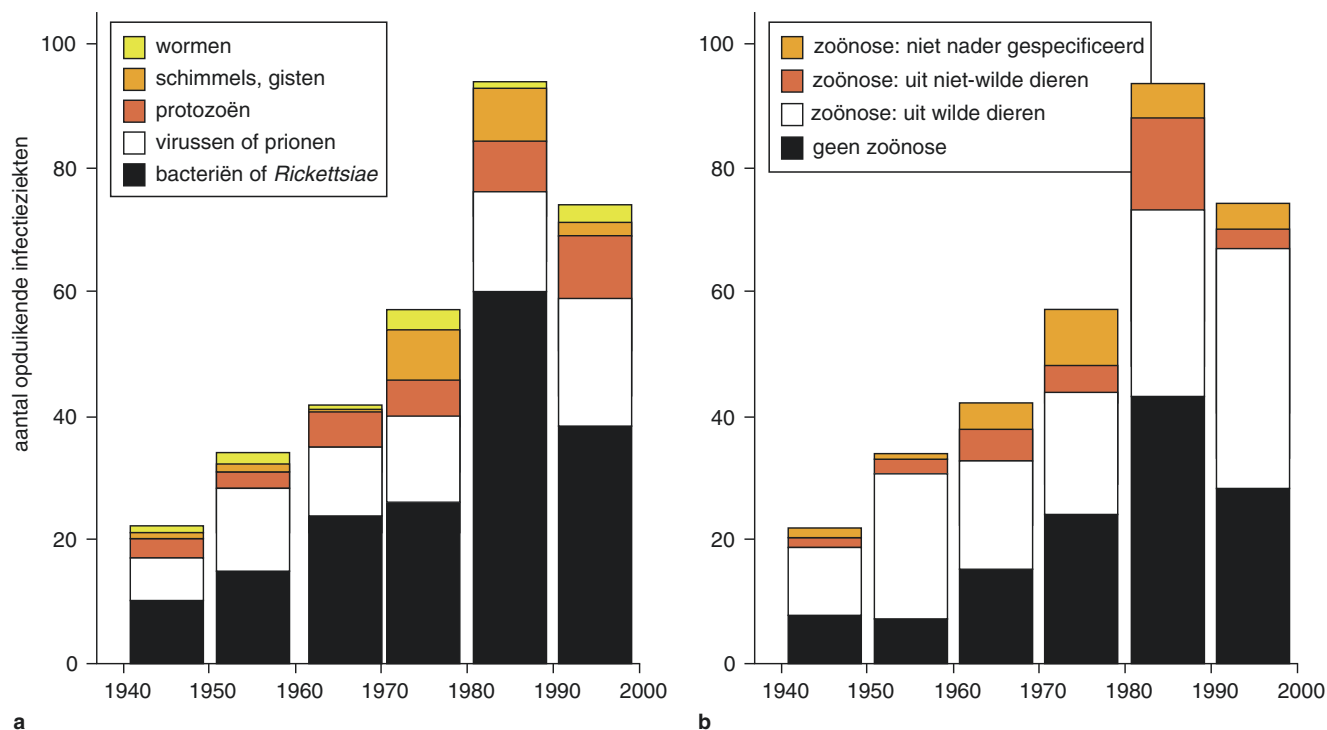
sociaal-culturele factoren ervoor gezorgd dat infectieziekten weer in opkomst zijn en voornamelijk de aandacht blijven vragen. Vooral in gebieden waar de bevolkingsdichtheid en de dichtheid van dieren het hoogst zijn, blijken de meeste risico's te bestaan voor het opduiken van nieuwe microbiële bedreigingen voor de mens. Zo zijn er in de tweede helft van de twintigste eeuw ruim 350 nieuwe infectieziekten en varianten van bestaande infectieziekten ontstaan (zie fig. 1.29).

1.6 Diagnostiek van infectieziekten

Infectieziekten presenteren zich net als andere ziekten in de vorm van klachten en symptomen die zich kunnen voordoen als gelokaliseerde of gegeneraliseerde aandoeningen en worden bepaald door de organen of tractus die bij de infectie zijn betrokken. Infectieziekten kunnen op verschillende manieren worden ingedeeld. In dit boek worden infecties primair

Tabel 1.18 Sociaal-culturele factoren die bijdragen tot de opkomst en verspreiding van infectieziekten. (Bron: J. Lederberg, et al. Emerging infections. Institute of Medicine 1992)

demografie en menselijk gedrag	groei wereldbevolking en verstedelijking leiden tot 'overcrowding', vergrijzing leidt tot meer personen met een verlaagde weerstand, seksuele promiscuïteit en drugsgebruik verhogen de transmissiekansen, gewapende conflicten hebben het ontstaan van vluchtelingenkampen tot gevolg en importziekten onder uitgezonden soldaten
technologie en industrie	ziekenhuisinfecties als keerzijde van de technologische ontwikkeling in de geneeskunst, mondiale voedselketens en commerciële kant-en-klaarmaaltijden, productie van schoon drinkwater staat onder druk, uitstoot van CO ₂ en andere broeikasgassen warmt de aarde op
economische ontwikkeling en landinrichting	rivierdammen en herbebossing creëren broedplaatsen voor vectoren, opwarming van de aarde vergroot het verspreidingsgebied van vectoren
internationale handel en toerisme	toename importziekten, verspreiding pathogenen via schepen en vliegtuigen en met de import van exotische diersoorten en planten
wegvallen openbare gezondheidszorg	door revolutie en gewapende conflicten minder aandacht voor hygiëne (schoon water, voedsel, riolering) en voor vaccinatieprogramma's en voorlichting



Figuur 1.29 Het opduiken van infectieziekten in de tweede helft van de twintigste eeuw, uitgesplitst naar type verwekker **a** en naar het al dan niet hebben van een dierlijke, zoönotische, oorsprong **b**. Vrij naar Jones KE, Nature 2008. (EID = *emerging infectious disease*; in het Nederlands: opduikende infectieziekte.)

gegroepeerd op basis van het aangedane orgaan of tractus. Deze benadering sluit goed aan bij de klinische presentatie en het nadere (functie)onderzoek. Binnen een bepaalde groep infectieziekten kunnen zich verschillende verwekkers voordoen; een aandoening als endocarditis of urineweginfectie wijst dus niet op een bepaalde verwekker. Infecties kunnen ook worden ingedeeld naar verwekker (bijv. meningokokkose, chlamydie), bron van de infectie (bijv. voedselinfectie, zoönose), transmissieroute (bijv. seksueel overdraagbare aandoeningen), leeftijd van de patiënt (bijv. pasgeborenen), de situatie waarin de infectie wordt opgelopen (bijv. reizigersziekten,

ziekenhuisinfecties), of naar bepalende risicofactoren (bijv. postoperatieve wondinfecties, verlaagde weerstand). De indeling van dit leerboek is hiervan een reflectie, al wordt in eerste instantie de indeling per orgaan of tractus aangehouden. Deze benadering kan daardoor een overlap met zich meebrengen tussen hoofdstukken en ook op het niveau van de ziekteverwekkers, die meestal in meer dan één orgaan een rol spelen. Om die overlap op het niveau van de verwekkers minimaal te houden, wordt van een relevante ziekteverwekker slechts op één plaats een systematische bespreking opgenomen, waarnaar in andere gevallen wordt verwezen.

Tabel 1.19 Aandachtspunten voor de anamnese bij vermoeden van een infectie.

voorgeschiedenis	onderliggende ziekte die gepaard kan gaan met daling van de weerstand (diabetes, COPD, perifeer vaatlijden, recente operatie, maligniteit, immunodeficiëntie)
	recent behandeld met weerstandsverlagende medicatie zoals corticosteroïden, immunosuppressiva, cytostatica?
	recent behandeld met antimicrobiële middelen?
	vaccinatiestatus
ziektegeschiedenis	welke klachten passend bij een ontsteking zijn er: koorts? zwelling? pijn? roodheid? functieverlies? ^a
	gelokaliseerde of gegeneraliseerde klachten/tekenen, huiduitslag (ook in recent verleden)
	acuut ontstaan of juist geleidelijk, slepend en chronisch?
	zijn er patronen in de klachten/tekenen te herkennen (bijv. dagelijks piekende koorts, nachtzweeten)?
contact met bronnen	is er ook ziekte (geweest) in het gezin, in de buurt, op school?
	recente reizen naar gebieden met specifieke infectieproblemen (bijv. tropen), profylaxe genomen?
	recent contact met (huis)dieren, tekenbeet of contact met oppervlaktewater?
	potentiële exposities in het kader van het beroep?

^a Sterk afhankelijk van lokalisatie, bijv. diarree bij tractus digestivus, mucus en sputum bij tractus respiratorius.

1.6.1 Klinische benadering

Wanneer een infectieziekte wordt overwogen, zijn voor de klinische benadering ervan de anamnese en het lichamelijk onderzoek essentieel. Het doel hiervan is het opstellen van een differentiaaldiagnose en een waarschijnlijkheidsdiagnose op grond waarvan eventueel aanvullend onderzoek (microbiologisch, klinisch-chemisch, radiologisch, pathologisch) kan worden ingezet. Soms is een definitieve diagnose mogelijk zonder aanvullend onderzoek, bijvoorbeeld bij de ziekte tetanus of in geval van waterpokken bij kinderen.

■ Anamnese

Bij de anamnese van patiënten die worden verdacht van een infectieziekte, is speciale aandacht nodig voor de voorgeschiedenis van de patiënt, voor klachten die kunnen passen bij ontsteking en voor contacten met bronnen van pathogene micro-organismen (■ tab. 1.19).

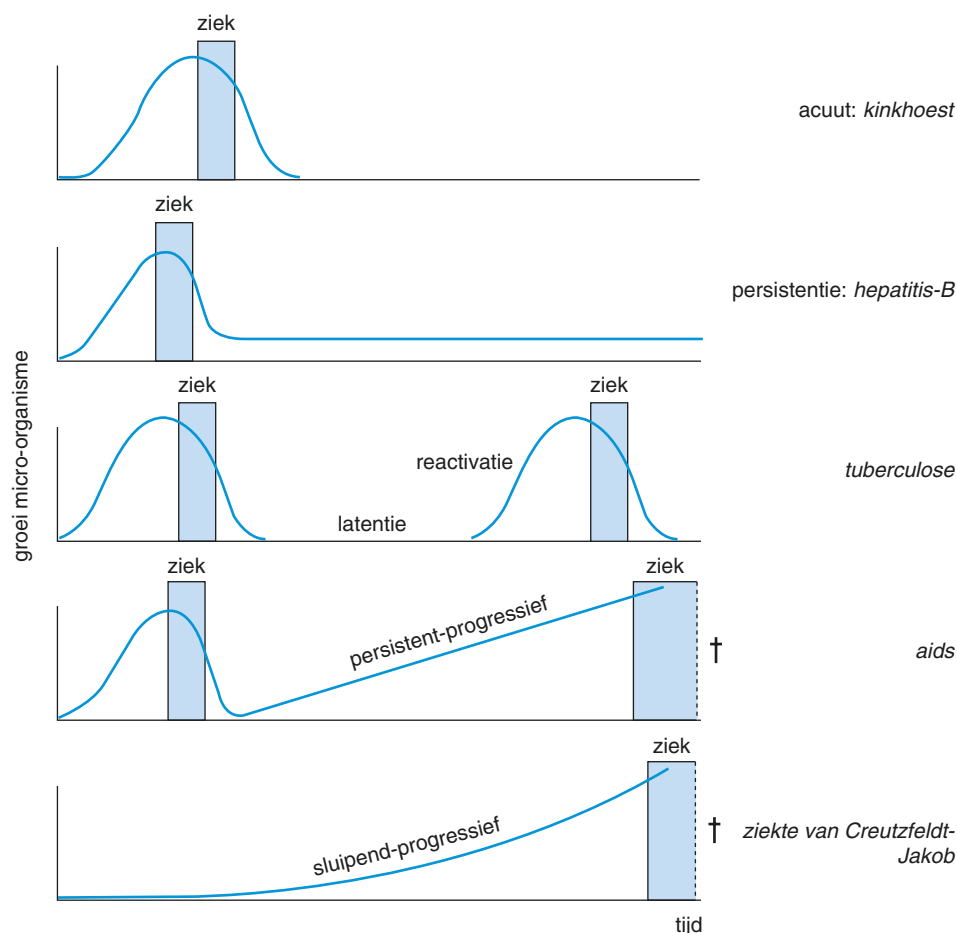
■ Lichamelijk onderzoek

Bij het lichamelijk onderzoek dient op de eerste plaats een indruk van de algemene toestand van de patiënt te worden vastgelegd: maakt hij een zieke indruk of is er sprake van malaise, is de patiënt alert of juist verward en minder goed aanspreekbaar? Vervolgens worden de bloeddruk, de pols- en ademhalingsfrequentie en de lichaamstemperatuur gemeten. Als er koorts is, kan de vraag beantwoord worden of er sprake is van een relatieve bradycardie (stijging polsfrequentie <20/minuut voor iedere graad koorts). Dit is een belangrijke aanwijzing voor bepaalde infectieziekten zoals meningitis, tyfus en psittacosis. Een te lage lichaamstemperatuur komt in het kader van een infectieziekte ook weleens voor, onder andere bij ernstige vormen van sepsis.

Er dient steeds een nauwkeurige inspectie plaats te vinden van de huid en van de slijmvliezen (ogen en mond-keelholte). Huid en slijmvliezen kunnen niet alleen een eerste indruk geven van de doorbloeding en oxygenatie (anemie, cyanose), maar ook belangrijke aanwijzingen opleveren voor bepaalde infecties (geelzucht). Naast de infecties van de huid en slijmvliezen zelf (herpes genitalis, wondroos, steenpuist e.d.), zijn huid en slijmvliezen ook betrokken bij gegeneraliseerde of elders gelokaliseerde aandoeningen zoals de virale exanthe-mateuze ziekten (rubella), roodvonk, endocarditis, intravasale stolling in het kader van een sepsissyndroom (perifere cyanose, petechiën), en bij auto-immuunreacties (erythema nodosum) en overgevoelighedsreacties (erythema multiforme). Palpatie en auscultatie van borst- en buikholte alsmede onderzoek naar eventueel aangedane gewrichten completeren het lichamelijk onderzoek. In de borstholte gaat het om het opsporen van dem-pingen ten gevolge van longontsteking en om afwijkende of bijkomende geluiden (bijv. rhonchi en crepitaties) die kunnen passen bij een bronchitis, bronchopneumonie, bronchiolitis of pleuritis (pleurawrijven). Niet eerder opgemerkte hartgeruisen (souffles) zijn sterke aanwijzingen voor het bestaan van endo-carditis en pericardwrijven voor het bestaan van een pericar-ditis. In de buikholte gaat het vooral om het vaststellen van de grootte van lever en milt en het inschatten van de darm-functie op basis van de darmgeluiden. Bij een buikvliesontste-king (peritonitis) is de buikwand bij palpatie niet meer soepel maar pijnlijk en voelt hard aan. Bij een verlaagd bewustzijn of anderszins een vermoeden van hersenvliesontsteking dient te worden vastgesteld of de patiënt nekstijf is of niet.

