

Het flexibele micro-organisme

- 5.1 'Nieuwe organismen' – 48
- 5.2 Opportunistische infecties – 48
- 5.3 Superinfecties – 51
- 5.4 Resistentie – 52
- Literatuur – 53

5.1 ‘Nieuwe organismen’

Niet alle in de media als ‘nieuwe’ ziekteverwekkers aangekondigde species voldoen aan de definitie van ‘nieuw’ (■ tab. 5.1). Het betreft soms tot op dat ogenblik niet-geclassificeerde ziekteverwekkers, zoals destijds de hepatitis non A non B. Deze worden nu benoemd als de ‘hepatitiden C tot en met G’. Een ander voorbeeld is het *humaan immunodeficiëntievirus (hiv)*, een bij apen bekend virus dat zich zodanig aanpaste dat het een humane bedreiging werd. Ook het coronavirus, dat het *severe acute respiratory syndrome (SARS)* veroorzaakte, komt bij dieren wijdverspreid voor, zoals bij de civetkat, of het filovirus, afkomstig uit West-Afrika van vleermuizen, dat gemuteerd *ebola hemorrhagische koorts* veroorzaakt.

Hiv, filovirus en coronavirus waren dus bij dieren bekend voordat ze bij de mensen pathoog werden. Terwijl de laatste normaal bij mensen een goedaardige neusverkoudheid veroorzaakt, ging het nieuwe type gepaard met een ontsteking van de lagere luchtwegen met bij 10% van de patiënten tussen de 10e en 21stedag een *acuut respiratoir distress syndroom (ARDS of shocklong)*. Ook de Mexicaanse griep was een virusvariant (H1N1) bestaande uit een combinatie van viruselementen. De H staat voor haemagglutinine, een molecuul dat zich hecht aan de binnen te dringen cel. De N is de afkorting van neuraminidase. Dit enzym helpt het virus zijn weg te vinden in de gastcel en om te assisteren bij de synthese van het nieuwe virus. Een dergelijk uit meerdere viruselementen samengesteld ‘nieuw virus’ kan uiteenlopende bronnen hebben. De H1N1-variant bestaat uit acht gensegmenten van het varkensgriepvirus afkomstig uit Noord-Amerika, Europa en Azië. Daarnaast zijn vier segmenten afkomstig van het vogelgriepvirus. Op enig moment zijn deze ingebouwd in het varkensvirus. Als zodanig is het een niet eerder gevonden virus, hoewel een subtype in 1918 de Spaanse griep veroorzaakte met wereldwijd miljoenen slachtoffers. Het hangt nu van de definitie af of men het Mexicaanse-griepvirus wel of geen nieuw virus noemt ^[1-4].

Mutaties van een virus betreffen soms minimale veranderingen, zoals van één aminozuur binnen een eiwit. Zo was in 1957 H2N2 verantwoordelijk voor infecties. Dit virus evolueerde tot het H3N2-virus dat in de jaren 1968–1969 wereldwijd de Hongkonggriep veroorzaakte. In 2014 is men in China toe aan het vogelgriepvirus H10N8, met een stukje ingebouwd gen van wilde vogels. Het is wachten op de wereldwijde verspreiding van deze infectie ^[5].

Ook bekende maar resistent geworden bacteriën, of bekende bacteriën die een toxine gaan produceren, worden regelmatig als nieuwe bacteriën geïntroduceerd.

E.coli komt fysiologisch in het maag-darmkanaal voor en veroorzaakt alleen bij verminderde weerstand klachten. De klachten van misselijkheid, braken en diarree die opgetreden zijn na het eten van besmette salami, zijn dan ook alleen te verwachten bij kwetsbare groepen mensen. Iets vergelijkbaars was de bekendmaking van de *Escherichia coli* en de *Klebsiella pneumoniae* met de productie van het ESBL-enzym. Deze verwekkers waren in Duitsland al aan de orde, maar toen in Nederland de ESBL opdook was er opeens een ernstig gevaar, ‘een epidemie’. Ook hier vergat men te vermelden dat voor gezonde mensen geen gevaar dreigt. De ongenueerde informatie aan het publiek veroorzaakt ongewenst onrust.

