

2 Infecties van de bovenste luchtwegen

J.L.L. Kimpen

2.1 Inleiding

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

Tot de infecties van de bovenste luchtwegen rekent men infecties van de pharynx en de tonsillen, de neus en de neusbijholten of paranasale sinussen, het middenoor en de conjunctiva. Infecties van de tanden, gingiva en het mond-slijmvlies vallen buiten het bestek van dit hoofdstuk. Wel zal kort worden ingegaan op infecties van de middelste luchtwegen of de larynx (tabel 2.1). Symptomen in de bovenste luchtwegen maken daarnaast deel uit van het klinische beeld van tal van systemische, meestal virale aandoeningen (zie hfdst. 6 en 9).

Infecties van de bovenste luchtwegen worden meestal veroorzaakt door virussen en in mindere mate door bacteriën (tabel 2.2). Gisten, schimmels en parasieten spelen alleen een rol bij patiënten met een gestoorde afweer (zie hfdst. 15). Het merendeel van de verwekkers van infecties van de bovenste luchtwegen wordt via aërogene weg overgedragen van persoon tot persoon. Ook transmissie via de handen speelt een belangrijke rol. Na inhalatie of rechtstreekse inoculatie via de handen binden pathogenen zich aan het respiratoire slijmvlies. Deze kolonisatie van de slijmvliesen kan het eindpunt van de infectie zijn. Het merendeel van met name de bacteriële verwekkers van luchtweginfecties (streptokokken waaronder pneumokokken en groep-A-streptokokken, *Neisseria* spp. waaronder *Moraxella catarrhalis*, en *Haemophilus influenzae*) behoort tot de normale flora van de respiratoire tractus en veroorzaakt slechts zelden ziekteverschijnselen. Deze binding aan het respiratoire epitheel is ech-

Tabel 2.1 Indeling van luchtweginfecties.

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

Tabel 2.2 Infecties van de bovenste luchtwegen: bacteriële en virale verwekkers.

	<i>conjunctivitis</i>	<i>rhinitis</i>	<i>otitis</i>	<i>sinusitis</i>	<i>pharyngitis/laryngitis</i>
<i>bacteriën</i>					
groep-A-streptokokken (<i>S.pyogenes</i>)	–	–	–	–	+
niet-groep-A-streptokokken	+	–			
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	–	+	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	–	+	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	–	+	+	+
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹	+	–	–	–	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	–	–	–	–
<i>Bartonella henselae</i> ²	+	–	–	–	–
<i>Chlamydia trachomatis</i> ³	+	–	–	–	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ⁴	+	–	–	–	+
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	–	–	–	–	+
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	–	–	–	–	+
<i>Borrelia vincenti</i>	–	–	–	–	+
<i>virussen</i>					
adenovirus (41 typen)	+	+	–	–	+
coronavirus (diverse)	–	+	–	–	–
rhinovirus (>100 typen)	–	+	–	–	–
respiratoir syncytieel virus (RSV)	–	+	–	–	–
Epstein-Barr-virus	–	–	–	–	+
herpes-simplex-virus type 1	–	–	–	–	+
enterovirussen (diverse)	–	+	–	–	+
influenzavirus (2 typen)	–	+	–	–	+
para-influenzavirus (4 typen)	–	–	–	–	+

1 Neonatale conjunctivitis in risicogroepen.

2 Oculoglandulair syndroom van Parinaud (bij kattenkrabziekte).

3 Neonatale conjunctivitis (leeftijd 3-6 weken), soms samen met een bilaterale interstitiële pneumonie.

4 Vooral in het kader van een Stevens-Johnson-syndroom.

ter wel een belangrijke stap tijdens de infectie, die leidt tot internalisatie van het micro-organisme door de epitheelcellen. Deze epitheliale infectie kan gevolgd worden door een bacteriëmie of viremie, maar dit is niet voor elk micro-organisme essentieel voor de pathogenese. Integendeel: de meeste infecties van de bovenste luchtwegen zijn gelokaliseerde processen met slechts af en toe systemische uitbreiding. Binding van het micro-organisme aan de membraan van epitheelcellen wordt bemoeilijkt door een aantal mechanische en immunologische barrières (de mucociliaire functie, competitie met de commensale flora en secretair IgA). De virulentie

van bacteriën en virussen hangt nauw samen met de mogelijkheden deze barrières te overwinnen, zoals door de productie van IgA-proteasen, het verstoren van de werking van de cilien en het verbreken van de 'tight junctions' tussen de cellen. Als het micro-organisme de celoppervlakte heeft bereikt, kan het via specifieke mechanismen of via receptor-gemedieerde mechanismen de epitheelcel infecteren. Voor een aantal bacteriën en virussen zijn deze mechanismen opgehelderd en is de vermoedelijke receptor geïdentificeerd. Dit is belangrijk in het kader van de ontwikkeling van vaccins of therapeutische strategieën. De mucosale afweer, meer dan het systemische im-

muunsysteem, speelt een belangrijke rol bij het voorkomen van binding aan en invasie van respiratoir epitheel door pathogene micro-organismen. Samen met de ciliaire functie en de epitheliale mucusproductie zijn de lokale productie van specifiek secretair IgA en de aanwezigheid in de pharynx van een gespecialiseerd immuunsysteem in de ring van Waldeyer (tonsillen, adenoiden en tongamandelen) belangrijke barrières tegen het binnendringen van pathogenen.

Epidemiologisch doen infecties van de bovenste luchtwegen zich vaak in clusters voor. Meerdere personen in het gezin, op school of op het werk hebben dezelfde symptomen, vaak tijdens bepaalde perioden van het jaar (fig. 2.1). Dit fenomeen pleit voor de overwegend virale oorsprong van deze infecties. Bacteriële infecties van de bovenste luchtwegen vertonen veel minder een familiaal patroon, met uitzondering van keelinfecties met groep-A-streptokokken. Jaarlijks worden vooral op lagere scholen kleine epidemieën waargenomen van keelontsteking en roodvonk.

