

**WERKBOEK  
INFECTIEZIEKTEN BIJ KINDEREN**



# **Werkboek Infectieziekten bij kinderen**

**Onder redactie van A.M. van Furth, N.G. Hartwig en Th.F.W. Wolfs**

Tweede druk

**Sectie Infectiologie-  
Immunologie van de  
Nederlandse Vereniging  
voor Kindergeneeskunde**

De publicatie van dit boek is mede mogelijk gemaakt door financiële bijdragen van Pfizer, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme en Abbott.

Eerste druk 1999  
Tweede druk 2008

Dit boek is verschenen in de serie “Werkboeken Kindergeneeskunde”  
Eindredactie C.M.F. Kneepkens (cmf.kneepkens@vumc.nl)

VU University Press is een imprint van  
VU Boekhandel/Uitgeverij bv  
De Boelelaan 1105  
1081 HV Amsterdam

ISBN 978 90 8659 261 6  
NUR 876

Zetwerk: JAPES, Amsterdam  
Omslag: René van der Vooren/JAPES

© 2008 Sectie Infectiologie-Immunologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of op enige manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

## VOORWOORD

De Sectie Infectieziekten van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde is in 2008 officieel gefuseerd met de Sectie Immunologie tot de Sectie Infectieziekten-Immunologie. De subspecialistische opleiding is herzien en resulteert nu in de erkenning als kinderarts-infectioloog-immunoloog. De vakgebieden infectiologie en immunologie, die immers niet los van elkaar kunnen worden gezien, worden daarmee ook in de Nederlandse kindergeneeskunde steviger verenigd. Bij de nascholingsactiviteiten van de vernieuwde sectie krijgt de relatie tussen infectieziekten en afweersysteem in de toekomst een meer prominente plaats naast pathogenese, diagnostiek, therapie en preventie van infectieziekten.

Een logisch gevolg van deze fusie zou zijn dat ook het *Werkboek Infectieziekten bij kinderen* (eerste druk 1999) zou fuseren met het *Werkboek Kinderimmunologie* (eerste druk 2004). Voor deze uitgave is dat echter nog niet opportuun. De herziening van het *Werkboek Infectieziekten bij kinderen* werd, gezien de snelle ontwikkelingen in het vakgebied, urgent geacht, terwijl het nog pas vier jaar geleden is dat het *Werkboek Kinderimmunologie* verscheen. Het is wel de bedoeling om bij de volgende herziening tot een gemeenschappelijk werkboek te komen.

Deze geheel herziene tweede druk bevat een groot aantal nuttige richtlijnen voor de kinderartsen die betrokken zijn bij diagnostiek en behandeling van infectieziekten, dus eigenlijk voor alle kinderartsen. Alhoewel de tekst met de grootst mogelijke zorgvuldigheid is samengesteld, zijn ongetwijfeld ook op de inhoud van deze druk op- en aanmerkingen te maken. De redactie van het werkboek verzoekt de lezers vriendelijk om eventuele punten van kritiek door te geven, zodat de volgende druk verder kan worden verbeterd.

Wij willen Frank Kneepkens bedanken voor de wijze waarop hij met zijn gebruikelijke perfectionisme het boek tot een eenheid heeft weten te smeden. Ook willen wij Debbie Corkindale bedanken voor haar secretariële ondersteuning. De totstandkoming ervan was verder niet mogelijk geweest zonder de fi-

nanciële ondersteuning van de firma's Pfizer, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme en Abbott.

Wij hopen dat ook in het UpToDate.com-tijdperk het *Werkboek Infectieziekten bij kinderen* een welkome aanwinst zal blijken te zijn van uw wetenschappelijke literatuur.

Amsterdam/Rotterdam/Utrecht, september 2008

Marceline van Furth

Nico Hartwig

Tom Wolfs

# INHOUDSOPGAVE

Voorwoord		5
Medewerkers		9
Gebruikte afkortingen		11
Deel I: Diagnostiek		
<b>Hoofdstuk</b>	<b>1</b>	Bacteriologie 17
	<b>2</b>	Virologie 26
	<b>3</b>	Parasitologie 45
Deel II: Kliniek		
<b>Hoofdstuk</b>	<b>4</b>	Koorts zonder focus 63
	<b>5</b>	Sepsis, septische shock en toxischeshocksyndroom 73
	<b>6</b>	Centraal zenuwstelsel 88
	<b>7</b>	Bovenste luchtwegen 100
	<b>8</b>	Lagere luchtwegen 117
	<b>9</b>	Hart 131
	<b>10</b>	Maag-darmstelsel en buikholte 142
	<b>11</b>	Urinewegen 161
	<b>12</b>	Huid en weke delen 170
	<b>13</b>	Bot en gewrichten 176
	<b>14</b>	Ogen 185
	<b>15</b>	Pasgeborenen 193
	<b>16</b>	Cystische fibrose 205
	<b>17</b>	Hiv-infectie 210
	<b>18</b>	Nosocomiale infecties 224
	<b>19</b>	Importziekten 241
	<b>20</b>	Vaccinaties 264
	<b>21</b>	Afweerstoornissen 278
Deel III: Appendices		
<b>Appendix</b>	<b>I</b>	Endocarditisprofylaxe 287
	<b>II</b>	Infectieziektenwet 290
Register		293