5.2 Opportunistische infecties

Een opportunistische infectie is een infectie die optreedt bij mensen met een verminderde afweer. Als het immuunsysteem niet voldoende functioneert, kunnen weinig of niet-pathogene micro-organismen agressief worden. Daarbij valt te denken aan onvoldoende behandelde hiv-positieve patiënten, of de patiënt onder immunotherapie na transplantatie. Een aansprekende

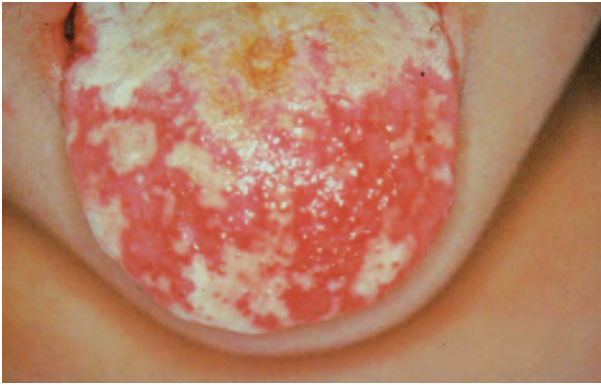
Tabel 5.1 'Nieuwe ziekteverwekkers', naamloze of resistente vorm?

jaar	micro-organismen	ziekten
1918	H1N1	Spaanse griep
1957	H2N2-virus	'griep'
1968–1969	H3N3-virus	Hongkonggriep
1970	coxsackie-virus	hand, foot and mouth disease
1973	rotavirus	infantiele diarree
1975	parvovirus B19	erythema infectiosum
1976–1995	ebolavirus	ebola hemorrhagische koorts
1977	hepatitis D-virus	hepatitis D
1981	S.aureus	toxische-shocksyndroom
1982	E. coli O157:H7	hemorragische colitis
1983	hiv I, Helicobacter pylori	hiv en aids, maagulcera
1987	hepatitis E-virus	hepatitis E
1988	humaan herpesvirus 6	exanthema subitum
1989	hepatitis C-virus	hepatitis C
1992	Bartonella henselae	kattenkrabziekte
1995	hepatitis G-virus	hepatitis G
	humaan herpesvirus 8	Kaposi sarcoom geassocieerd
2003	coronavirus	SARS 'severe acute respiratory syndrome'
2005	vogelgriepvirus	vogelgriep
2009	H1N1	Mexicaanse griep, variant 1918
2010	Coxiella burnetii	Q-koorts
2011	coli met EHEC	enterohemorragische E. coli
2012	Klebsiella ESBL ^a	extended spectrum bètalactamase ^a
2014	H10N8	Chinese vogelgriep

^aESBL is al sinds 1960 bekend maar kreeg in 2012 in Nederland bekendheid

opportunistische infectie is de tuberculose. De toenemende resistentie tegen meerdere tuberculostatica en het veranderde klinisch beeld maken dat de ziekte niet alleen laat wordt herkend, maar ook dat de behandeling moeizaam kan verlopen [6, 7]. Sombere voorspellers wijzen erop dat de tuberculose hierdoor weer een onbehandelbare infectieziekte zal worden.

Met het toenemende aantal indicaties voor anti-immuuntherapie neemt ook het aantal immuungecompromitteerde patiënten in de tandheelkundige praktijk toe. Chronisch reuma is een voorbeeld van een ziekte die met succes onder deze behandeling valt. Dit type patiënten blijft door de nieuwe behandelingen langer in leven, met wensen ten aanzien van gebitsbehoud. Het besef moet bij de medische beroepsgroepen nog doordringen dat deze patiënten intensieve tandheelkundige zorg nodig hebben om gegeneraliseerde infecties vanuit de mond als



■ **Figuur 5.1** Candida-infectie.

complicatie te voorkomen. Bij de immuungecompromiteerde patiënten krijgen virus, schimmel en bacterie, die bij een gezond individu veelal als commensaal aanwezig zijn, de kans om pathogeen te worden [8-10]. Het meest uitgesproken voorbeeld is de gegeneraliseerde *Candida*-infectie en de aspergillose bij patiënten met een laag aantal witte bloedcellen. Het sterftepercentage bij dit type infecties ligt hoog. Verantwoordelijk voor de endogene orale vorm zijn commensalen die op een of andere wijze de kans gekregen hebben om een opportunistische infectie te worden. Tot deze groep behoren de *Prevotella intermedia*, de *Tannerella forsythensis*, de *Peptostreptococcus micros* en de *Fusobacterium nucleatum* [11].