Bij infecties van de bovenste luchtwegen staan vooral lokale symptomen op de voorgrond (rhinitis, keelpijn, oorpijn, hoofdpijn, rode ogen). Algemene symptomen (koorts, malaise) zijn meestal weinig uitgesproken, behalve bij kleine kinderen en bejaarden. Daardoor worden voor deze patiënten vaak (meestal onnodig) antibiotica voorgeschreven. In dit verband moet worden vermeld dat internationaal wordt erkend dat het onoordeelkundig voorschrijven van antibiotica voor (virale) infecties van de bovenste luchtwegen

verantwoordelijk is voor een belangrijk deel van de totale antibioticacconsumptie en zo bijdraagt tot de ontwikkeling van resistentie.

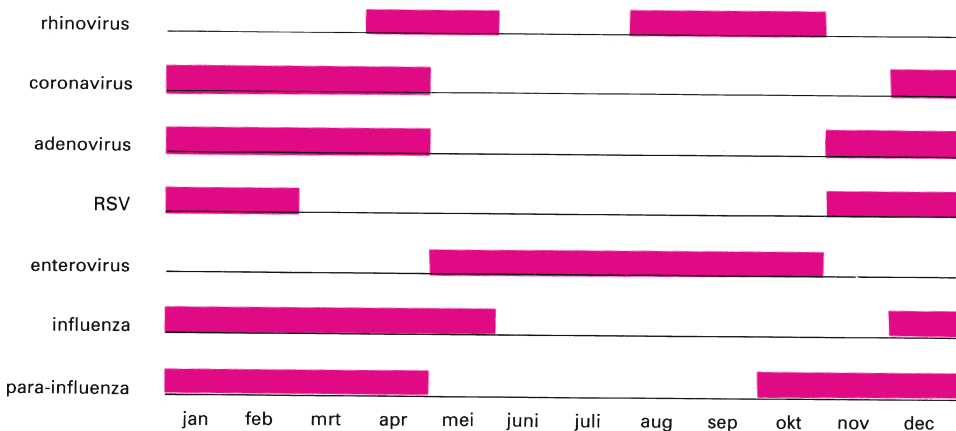
2.2 Rhinitis, sinusitis en conjunctivitis

casus 1

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

2.2.1 Epidemiologie

Een klassieke verkoudheid ('common cold') wordt meestal veroorzaakt door een rhinovirus, en in mindere mate door andere virussen (zie tabel 2.2).



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

Verkoudheden komen voor in een duidelijk seizoenspatroon. Verkoudheden veroorzaakt door rhinovirus komen meer voor in de lente en de herfst. Andere virussen houden zich echter aan andere seizoenspatronen (zie fig. 2.1), wat maakt dat verkoudheden nagenoeg het hele jaar worden gezien. Wanneer symptomen van conjunctivitis meer op de voorgrond staan dan die van rhinitis, zijn de meest waarschijnlijke verwekkers niet de zuiver respiratoire virussen zoals rhinovirus en RSV, maar spelen virussen of andere micro-organismen met een minder uitgesproken exclusiviteit voor de respiratoire mucosa een belangrijke rol (zie tabel 2.2). Rhinovirus wordt overgedragen via speekseldruppels maar vooral via hand-neus- en hand-oocontact. Het meer voorkomen van deze infectie in de koude seizoenen wordt eerder verklaard door nauwer contact tussen vatbare individuen ('crowding') dan door de invloed van het weer of de temperatuur op de virulentie van het virus of de weerbaarheid van de gastheer.

2.2.2 Pathogenese

Rhinovirus bindt zich aan respiratoir epitheel door middel van interactie met een receptor, het 'intercellular adhesion molecule 1' (ICAM-1) dat aanwezig is op de oppervlakte van humane cel-

len (tabel 2.3). Aan deze receptor binden ook andere picornavirussen die respiratoire symptomen veroorzaken, zoals Coxsackie-A-virus.

Verskillende foci van rhinovirusinfectie in de neus initiëren een ontstekingscascade, die uiteindelijk aanleiding geeft tot hyperemie en oedeem van de mucosa en een verhoogde slijmproductie. Deze lokale immunrespons draagt waarschijnlijk meer bij tot de pathogenese van het ziektebeeld dan de virale infectie op zich en is mogelijk verantwoordelijk voor het uitlokken van andere klachten. Zowel bij volwassenen als op de kindereleeftijd gaan exacerbaties van astma bijvoorbeeld in ongeveer de helft van de gevallen gepaard met een positieve kweek voor virussen in de bovenste luchtwegen. Soms kan bij deze groep ook DNA van *Chlamydia pneumoniae* worden aangetroffen. Rhinovirus en coronavirussen zijn in deze context het meest belangrijk bij volwassenen, en respiratoir syncytieel virus (RSV) bij kinderen. Recentelijk werd aangetoond dat dit verband tussen virale infecties van de bovenste luchtwegen en astma-exacerbaties bevestigd kan worden door longfunctiemetingen. Zo werd na een experimentele infectie van atopische volwassen astmatici met rhinovirus een langdurige inductie van bronchiale hyperreactiviteit gemeten. De immunologische achtergronden van deze correlatie moeten mogelijk gezocht worden in een verlies van het evenwicht tussen cytokineconcen-

Tabel 2.3 Indeling en karakteristieken van respiratoire virussen.

<i>virus</i>	<i>viremie</i>	<i>envelop</i>	<i>genoom</i>	<i>receptor</i>
adenovirus	+	-	DNA	integrine $\alpha_v\beta_3$ en $\alpha_v\beta_5$
coronavirus	-	+	RNA	siaalzuur residus
rhinovirus	-	-	RNA	ICAM-1
RSV	-	+	RNA	?
EBV	+	+	DNA	C3d-receptor
herpes 1	+	+	DNA	heparansulfaat
enterovirus	+	-	RNA	?
influenza	+	+	RNA	siaalzuurresidu
para-influenza	-	+	RNA	?

traties die behoren bij een T-helper-1-type (Th1-type) respons en een Th2-type respons (zie hiervoor een leerboek immunologie).