## MEDEWERKERS

- Dr. L. Bont**, kinderarts,  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- R.A. Doedens**, kinderarts-infectioloog,  
Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. G.J.A. Driessen**, kinderarts-infectioloog,  
Erasmus MC – Sophia, Rotterdam
- Prof.dr. C.K. van der Ent**, kinderarts-pulmonoloog,  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Dr. A. Fleer**, medisch microbioloog,  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Dr. M. van der Flier**, kinderarts-infectioloog,  
Erasmus MC – Sophia, Rotterdam
- Dr. A.M. van Furth**, kinderarts-infectioloog,  
Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. T. van Gool**, medisch microbioloog,  
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. N.G. Hartwig**, kinderarts-infectioloog,  
Erasmus MC – Sophia, Rotterdam
- Dr. J.A. Hazelzet**, kinderarts-intensivist,  
Erasmus MC – Sophia, Rotterdam
- Prof.dr. A.J. van der Heijden**, kinderarts-nefroloog,  
Erasmus MC – Sophia, Rotterdam
- T.A.M. Hekker**, medisch microbioloog,  
VU medisch centrum, Amsterdam
- Prof.dr. P.A. Kager**, internist,  
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. P.C.J. de Laat**, kinderarts,  
Erasmus MC – Sophia, Rotterdam
- Prof.dr. A.M. van Loon**, viroloog,  
Universitair Medisch Centrum, Utrecht

- C.J. Miedema**, kinderart-infectioloog,  
Diaconessenziekenhuishuis, Eindhoven
- Prof.dr. H.A. Moll**, kinderarts,  
Erasmus MC – Sophia, Rotterdam
- Dr. D.C. Nijdam**, KNO-arts,  
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. C.C. Obihara**, kinderarts,  
St.Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- Prof.dr. A.P. Oranje**, dermatoloog,  
Erasmus MC – Sophia, Rotterdam
- Prof.dr. J.Ottenkamp**, kindercardioloog,  
Centrum voor Aangeboren Hartafwijkingen Amsterdam-Leiden (CAHAL)
- Dr. D.Pajkrt**, kinderarts-infectioloog,  
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. H.A. Rümke**, kinderarts-epidemioloog,  
Vaxinostics BV, Rotterdam
- Dr. E.H. Schölvink**, kinderarts-infectioloog,  
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Prof.dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls**, medisch microbioloog,  
VU medisch centrum, Amsterdam
- Dr. E. de Vries**, kinderarts-immunoloog,  
Bosch Medicentrum, 's-Hertogenbosch
- Dr. A. van 't Veen**, viroloog,  
Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. A. Warris**, kinderarts-infectioloog,  
UMC St Radboud, Nijmegen
- G.Th.J. van Well**, kinderarts-infectioloog,  
Universitair Medisch Centrum Maastricht, Maastricht
- Dr. A. Wiegman**, kindercardioloog,  
Emma kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- Dr. Th.F.W. Wolfs**, kinderarts-infectioloog,  
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Dr. J.A.E. van Wijk**, kinderarts-nefroloog,  
VU medisch centrum, Amsterdam
- Dr. W.C. van der Zwet**, medisch microbioloog,  
Deventer Ziekenhuis, Deventer

## GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ATBF	<i>African tick bite fever</i>
AST	Antistreptolysineter
BAL	Bronchoalveolaire lavage
BCG	<i>Bilivaccin Calmette-Guérin</i>
BMR	(Vaccin tegen) bof, mazelen en rodehond
BSE	Bezinkingsnelheid van de erythrocyten
CATT	Kaartagglutinatie-test
CF	Cystische fibrose
CFU	Kolonievormende eenheden
CIE	Counterimmuno-elektroforese
CMV	Cytomegalovirus
CNS	Coagulasenegatieve stafylokokken
CPE	Cytopathogeen effect
CRP	C-reactief proteïne
CT	Computertomografie
CZS	Centraal zenuwstelsel
DIS	Diffuse intravasale stolling
DKTP	(Vaccin tegen) difterie, kinkhoest, tetanus en poliomyelitis
EBI	Ernstige bacteriële infectie
EBV	Epstein-barrvirus
EDTA	Ethyleendiaminotetra-acetaat
EIA	Enzymimmunoassay
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ERCP	Endoscopische retrograde cholangiopancreatografie
FTA-Abs	<i>Fluorescent Treponema antibody absorption test</i>
GAS	Bètahemolytische streptokokken van groep A
GBS	Streptokokken van groep B
GLC	Gas-vloeistofchromatografie
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>
HAV	Hepatitis A-virus