Fysiologisch neemt gedurende het leven de kracht van het immuunsysteem af. Vanaf 65 jaar wordt dit merkbaar (het griepvaccinatieprogramma speelt hierop in), maar boven de 80 jaar spreekt men van een verminderde afweer. Een voorbeeld is de kolonisatie van *Candida* bij prothesedragers [12].

Candida-species als infectieverwekker vragen in toenemende mate aandacht. Bij beschadiging van het orofaryngeale slijmvlies neemt de kolonisatie met *Candida*-species toe. Bij daling van de afweer kan een spectaculaire toename van het aantal en de intensiteit van infecties optreden. De aanvankelijk oraal beperkte infectie bij de gecompromiteerde patiënt kan zich in korte tijd uitbreiden via het maag-darmkanaal of door directe invasie naar de bloedbaan en tot levensbedreigende situaties leiden (■ fig. 5.1) [13]. Het aantal candidemieën is de laatste jaren in de VS vervijfvoudigd en neemt een vierde plaats in op de ranglijst van meest voorkomende oorzaken van sepsis. Het sterftecijfer hierbij is 60 %, deels door de opgetreden resistentie voor antifungale behandeling. Met toename van de frequentie van het aantal infecties stijgt de belangstelling voor *Candida*-species. Op dit ogenblik zijn zo'n duizend verschillende soorten beschreven [14, 15].

Ook de epidemiologie van de *Candida* verandert. Er is een verschuiving in de species gaande van de *C.albicans* als verwekker naar de *C.glabrata* [16]. Deze verschuiving lijkt zich ook oraal af te spelen, waarbij beide, maar zeker in combinatie, invasief kunnen zijn [17]. Tussen 1989 en 2000 is de non-albicans candidemie verdubbeld. Deze verandering moet worden meegewogen bij de keuze van de initiële therapie. In Nederland heeft een patiënt met een candidemie ongeveer 50 % kans om geïnfecteerd te zijn met een *Candida non-albicans*-species [18]. De belangrijke *C.non-albicans*-species zijn *C.glabrata* en *C.parapsilosis*. De *C.krusei* is intrinsiek resistent tegen fluconazol, maar komt zeer weinig voor (<1%). De *C.parapsilosis* is mogelijk minder gevoelig voor echinocandinen en de *C.glabrata* is in 10–30 % verminderd gevoelig of resistent tegen fluconazol [19, 20]. (zie de volgende twee kaders)

Advies behandeling van orofaryngeale candidiasis

- Fluconazol is effectiever dan nystatinesuspensie, miconazol orale gel en ketoconazol.
- Miconazol orale gel is effectiever dan nystatine bij kinderen <1 jaar.
- Amfotericine B-suspensie lijkt even effectief als fluconazol bij niet-immuungecompromitteerde patiënten.
- Itraconazol OS is effectiever dan clotrimazol.
- Fluconazol is effectiever dan itraconazolcapsules bij kankerpatiënten.
- Posaconazol is even effectief als fluconazol bij hiv-positieve patiënten.

Advies onderhoudsbehandeling van orofaryngeale candidiasis

- Onderhoudstherapie met fluconazol (150 of 200 mg eenmaal per week) kan recidieven voorkomen
- Profylaxe met fluconazol (1x per week) veroorzaakt fluconazolresistentie. Het maakt geen verschil of men continue onderhoudstherapie of intermitterende therapie geeft.
- De effectiviteit van itraconazol OS bij patiënten met fluconazolresistente is beperkt.

Ook het herpes simplex-virus en het cytomegalievirus krijgen bij een verminderde afweer kans tot invasieve uitbreiding, veelal vanuit subgingivaal ^[21, 22].

5.3 Superinfecties

Er bestaat geen eenduidige definitie van de term *superinfectie*. Er is hier gekozen voor 'de infectie die optreedt bovenop of naast een ander ziekteproces of infectie'. Het is dus niet noodzakelijk een extra gevaarlijke infectie. De hoge mortaliteit bij de Spaanse griep werd niet veroorzaakt door het virus, maar door de secundaire infecties. Een beeld dat iedereen kent is de virale luchtweginfectie gevolgd door een acute bacteriële bronchitis op het beschadigde slijmvlies. Veel van de bekende superinfecties liggen niet op het terrein van de tandarts. De *Candida*-infectie vormt een uitzondering; normaal een goedaardige bewoner van de huid en de slijmvliezen, maar infectieus tijdens fasen met een beperkte afweer of geminimaliseerde biologische concurrentie. Bijvoorbeeld als door antibiotische behandeling de bacterieflora is uitgedund en daardoor ruimte en voedingsstoffen beschikbaar komen voor de schimmel om te groeien.