Ontsteking van het neusslijmvlies kan aanleiding geven tot het ontstaan van sinusitis. Mogelijk zijn rhinitis en sinusitis de uiteinden van een continuüm en moeten we spreken van rhinosinusitis. Sinusitis is een ontsteking van de paranasale sinussen. Afhankelijk van de sinussen die in het ontstekingsproces zijn betrokken, spreekt men van een uni- of bilaterale sinusitis maxillaris, frontalis, ethmoidalis of sphenoidalis. Indien alle sinussen zijn ontstoken, wordt gesproken van pansinusitis.

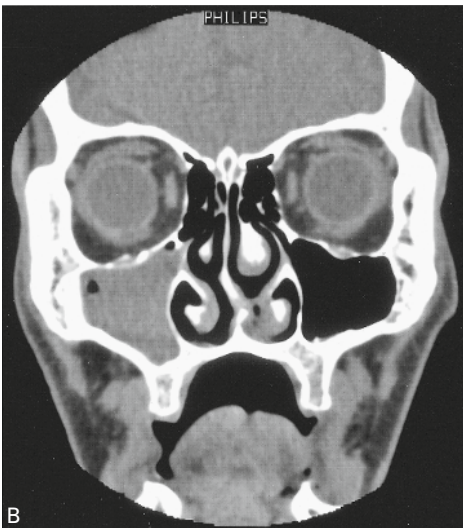
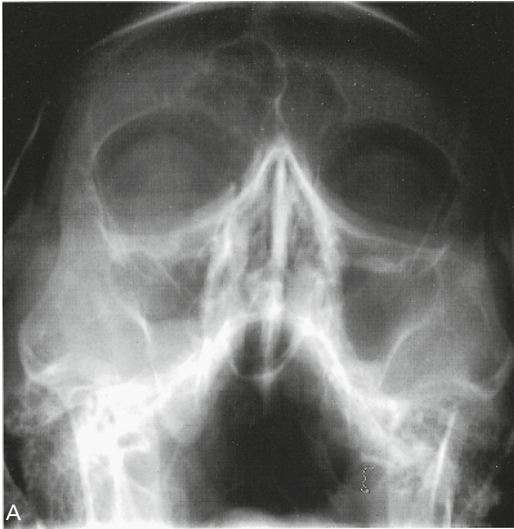
De acute sinusitis begint met een verstopping van het osteomeatale complex. Het osteomeatale complex is de ruimte tussen de middelste en onderste conchae, waar de afvoergangen van de frontale, ethmoidale en maxillaire sinussen convergeren. Deze onregelmatige ruimte is op enkele plaatsen erg nauw, waardoor een lichte mucosale zwelling van tegenover elkaar liggende slijmvliezen snel kan leiden tot een obstructie die de afvoer van mucus belemmert. De belangrijkste oorzaken van oedeem van de mucosae zijn virale luchtweginfecties en allergie. Uiteraard kunnen ook anatomische afwijkingen van de benige structuren van de neus een verstopping van het osteomeatale complex veroorzaken. Indien de mucosale oppervlakten op deze wijze tegen elkaar worden gedrukt, komt de mucociliaire functie in gevaar en ontstaat stase van mucus proximaal van de obstructie, gevolgd door toenemende kolonisatie met micro-organismen. De vicieuze cirkel is rond als deze kolonisatie bijdraagt tot de lokale ontsteking, de mucosazwelling en de drukveranderingen in de sinussen in relatie tot de neusholte. De belangrijkste verwekkers van acute sinusitis zijn *Streptococcus pneumoniae*, *M.catarrhalis* en *H.influenzae*. Hoewel schimmelinfecties van de sinussen vooral worden gezien bij patiënten met immunodeficiënties, komen ze af en toe ook voor bij patiënten met een normale afweer.

2.2.3 Kliniek en diagnostiek

Een verkoudheid wordt klinisch gediagnosticeerd. Aanvullende diagnostiek is niet aangewezen. In de differentiële diagnose, met name bij volwassenen met recidiverende rhinitisklachten (zie casus 1), neemt sinusitis een belangrijke plaats in. Symptomen van sinusitis zijn vooral hoesten (overdag maar toenemend 's nachts, door postnasale 'drip') en een loopneus met uitscheiding die dun, waterachtig en purulent kan zijn. Koorts, spontane of uitgelokte aangezichtspijn en een slechte adem zijn klassieke maar weinig consistente symptomen. De duur en de ernst van de symptomen zijn een hulpmiddel bij de differentiatie tussen een banale virale infectie van de bovenste luchtwegen en sinusitis. Persistierende klachten, meer dan tien dagen zonder spontane verbetering, maken de diagnose sinusitis waarschijnlijker dan een banale verkoudheid. Indien de symptomen langer dan een maand aanhouden, spreekt men van een chronische sinusitis. Ook de combinatie van een postnasale drip en hoesten met hoge koorts en faciale pijn is suggestiever voor sinusitis dan voor een virale infectie van de bovenste luchtwegen.

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

Ten slotte is er nog de kweek van een sinusaspiraats, die zinvol is in geval van chronische sinusitis, intracraniale complicaties of het vermoeden van een atypische verwekker. Dit laatste is vooral van belang bij patiënten met afweerstoornissen.



Figuur 2.2 Röntgenfoto (A) en CT-scan (B) van een patiënt met sinusitis maxillaris van de rechtersinus.

2.2.4 Behandeling en preventie

Er is geen oorzakelijke behandeling van (of vaccin tegen) rhinitis. De behandeling van sinusitis is controversieel. De rol van antibiotica en mucosale decongestiva is onduidelijk, evenals het moment waarop overgegaan moet worden tot chirurgische verwijding van het osteomeatale complex door conchareductie en slijmvliesresec-

tie. Indien voor antibiotica wordt gekozen, moet een middel worden gebruikt met een goede activiteit tegen de drie belangrijkste verwekkers, zoals penicilline, amoxicilline met of zonder clavulaanzuur, co-trimoxazol of een macrolide (erytromycine, claritromycine of azitromycine) gedurende zeven dagen; bij azitromycine kan een kuur van drie tot vijf dagen volstaan.