■ Ziektebeloop in de tijd

Als klinisch diagnostisch kenmerk is het tijdsbeloop van een infectieziekte van groot belang. Het beloop van een infectie-ziekte kan namelijk sterk variëren (■ fig. 1.30). Veel infecties treden acuut op en gaan binnen een aantal dagen of weken



■ **Figuur 1.30** Het wisselende beloop van infectieziekten.

vanzelf weer over (*self limiting diseases*). De ziekteverwekker wordt dan geklaard. Voorbeelden zijn virale infecties van de luchtwegen (verkoudheid, griep) en darmen ('buikgriep'). Bacteriële infecties in deze tractus kennen veelal eenzelfde beloop (kinkhoest, salmonellose), hoewel de ernst van het klinische beeld (otitis media, bronchitis, gastro-enteritis) wisselend is. Een geheel ander beloop hebben de persisterende infecties, waarbij de patiënt na een eerste fase met klachten weliswaar klinisch opknapt, maar de ziekteverwekker niet uit het lichaam verdwijnt. Het oorzakelijke micro-organisme vermenigvuldigt zich en handhaaft zich gedurende langere tijd in de gastheer. Veelal zijn de aangedane personen klinisch niet (meer) ziek, maar zijn zij nog wel besmettelijk voor andere personen. Een goed voorbeeld is leverontsteking door hepatitis B- of hepatitis C-virus. Een variant hierop zijn chronische infecties, waarbij na de eerste (klinische) fase het micro-organisme ook persisteert maar dan op een latente wijze. Er treedt gedurende langere tijd nauwelijks of geen vermeerdering op van het aantal micro-organismen en de patiënt is dan ook niet besmettelijk voor andere personen. Karakteristiek voor dit beloop is dat de ziekte weer de kop kan opsteken, reactiveert, wat gepaard gaat met hernieuwde groei van het micro-organisme. De patiënt wordt dan ook weer besmettelijk. Een dergelijk beloop is typisch voor herpesvirusinfecties (herpes simplex- en varicellazoster virus), voor malaria tertiana (*Plasmodium vivax*) en voor tuberculose.

Bij andere chronische infectieziekten ten slotte is de beginfase niet of nauwelijks klinisch manifest, maar vermeerderd de verwekker zich ongemerkt in de gastheer en neemt de schade over langere tijd langzaam maar zeker toe totdat deze zo groot is geworden dat de ziekte klinisch manifest wordt. Voorbeelden van infecties met een dergelijk sluipend beloop zijn ziekten veroorzaakt door het humaan immunodeficiëntievirus (aids) en door prionen (ziekte van Creutzfeldt-Jakob), maar ook een *H. pylori*-infectie van de maag en infectie van het slijmvlies van de baarmoederhals met humaan papillomavirus. Bij deze laatste twee infecties kan de eerste manifestatie zelfs het optreden van tumorgroei zijn.

1.6.2 Diagnostiek in het medisch-microbiologisch laboratorium

Uit de bespreking van de vele mogelijke verwekkers van infectieziekten in de voorgaande paragrafen zal duidelijk zijn, dat naast de klinische presentatie van een infectieziekte als regel nog aanvullende informatie nodig is om de precieze aard van de verwekker te achterhalen en tot een volledige diagnose te komen. Een infectieziekte heeft initieel vaak een weinig specifiek karakter; zij begint bijvoorbeeld met een 'griepachtig' beeld met koorts. Aanvullende informatie is dan nodig en

kan worden verkregen door allerlei vormen van aanvullend onderzoek. Het is belangrijk om globale kennis te hebben van de werkwijze van het laboratorium, omdat nauwkeurige afstemming van de klinische benadering met deze werkwijze vereist is.

■ Doel van laboratoriumonderzoek

Onderzoek in het medisch-microbiologisch laboratorium heeft ten doel de identiteit van de ziekteverwekker vast te stellen en daarnaast zijn gevoeligheid voor antimicrobiële middelen, zodat de diagnose met zekerheid kan worden gesteld en de behandeling een rationele basis kan vinden. De identificatie van de verwekker en zijn eigenschappen is van groot praktisch belang: alle klinisch relevante aspecten van een infectieziekte worden daardoor bepaald. Dit betreft de mogelijke ernst van de ziekte en de duur ervan, de noodzaak om antimicrobiële therapie te starten en welk middel dan gegeven moet worden en bovendien – als een aspect dat uniek is voor infectieziekten – welke risico's er bestaan dat de ziekte zich in de omgeving van de patiënt zal verspreiden (binnen en buiten het gezin).

Voor veel infectieziekten is aanvullend microbiologisch laboratoriumonderzoek niet geïndiceerd, vooral niet voor die alledaagse infecties die klinisch mild verlopen en ook zonder zekerheidsdiagnose of gerichte therapie empirisch kunnen worden behandeld of vanzelf genezen (bijv. verkoudheid, een ongecompliceerde urineweginfectie of een steenpuist in de huisartsenpraktijk). Anderzijds kan het succes van de behandeling juist afhangen van het resultaat van tijdige diagnostiek in een medisch-microbiologisch laboratorium: heeft de patiënt met hoge koorts die net terug is uit de tropen malaria of niet, is er bij een kind met hoofdpijn en koorts sprake van een hersenvliesontsteking? De afweging om aanvullende laboratoriumdiagnostiek aan te vragen is een belangrijke verantwoordelijkheid voor de behandelend arts; kennis over de mogelijkheden en de klinische waarde hiervan is dan ook noodzakelijk. Ten slotte draagt laboratoriumdiagnostiek bij tot de surveillance van infectieziekten (zie ►1.8.1) en van resistentie tegen antimicrobiële middelen in de samenleving. Informatie uit surveillance geeft namelijk mede richting aan het toekomstige beleid op het gebied van diagnostiek, infectiepreventie en het gebruik van antimicrobiële middelen.

■ Kwaliteit aangeboden materiaal

Het resultaat van laboratoriumonderzoek wordt in hoge mate bepaald door de kwaliteit van het toegeleverde materiaal, de bijgeleverde anamnestiche gegevens en de vraagstelling (hier geldt het Engelse spreekwoord: *garbage in, garbage out*). De kwaliteit van het materiaal hangt af van de keuze voor het type materiaal dat wordt ingestuurd en van de duur en wijze van het transport. Vrijwel alle lichaamsvochten en -structuren kunnen voor microbiologisch onderzoek worden aangeboden. De keuze van het in te zetten materiaal vereist kennis van de pathogenese van de vermoede infectieziekte en is daarom een terugkerend element in de bespreking van de diverse infectieziekten in de volgende hoofdstukken. Contaminatie van het materiaal met niet-relevante commensale flora is helaas niet altijd te vermijden (bijv. bij keel- of rectumswab, bij sputum- of

urinemonsternamen). Van belang is dat men materiaal tracht te verkrijgen afkomstig van de haard van de infectie, dat men de transportlijnen kort houdt en dat men een goede communicatie met het laboratorium onderhoudt. Omdat het niet mogelijk is alle aangeboden monsters steeds op alle mogelijke verwekkers te onderzoeken, dient een aanvraag vergezeld te gaan van een bondig geformuleerde klinische vraagstelling. Op basis van het soort materiaal en de bijgeleverde klinisch vraagstelling is het mogelijk doelmatig en verantwoord medisch-microbiologisch onderzoek in te zetten.

■ Logistieke aspecten

Het transport moet kort duren, omdat micro-organismen bij omgevingstemperatuur kunnen blijven groeien (vooral bacteriën en fungi), waardoor onjuiste kwantitatieve gegevens ontstaan. Anderzijds zijn sommige micro-organismen niet goed bestand tegen transport of overleven zij maar kort buiten het lichaam van de patiënt; dit geldt vooral voor virussen, sommige (anaerobe) bacteriesoorten en trofozoieten (vegetatieve vormen van protozoën). Bij langere transportlijnen (>2 uur) zijn daarom afkoeling en transport op koelkasttemperatuur of in speciale transportmedia noodzakelijk. Andere monsters, bijvoorbeeld feces voor onderzoek op parasieten, kunnen voor transport worden behandeld met een fixatief. Bij moleculair-biologisch onderzoek gelden minder stringente eisen aan de transportcondities. De verantwoordelijkheid voor afname en transport van patiëntenmonsters dient daarom in goed overleg tussen de aanvragend specialist en de verantwoordelijke arts-microbioloog te worden vastgelegd. De klinische waarde van laboratoriumdiagnostiek hangt ook af van de snelheid waarmee de uitslagen de aanvragend arts weer bereiken en van de juiste interpretatie van de resultaten door de behandelend arts en zijn consulenten. Snelle tests hebben doorgaans meer effect op het klinisch handelen dan onderzoek dat dagen en soms weken in beslag neemt.

1.6.3 Microbiologische diagnostiek: de verschillende benaderingen

De identificatie van een pathogeen micro-organisme in het laboratorium kan op sterk uiteenlopende manieren geschieden. In ►tab. 1.20 staan de verschillende benaderingen vermeld. De verschillen hebben betrekking op aspecten als toepasbaarheid bij bepaalde infecties, eisen gesteld aan materialen en snelheid en betrouwbaarheid van een resultaat. Daarom volgt nu van elk van deze benaderingen een korte karakterisering en enige illustratie, ter ondersteuning van de bespreking van de diagnostiek bij alle specifieke infecties.

■ Direct detecteren in patiëntenmateriaal

Deze vorm van diagnostiek is gericht op het direct in het patiëntenmateriaal opsporen en identificeren van pathogene micro-organismen en het terugrapporteren van de bevindingen op de dag van inzending. Van oudsher worden hiervoor licht- en fluorescentiemicroscopie gebruikt, vooral voor de routinediagnostiek van endoparasitaire infecties in bloed, darminhoud,

Tabel 1.20 Verschillende benaderingen in de microbiologische diagnostiek.

direct detecteren in patiëntenmateriaal met behulp van:	lichtmicroscopie van preparaten gekleurd volgens Gram, Giemsa, of Ziehl-Neelsen, of met fluorescerende antistoffen (directe immunofluorescentie)
	elektronenmicroscopie (virussen)
	specifieke immuunreacties (agglutinatie, ELISA) om microbieel antigeen aan te tonen
isolatie en meten van biologische effecten door:	kweken op verschillende media (bacteriën, schimmels, parasieten)
	kweken op levende eukaryote cellijnen (virussen, <i>Chlamydia</i>)
analyse microbieel nucleïnezuur	specifieke detectie microbieel DNA/RNA, meestal na voorafgaande specifieke amplificatie (PCR)
	kwantitatieve analyse van aantal micro-organismen (RT-PCR)
	kwalitatieve analyse van genetische verwantschappen (genotypering)
	directe sequentiebepaling microbieel nucleïnezuur
specifieke fysische spectra	massaspectrometrie, infrarood
	Raman-spectroscopie (in ontwikkeling)
immuunreactie van de gastheer	specifieke serumantistoffen tegen een pathogeen (serologie)
	interferon- γ uit specifiek gestimuleerde T-lymfocyten in bloed

urine en weefselstukjes; infestaties met ectoparasieten kunnen direct met een loep worden gediagnosticeerd. Ook pathogene fungi, sommige bacteriesoorten en met bepaalde virussoorten geïnfecteerde cellen kunnen op deze directe wijze worden aangetoond, daarbij geholpen door specifieke kleuringen en met fluoresceïne gemerkte, specifieke antistoffen. De specifieke antistoffen worden ook in ander testsystemen (agglutinatiereacties, ELISA's) ingezet om in korte tijd de aanwezigheid van een micro-organisme in bloed, liquor of weefsel aannemelijk te maken. De directe gramkleuring van sputum, urine, puspreparaten en dergelijke kan al in een vroeg stadium uitsluitend geven over de vraag of er bacteriën in het spel zijn, of dat dit minder waarschijnlijk is. De gramkleuring is van bijzonder belang omdat die niet alleen de morfologie en de onderlinge ligging van de bacteriën laat zien, maar ze bovendien in twee hoofdgroepen verdeelt, de grampositieve (paarskleurend) en de gramnegatieve (roodkleurend), wat een eerste stap vormt bij de identificatie. De Giemsa-kleuring wordt onder andere veel gebruikt voor parasieten in bloed. De Ziehl-Neelsen-kleuring is speciaal gericht op het herkennen van mycobacteriën zoals *M. tuberculosis*, die niet ontkleurd worden door zuurbehandeling en daarom als 'zuurvast' worden aangeduid. Voorbeelden van deze kleuringen zijn gegeven in [fig. 1.31](#). Naast deze kleurreacties is het ook mogelijk meer specifieke herkenning uit te voeren in een direct preparaat door middel van immunofluorescentie. Een met een fluorescerende verbinding gelabelde antistof tegen een pathogeen (bacterie, virus, parasiet of fungus) wordt dan geïncubeerd met het patiëntenmateriaal en bij microscopisch onderzoek met ultraviolet licht kan vervolgens de aanwezigheid van de specifieke pathogeen in het materiaal direct worden aangetoond ([fig. 1.32](#)).