HBcAg	Hepatitis B-kernantigeen
HBeAg	Hepatitis B-e-antigeen
HBsAg	Hepatitis B-oppervlakteantigeen
HBV	Hepatitis B-virus
HCV	Hepatitis C-virus
HDV	Hepatitis D-virus
HEV	Hepatitis E-virus
HHV	Humaan herpesvirus
Hib	(Vaccin tegen) <i>Haemophilus influenzae</i> type b
HLA	Humane leukocytenantigenen
HPLC	Hogedrukvlloeistofchromatografie
HSV	Herpes simplexvirus
IF	Immunofluorescentie
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IgA	Immunoglobuline A
IgD	Immunoglobuline D
IgE	Immunoglobuline E
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IL	Interleukine
INH	Isoniazide
LA	Latexagglutinatie
LE	Leukocytenesterase
LIP	Lymfoïde interstitiële pneumonie
LP	Lumbale punctie
LPS	Lipopolysacharide
MAG3	Mercaptoacetyltriglycine
MATIG	Menselijk antitetanusimmunoglobuline
MBC	Minimale bactericide concentratie
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MIC	<i>Minimal inhibitory concentration</i> (zie MRC)
MRC	Minimale remmende concentratie
MRCP	Cholangiopancreaticografie met behulp van MRI
MRI	Kernspintomografie
MRSA	Meticillineresistente <i>Staphylococcus aureus</i>
NASBA	<i>Nucleic acid sequence based amplification</i>
NAT	Nucleïnezuuramplificatietechnieken
NICU	Neonatale intensievecare-unit
OMA	Otitis media acuta
OME	Otitis media met effusie

QBC	Kwantitatieve <i>buffy coat</i> -techniek
PCR	Polymerasekettingreactie
PRSA	Poststreptokokken-reactieve artritis
RIA	Radio-immunoassay
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne
RSV	Respiratoir-syncytieel virus
RVP	Rijksvaccinatieprogramma
RT-PCR	<i>Real-time</i> PCR
SAF	Fixatief met natriumacetaat, azijnzuur en formaldehyde
TCR	T-celreceptor
TFT	<i>Triple feces test</i>
TNF- $\alpha$	Tumornecrosefactor-alfa
TPPA	<i>Treponema pallidum particle agglutination test</i>
TSS	Toxischeshocksyndroom
UWI	Urineweginfectie
V $\beta$	Variabele regio van de bètaketen
VDRL	<i>Venereal disease research laboratory test</i>
VUR	Vesico-ureterale reflux
VZV	Varicella-zostervirus
YIOS	<i>Young infant observation scale</i>
YOS	<i>Yale observation scale</i>



# DEEL I: DIAGNOSTIEK





# Hoofdstuk 1

## BACTERIOLOGIE

### *A. Fleer*

#### Inleiding

De bacteriologische diagnostiek rust op vier pijlers: afname van het juiste materiaal, correcte verwerking, gebruik van optimale kweekmethoden en juiste, dit wil zeggen op klinische gegevens gebaseerde, interpretatie. Kennis van de klinische context is voor de interpretatie van kweekresultaten van groot belang. Als bijvoorbeeld *Aspergillus* spp. wordt gekweekt uit het sputum van een patiënt met een longinfiltraat, wordt de interpretatie bepaald door de klinische gegevens. Is de patiënt immunocompetent, dan heeft deze bevinding geen betekenis; heeft de patiënt echter een beenmergtransplantatie ondergaan, dan zijn de gevolgen verstrekkend. Als de klinische context bekend is bij de medisch microbioloog, dan kan deze beslissen of de bevindingen relevant zijn en of de uitslag moet worden doorgegeven.

De klinische informatie en de aard van het materiaal zijn niet alleen van belang voor de interpretatie van de kweekresultaten, maar bijvoorbeeld ook voor de keuze van kweekmedia en kweekmethoden. Hoe nauwkeuriger de klinische informatie is, hoe adequater de verwerking van het materiaal. Naast klinische gegevens moeten op het inzendformulier ook de persoonsgegevens van de patiënt en de aard van het materiaal worden ingevuld en moet worden vermeld of de patiënt antimicrobiële middelen gebruikt en zo ja, welke.