2.3 Pharyngitis en tonsillitis

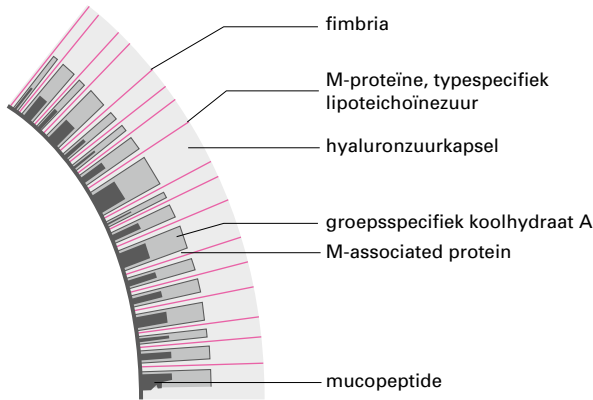
casus 2

Een jongen van zeven jaar komt op de polikliniek met koorts (39°C) en keelpijn. Bij onderzoek heeft hij bilateraal pijnlijke gezwollen halslymfklieren, een rode oropharynx en gezwollen tonsillen, bedekt met punten etterig beslag. Hij heeft geen rhinitis, huiduitslag of hepatosplenomegalie.

2.3.1 Epidemiologie, indeling en pathogenese

Pharyngitis of keelontsteking is een veelvoorkomende infectie, zowel op de kinderleeftijd als bij volwassenen. De meest belangrijke verwekker – die echter verantwoordelijk is voor slechts 10-15% van alle gevallen – is de groep-A-streptokok. Andere verwekkers zijn weergegeven in tabel 2.2. Virussen nemen in deze lijst een belangrijke plaats in, wat verstrekkende gevolgen heeft voor de therapeutische beslissing.

Streptokokken kunnen worden ingedeeld in verschillende groepen op basis van antigene en biochemische variaties van de celwand (zie ook hoofdstuk 3). Streptokokken horen bij de normale microflora van de slijmvliezen van de mens (dragerschap). Vergroenende of viridans-streptokokken komen bij iedereen voor in de normale bovenste respiratoire tractus en het maag-darmkanaal. Bij kweek op bloedagar laten de kolonies een groene verkleuring zien door partiële hemolyse (α -hemolyse). Vergroenende streptokokken



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

zijn over het algemeen niet erg virulent. Een enkele keer vinden ze toegang tot de bloedbaan en kunnen ze systemische infecties zoals endocarditis of sepsis veroorzaken, vooral bij patiënten met een onderliggende aandoening (congenitale hartafwijkingen, kunstkleppen, immunosuppressie door chemotherapie). *S.pyogenes* geeft op bloedagar een beeld van een heldere (volledige) hemolyse (β -hemolyse). Bèta-hemolytische streptokokken kunnen op basis van kapselantigenen onderverdeeld worden in groepen aangeduid met een letter (A, B, C, enz.). Dit is de Lancefield-classificatie. Op basis van deze classificatie is *S.pyogenes* beter bekend als groep-A-streptokok. Het cytoplasma van streptokokken wordt omgeven door een cytoplasmatische membraan bestaande uit lipoproteïnen en een groot aantal eiwitten, waaronder de 'penicillin binding proteins' (PBP). Deze laatste zijn de aangrijpingspunten van antibiotica uit de bètalactam-groep (penicillinen en cefalosporinen). Binding van bètalactam-antibiotica aan deze eiwitten verstoort de synthese van peptidoglycaan, de belangrijkste structuur van de celwand, en leidt tot stukgaan van de bacteriën. Om deze cytoplasmatische membraan zit een complexe celwand. De bouw van de celwand van groep-A-streptokokken verklaart voor een belangrijk deel de virulentie van deze bacteriën. De celwand bestaat uit proteïnen, lipoteichoïnezuur, peptidoglycaan en polysachariden, waarvan de laatste component de basis is voor de serotypering van streptokokken. Deze polysachariden bestaan voor streptokokken van groep A uit polymeren van L-rhamnose en N-acetyl-O-glucosamine.

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

Lipoteichoïnezuur zorgt voor adhesie aan fibronectine op de oppervlakte van de cel en M-proteïnen bepalen mede de virulentie. Het M-proteïne verhindert onder andere fagocytose van streptokokken door neutrofiële granulocyten. Anderzijds wordt typespecifieke immuniteit tegen streptokokken van groep A opgebouwd door de vorming van antilichamen tegen bepaalde epitopen van het M-proteïne. In het cytoplasma van de streptokok ten slotte zitten zowel DNA als RNA evenals bacteriofagen die informatie bevatten met betrekking tot de productie van pyrogene toxinen en ontwikkeling van antibiotische resistentie. Naast deze cellulaire componenten secreteren streptokokken ook nog hemolysinen (streptolysine O en S), streptokinasen, DNasen, verschillende enzymen en erytrogene toxinen (A en C). Deze substanties zijn in belangrijke mate verantwoordelijk voor weefsel schade tijdens streptokokkeninfecties. Sommige van deze exotoxinen fungeren als superantigenen. Superantigenen zijn proteïnen die in staat zijn aspecifiek te binden aan de T-celreceptor enerzijds en de HLA-klasse-II-moleculen anderzijds. Op deze manier kunnen ze een koppeling tussen beide moleculen

tot stand brengen die leidt tot activatie van het afweersysteem, hetgeen een beeld van toxische shock induceert (T-celactivatie, verminderde immunoglobulineproductie, inductie van inflammatoire cytokinen; hfdst. 12). Streptokokken zijn extracellulaire micro-organismen die worden gedood indien ze worden gefagocyteerd. Virulentie hangt dus af van extracellulaire binding aan het celoppervlak (via lipoteichoïnezuur), de secretie van exotoxinen en de belemmering van fagocytose door de actie van de M-proteïnen en hyaluronzuur.