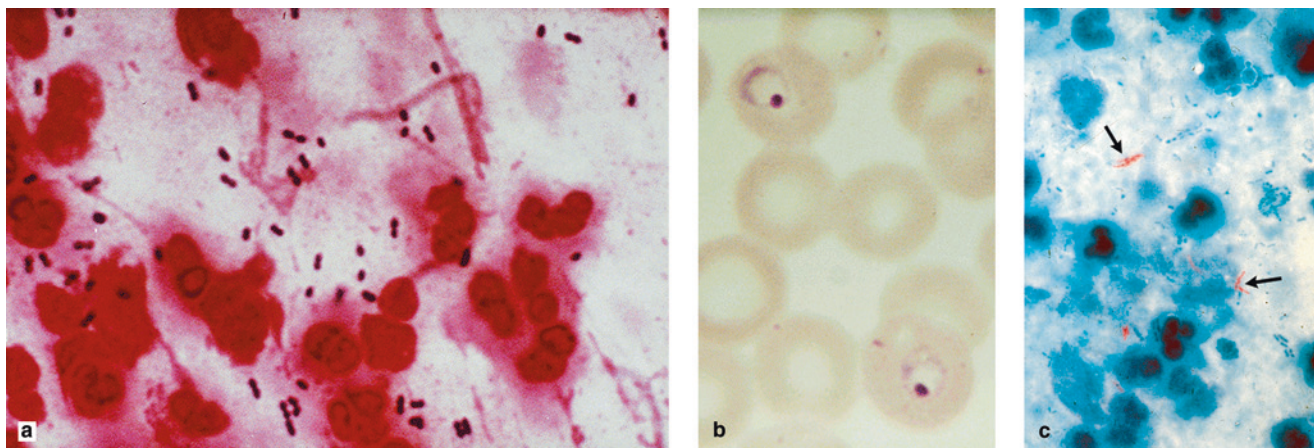
Ten slotte is het mogelijk een pathogeen direct aan te tonen zonder microscopie, door een scala van immunologische technieken die microbiële antigenen in patiëntenmateriaal detecteren. Het kan daarbij gaan om eenvoudige agglutinatietests met

antistofgelabelde partikels, maar ook om meer geavanceerde gecoatde stripjes, die enzymgelabelde antistoffen gebruiken ter herkenning ([fig. 1.33](#)).

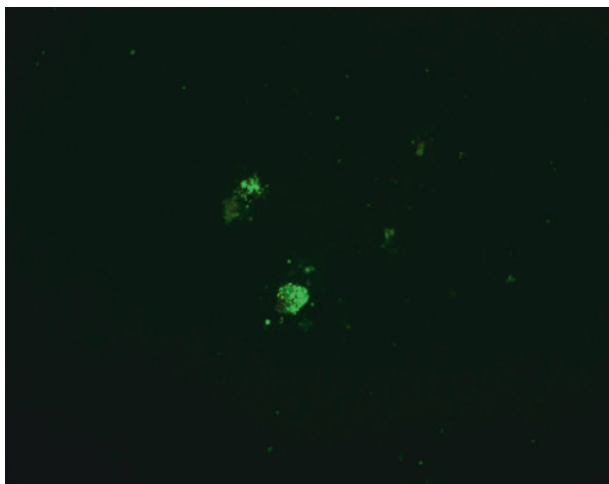
De directe tests hebben als grote voordeel hun snelheid; een resultaat is binnen minuten tot een paar uur beschikbaar. Daartegenover staan wel belangrijke beperkingen. In de eerste plaats is de sensitiviteit als regel veel lager vergeleken met andere benaderingen (zie verder). Bij de diagnostiek van de meeste infectieziekten kan men daarom niet volstaan met alleen een directe test. Verder stellen deze technieken soms hoge eisen aan de kwaliteit van het afgenomen materiaal. Vanwege deze en andere praktische beperkingen (arbeidsintensief, tijdrovend, kostbare apparatuur) speelt ook de elektronenmicroscopie in de routinediagnostiek van virusinfecties geen rol van betekenis.

■ Isolatie en identificatie op basis van biologische eigenschappen

Klassiek en het meest gebruikelijk is de isolatie van de ziekteverwekker in kweek en het vervolgens vaststellen van de identiteit (de naam) van het isolaat op basis van een aantal biologische eigenschappen. De isolatie van de meeste bacteriën, fungi en enkele parasieten kan op niet-levende voedingsbodems plaatsvinden, voor virussen is kweek op een gastheercellijn nodig. Om overgroei door contaminanten vanuit de commensale flora te voorkomen, worden media gebruikt die selectief de groei van pathogene micro-organismen bevorderen en ze herkenbaar maken tussen de niet-pathogene flora (electieve media). Bij virusdiagnostiek is in dit verband de keuze van de gastheercellijnen van belang omdat virussen beperkt zijn in de soorten cellijnen waarin ze goed gedijen. Bij de klassieke kweek tracht men eerst de verwekker in zuivere vorm in handen te krijgen, dat wil zeggen zonder bijkomende microflora ([fig. 1.34a](#)). Eenmaal in reinkweek gebracht, worden bacteriële isolaten onderzocht op hun morfologie, gramreactie of andere kleuring, groei-behoefte (incl. aerobe versus anaerobe



Figuur 1.31 Voorbeelden van kleuringen die worden gebruikt bij de directe microscopische detectie van pathogenen. **a** Gramkleuring: pneumonie door *S. pneumoniae* (een grampositieve diplokok); **b** Giemsa-kleuring: malaria (*Plasmodium*) trofozoieten in erythrocyten; **c** Ziehl-Neelsen-kleuring: zuurvaste *M. tuberculosis* (pijlen).



Figuur 1.32 Directe immunofluorescentie om respiratoir syncytiaal virus (RSV) aan te tonen in spoelvloeistof van de luchtwegen: RSV-specifieke antistoffen gelabeld met fluoresceïne kleuren viraal antigeen aan in geïnfecteerde cellen.

groeimogelijkheden) en getest op een aantal biochemische eigenschappen (bezit van bepaalde enzymen (bijv. oxidase en katalase) en het vermogen om bepaalde substraten om te zetten (bijv. glucosefermentatie)). Tegenwoordig wordt begonnen met het maken van een massaspectrum van het isolaat, waarmee het micro-organisme snel en betrouwbaar op soortniveau kan worden geïdentificeerd (zie onder het kopje *Specifieke fysische spectra*). Bacteriën worden routinematig getest op hun gevoeligheid voor antimicrobiële middelen (fig. 1.34b), waarbij de bacteriesoort bepaalt voor welke serie antibiotica het isolaat wordt onderzocht; niet alle mogelijke combinaties tussen bacteriën en antibiotica zijn relevant voor de dagelijkse praktijk (zie verder). Hiertoe wordt *in vitro* nagegaan of er groeiremming optreedt bij antibioticaconcentraties die klinisch haalbaar zijn. De uitslag is dan gevoelig (*sensitive*, S of +), verminderd gevoelig (*intermediate*, I of ±), of ongevoelig (*resistant*, R of -).

Voor bepaalde fungi, zoals gist, zijn gevoeligheidstests voorhanden, voor de andere ziekteverwekkers zijn deze (nog)

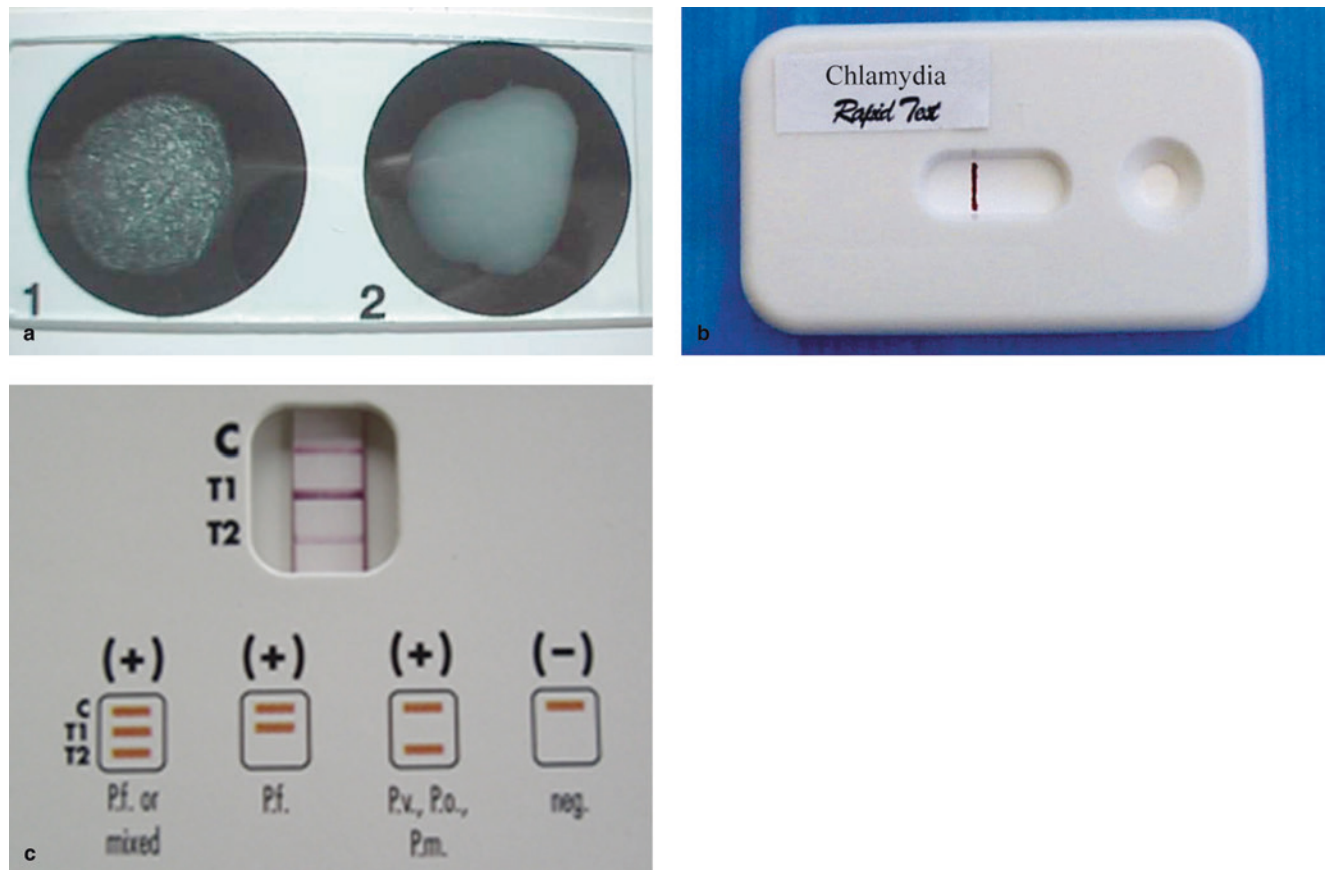
niet beschikbaar of worden ze, gezien hun complexiteit, niet of nauwelijks toegepast.

Virussen hebben evenzeer een bruikbaar biologisch effect: zoals besproken in par. 1.3.1 kunnen zij geschikte levende cellen infecteren. Wanneer patiëntenmateriaal op geschikte levende cellen wordt gebracht, kunnen die na een of meer dagen duidelijke microscopische verschijnselen vertonen van een virusinfectie, of zelfs compleet te gronde gaan (het cytopathogeen effect). Het soort cytopathogeen effect geeft al een belangrijke aanwijzing over de aard van het virus dat in het patiëntenmateriaal aanwezig was. Bij virusisolaten wordt voor de definitieve identificatie veelal gebruikgemaakt van specifieke fluorescerende antisera, waarmee met zekerheid de identiteit van het geïsoleerde virus kan worden vastgesteld (zoals hiervoor beschreven bij de directe detectie; zie fig. 1.35). Ook voordat een cytopathogeen effect zichtbaar wordt, is met behulp van fluorescerende antistoffen vaak al viraal antigeen in de cellen aantoonbaar ('blinde fluorescentie', een beproefde methode om sneller een resultaat te verkrijgen).

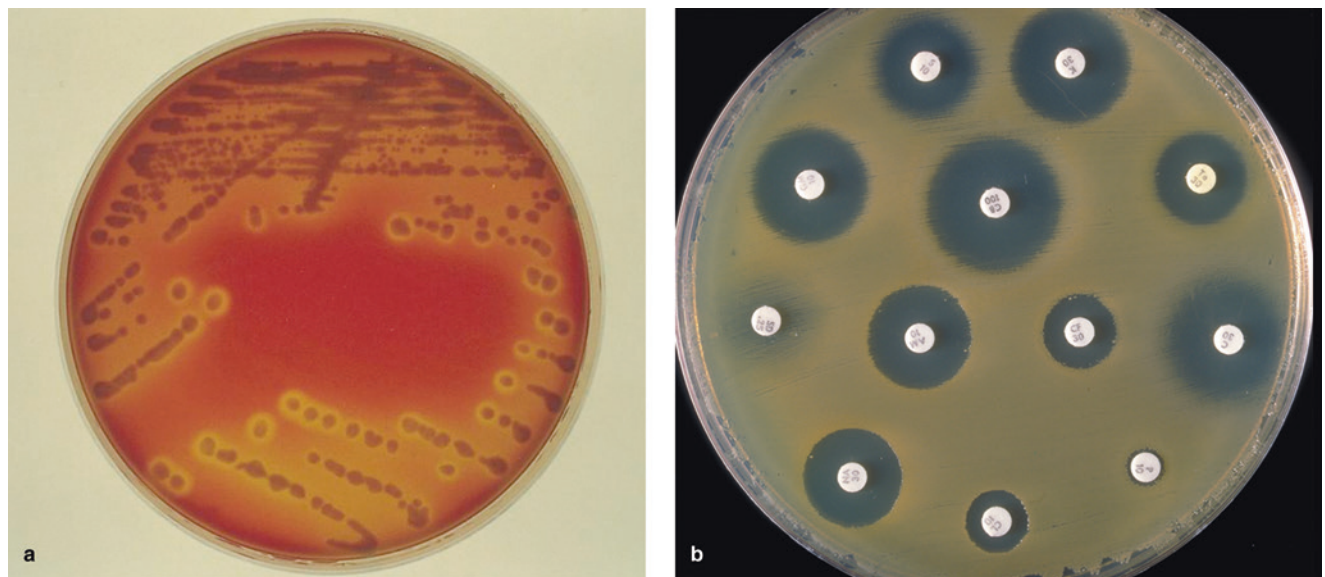
Deze kweektechnieken zijn van grote waarde in de microbiologische diagnostiek, speciaal door hun hoge sensitiviteit en specificiteit. Bovendien heeft men dan een isolaat in handen dat voor nader onderzoek kan worden bewaard. Een ander voordeel is dat het kweken veelal betrekkelijk ongericht kan worden uitgevoerd en dat dus vele verschillende micro-organismen potentieel kunnen worden gedetecteerd. Tegenover die grote voordelen staat vooral de tijd die het kweekproces vergt. Die bedraagt enkele dagen tot weken en is daarom kostbaar. Een tweede beperking, die geldt voor vrij veel virussen, is dat het erg moeilijk of zelfs onmogelijk kan zijn om ze in kweek te brengen; voor enkele pathogene bacteriesoorten geldt dit evenzeer. In de routinediagnostiek van virussen is de rol van de kweek inmiddels overgenomen door nucleïnezuurtechnieken (zie verder), maar in de bacteriologie is de kweek nog van centrale betekenis.