Orale sluitschutters voor superinfectie bevinden zich in de pockets bij parapatiënten en in niches elders in de mond. Het betreft veelal bacteriën door biofilmvormers, zoals subgingivaal *Staphylococcus aureus* en de genoemd *Candida*-species. Uitgaande van een parodontitis komt het voor dat ook bij een adequate behandeling de resultaten achterblijven bij de verwachtingen. De mogelijkheid van een superinfectie met een *Candida* of een andere fungus valt dan te overwegen. Daar in de tandheelkunde nystatine en fluconazol de meest gebruikte middelen zijn, dient men rekening te houden met het feit dat de *Candida* in toenemende mate resistent wordt tegen deze producten ^[23, 24]. Bij de refractaire parodontitis komen ook *Klebsiella*-species als superinfecties aan de orde ^[11].

Een nadeel van gebruik van antimicrobiële middelen is dat niet alleen de ziekteverwekker wordt geëlimineerd maar ook de commensalen. Dit kan leiden tot overgroei van schimmels en uitgroei van resistente en sporenvormende bacteriën die niet gevoelig waren voor de gebruikte antimicrobiële middelen.

■ **Tabel 5.2** Typen resistentiewerking ^[26].

verstoring van celwandsynthese	<ul style="list-style-type: none"> – bètalactamantibiotica – glycopeptiden – penicilline – cefalosporinen – carbapenems
remming van eiwitsynthese	<ul style="list-style-type: none"> – tetracyclines – aminoglycosiden – macroliden – chlooramfenicol
remming DNA-synthese remmers van foliumzuursynthese	<ul style="list-style-type: none"> – quinolonen – sulfonamiden – trimethoprim – ciprofloxacine

■ **Tabel 5.3** Antibioticaresistentie in relatie tot tandheelkunde ^[27, 28].

antibioticum	micro-organisme	land	publicatie	materiaal	resistentie
methicilline	stafylokokken	Japan	1994	speeksel	2,3 % ^c
methicilline	stafylokokken	Japan	1995	van stafleden	20,5 %
amoxicilline	flora	Nederland	1996	subgingivaal	50 ^a –60 % ^b
clindamycine	flora	Nederland	1996	subgingivaal	68 ^a –70 % ^b
doxycycline	flora	Nederland	1996	subgingivaal	82 ^a –80 % ^b
ofloxacine	flora	Nederland	1996	subgingivaal	100 ^a –10 % ^b
clindamycine	aeroben	Oostenrijk	2010	deep space infection	18 %
macroliden	aeroben	Oostenrijk	2010	deep space infection	14 %
penicilline	aeroben	Oostenrijk	2010	deep space infection	7 %
clindamycine	anaeroben	Oostenrijk	2010	deep space infection	11 %
metronidazol	anaeroben	Oostenrijk	2010	deep space infection	14 %
penicilline	anaeroben	Oostenrijk	2010	deep space infection	08 %

^aparodontitis negatief

^bparodontitis positief

^cprothesedragers

5.4 Resistentie

In het kader van de flexibele micro-organisme is de resistentie het belangrijkste onderwerp. De stroom aan informatie zowel in de vak- als in de lekenpers maakt duidelijk dat ieder individu hierbij betrokken is. Op grond hiervan is besloten daar in deze uitgave een apart hoofdstuk aan te wijden: ► H. 10, *Bijzondere resistentie in de tandheelkunde* (■ tab. 5.2).

Bij het voorschrijven van antimicrobiële middelen rust een grote verantwoordelijkheid op de schouders van de arts/tandarts. Terecht wordt echter ook gewezen op het toenemend gebruik zonder recept. Over dit onderwerp werden in 2012 in 28 landen getallen verzameld waaruit bleek dat dit percentage oploopt van 0 % in Denemarken en Noorwegen tot meer dan 15 % in Griekenland. Dit toenemend fenomeen doorkruist elke restrictie (■ tab. 5.3) ^[25].