2.3.2 Kliniek en diagnostiek

Symptomen van pharyngitis zijn keelpijn, algemene malaise, hoofdpijn en koorts (zie casus 2). Afhankelijk van het oorzakelijke agens is er een wisselende roodheid en zwelling van de slijmvliezen van de keel, beslag op de tonsillen, en geassocieerde symptomen als lymfadenopathieën, hepatosplenomegalie, huiduitslag en hoesten. De differentiële diagnostiek tussen keelontsteking door streptokokken dan wel andere verwekkers zoals virussen (Epstein-Barr-virus ofwel EBV en enterovirussen) of *M.pneumoniae* is moeilijk maar belangrijk vanwege de mogelijke complicaties en therapeutische overwegingen. Complicaties van infecties met streptokokken van groep A zijn zeldzaam maar potentieel ernstig, en kunnen in de regel worden voorkomen door tijdige en adequate antibiotische behandeling. De andere verwekkers geven nagenoeg geen aanleiding tot complicaties en antibiotische behandeling is meestal niet nodig en zelfs gecontraïndiceerd omdat dit gepaard kan gaan met huiduitslag (bijv. bij EBV-infectie). De gouden standaard om een angina door groep-A-streptokokken te bewijzen is een positieve keelkweek. Een alternatief voor de keelkweek is de directe antigeendetectietest waarmee snel antigenen tegen groep-A-streptokokken in keelslijm kunnen worden aangetoond. De specificiteit van deze test is weliswaar goed, maar de sensitiviteit is vooralsnog laag, meestal slechts rond 50-60%. Antigeendetectietests hebben daardoor nog een onduidelijke plaats in de diagnose van strepto-

kokkeninfecties. Bovendien maken keelkweek noch antigeentests onderscheid tussen drager-schap en ziekte met groep-A-streptokokken. De meest praktische en in de dagelijkse praktijk ook meest gebruikte methode om te differentiëren tussen groep-A-streptokokken en andere infecties is het klinisch beeld.

Als de symptomen beperkt zijn tot de keel en de cervicale lymfklieren, is de kans op een streptokokkeninfectie het grootst (meer dan 25%). Deze patiënten kunnen dan zonder aanvullende diagnostiek antibiotisch behandeld worden. Indien naast deze symptomen bij klinisch onderzoek nog andere tekenen aan het licht komen, is de kans op een alternatieve infectie waarvoor geen antibiotische therapie is vereist, groot. Diffuse lymfadenopathieën en hepatosplenomegalie passen bijvoorbeeld beter bij klierkoorts of mononucleosis infectiosa door EBV of cytomegalovirus (hfdst. 9). Pharyngitis in associatie met rhinitis en conjunctivitis is kenmerkend voor virale aandoeningen zoals Coxsackie- of adenovirusinfecties. Pharyngitis, hoesten en multiforme huidafwijkingen passen bij een infectie met *M.pneumoniae*. In casus 2 waren de symptomen beperkt tot de keel en cervicale lymfklieren, hetgeen de diagnose van een streptokokkeninfectie erg waarschijnlijk maakt zodat verdere diagnostiek kan achterwege worden gelaten. Indien naast de symptomen in de keel ook sprake was geweest van hepatosplenomegalie en een langduriger beloop met moeheid en malaise, zou een infectie met EBV meer waarschijnlijk zijn geweest.

2.3.3 Complicaties

De complicaties van streptokokkeninfecties kunnen zowel purulent als niet-purulent zijn. Tot de eerste groep behoren retrofaryngeale en peritonsillaire abscessen, otitis media, sinusitis en mastoiditis. Deze ontstaan door lokale uitbreiding van de infectie. Tot de tweede groep behoren acuut gewrichtsreuma, post-streptokokkenglomerulonefritis en toxine-gemedieerde ziektebeelden. Het epidemiologisch voorkomen van niet-purulente complicaties van streptokokkeninfecties (vooral acuut gewrichtsreuma) is waarschijnlijk

afhankelijk van een groot aantal factoren als het gebruik van antibiotica, de verandering in de sociaal-economische status in de geïndustrialiseerde landen, of een verandering van het M-proteïne, zodat de streptokokkenstam meer of minder reumatogeen wordt. De diagnose van acuut gewrichtsreuma wordt klinisch gesteld aan de hand van de Jones-criteria (tabel 2.4) samen met een voorafgaande streptokokkeninfectie enkele weken eerder, die is aangetoond via serologisch onderzoek naar antistoffen tegen streptolysine (AST) of DNase (anti-DNase). Bij acuut gewrichtsreuma kan blijvende gewrichtsbeschadiging en beschadiging van de hartkleppen optreden, zeker bij familiaal voorbestemde individuen en na herhaalde episoden. Acute glomerulonefritis wordt gekenmerkt door hematurie, proteïnurie en hypertensie, ook weer in aanwezigheid van een stijging van de AST, evenals verbruik van complement. Beschadiging van de glomeruli ontstaat door neerslag van immuuncomplexen bestaande uit componenten van de streptokok en antistoffen daartegen, hetgeen lokaal in de nieren leidt tot complementactivatie. In tegenstelling tot acuut gewrichtsreuma zijn in geval van glomerulone-

fritis blijvende beschadiging van de weefsels en herhaalde aanvallen zeldzaam.

Toxine-gemedieerde ziektebeelden zijn scarlatina (roodvonk), het ‘streptococcal toxic shock syndrome’ en de necrotiserende fasciitis door groep-A-streptokokken (hfdst. 12). Scarlatina is een huiduitslag die wordt veroorzaakt door een erytrogeen toxine van groep-A-streptokokken. Het is een erythemateuze ‘rash’ die bij druk verdwijnt en die aanvoelt als zand op de huid. De rash begint in het gelaat en breidt zich binnen twee dagen uit over het hele lichaam. De zone rond de mond wordt gespaard, zodat het lijkt of de patiënt een circumorale bleekheid heeft. De rash is duidelijker in de plooiën van ellebogen en liezen (Pastia-lijnen). Na enkele dagen verbleekt de uitslag en na ongeveer een week begint de huid te vervellen.