■ Specifieke fysische spectra

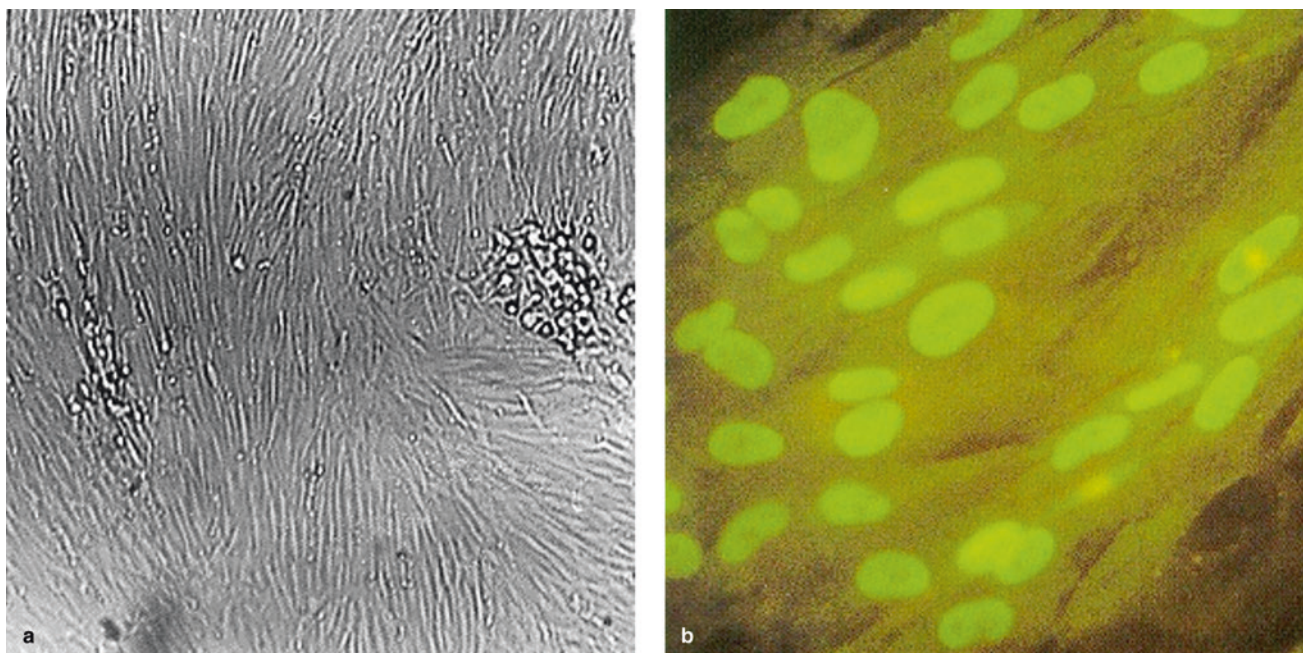
In de microbiologische diagnostiek wordt, meestal in aansluiting op het isoleren van bacteriën in kweek, inmiddels veel



Figuur 1.33 Directe tests zonder microscopie: met antistof gecoate latexpartikels of stripjes kunnen antigenen van pathogene micro-organismen direct in patiëntenmateriaal aantonen. **a** Rotavirus in feces; **b** *Chlamydia trachomatis* in urine; **c** Malariasneltest voor detectie van *Plasmodium falciparum* (Pf), *Plasmodium ovale* (Pv), *Plasmodium vivax* (Pv) en *Plasmodium malariae* (Pm) in bloed.



Figuur 1.34 Bacteriën kunnen zich zeer snel vermeerderen op een geschikte voedingsbodem. **a** Kweek van bacteriën op een bloedplaat, waarbij door uitverdunding losse kolonies ontstaan afkomstig van een cel. Door een losse kolonie door te enten, verkrijgt men grote hoeveelheden van een soort, c.q. een reinkweek. **b** Diskdiffusiemethode voor de bepaling van de gevoeligheid van een bacterieel isolaat voor antibiotica. Een suspensie van de bacterie wordt gelijkmatig aangebracht op een voedingsbodem, waarop schijfjes (disks) worden gelegd die geïmpregneerd zijn met diverse antibiotica. Als de bacterie gevoelig is, ontstaat na incubatie een zone van groeiremming, waarvan de diameter een maat is voor de gevoeligheid. (Bron: CDC/J.J. Farmer)



■ Figuur 1.35 Viruskweek op eukaryote cellijn. **a** Cytopathogeen effect (CPE) van cytomegalovirus op fibroblasten. **b** Immunofluorescentie toont cytomegalovirusantigeen in de fibroblasten (sterkere vergroting dan bij a).

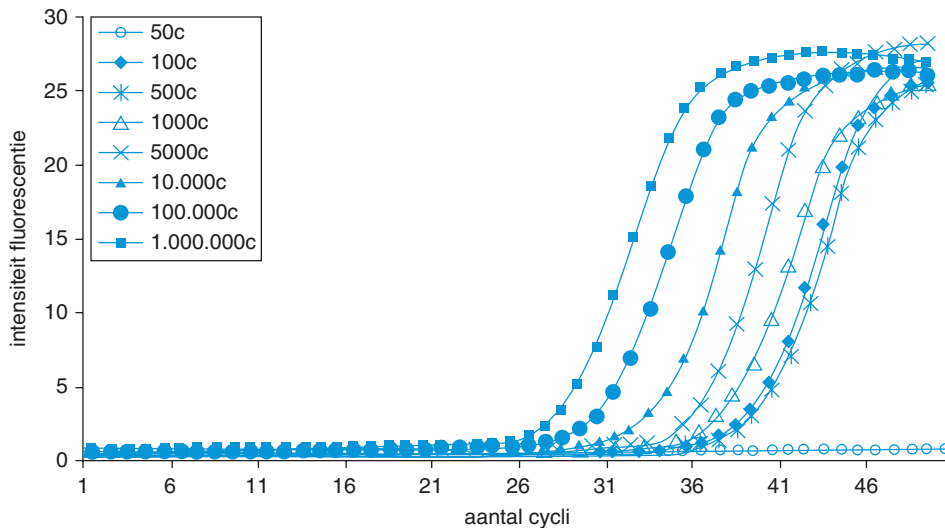
gebruik gemaakt van massaspectrometrie, waarbij geïoniseerde fragmenten van bacteriën een massaspectrum generen dat door koppeling aan een databank direct geanalyseerd kan worden. Dit levert een betrouwbare determinatie van de bacterie op in een zeer korte tijd (seconden tot minuten), zodat daarvoor geen biochemische of immunologische typeringen meer noodzakelijk zijn. Een andere fysische methode, Raman-spectroscopie, analyseert het spectrum van gereflecteerd laserlicht, dat voor diverse soorten micro-organismen specifieke spectra oplevert die bruikbaar zijn voor identificatie en typering binnen de soort. Deze en vergelijkbare ontwikkelingen verbeteren de snelheid en efficiency van het microbiologisch onderzoek.

■ Detectie van microbiële nucleïnezuur

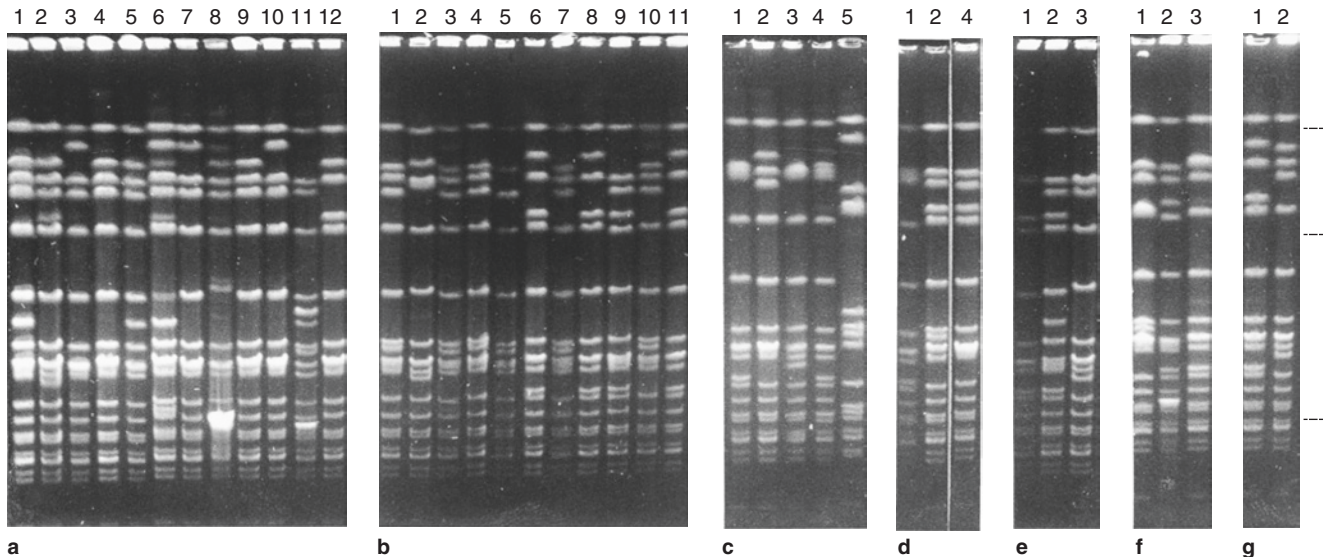
De ontwikkelingen in de DNA-technologie maken het tegenwoordig mogelijk microbiële DNA (of RNA) in patiëntenmateriaal aan te tonen met een hoge gevoeligheid en specificiteit; veelal wordt gewerkt met specifieke probes (korte stukjes enkelstrengs DNA of RNA die complementair zijn met nucleotidensequenties in het genoom van het op te sporen micro-organisme). Bovendien wordt het microbiële nucleïnezuur in het monster eerst vermenigvuldigd via de polymerasekettingreactie (*polymerase chain reaction*, PCR) of een andere wijze van amplificatie van nucleïnezuurketens, uitgaande van tevoren gekozen stukjes nucleïnezuur die deze reactie als gevolg van specifieke herkenning op gang brengen ('primers'). Omdat de coderende nucleïnezuursequenties volledig bepalend zijn voor de aard en de eigenschappen van ieder organisme, is daarmee ten aanzien van de specificiteit van een bepaling vrijwel het maximale haalbaar. Daarnaast kunnen deze tests redelijk snel en efficiënt worden uitgevoerd in een laboratorium. Ook zijn de aan het patiëntenmateriaal gestelde eisen minder hoog: alleen de nucleïnezuursequentie moet intact blijven,

biologische eigenschappen of morfologie van cellen zijn niet relevant. Om deze redenen is het begrijpelijk dat nucleïnezuurdetectie bij een pathogeen (vaak aangeduid als 'moleculaire diagnostiek') een belangrijke rol speelt in de microbiologie. Op deze wijze kunnen ook micro-organismen worden opgespoord die niet in kweek gebracht kunnen worden. Een groot deel van de virusdiagnostiek is tegenwoordig op deze methode gebaseerd. Ook in de diagnostiek van bacteriële en parasitaire verwekkers wordt steeds vaker gebruikgemaakt van deze benadering. Met nucleïnezuuramplificatie kan bovendien bepaald worden hoeveel (genoomequivalenten van het) agens er in het monster aanwezig was (■ fig. 1.36). De sensitiviteit van de PCR wordt in de praktijk beperkt door stoffen in patiëntenmonsters die de amplificatiereactie kunnen remmen. Een nadeel van deze benadering is dat de gevoeligheid voor antimicrobiële middelen en eventuele andere relevante eigenschappen van het micro-organisme nog niet in één test gevangen worden, zodat isolatie van de verwekker alsnog nodig is. Bovendien dient men steeds van tevoren te bepalen op welke pathogene micro-organismen het onderzoek zal worden gericht. Onverwachte pathogenen worden niet opgespoord. Als er zeer veel mogelijkheden zijn, moeten dus zeer veel sequenties worden gezocht (multiplex PCR). Ten slotte zijn nucleïnezuuramplificatiemethoden gevoelig voor contaminatie met exogeen DNA/RNA en worden er soms klinisch niet-relevante lage aantallen micro-organismen mee opgespoord.

De DNA-technologie is van grote waarde gebleken bij het vaststellen van de klonaliteit van infecties in een gemeenschap. Genotypering maakt ook gebruik van de PCR en van zogenoemde restrictie-enzymen (van nature in micro-organismen voorkomende enzymen die vreemd DNA afbreken) die DNA-moleculen op specifieke plaatsen kunnen knippen. Door de zo verkregen DNA-fragmenten in een gel te brengen



Figuur 1.36 Real-time PCR-methode waarmee de hoeveelheid microbieel DNA in een monster kan worden vastgesteld. Naarmate er meer kopieën (*c, copies*) van het microbieel DNA in het monster aanwezig zijn, zijn er minder amplificatiecycli nodig om voldoende amplicons (vermeerderde stukjes nucleïnezuur) te verkrijgen voor detectie met behulp van fluorescerende probes.