Literatuur

1. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, Macfarlane KF, Shu B, Olsen SJ, The Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374(9):451–8.
2. Nicoll A, Coulombier D. Europe's initial experience with pandemic (H1N1) 2009-mitigation and delaying policies and practices. *Euro Surveill*. 2009;14(29):19279.
3. Komiya N, Gu Y, Kamiya H, Yahata Y, Matsui T, Yasui Y, Okabe N. Clinical features of cases of influenza A (H1N1) in Osaka prefecture, Japan, 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(29):19272.
4. Abraham-Inpijn L. Nieuwe influenza A (H1N1) – Mexicaanse griep. *Tandartspraktijk*. 2009;9:26–31.
5. Editorial: De eerste dode door nieuw vogelgriepvirus. *Med Contact*. 2014;13:321.
6. Eng HL, Lu SY, Yang SH, Chen WJ. Oral tuberculosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;81:415–40.
7. Vries G de, Altena R van, Soelingen D van, Broekmans JF, Helst NAH van. Een uitbraak van multiresistente tuberculose uit Oost-Europa in Nederland. *NRvG*. 2005;149(35):1921–8.
8. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med*. 1989;87:540–6.
9. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis*. 1987;155:93–9.
10. Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: 400 episodes in St. Thomas's Hospital. *Br Med J*. 1984;288(6413):300–3.
11. Kreyns JM. Kweken of DNA techniek? *Tandartspraktijk*. 2006;1:19–22.
12. Lockhart SR, Joly S, Vargas K, Swails-Wenger J, Enger L, Soll DR. Natural defenses against *Candida* colonization breakdown in the oral cavities of the elderly. *J Dent Res*. 1999;78(4):857–68.
13. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, Herwaldt L, Pfaller M, Diekema D. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2003;37(9):1172–7.
14. Kullberg BJ, Vos A. Het veranderend patroon van *Candida*-infecties: andere soorten en meer resistentie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1996;140(3):148–51.
15. Pallasch TJ. Antibiotic resistance. *Dent Clin North Am*. 2003;47(4):623–39.
16. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989–1999. *Clin Infect Dis*. 2002;35(5):627–30.
17. Silva S, Henriques M, Hayes A, Oliveira R, Azeredo J, Williams DW. *Candida glabrata* and *Candida albicans* co-infection of an in vitro oral epithelium. *J Oral Pathol Med*. 2011;40(5):421–7.
18. Verduyn Lunel F, Koelmaan JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls C, Schultz C, Verbrugh HA, Vos G, Troelstra A, Mascini E, Verweij PE, Voss A. Trends in fungaemia and antifungal susceptibility in the Netherlands. *Neth J Med*. 2006;64(7):236–2.
19. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, Powderly WG, Hyslop N, Kauffman CA, Cleary J, Mangino JE, Lee J. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(10):3149–54.
20. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, Messer SA, SENTRY Participant Group. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2001;39(9):3254–59.
21. Thompson GR, Patel PK, Kirkpatrick WR, Westbrook SD, Berg D, Erlandsen J, Redding SW, Patterson TF. Oropharyngeal candidiasis in the era of antiretroviral therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109(4):488–95.
22. Botero JE, Para B, Jaramillo A, Contreras A. Subgingival human cytomegalovirus correlates with increased clinical periodontal parameters and bacterial coinfection in periodontitis. *J Periodontol*. 2007;78(12):2303–10 (Online).
23. Cuesta AI, Jewtuchowicz VM, Brusca MI, Nastro ML, Rosa AC. Prevalence of *Staphylococcus* spp and *Candida* spp in the oral cavity and periodontal pockets of periodontal disease patients. *Acta Odontol Latinoam*. 2010;23(1):20–6.
24. Sardi JCO, Almeida AMF, Giannini MJS. New antimicrobial therapies used against fungi present subgingival sites. A brief review. *Arch Oral Boil*. 2011;56:951–9.
25. Safrany N, Monnet DL. Antibiotics obtained without a prescription in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(3):182–3.

26. Fanoy E. Antibioticaresistentie in vogelvlucht. Infectieziekten Bulletin April 2012 GGD Midden-Nederland, Centrum Infectiebestrijding. Bilthoven: RIVM.
27. Horiba N, Yoshida T, Suzuki K, Maekawa Y, Ito M, Matsumoto T, Nakamura H. Isolation of methicillin-resistant staphylococci in the dental operator. *J Endod.* 1995;21(1):21–5.
28. Poeschl PW, Spusta L, Russmueller G, Seemann R, Hirschl A, Poeschl E, Klug C, Ewers R. Antibiotic susceptibility and resistance of the odontogenic microbiological spectrum and its clinical impact on severe deep space head and neck infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(2):151–6.