2.3.4 Behandeling

Behandeling van streptokokkenpharyngitis met antibiotica (penicilline of macrolide) heeft vooral tot doel complicaties te voorkomen (primaire preventie). Zowel acuut gewrichtsreuma als purulente complicaties kunnen door tijdige en adequate therapie worden voorkomen. Dit geldt niet voor de acute glomerulonefritis. Daarnaast is sprake van profylaxe (continue protectie) bij personen die reeds een episode van acuut gewrichtsreuma hebben doorgemaakt en daarom extreem vatbaar zijn voor reuma-exacerbaties bij volgende streptokokkeninfecties. Deze continue profylaxe is aangewezen bij alle patiënten met een goed gedocumenteerde eerste episode van acuut gewrichtsreuma en patiënten met een aangetoonde reumatische hartaandoening. De duur van de profylaxe is wisselend en gedeeltelijk empirisch bepaald. In afwezigheid van carditis is profylaxe nodig tot de patiënt de leeftijd van 21 jaar heeft bereikt en er minstens vijf jaar zijn verlopen sinds de laatste exacerbatie.

Over de doelmatigheid van primaire preventie bestaat veel onenigheid omdat de incidentie van acuut gewrichtsreuma momenteel laag is (minder dan 2,5 per 10.000 gevallen van angina, 10-100 maal lager dan de incidentie van de ernstige bij-

Tabel 2.4 Jones-criteria voor de diagnose van acuut gewrichtsreuma.

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

De aanwezigheid van 2 hoofdcriteria of 1 hoofd- + 2 nevencriteria, samen met laboratoriumbewijs (positieve kweek, sneltest of bijv. positieve AST in serum) voor een voorafgaande groep-A-streptokokkeninfectie maakt de diagnose acuut gewrichtsreuma zeer waarschijnlijk.

werkingen van penicilline). Sommige onderzoekers raden dan ook aan antibiotica te reserveren voor de risicogroepen (patiënten met een indicatie voor secundaire profylaxe en patiënten met een verminderde weerstand).

2.4 Influenza

casus 3

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

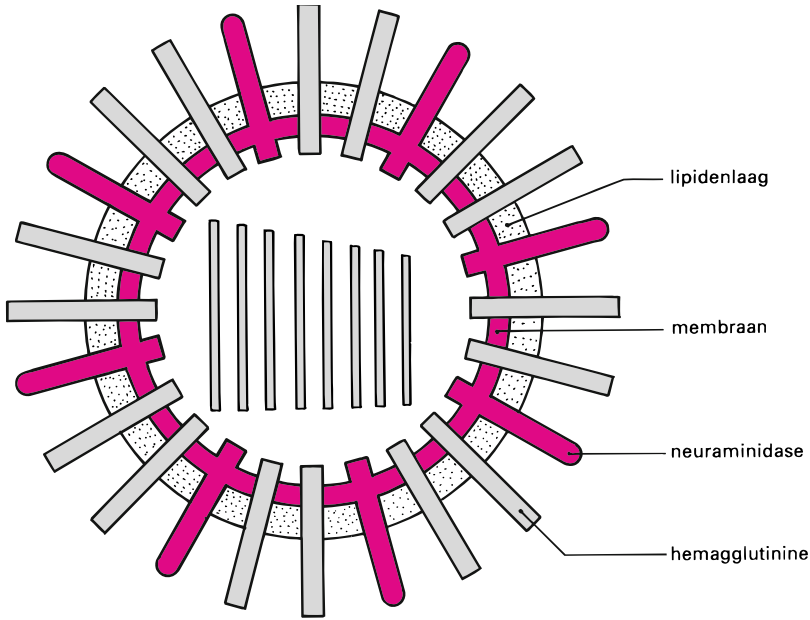
2.4.1 Epidemiologie

De virale eigenschappen verklaren voor een belangrijk deel de epidemiologische kenmerken van influenza. Influenzavirussen kunnen in subtypen worden onderverdeeld. Subtype A en B zijn voor de mens de belangrijkste. Elk jaar in de wintermaanden is er een epidemische verheffing van influenzavirusinfecties in de populatie. Niet of slechts gedeeltelijk beschermde individuen worden het slachtoffer. De voornaamste immunogene eiwitten van het influenzavirus zijn het hemagglutinine- en neuraminidase-eiwit aan de oppervlakte van het virion. Deze glycoproteïnen zijn onderhevig aan veranderingen, zodat de eerder opgewekte immuunrespons bij een volgende infectie niet meer even effectief is. Kleine veranderingen in de antigene structuur worden ‘antigenic drift’ genoemd. Deze laten vaak nog een gedeeltelijke kruisimmunitet toe, zodat vroeger geïnfecteerde individuen enigermate beschermd zijn tegen een volgende infectie. Meer ingrijpende veranderingen van de antigene structuur van

de influenza-eiwitten worden ‘antigenic shift’ genoemd. Ze komen uitsluitend voor bij influenzavirus A. Daarbij verandert de antigene structuur van het virus dusdanig dat immuniteit opgebouwd tijdens een vroegere griepedemie niet meer effectief is. Op basis van deze ingrijpende veranderingen in het H- en/of N-antigen krijgen de influenzavirussen van subtype A een code, bijvoorbeeld H3N2 verantwoordelijk voor de Hongkong-griep. De vatbare populatie blijft toereikend door toedoen van de antigenic drift van het virus en het feit dat tijdens een seizoen niet alle vatbare individuen worden besmet. Eens in de paar decennia treedt een pandemie op als gevolg van een antigenic shift die zulke veranderingen in het virus heeft bewerkstelligd dat nagenoeg niemand ter wereld immuniteit tegen het nieuwe virus bezit. De epidemie verspreidt zich dan snel over de hele wereld. Zo spreken we, afhankelijk van het originele isolaat, van de Aziatische griep (1957) en de Hongkong-griep (1968). Tijdens deze pandemieën is de mortaliteit ten gevolge van griep wereldwijd aanzienlijk. Echter, ook tijdens de mildere jaarlijkse epidemieën zijn de morbiditeit en mortaliteit hoog. Vooral bejaarden en patiënten met onderliggende hart- en longaandoeningen lopen gevaar, zowel voor een agressiever verloop van de influenza-infectie met bijvoorbeeld een ernstige virale pneumonie, als voor het ontwikkelen van complicaties waarvan de belangrijkste de stafylokokkenpneumonie is. Vaccinatieprogramma’s zijn dan ook in de eerste plaats op deze risicogroepen gericht.