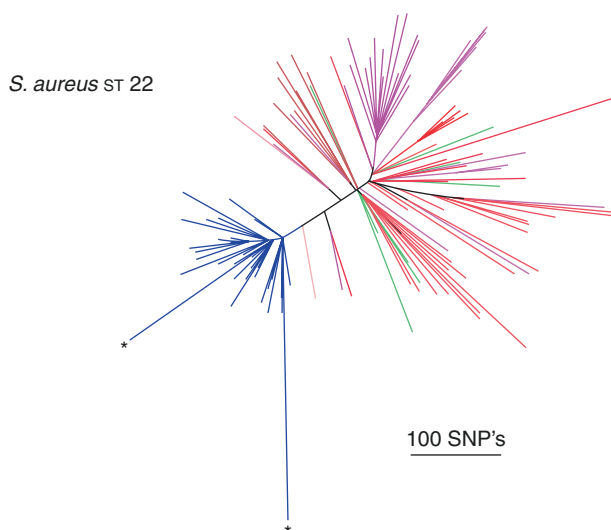
Figuur 1.37 Fotografische opname van het DNA-bandenpatroon van stammen van meticillineresistente *S. aureus* (MRSA), geïsoleerd in zeven Turkse ziekenhuizen (A–G). Het uit de bacteriën geïsoleerde DNA was eerst ‘geknipt’ met het restrictie-enzym *SmaI* en vervolgens boven in een gel gebracht en in een pulserend elektrisch veld op grootte van elkaar gescheiden; de kleinste fragmenten ‘lopen’ het hardst en zitten onder in de gel. De meeste stammen hebben vergelijkbare ‘fingerprints’ en zijn dus genetisch aan elkaar verwant, wat wijst op klonale verspreiding van MRSA in Turkije. De methode staat bekend als *pulsed field gel electrophoresis* (PFGE).

en in een elektrisch veld op grootte van elkaar te scheiden, ontstaan unieke bandenpatronen die men ook wel microbiële *fingerprints* noemt (■ fig. 1.37). Ook is het mogelijk van stukjes microbieel DNA de exacte basenvolgorde te bepalen (‘sequencen’), waardoor de genetische verwantschap nog meer in detail kan worden bestudeerd. Voor bacteriën en eukaryote cellen wordt gebruikgemaakt van *multilocus sequence typing* (MLST). Daarbij wordt gezocht naar polymorfismen in een beperkt aantal (5–10) zogenoemde huishoudgenen, dat zijn genen die in alle cellen van de soort voorkomen en betrokken zijn bij hun metabolisme. Aan de hand van puntmutaties in dergelijke genen kunnen met MLST nauwkeurig de fylogenetische

relaties tussen diverse isolaten binnen dezelfde soort worden vastgesteld.

Door het hele genoom van meerdere isolaten van dezelfde soort te sequencen, kan men tegenwoordig de epidemiologie en evolutie van micro-organismen op de voet volgen. Dat levert nieuwe inzichten op voor de bestrijding van pathogene micro-organismen (zie ■ fig. 1.38).

Ten slotte is nucleïnezuurdetectie de basis voor de nauwkeurige kwantificering van pathogenen bij chronische infecties (bijv. de zogenoemde *viral load* van hiv, die wordt bepaald door de hoeveelheid hiv-RNA-genoomequivalenten in plasma te meten). Ook bij het microbiologisch monitoren van reacterende (herpes)virusinfecties bij bepaalde groepen



Figuur 1.38 Schematische weergave van de evolutie binnen één kloon van *S. aureus*, multilocus sequence type (ST) 22. De complete genomen van tientallen isolaten *S. aureus* ST 22, afkomstig uit verschillende delen van de wereld, werden gesequenced en met elkaar in verband gebracht. Isolaten waren allemaal meticillineresistent en afkomstig uit Singapore (blauw), Engeland (rood), Europa (paars), Noord-Amerika (geel) en Australië (groen). De lengte van de lijnen correspondeert met de aantallen gevonden verschillen, single nucleotide polymorphisms (SNP's), tussen de isolaten. (Bron: Hsuh et al. 2015)

*Isolaten met uitzonderlijk veel SNP's, hyper-mutators

immuungecompromiteerde patiënten zijn kwantitatieve PCR's zeer belangrijk gebleken voor het klinisch beleid.

De resistentie van hiv voor antiretrovirale middelen wordt bepaald op grond van sequentieanalyses van het virus uit de patiënt; bepaalde mutaties in het virusgenoom correleren met de verminderde gevoeligheid voor de anti-hivmiddelen.

■ Directe sequentiebepaling van microbiële nucleïnezuur

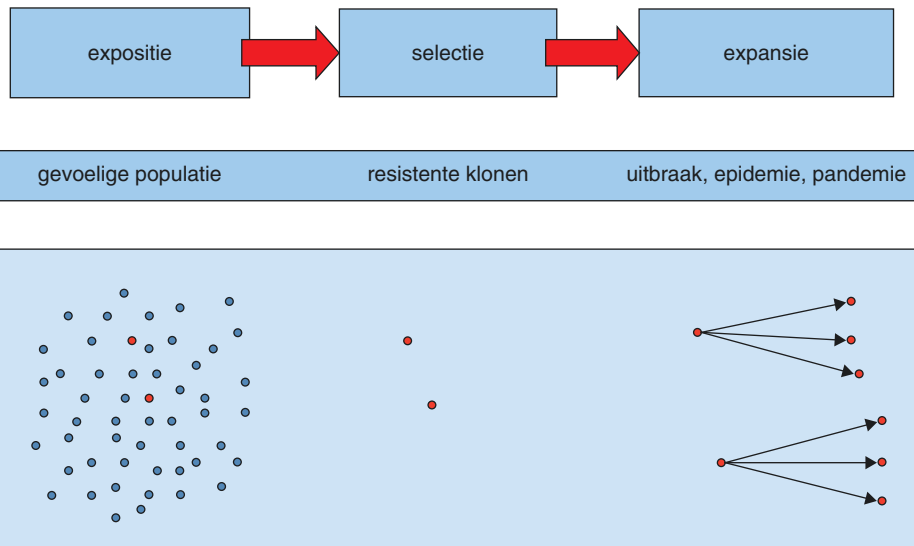
Het is tegenwoordig haalbaar om de in een materiaal aanwezige sequenties van nucleïnezuuren direct op te sporen, zonder dat tevoren moeten worden vastgesteld om welk micro-organisme het gaat. Daarmee kunnen pathogenen, zoals bacteriën, meteen zeer nauwkeurig geanalyseerd en getypeerd worden. In breder verband heeft dit voor de microbiologische diagnostiek vele mogelijkheden, omdat daardoor in één bepaling alle aanwezige ziekteverwekkers in een monster kunnen worden gedetecteerd in al hun varianten, eventueel zelfs nog onbekende. Dergelijke technieken geven ook kwantitatieve informatie aan de hand van het aantal malen dat een sequentie wordt aangetroffen. Bovendien zijn alle relevante eigenschappen van pathogenen in principe uit hun sequentie herleidbaar. Belangrijke technieken zijn de *massive parallel sequencing by synthesis* en *single molecule sequencing*. Uiteraard is de data-analyse van alle gedetecteerde sequenties een kritische stap. Deze benadering, ook wel *next-generation sequencing* genoemd, is sterk in ontwikkeling en krijgt, na eerste toepassingen bij wetenschappelijk onderzoek, een steeds bredere rol in de diagnostiek van infectieziekten.

■ Immunoreactie van de gastheer

Gebruikmaking van de immunoreactie van de gastheer is een principieel andere, indirecte, benadering in vergelijking met de voorgaande methoden van diagnostiek: niet het micro-organisme wordt aangetoond, maar de immunoreactie van de gastheer tegen een pathogeen. De humorale immunrespons, dat wil zeggen de productie van specifieke antistoffen, wordt hiervoor het meest gebruikt. Specifieke antistoffen van de IgG-, IgM- en IgA-klassen zijn met behulp van gezuiverd microbiële antigeen technisch vrij eenvoudig en goedkoop aan te tonen in het serum van de patiënt (ELISA, complementbinding, immunofluorescentie, precipitatie en agglutinatiereacties). Deze benadering wordt ook wel de 'serologie' genoemd. Een ander voordeel is dat serologie een diagnose mogelijk maakt zelfs als het oorzakelijke pathogeen al uit de gastheer verdwenen is; eenmaal gevormde antistoffen blijven immers lang, soms levenslang, in serum aantoonbaar. Tegenover deze voordelen staan echter ook beperkingen van de serologie. Ten eerste is er altijd tijd nodig voordat een immunoreactie meetbaar wordt; een paar weken vanaf het begin van de infectie gerekend, korter als men rekent vanaf het ontstaan van ziekteverschijnselen. Bij het begin van een infectieziekte kan deze benadering meestal nog geen uitsluitsel geven. Ten tweede is de relatie tussen aangetoonde antistoffen en actuele klinische ziekte niet zonder meer evident: die antistoffen kunnen immers ook zijn voortgekomen uit een infectie op een eerder moment. Detectie van pathogeenspecifieke antistoffen van de IgM-klasse, die vooral bij de primaire respons worden gevormd, duidt op een recente infectie. Ook het aantonen van een significante titerstijging in gepaarde sera (afgenomen met een interval van twee tot drie weken) is indirect bewijs voor de oorzaak van de infectie. Ten derde kunnen ernstig verlopende infecties juist voortkomen uit een onvermogen van de gastheer om een beschermende immunrespons te genereren; bij immuungecompromiteerde gastheren is serologie meestal dan ook niet mogelijk. Ten slotte kunnen zogenoemde kruisreacties, voortkomend uit analoge antigene structuren bij andere micro-organismen, de interpretatie van de immunrespons bemoeilijken. Naast de humorale immunrespons wordt tegenwoordig ook gebruikgemaakt van de cellulaire respons als diagnosticum. *In vitro* kunnen bloedlymfocyten getest worden door stimulatie met specifieke antigenen, waarbij de productie van interferon- γ door de lymfocyten als maat voor de reactiviteit geldt (IGRA: *Interferon Gamma Release Assay*). Dit gebeurt tegenwoordig routinematig om de diagnose tuberculose te bevestigen. *In vivo* gebeurt dit van oudsher door de Mantoux-reactie een cellulaire immunoreactie in de huid tegen tuberculeantigeen, die aanwijzingen geeft voor besmetting met en infectie door *M. tuberculosis*.

■ Voorspellende waarde van het resultaat van microbiologisch onderzoek

Bij de interpretatie van een laboratoriumuitslag gaat het vooral om de voorspellende waarde van een positieve of negatieve bevinding. Deze waarden worden enerzijds bepaald door de gevoeligheid of sensitiviteit (= percentage personen met de ziekte dat door de test wordt opgespoord, dit zijn de juist-positieve uitslagen, de rest is fout-negatief) en de specificiteit (=



■ **Figuur 1.39** Model voor ontstaan en verspreiding van resistentie tegen antimicrobiële middelen. Expositie aan een antimicrobieel middel selecteert voor resistente mutanten in de overigens gevoelige populatie, die bij uitgroei en verspreiding (expansie) aanleiding geven tot uitbraken en zelfs pandemieën.

percentage *niet-zieke* personen dat ook als negatief uit de test rolt, de juist-negatieve uitslagen, de rest is fout-positief) van de gebruikte testmethode, en anderzijds door de prevalentie van de infectieziekte die men ermee wil aantonen of uitsluiten. De positief voorspellende waarde (*positive predictive value*, PPV) geeft de kans aan dat iemand met een positieve testuitslag ook werkelijk aan de ziekte lijdt, terwijl de negatief voorspellende waarde (*negative predictive value*, NPV) de kans weergeeft dat iemand met een negatieve testuitslag de ziekte ook inderdaad niet heeft. De PPV is het aantal juist-positieve uitslagen gedeeld door het aantal juist- en fout-positieve uitslagen ($\times 100$) terwijl de NPV het aantal juist-negatieve uitslagen is, gedeeld door het aantal juist- en fout-negatieve uitslagen ($\times 100$). Gevoeligheid en specificiteit zijn op de eerste plaats eigenschappen van de test zelf, terwijl de prevalentie van de ziekte in de populatie waaruit een patiënt afkomstig is, testonafhankelijk is. De prevalentie (in dit kader ook wel de a-priorikans genoemd) heeft echter een grote invloed op de voorspellende waarde, omdat daarmee de onderlinge verhouding tussen juiste en foute uitslagen sterk wordt beïnvloed. Als de prevalentie van de op te sporen ziekte laag is, zoals vaak het geval is bij screeningsonderzoek, heeft men een test met een hoge specificiteit nodig, omdat men anders in de situatie komt dat de meeste positieve uitslagen fout zijn (een lage PPV). Anderzijds zal men veelvoorkomende, ernstige, aandoeningen niet willen missen en heeft men in die situatie behoefte aan een gevoelige test (zo min mogelijk foutnegatieven, een hoge NPV).

1.7 Behandeling van infectieziekten

1.7.1 Inleiding

Een van de strategieën bij de bestrijding van infectieziekten is de eliminatie van ziekteverwekkers van lichaamsoppervlakken en, na invasie, ook uit het lichaam, met behulp van antimicrobiële middelen. Centraal in deze strategie is het gebruik

van moleculen die *selectief* toxisch zijn voor het pathogene micro-organisme en die niet of nauwelijks schadelijk zijn voor de patiënt of gastheer. Antimicrobiële middelen zijn in dit opzicht te onderscheiden van desinfectantia. Een desinfectans is net zo schadelijk voor de gastheercellen als voor het pathogene micro-organisme. Desinfectantia kunnen daarom alleen worden toegepast op de huid (dode, gekeratiniseerde celresten) en sommige ook kortdurend op de slijmvliezen. Desinfectie en sterilisatie komen aan het eind van dit hoofdstuk aan de orde.

De selectiviteit van antimicrobiële middelen berust op hun specifieke interactie met moleculen en enzymsystemen die alleen bij pathogene micro-organismen voorkomen. Het is gemakkelijker gebleken dergelijke moleculen te vinden voor bacteriën dan voor de evolutionair dichter bij de mens staande parasieten en fungi. Voor virale infecties heeft men eerst gedetailleerd inzicht moeten verwerven in de replicatie van de diverse virussen om specifieke en selectieve aangrijpingspunten te definiëren en daarop antivirale moleculen te ontwikkelen die de intracellulaire virusreplicatie kunnen remmen. De selectiviteit is meestal niet absoluut, zodat er in hogere concentraties toch bijwerkingen van deze groep geneesmiddelen bestaan. De marge tussen de werkzame dosis en de toxische dosis, de therapeutische breedte, is voor elke stof anders en wisselt ook per patiënt. Als verhouding uitgedrukt noemt men dit de therapeutische ratio. Gebruik van antimicrobiële middelen levert in ecologische zin steeds een selectiedruk op in het voordeel van die (mutanten van) micro-organismen die verminderd of in het geheel niet gevoelig (meer) zijn voor het toegepaste middel. De verminderd gevoelige populatie overleeft de expositie aan het middel en groeit uit dankzij het selectievoordeel; deze populatie is immers niet of minder gevoelig voor het antimicrobiële middel in het milieu. Dit levert resistentie op, wat in de kliniek tot falen van de behandeling kan leiden. Als resistente klonen van micro-organismen zich kunnen vermenigvuldigen en verspreiden (expansie) van mens tot mens, ontstaan er lokale uitbraken van resistentie, epidemieën of zelfs pandemieën met resistente micro-organismen (■fig. 1.39). Preventie van resistentie vraagt

enerzijds om prudent gebruik van deze middelen en anderzijds om adequate barrières tegen de verspreiding van eenmaal geselecteerde resistente klonen. Vooral in ziekenhuizen is antimicrobiële resistentie een urgent probleem geworden, maar ook in de huisartsenpraktijk kunnen resistentieproblemen ontstaan. Ten slotte blijkt het gebruik van antimicrobiële middelen in de bio-industrie ook tot expansie van resistente micro-organismen te leiden, die soms worden overgebracht naar de humane sector: resistentie als een zoönotische bedreiging!