2.4.2 Pathogenese

Influenzavirus is een RNA-virus dat behoort tot de familie van de Orthomyxoviridae. Twee typen (A en B) zijn belangrijk voor de mens. Kenmerkend voor influenzavirus zijn twee glycoproteïnen die als ‘spikes’ uit de virale envelop steken: hemagglutinine en neuraminidase (fig. 2.4). Deze moleculen zijn belangrijk voor de virulentie van het virus. Hemagglutinine zorgt voor de hechting van influenzavirus aan respiratoir epitheel via cellulaire receptoren. Nadat vermenigvuldiging in de cel heeft plaatsgevonden, zorgt neuramini-



Figuur 2.4 Influenza-virus. De 'spikes' zijn zichtbaar op de envelop.

dase voor het loslaten van deze nieuwe virionen uit de geïnfecteerde cel. Beide eiwitten zijn ook de belangrijkste immunogene structuren van het virus waartegen de immuniteit van de gastheer is gericht.

Influenzavirus wordt zeer effectief overgedragen via druppelinfectie. Dankzij de korte incubatietijd van een tweetal dagen en een besmettelijkheid van de patiënt gedurende ongeveer vijf dagen kunnen binnen enkele weken vele personen worden geïnfecteerd.

2.4.3 Kliniek en diagnostiek

Patiënten met influenza zijn over het algemeen ernstig ziek (zie casus 3). De lokale symptomen van de luchtwegen zoals rhinitis, hoesten en keelpijn gaan gepaard met algemene symptomen als koorts, lethargie, hoofdpijn en spierpijn. De patiënt is meestal niet in staat zijn gewone dagelijkse activiteiten uit te voeren, zodat de jaarlijkse griep epidemie leidt tot school- en werkverzuim. De belangrijkste complicatie van een influenza-infectie is een bacteriële superinfectie. Het meest berucht is de pneumonie door *Staphylococcus aureus*, waarvan vooral ouderen en in-

dividuen met een vooraf bestaande longaandoening het slachtoffer worden. De diagnose van influenza is klinisch. Op klinische gronden is de etiologische differentiële diagnose met andere virale infecties moeilijk. Laboratoriumonderzoek door middel van celkweek en directe immunofluorescentietechnieken op neusslijm of een keelwat kan snel het oorzakelijke agens aantonen. Ook serologische bepalingen zijn mogelijk, maar vereisen een tweede monster na enkele weken.

2.4.4 Behandeling

Behandeling van influenza is symptomatisch door middel van bedrust en antipyretica. Een waarschuwing geldt voor het gebruik van salicylaten tijdens griep. Er is namelijk een epidemiologisch verband tussen het optreden van het ernstige hepatocerebrale syndroom van Reye, een ernstige en mogelijk dodelijke complicatie die het meest optreedt bij kinderen en adolescenten tijdens epidemieën van influenza B, en gebruik van aspirine of aspirinebevattende geneesmiddelen. Beter is een paracetamolpreparaat. Het antivirale middel amantadine en zijn derivaat rima-

tadine zijn alleen effectief indien ze profylactisch of zeer vroeg in de ziekte worden gegeven en bovendien alleen tegen influenza A. Bovendien treedt zeer snel resistentie van het virus op, zodat deze middelen in de dagelijkse praktijk nauwelijks een indicatiegebied hebben. Een nieuwe generatie antigriepmedicijnen wordt gevormd door de neuraminidaseremmers, die tegen beide typen actief zijn. Viraal neuraminidase speelt een cruciale rol bij verspreiding van het virus. Neuraminidaseremmers verhinderen de functie van het enzym waardoor virusdeeltjes niet loskomen en verspreiding van cel tot cel wordt verhinderd. Zanamivir moet door de lage biologische beschikbaarheid na orale inname lokaal door middel van inhalatie worden gebruikt. Oseltamivir wordt via de orale route toegediend. Indien behandeling met neuraminidaseremmers vroeg tijdens de ziekte wordt gestart (<36 uur), worden

de duur en de ernst van de symptomen significant gereduceerd. Belangrijker is echter het inhiberende effect van deze behandeling op de verspreiding van de infectie in families. Ten slotte treedt resistentie veel minder vaak op dan na behandeling met amantadine.

Effectief in de bestrijding van influenzavirusinfecties is jaarlijkse vaccinatie van de risicogroepen (tabel 2.5). Het vaccin is hoogstens voor 75% effectief. Het wordt jaarlijks aangepast aan de waargenomen antigene veranderingen van het virus in het jaar ervoor. Om dit te kunnen verwezenlijken en ook om een pandemie snel op het spoor te komen heeft de Wereldgezondheidsorganisatie een internationaal netwerk van referentielaboratoria opgezet die de antigene veranderingen van de geïsoleerde virusstammen opsporen en melden. Veel gevallen van schijnbaar falen van het vaccin zijn te wijten aan infecties met andere virussen dan influenza.

Tabel 2.5 *Indicaties voor influenzavaccinatie volgens de aanbevelingen van het Staatstoezicht op de Volksgezondheid in Nederland.*

dringend aanbevolen voor:

- patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen
- patiënten met een chronische stoornis van de hartfunctie
- patiënten met diabetes mellitus
- patiënten met chronische nierinsufficiëntie
- patiënten met (recidiverende) stafylokokkeninfecties, hun gezinsleden en daarmee gelijk te stellen contacten

aanbevolen voor:

- patiënten die recentelijk een beenmergtransplantatie hebben ondergaan
- HIV-geïnfecteerde personen
- kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken
- verstandelijk gehandicapten die in tehuizen verblijven

in overweging gegeven voor:

- personen met verminderde weerstand tegen infecties
- verpleeghuisbewoners
- personen van 65 jaar en ouder

2.5 Otitis media

casus 4

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

2.5.1 Epidemiologie en pathogenese

Ongeveer 75% van alle kinderen maakt minstens één episode van acute otitis media door voor de leeftijd van drie jaar. Daarmee is otitis media een van de meest voorkomende infectieziekten op de kinderleeftijd. Otitis media is een ontsteking van het middenoor. De meest frequente verwekkers zijn *S.pneumoniae*, *H.influenzae* en in mindere mate *M.catarrhalis*. Ook virussen spelen een belangrijke rol (zie tabel 2.2). In eenderde van de

gevallen kan tijdens een acute otitisepisode geen bacterie uit het middenoor worden gekweekt. Bij een deel van deze patiënten kan een respiratoir virus worden aangetoond. Virale infecties kunnen ten slotte aanleiding geven tot bacteriële superinfectie. Bij een aantal kinderen met een positieve bacteriële kweek in het middenoor kan tegelijkertijd een virus geïsoleerd worden, hetzij in het middenoor, hetzij in de nasopharynx.