1.7.2 Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Antimicrobiële middelen moeten op de plaats van de infectie komen om daar hun werking te kunnen uitoefenen. Orale of parenterale toediening van antimicrobiële middelen, de opname in en verspreiding van deze middelen door het lichaam en ook de wijze waarop ze weer worden uitgescheiden of afgebroken in het lichaam, zijn het onderwerp van de farmacokinetiek. Voor oraal toe te dienen middelen is het bijvoorbeeld van belang hoeveel van het toegediende middel wordt opgenomen via de tractus digestivus en in de bloedbaan beschikbaar komt (*bioavailability*). Een andere belangrijke farmacokinetische eigenschap is de verdeling van antimicrobiële middelen over de diverse lichaamscompartimenten, bijvoorbeeld de mate waarin ze kunnen doordringen in weefsels en cellen. Dit gegeven is voor de behandeling van intracellulair levende of zich replicerende verwekkers (*Chlamydia*, *Mycobacteriae*, virussen) uiteraard van doorslaggevende betekenis. Middelen die goed in cellen en weefsels doordringen, hebben meestal een meer lipofiel karakter dan middelen die alleen in de waterfase buiten de cellen kunnen komen; zij passeren gemakkelijk de lipidemembranen van cellen. Dergelijke middelen hebben dan ook een veel groter verdelingsvolume in het menselijk lichaam dan de hydrofiele antimicrobiële middelen. Een bijzondere barrière voor geneesmiddelen is de bloed-hersenbarrière; veel antimicrobiële middelen dringen slecht door deze barrière heen en zijn daarom niet geschikt voor de behandeling van meningitis of andere infecties in het centraal zenuwstelsel. Veel middelen worden onveranderd weer uitgescheiden via de nier (renale klaring), of via de lever en galwegen. Sommige middelen worden geheel of gedeeltelijk afgebroken in het lichaam, waarbij metaboliëten ontstaan. Van dit fenomeen wordt onder meer gebruikgemaakt om zogenoemde pro-drugs toe te dienen, die pas na modificatie in het lichaam (meestal in de lever) actieve stoffen opleveren.

De farmacodynamiek beschrijft het effect van het middel op de verwekkers *in vivo* in relatie tot de farmacokinetische eigenschappen ervan. Antimicrobiële middelen zijn grofweg te verdelen in twee farmacodynamische categorieën:

1. Middelen waarbij het antimicrobiële effect direct afhangt van de te bereiken concentratie. Hoe hoger de concentratie die in de infectiehaard wordt bereikt, des te groter het antimicrobiële effect. Minder belangrijk is hoe lang de concentratie van het middel boven de minimaal remmende concentratie voor het desbetreffende micro-organisme blijft. Hoge doses met langere intervallen zijn het meest effectief.

2. Middelen waarbij het antimicrobiële effect niet groter wordt naarmate men de concentratie verhoogt, zo lang deze maar hoger blijft dan de minimaal remmende concentratie. Bij deze middelen moet men ervoor zorgen dat, door voldoende frequent te doseren of door continue infusie, de tijd dat de weefselconcentratie van het middel onder de minimaal remmende concentratie voor het desbetreffende micro-organisme is, zo kort mogelijk is.

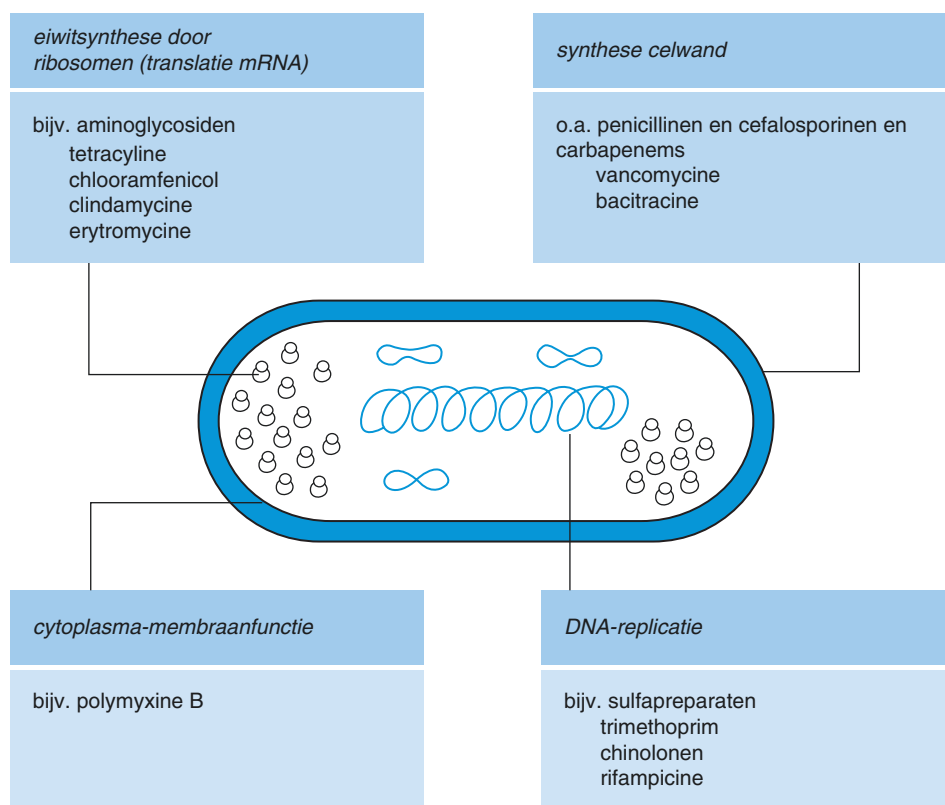
Zowel de farmacokinetische als de farmacodynamische aspecten zijn belangrijk bij de afweging welk geneesmiddel in welke dosis en met welke frequentie gegeven moet worden en hoe lang de behandeling moet duren. In deze afweging speelt de (weerstand van de) gastheer ook een rol, en daarnaast het risico op het optreden van bijwerkingen, waaronder selectie en verspreiding van resistente micro-organismen. Ten slotte speelt ook de kosteneffectiviteit van een behandeling een rol bij het maken van een keuze.

1.7.3 Antibacteriële therapie: antibiotica en chemotherapeutica

Antibiotica zijn natuurlijk voorkomende stoffen die door micro-organismen (meestal schimmelsoorten) zelf worden geproduceerd en die in lage concentraties (mg/l bereik) andere soorten micro-organismen in hun groei kunnen remmen (statistische werking) of zelfs doden (cide werking). De werkzaamheid wordt gewoonlijk uitgedrukt in minimaal remmende (*inhibitory*) concentraties (MRC's of MIC's) en minimaal cide concentraties (bactericide, MBC's; fungicide, MFC's), die *in vitro* in het laboratorium zijn vast te stellen. Chemotherapeutica zijn volledig synthetisch bereide stoffen met een antimicrobiële werking zonder in de natuur voorkomende analoga. Aangezien antibiotica tegenwoordig veelal synthetisch worden geproduceerd, of althans deels chemisch gewijzigd, is het onderscheid tussen antibiotica en chemotherapeutica vervaagd.

Het arsenaal van antimicrobiële middelen is het grootst voor pathogene bacteriën. De belangrijkste specifieke aangrijpingspunten (*drug targets*) van de antibacteriële middelen zijn te vinden in de bacteriële DNA- of RNA-synthese, de eiwitsynthese door de ribosomen, de functie van de cytoplasmamembraan en, *last but not least*, de synthese van de celwand om de bacterie heen (■fig. 1.40).

De penicillinen, cefalosporinen en carbapenems behoren tot de zogenoemde bètalactamantibiotica, de meest gebruikte antibiotica ter wereld. Deze moleculen hebben de bètalactamring gemeen (■fig. 1.41) en binden zich aan de enzymen die de peptidoglycaanmatrix van de celwand synthetiseren; deze enzymen worden daarom aangeduid als *penicillin-binding proteins* (PBP's). Gezien de aard van hun werking is de activiteit van bètalactams het grootst op sneldelende cellen, terwijl bacteriën die in een biofilm leven en zich daar nauwelijks delen, ongevoelig zijn voor de inwerking van bètalactams. Bètalactamantibiotica zijn goed in water oplosbare, hydrofiele moleculen die niet zo gemakkelijk doordringen in de humane cel, zodat



■ **Figuur 1.40** De vier belangrijkste aangrijpingspunten (*drug targets*) van antibacteriële geneesmiddelen.

infecties door intracellulair levende bacteriën om die reden veelal niet goed met bètalactams kunnen worden behandeld.

De werkzaamheid van antimicrobiële middelen wordt ook uitgedrukt in een per antibioticum wisselend spectrum, dat de soorten micro-organismen omvat waartegen het middel gewoonlijk werkzaam is, en dus ook aangeeft welke soorten intrinsiek niet (voldoende) gevoelig zijn. Intrinsieke resistentie berust op het afwezig zijn van de juiste targetmoleculen of op het niet bereiken van een voldoende hoge concentratie van het middel in de bacterie (te geringe influx of actief effluxmechanisme), of op het onwerkzaam maken van het middel door bacteriële enzymen (bètalactamasen, aminoglycosidemodificerende enzymen). Micro-organismen kunnen ook resistent worden door mutatie in hun targetmoleculen, of door acquisitie van de genetische informatie voor andere enzymen (PBP's), die de functie van hun eigen enzymen kunnen overnemen. De informatie voor bovengenoemde antibiotica-inactiverende enzymen is eveneens overdraagbaar gebleken. De verschillende mechanismen van genoverdracht werden eerder in dit hoofdstuk beschreven.

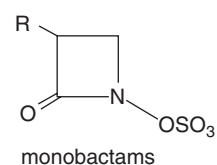
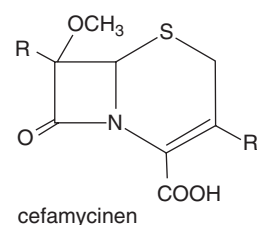
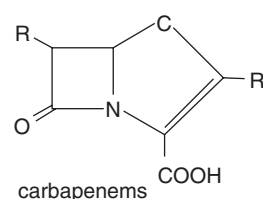
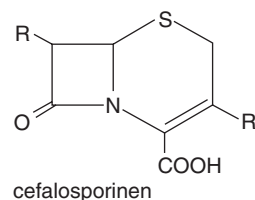
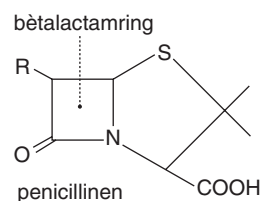
1.7.4 Antifungale therapie

Het scala van bruikbare antifungale middelen is beperkt. Deze middelen grijpen in op de synthese of functie van de cytoplasmamembraan (vooral op de voor fungi specifieke ergosterolen) of op de nucleïnezuursynthese. De azolen (fluconazol, miconazol, itraconazol, voriconazol) en de polyenen (amfotericine B en nystatine) behoren tot de eerste groep, de pyrimidinen

(flucytosine) en de benzofuranen (griseofulvine) tot de tweede. Met uitzondering van de polyenen zijn ze slechts fungistatisch, terwijl de fungicide polyenen een geringe therapeutische breedte hebben (nystatine is daardoor alleen uitwendig bruikbaar). Een relatief nieuwe klasse antifungale middelen zijn de echinocandinen (caspofungine (■fig. 1.42), anidulafungine, micafungine), middelen die de synthese van bètaglucaan in de celwand remmen; ze zijn fungicide voor gistsoorten en fungistatisch voor aspergillussoorten. De selectiviteit bij al deze antifungale middelen is geringer dan bij de antibacteriële middelen, zodat bijwerkingen vaker worden gezien.

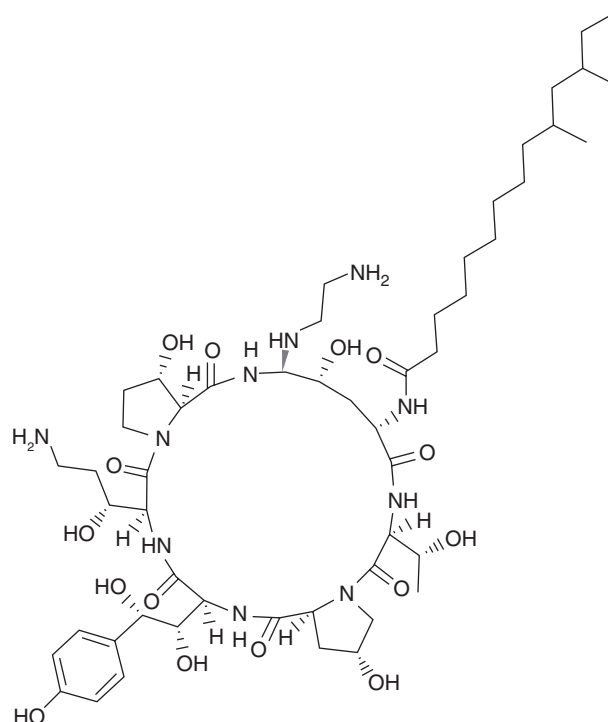
1.7.5 Antivirale therapie

De aard van een virusinfectie, die in hoge mate afhankelijk is van het metabolisme van de gastheer cel, maakt dat aangrijpingspunten voor gerichte (specifieke) behandeling schaars zijn. Immers, processen remmen die ook voor de gastheer cel zelf van belang zijn, leidt snel tot toxische effecten van de behandeling. Gelukkig is het mogelijk gebleken virusspecifieke processen te onderscheiden waarop de therapie kan worden gericht. Vaak gaat het hierbij om processen die afhankelijk zijn van viraal gecodeerde enzymen en, zoals uit de beschrijving van de virusrelicatie bleek, betreft dit vaak specifieke stappen in het nucleïnezuurmetabolisme. In ■fig. 1.43 zijn de nu beschikbare aangrijpingspunten weergegeven, met de middelen die daarop gericht zijn bij verschillende virusinfecties. De meeste remmers zijn slechts werkzaam tegen specifieke



■ Figuur 1.41 Medisch relevante klassen bètalactamantibiotica. De unieke ringstructuur van bètalactams is wezenlijk voor de antibacteriële werking. Enzymen die deze bètalactamring door hydrolyse openbreken (bètalactamasen), maken deze antibiotica onwerkzaam. Door variatie in de restgroepen (R) kan de resistentie tegen dergelijke bètalactamasen worden vergroot en het werkingspectrum worden uitgebreid naar andere bacteriesoorten.

virussen en hebben dus een smal spectrum. Er is in de jaren negentig veel vooruitgang geboekt met het onderzoek naar remmers van de hiv-replicatie, waardoor momenteel tegen die infectie een indrukwekkend aantal antivirale middelen beschikbaar is. Dat betreft zelfs verschillende categorieën middelen. Er is geen reden om aan te nemen dat hiv uitzonderlijk is wat de mogelijkheden van antivirale therapie betreft. Ook tegen hepatitis B en C, herpesvirussen en influenzavirus bestaat inmiddels een werkzame behandeling, maar tegen veel andere virusinfecties nog niet of nauwelijks. Soms is ook de pathogenese van virusinfecties een beperking, in de zin dat de klinische verschijnselen pas optreden als de replicatie al is opgehouden en dus vooral immunopathologisch van aard zijn.