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

2.5.2 *Kliniek en diagnostiek*

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

De voornaamste complicaties van acute otitis media zijn mastoiditis, meningitis, laterale sinustrombose en beschadiging van de n.facialis. Deze complicaties komen in de huidige tijd echter nog maar zelden voor. Het is onduidelijk wat deze terugval in de incidentie van complicaties (20% vroeger tot minder dan 1% nu) verklaart. De epidemiologische afname is ook in Nederland opgetreden ondanks een terughoudend beleid ten aanzien van het toepassen van antibiotica bij otitis media. Of er een effect van (recidiverende) otitis is op de gehoorfunctie en de ontwikkeling van de spraak, staat niet vast.

2.5.3 *Behandeling*

Over de behandeling van otitis media bestaan veel controversen. In Nederland worden alleen ernstig zieke jonge zuigelingen of kinderen die na enkele dagen geen spontaan herstel hebben laten zien, met antibiotica behandeld. Indien antibiotica geïndiceerd zijn, kan gekozen worden voor amoxicilline met of zonder clavulaanzuur, een van de nieuwe macroliden of co-trimoxazol. Acute otitis media, zelfs indien recidiverend, is geen indicatie voor het plaatsen van trommelvliesbuisjes die tot doel hebben de druk in het middenoor te normaliseren, met andere woorden de functie van de buis van Eustachius over te nemen. Alleen bij een bilaterale gehoorachteruitgang van meer dan 20 dB is er een indicatie voor deze interventie.

Veel aandacht gaat uit naar de effectiviteit van de nieuwe generatie pneumokokkenvaccins in de bescherming tegen otitis media. Deze nieuwe vaccins zijn geconjugerd aan een eiwit, zodat ze ook kunnen worden toegediend aan kleine kinderen en bevatten polysacchariden van de belangrijkste pneumokokkenserotypen. Hoewel deze vaccins zeer effectief zijn gebleken in de bescherming tegen invasieve infecties met de in het vaccin vervatte serotypen, is de bescherming tegen otitis media in het algemeen teleurstellend (zie hfdst. 3).

2.6 Laryngitis

casus 5

Een jongen van drie jaar is overdag nog gezond, maar begint 's nachts ernstig te hoesten. De inademing is stridoreus. Bij klinisch onderzoek wordt een jongen gezien met een blafhoest en suprasternale intrekkingen. Hij maakt geen zieke indruk en heeft geen koorts. Bij auscultatie van de longen is niets te horen.

2.6.1 Kliniek

Laryngitis subglottica (ook wel pseudo-kroep genoemd) is een virale infectie van de larynx en de stembanden, meestal veroorzaakt door het parainfluenzavirus (zie tabel 2.2). Het is een goedaardige aandoening die vooral voorkomt bij peuters. Overdag zijn de kinderen vaak symptomvrij, maar 's nachts begint de karakteristieke blafhoest. Dit patroon herhaalt zich gedurende enkele dagen, waarna de patiënt spontaan herstelt. Door inademing van vochtige en warme lucht nemen de symptomen af. Een enkele keer is de larynxobstructie zo uitgesproken dat gedurende korte tijd intubatie nodig is om een vrije lucht-

weg te garanderen. Beademing is meestal niet nodig, tenzij de laryngitis wordt gecompliceerd door infectie van de onderste luchtwegen. Dan spreekt men van een laryngotracheobronchitis, wat een ernstiger ziektebeeld is. Voordat vaccinatie tegen *H.influenzae* type B in het Rijksvaccinatieprogramma was opgenomen, was de belangrijkste aandoening in de differentiële diagnose een epiglottitis. Dit is een ernstig ziektebeeld gekenmerkt door epiglottiszwelling, uitgesproken ademnood, hoge koorts en een toxisch aspect.

2.6.2 Behandeling

Behandeling van laryngitis subglottica is symptomatisch. Stomen met vochtige en warme lucht is meestal voldoende. Ouders kan worden geadviseerd met het kind een korte tijd door te brengen in de nabijheid van bijvoorbeeld een warme douchestraal. De effectiviteit van deze handelwijze is echter nooit in een gerandomiseerd onderzoek aangetoond. In het ziekenhuis ligt verneveling met een vernevelapparaat voor de hand; in ernstige gevallen kan adrenaline aan de vernevelvloeistof worden toegevoegd. In recente literatuur wordt aangeraden prednison toe te dienen: aan de minder ernstig zieke kinderen via inhalatie, aan ernstig zieke patiënten systemisch.

Kernpunten

- Luchtweginfecties zijn de meest voorkomende infecties.
- Infecties van de bovenste luchtwegen worden meestal veroorzaakt door virussen.
- Bacteriële verwekkers van bovenste-luchtweginfecties behoren meestal tot de eigen flora.
- *S.pneumonia* is de belangrijkste bacteriële verwekker van luchtweginfecties.
- Antibiotische behandeling van bovenste-luchtweginfecties is slechts zelden nodig.
- Neuraminidase-remmers hebben in de behandeling van influenza-infecties vooral belang omdat ze de epidemiologische verspreiding tegengaan.

Literatuur

- Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991; 325: 783-93.
- Carroll K, Reimer L. Microbiology and laboratory diagnosis of upper respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 442-8.
- Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000; 343: 1778-87.
- Giebink GS. The prevention of pneumococcal disease in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 1177-83.
- Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000; 355: 827-35.
- Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1209-25.
- Klein JO. Otitis media. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 823-33.
- Shaw MW, Arden NH, Maassab HF. New aspects of influenza viruses. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 74-92.