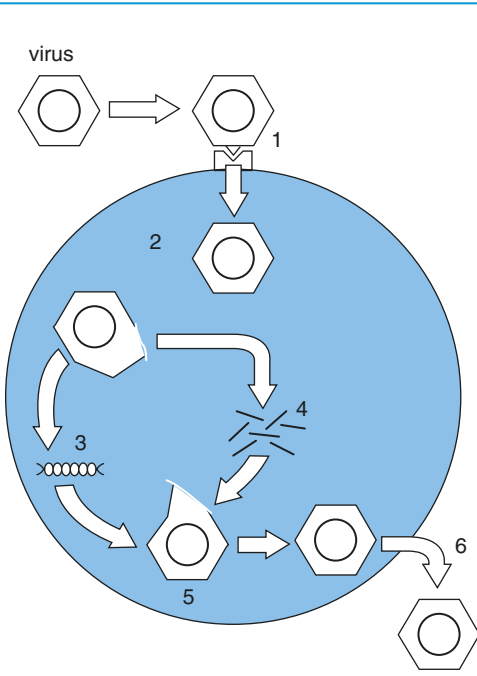


■ Figuur 1.42 Tweedimensionale chemische structuur van caspofungine, een echinocandine.

Resistentie tegen de antivirale middelen treedt evenzeer op en berust op dezelfde principes (selectie van mutanten met verminderde gevoeligheid). Bij de behandeling van hiv-infecties worden combinatietherapieën van twee of drie middelen toegepast: bij voorkeur middelen met verschillende aangrijpingspunten, om resistentie te voorkomen en een beter antiviraal effect te bereiken. Deze intensieve vorm van hiv-therapie is zeer succesvol gebleken in het onderdrukken van de hiv-replicatie en het voorkomen van resistente hiv-varianten. Aanvankelijk vaak optredende bijwerkingen zijn door het grote arsenaal van nieuwe middelen inmiddels veel minder een probleem. Dergelijke combinatietherapieën worden van oudsher overigens ook bij andere infectieziekten (bijv. tuberculose) toegepast. Steeds beoogt men daarmee het antimicrobiële effect van de behandeling te verhogen en/of het risico op het ontwikkelen van resistentie te verkleinen.

1.7.6 Antiparasitaire therapie

Bij de antiparasitaire middelen moet onderscheid worden gemaakt tussen de middelen die werkzaam zijn tegen protozoaire parasieten en die tegen worminfecties; ectoparasieten worden weer met geheel andere middelen bestreden. Het merendeel van de antiprotozoaire middelen grijpt aan in de nucleïnezuursynthese van deze parasieten, terwijl de meeste middelen gericht tegen wormen ingrijpen op de glycolyse of op de functie van het neuromusculaire systeem van deze parasieten. Ook bij deze middelen is de specificiteit beperkt en kan resistentie ten gevolge van mutatie en selectie optreden. Sommige middelen zijn werkzaam tegen zowel parasieten als schimmels (bijv. amphotericine B) of tegen parasieten en bacteriën (bijv. metronidazol).

stadium van replicatiecyclus	beschikbare middelen (toepassing)	
1 binding aan cel	maraviroc (<i>CCR5 coreceptorblokkade</i> : hiv)	
2 penetratie en ontmanteling	amantadine (influenzavirus A) enfuvirtide (<i>membraanfusieremmer</i> : hiv)	
3 synthese viraal DNA of RNA	sofosbuvir, dasabuvir (<i>polymeraseremmers</i> : HCV) raltegravir, dolutegravir (<i>integraseremmers</i> : hiv) aciclovir [orale vorm: valaciclovir] (HSV, VZV) penciclovir [orale vorm: famciclovir] (HSV, VZV) ganciclovir [orale vorm: valganciclovir] (CMV) cidofovir (<i>nucleotideanaloo</i> : CMV) foscarnet (<i>pyrofosfaatanaloo</i> : CMV, HSV) zidovudine, stavudine, didanosine, lamivudine, abacavir, emtricitabine en andere (<i>nucleosideanalogen</i> : hiv) tenofovir (<i>nucleotideanaloo</i> : hiv) efavirenz, nevirapine, etravirine en andere (<i>non-nucleosideremmers</i> : hiv) raltegravir (<i>integraseremmer</i> : hiv) lamivudine, entecavir, telbivudine, clevudine (<i>nucleosideanalogen</i> : HBV) adefovir, tenofovir (<i>nucleotideanalogen</i> : HBV) ribavirine (RSV, HCV)	
4 synthese virale eiwitten	boceprevir, telaprevir, simeprevir, paritaprevir (<i>proteaseremmers</i> : HCV) declatasvir, ledipasvir, ombitasvir (<i>NS5A remmers</i> : HCV) (peg)interferon-alfa (HBV, HCV)	
5 assemblage virionen	fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, lopinavir, atazanavir, ritonavir, tipranavir, darunavir en andere (<i>proteaseremmers</i> : hiv)	
6 vrijkomen virionen	oseltamivir, zanamivir (<i>neuraminidaseremmers</i> : influenzavirus A en B)	

■ **Figuur 1.43** Aangrijpingspunten bij antivirale behandeling en een overzicht van de beschikbare middelen met hun toepassingen. Resistentie tegen deze middelen treedt op door mutaties in het virale genoom en selectie van resistente mutanten. Combinatie van meerdere middelen verlaagt de kans op resistentieontwikkeling maar wordt alleen bij de behandeling van hiv standaard toegepast (zie ► H. 13).

Gezien de diversiteit van deze middelen komen zij aan bod bij de in de volgende hoofdstukken beschreven parasitaire infecties. Zie voor meer gedetailleerde informatie over de in Nederland gebruikte antiparasitaire middelen ► www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/richtlijnen/ en ► www.swab.nl.

1.8 Preventie van infectieziekten

Bij de bestrijding van infectieziekten kan men trachten bronnen van infectie te elimineren, de transmissieroutes van pathogene micro-organismen te onderbreken en het aantal gevoelige individuen in de populatie te verminderen.

1.8.1 Surveillance

Voor een goed inzicht in het voorkomen van infectieziekten onder de bevolking is surveillance een eerste vereiste. Onder surveillance verstaan we het systematisch en continu opsporen

van relevante infectieziekten in de populatie, analyse van de geregistreerde gegevens en rapportage van de bevindingen aan degenen die geëigende preventieve maatregelen kunnen nemen. Voor een aantal (besmettelijke) infectieziekten is daartoe bij wet een meldingsplicht voor de behandelend arts van kracht. Deze wet, de Wet publieke gezondheid, verplicht de behandelend arts of het laboratorium om bij het vaststellen (soms al bij het vermoeden) van een bepaalde infectieziekte deze onverwijld te melden bij de lokale Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD; de lijst van meldingsplichtige ziekten kan over de tijd af en toe wisselen, raadpleeg de GGD). Besmettelijke patiënten kunnen, als zij een aanmerkelijk gevaar voor anderen opleveren, op basis van deze wet ook verplicht geïsoleerd worden (=eliminatie van de bron). In ► tab. 1.21 staan de in 2014 en 2015 aangegeven infectieziekten vermeld. Bedacht moet worden dat niet alle voorkomende ziektegevallen ook als zodanig worden herkend en opgespoord en dat niet alle herkende gevallen ook worden aangegeven (onderrapportage), zodat de werkelijke aantallen beduidend hoger kunnen zijn.

Tabel 1.21 In Nederland in 2014 en 2015 gemelde gevallen per meldingsplichtige ziekte. (Bron: Infectieziekten Bulletin, januari 2016; ► www.rivm.nl/)

		2014	2015
groep A	<i>Middle East respiratory syndrome</i> (MERS-CoV)	0	2
	pokken	0	0
	polio	0	0
	<i>severe acute respiratory syndrome</i> (SARS)	0	0
	virale hemorrhagische koorts	1	0
groep B1	difterie	3	2
	humane infectie met dierlijk influenza	0	0
	pest	0	0
	rabiës	1	–
	tuberculose	859	890
groep B2	buiktyfus	20	14
	cholera	3	1
	hepatitis A	105	73
	hepatitis B acuut	141	84
	hepatitis B chronisch	1.067	882
	hepatitis C acuut	53	64
	invasieve groep-A-streptokokkeninfectie	149	165
	kinkhoest	9.054	6.064
	mazelen	140	7
	paratyfus A	9	6
	paratyfus B	8	21
	paratyfus C	0	4
	rubella	2	1
	STEC/enterohemorragische <i>E. coli</i> -infectie	753	706
	shigellose	360	446
	voedselinfectie	28	26
groep C	antrax	0	0
	bof	40	86
	botulisme	0	0
	brucellose	5	1
	chikungunya (alleen Caribisch Nederland)	61	24
	dengue (alleen Caribisch Nederland)	13	25
	gele koorts	0	0
	hantavirusinfectie	37	10
	invasieve <i>H. influenzae</i> type-B-infectie	19	17

Tabel 1.21 Vervolg.

		2014	2015
	invasieve pneumokokkenziekte (bij kinderen)	39	40
	legionellose	370	421
	leptospirose	104	71
	listeriose	92	66
	MRSA-infectie (clusters buiten ziekenhuis)	3	6
	malaria	284	323
	meningokokkenziekte	81	83
	psittacose	41	42
	Q-koorts	26	19
	tetanus	0	1
	trichinose	0	0
	West Nile-virusinfectie	0	0
	ziekte van Creutzfeldt-Jakob klassiek	24	9
	ziekte van Creutzfeldt-Jakob variant	0	0

Naast de surveillance van meldingsplichtige ziekten wordt in Nederland ook het gebruik van antibiotica in de huisartsenpraktijk en in het ziekenhuis bijgehouden. Samen met gegevens over het voorkomen van resistente micro-organismen worden deze gegevens jaarlijks gepubliceerd (NethMap, zie ► www.swab.nl/). Uitbraken in zorginstellingen met moeilijk te bestrijden multiresistente bacteriën worden sinds 2012 apart gesignaleerd door het Centrum Infectieziektenbestrijding (CIb), onderdeel van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Ten slotte stelt een representatief deel van de Nederlandse medisch-microbiologische laboratoria hun uitslagen ter beschikking van het CIb, dat daarmee epidemiologische analyses kan uitvoeren van het voorkomen van ziekteverwekkers en hun resistentie tegen antimicrobiële middelen in Nederland. Resistentiesurveillance is ook op Europees niveau geregeld (zie ► www.rivm.nl/earss/). Het antibioticabeleid en het infectiepreventiebeleid kunnen daarmee worden bijgesteld als blijkt dat er ongewenste trends optreden in de resistentie tegen antibiotica.

1.8.2 Verhogen weerstand van de bevolking

Door actieve of passieve vaccinatie kan het aantal voor een bepaalde infectieziekte gevoelige individuen in de bevolking drastisch worden verminderd; daarmee kan een infectieziekte zelfs geheel worden geweerd uit de samenleving. Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP, ► tab. 1.22) in Nederland slaagt erin een hoog percentage (>90 %) kinderen van elke jaar-klasse te beschermen tegen de belangrijkste, vroeger endemisch voorkomende infectieziekten (difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis

Tabel 1.22 Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) in Nederland.

fase	leeftijd		
1	6–9 weken	DKTP Hib HepB	Pneu
	3 maanden	DKTP Hib HepB	
	4 maanden	DKTP Hib HepB	Pneu
	11 maanden	DKTP Hib HepB	Pneu
	14 maanden	BMR	MenC
2	4 jaar	DKTP	
3	9 jaar	DTP	BMR
4	12 jaar (meisjes)	HPV	HPV (6 maanden later)

Betekenis van de afkortingen:	
D	difterie
K	kinkhoest
T	tetanus
P	polio
Hib	<i>H. influenzae</i> type b
HepB	hepatitis B
Pneu	pneumokokken geconjugeerd vaccin
B	bof
M	mazelen
R	rodehond
MenC	meningokokken groep C
HPV	humane papillomavirus (alleen voor meisjes)
(HPV-2 = 6 maanden na HPV-1)	

(DKTP-cocktail)) en tegen bof, mazelen en rubella (BMR-cocktail). In 1994 werd een vaccin tegen invasieve infecties door *H. influenzae* type B aan het RVP toegevoegd. Sinds 2002 worden alle jongeren gevaccineerd tegen *N. meningitidis* (groep C) en in 2006 werd vaccinatie van kinderen tegen invasieve infectie met *S. pneumoniae* op de kinderleeftijd opgenomen in het RVP (NB: Dit vaccin is niet gericht op preventie van invasieve pneumokokken-infecties op oudere leeftijd; daarvoor is een anders samengesteld vaccin nodig). Ten slotte werd in 2009 vaccinatie van 12-jarige meisjes tegen het humaan papillomavirus in het RVP opgenomen met het oog op preventie van baarmoederhalskanker op latere leeftijd.

De verwachting is dat het RVP de komende jaren verder zal worden uitgebreid met vaccinaties tegen rotavirus, varicellazoster-virus en hepatitis A-virus; vaccinatie tegen serogroep-B-meningokokken is ook een wens. Bij het besluit vaccins op te nemen in het RVP spelen diverse overwegingen een rol: er dient een effectief vaccin te zijn (solide immuniteit die lang aanhoudt bij >90 % van de geënte personen) met een gering risico op ernstige bijwerkingen. Daarnaast dient de ziekte algemeen voor te komen onder de bevolking en dient de preventie ervan ten opzichte van andere preventieve strategieën kosteneffectief te

zijn. Naast het RVP worden nog andere vaccins toegepast bij bepaalde groepen personen met een verhoogd risico, bijvoorbeeld reizigers naar de tropen (zie ►H. 19) en de jaarlijkse vaccinatie tegen seizoensgriep voor personen met een verhoogd risico (►tab. 1.23). Bij een influenzapandemie met een nieuwe virulente influenzavirusstam kunnen ook andere groepen in de bevolking in aanmerking komen voor vaccinatie. Voor parasitaire (malaria) en fungale infecties heeft de zoektocht naar vaccins helaas nog geen praktisch resultaat opgeleverd. Immunisatie tegen de opportunistische pathogene bacteriesoorten uit de commensale microflora is ook nog niet mogelijk. Ook een vaccin dat beschermt tegen infectie met hiv ontbreekt nog.

Desinfectie en sterilisatie spelen een belangrijke rol in de bestrijding van infecties. Desinfectie is een chemisch of fysisch proces dat erop gericht is het risico van besmetting te elimineren; men kan ook spreken van decontaminatie (=ontsmetten). Men kan zowel levenloze objecten desinfecteren als de huid en slijmvliezen; niet alle micro-organismen worden bij dit proces verwijderd of gedood. Naast thermische desinfectie (uitkoken, pasteuriseren: 15 sec. bij 71 °C) worden chemische middelen als desinfectans ingezet (►tab. 1.24). Zoals reeds vermeld, maken desinfectantia nauwelijks of geen onderscheid tussen eukaryote en prokaryote cellen. Vaak zijn de eukaryote cellen van de mens zelfs gevoeliger voor deze stoffen dan de micro-organismen waartegen ze worden ingezet. De werkzaamheid van desinfectantia wordt beïnvloed door het initiële besmettingsniveau, de pH en de aanwezigheid van organische en anorganische moleculen die de werking kunnen tegengaan, en de concentratie en inwerktijd van het agens. Micro-organismen kunnen verminderd gevoelig worden voor desinfectantia, gebruikmakend van dezelfde resistentiemechanismen die zij ook tegen antibiotica inzetten, vooral effluxpompen en een verminderde doorlaatbaarheid van de celwand. In het algemeen zijn micro-organismen ingebed in een biofilm veel minder gevoelig voor desinfectantia.

Sterilisatie is er wel op gericht al het leven van een object te elimineren; in praktische zin wordt een object als steriel beschouwd wanneer de kans op aanwezigheid van levende micro-organismen kleiner is dan 1:1.000.000. Sterilisatie van objecten wordt in de praktijk meestal bereikt door expositie aan stoom van 120 °C of 134 °C, maar kan bij hogere temperaturen ook in een droogsterilisator worden bereikt, of door expositie aan het zeer giftige ethyleenoxide, dat een alkylerende werking heeft op DNA en RNA. Ten slotte kan door doorstraling met gammastralen van vaste objecten of door ultrafiltratie van vloeistoffen door membranen met een poriegrootte van 10–20 nanometer steriliteit van het materiaal worden verkregen.

1.8.3 Primaire versus secundaire preventie

Preventie van infectieziekten berust verder op het beschikbaar zijn van veilig voedsel en water, een gesloten rioleringsstelsel en afvalverwijdering, en het vermijden van 'crowding' in huizen, kinderdagverblijven, scholen en andere openbare gelegenheden. Al deze maatregelen zijn erop gericht de kansen op

Tabel 1.23 Passieve en actieve immunisatie voor bepaalde groepen in de bevolking. De immunisaties van het algemene Rijksvaccinatieprogramma zijn hier niet vermeld.

ziekte (verwekker)	type vaccin	indicaties
antrax	gedood bacterieel	bij geregelde expositie vanwege beroep
cholera	gedood bacterieel	reizigers, maar slechts 50 % protectie!
difterie	antiserum (paard!)	bij onbeschermd expositie of infectie, soms bij gezinsleden van patiënt
gele koorts	levend verzwakt virus	reizigers
gordelroos	levend verzwakt virus	bij ouderen
hepatitis B	oppervlakteantigeen	bij geregelde expositie aan bloed (o.a. in gezondheidszorg, via sekscontacten), gezinsleden van patiënt/dragers (NB: inmiddels opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma)
	immunoglobuline	bij onbeschermd expositie
hepatitis A	immunoglobuline	reizigers
	antigeen	bij (frequent) reizen naar of langdurig verblijf in endemisch gebied
influenza-A en -B	antigeen/gedood virus	patiënten met chronische hart- en vaatziekten en bij chronisch longlijden, bij alle personen >60 jaar
meningokok-A, -C, -W en -Y	kapselpolysachariden, type-specifiek of in combinatie	meningokok-C vaccin is opgenomen in Rijksvaccinatieprogramma, andere vaccins bij lokale uitbraken (in landen met veel A-meningokokkenziekte algemeen toegepast; soms bij reizigers)
meningokok-B	recombinant oppervlakte-eiwit (fHBP)	bij lokale uitbraken, wordt mogelijk in Nederlands Rijksvaccinatieprogramma opgenomen
pest	gedood bacterieel	alleen bij expositie in endemisch gebied of in beroep
pneumokokkose	kapselpolysachariden	als bij influenza, leeftijd >60 jaar, cardiovasculaire aandoeningen, longziekten, diabetes mellitus, levercirrose en bij patiënten met asplenie, levercirrose, ziekte van Kahler of nefrotisch syndroom, hiv en andere immuundeficiënties
rabiës	gedood virus	bij elke expositie; iedereen die in een laboratorium met het virus werkt of bij andere beroepsexpositie
	immunoglobuline	bij elke expositie
rotavirus gastro-enteritis	levend verzwakt virus	zuigelingen van 6–24 weken
tetanus	immunoglobuline	bij besmette wond of vermoeden op tetanus bij niet-gevaccineerden
tyfus	levend verzwakt bacterieel	bij reizigers naar endemische gebieden, protectie ca. 50 %
tuberculose	levend verzwakt bacterieel	bij regelmatige expositie aan besmettelijke patiënten, reizigers, in veel landen opgenomen in algemeen programma (NB: meest toegepaste vaccin ter wereld)
Q-koorts	gedood bacterieel	bij beroepsmatige expositie aan besmette dieren (geiten, schapen, runderen)
waterpokken	immunoglobuline	bij patiënten met verlaagde weerstand en bij zwangere vrouwen na expositie
	levend verzwakt virus	bij niet-immune personen met risico op infectie (in aantal landen opgenomen in algemeen vaccinatieprogramma)

contact tussen mens en potentiële pathogene micro-organismen te verminderen of te elimineren. In combinatie met het eerdergenoemde RVP spreekt men wel van primaire preventie. Bij secundaire preventie gaat het om het voorkómen van ziekte- en sterfte als gevolg van infectieziekten. Naast de reguliere zorg voor personen met symptomatische infecties (door huisartsen en specialisten), worden daartoe screeningsprogramma's opgezet om geïnfecteerde personen in een vroeg stadium op te

sporen en te behandelen. Het gaat dan vooral om die chronische infectieziekten waarbij een groot deel van de geïnfecteerde personen in de populatie geen of weinig klachten heeft en dus niet spontaan naar de huisarts gaat. Voorbeelden zijn screening op tuberculose bij asielzoekers, chlamydia-infectie bij jongvolwassenen, hiv-infectie bij zwangere vrouwen en HBV-infectie onder ziekenhuismedewerkers en tandartsen. Zie voor de preventie van ziekenhuisinfecties ►H. 16.

Tabel 1.24 Desinfectantia, werkingsswijze en werkingsspectrum.

categorie	werkingsswijze	antimicrobiële activiteit ^a						
		veg	myco	spor	fungi	lf	virus HF	HBV/hiv
<i>alcoholen</i>	dehydratie en denaturatie							
– ethylalcohol 70 %		++	++	–	++	++	++	++
<i>halogenen</i>	oxidatie en inactivatie nucleïnezuuren							
– chloor ^b 1.000 PPM		++	++	++	++	++	++	++
– jodium (+ alc.) 1 %/70 %		++	++	±	++	++	++	++
– jodofoor 10 % aq		++	+	±	±	+	+	++
<i>fenolen</i>	denaturatie celeiwitten, celwanddestructie							
– o-fenylfenol 2 %		++	++	–	+	+	–	–
<i>aldehyden</i>	alkylatie							
– glutaraaldehyde 2 %		++	++	+	++	++	++	++
<i>biguaniden</i>	coagulatie							
– chloorhexidine		++	–	–	–	+	–	+
<i>peroxiden</i>	destructie nucleïnezuur							
– waterstofperoxide 3–6 %		++	++	++	+	++	++	?

^a veg = vegetatieve bacteriën; myco = *Mycobacterium*; spor = bacteriesporen; fungi = schimmels en gisten; lf = lipofiele virussen (adeno, herpes, influenza, mazelen, bof); hf = hydrofiele virussen (polio, Coxsackie, ECHO); HBV = hepatitis B-virus; hiv = humaan immunodeficiëntievirus; ++ = zeer werkzaam; + = werkzaam; ± = werkzaamheid twijfelachtig; – = niet werkzaam; ? = werkzaamheid onvoldoende bekend.

^b Natriumhypochloriet of natriumdichloorisocyaanuraat; PPM = vrij chloor.

Kernpunten

- Micro-organismen zijn de oudste levensvormen op aarde en zijn overal aanwezig. Zo is de mens steeds gekoloniseerd met een eigen, relatief stabiele, (commensale) microflora; de mens en zijn microflora zijn van oudsher aan elkaar gekoppeld, zij evolueren tezamen.
- Door mutatie en acquisitie van vreemd DNA/RNA zijn de genetische diversiteit en flexibiliteit van micro-organismen uitzonderlijk groot; zij passen zich gemakkelijk aan veranderende omstandigheden aan.
- Contacten tussen mens en micro-organismen verlopen meestal zonder schade voor de mens. Sommige contacten leiden wel tot schade, in de vorm van een infectieziekte.
- Infecties bij de mens worden veroorzaakt door slechts een beperkt aantal soorten micro-organismen (bacteriën, virussen, parasieten, gisten en schimmels). De meeste soorten zijn niet in staat de mens ziek te maken.
- De gevoeligheid voor infectie is sterk afhankelijk van de weerstand van de mens. De weerstand van mensen is zeer wisselend als gevolg van genetische variatie en van levensomstandigheden en andere ziekten.
- De schade bij een infectieziekte is het gevolg van de directe inwerking van micro-organismen of hun toxinen, maar ook van de ontstekingsreactie en immuunrespons van de mens zelf. Maligne ontaarding van cellen kan ook een effect zijn van een infectie met micro-organismen.
- De uitingsvormen en het beloop van infecties zijn zeer wisselend, van acute en weinig schadelijke tot traag verlopende en sluipende progressieve ziekten met een fatale afloop.
- Infectieziekten komen in wisselende frequenties voor. De belangrijkste drijvende kracht (determinant) achter de epidemiologie van infectieziekten is het menselijk handelen.
- Infectieziekten laten zich in de regel goed diagnosticeren en goed behandelen met antimicrobiële middelen. Bij stoornissen in de afweer van de patiënt is de diagnostiek moeilijker en het effect van de behandeling vaak geringer.
- Het veelvuldig gebruik van antimicrobiële middelen heeft als nadeel dat micro-organismen resistent kunnen worden tegen de werking ervan. Resistentie tegen antimicrobiële middelen is inmiddels uitgegroeid tot een mondiaal probleem, dat bestreden kan worden door prudent gebruik van deze middelen, in samenhang met maatregelen tegen de verspreiding van resistente klonen of hun resistentiegenen.
- De preventie van infecties berust op het handhaven van hygiënische woon- en leefomstandigheden, het vaccineren van de bevolking tegen veelvoorkomende besmettelijke ziekten en het screenen op subklinische infecties.

Literatuur

- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier D Le, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–80.
- Ewald P. *Evolution of infectious diseases*. Oxford: Oxford University Press; 1996.
- Forterre P. The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions. *Virus Res*. 2006;117:5–16.
- Heyman DL (ed.). *Control of communicable diseases manual*. 20th ed. APHA Press; 2014.
- Hotopp JCD, Clark ME, Oliveira DC, Foster JM, Fischer P, Muñoz Torres MC, et al. Widespread lateral gene transfer from intracellular bacteria to multicellular eukaryotes. *Science*. 2007;317:1753–6.
- Hsu LY, Harris SR, Chlebowicz MA, Lindsay JA, Koh TH, Krishnan P, et al. Evolutionary dynamics of methicillin-resistant *S. aureus* within a health care system. *Genome Biol*. 2015;16:81.
- Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008;451:990–3.
- Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, et al., editors. *Manual of clinical microbiology*. 11th ed. Washington: ASM Press; 2015.
- Kaufmann HE, Medzhitov R, Gordon S. *The innate immune response to infection*. Washington: ASM Press; 2004.
- Keim PS, Wagner DM. Humans and evolutionary and ecological forces shaped the phylogeography of recently emerged diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:813–21.
- Kimman TG. *Genetics of infectious disease susceptibility*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2001.
- Lederberg J, Shope RE, Oaks SC. *Emerging infections. Microbial threats to health in the United States*. Washington DC: National Academy Press; 1992.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Oxford: Churchill Livingstone; 2015.
- Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*. 2004;430:242–9.
- Mushegian A, Medzhitov R. Evolutionary perspective on innate immune recognition. *J Cell Biol*. 2001;155:705–10.
- Nash AA, Dalziel RG, Fitzgerald JR. *Mim's pathogenesis of infectious disease*. 6th edition. London: Academic Press; 2015.
- Olsen GJ, Woese CR, Overbeek R. The winds of (evolutionary) change: breathing new life into microbiology. *J Bacteriol*. 1994;176:1–6.
- Raj PA, Dentino AR. Current status of defensins and their role in innate and adaptive immunity. *Fems Microbiol Letts*. 2002;206:9–18.
- Rijkers GT, Kroese FGM, Kallenberg CGM, Derksen RHWM. *Immunologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2009.
- Tibayrenc M, Ayala FJ. Reproductive clonality of pathogens: A perspective on pathogenic viruses, bacteria, fungi and parasitic protozoa. *Proc Nat Acad Sci*. 2012;109:E3305–13.
- Woese CR, Goldenfeld N. How the microbial world saved evolution from the Scylla of molecular biology and the Charybdis of the modern synthesis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2009;73:14–21.