#### Afname en transport van materiaal

Materiaal moet aseptisch worden afgenomen, in een steriele container of een bloedkweekflesje worden opgevangen en bij voorkeur binnen 2 uur op het microbiologisch laboratorium arriveren. De voorwaarden die tijdens het transport

**Tabel 1-1. Conditie voor transport en opslag van materiaal voor bacteriologisch onderzoek**

MATERIAAL	TRANSPORT	OPSLAG
<b>Kwetsbaar materiaal (met spoed naar laboratorium)</b>		
Bloed, liquor, pus	37 °C, eventueel kamertemperatuur	Idem
Materiaal dat <i>Neisseria</i> spp. of <i>Haemophilus</i> spp. bevat	37 °C, eventueel kamertemperatuur	Niet opslaan
<b>Overig materiaal</b>		
Urine	4 °C of kamertemperatuur	4 °C
Feces, sputum	Kamertemperatuur	4 °C

aan de temperatuur worden gesteld en de ideale temperatuur waarbij het materiaal wordt opgeslagen, staan vermeld in Tabel 1-1.

## Detectie van micro-organismen

**Microscopisch onderzoek.** Patiëntenmateriaal kan door middel van een uitstrijkje op een objectglaasje onder de microscoop worden bekeken. Eerst moet het preparaat echter worden gekleurd om betere beoordeling mogelijk te maken. Tabel 1-2 geeft de kenmerken van enkele bekende kleuringstechnieken. Deze hebben als voordelen de eenvoud en de snelheid waarmee ze kunnen worden toegepast en als nadelen de geringe sensitiviteit en deels ook specificiteit. Met de gramkleuring wordt bijvoorbeeld uitsluitend onderscheid gemaakt tussen grampositieve en gramnegatieve kokken en staven, wat soms, zoals in de liquor, een zeer specifieke diagnose toelaat, maar meestal geen verdere specificatie mogelijk maakt.

**Antigeendetectie.** Voor de antigeendetectie zijn veel technieken ontwikkeld en nog in ontwikkeling; de belangrijkste zijn samengevat in Tabel 2-3. Bij counterimmuno-elektroforese (CIE) treedt diffusie van antigenen en antistoffen in een gel op onder invloed van elektrische stroom. Waar het antigeen en de specifieke antistof elkaar ontmoeten, ontstaat een precipitatielijns. De radioimmunoassay (RIA) kwantificeert antigenen die radioactief gelabeld kunnen worden. De *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) is vergelijkbaar met

**Tabel 1-2. Microscopische kleuringstechnieken**

TECHNIEK	KENMERK	DETECTIE- GRENS (CFU/ml) <sup>1</sup>	TIJD TOT DIAGNOSE
Gramkleuring	Herkenbaarheid van celwand en morfologie	10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup>	10 min
Ziehl-neelsen-kleuring	Zuurvaste kleuring voor <i>Mycobacterium</i> spp.	10 <sup>6</sup>	60 min
Zilverkleuring	Onder andere voor <i>Pneumocystis carinii</i>	10 <sup>5</sup>	90 min
Oost-Indische inkt	Contrastkleuring voor <i>Cryptococcus neoformans</i>	10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup>	15 min

<sup>1</sup>: CFU: kolonievormende eenheden.

de enzymimmunoassay (EIA) (zie Hoofdstuk 2). Met de limulustest toont men endotoxinen in patiëntenmateriaal aan. Gas-vloeistofchromatografie (GLC) en hogedruk-vloeistofchromatografie (HPLC) zijn gespecialiseerde scheidingsmethoden die de identificatie van bacteriën mogelijk maken. Latexagglutinatie (LA) en immunofluorescentie (IF) komen in Hoofdstuk 2 ter sprake.

In het algemeen hebben deze technieken als voordelen dat sensitiviteit en afhankelijk van de techniek ook specificiteit hoger zijn dan die van microscopisch onderzoek. De kosten van apparatuur (gaschromatograaf) of materiaal (isotopen) zijn echter vaak aanzienlijk hoger. De technieken zijn daarom meestal alleen in speciale laboratoria beschikbaar, bijvoorbeeld daar waar voorzieningen bestaan voor het werken met radioactief materiaal.

**Nucleïnezuurdetectie.** De detectie van nucleïnezuren van micro-organismen gaat een grote toekomst tegemoet als microbiologisch-diagnostische techniek (Tabel 1-4). Voortdurend worden nieuwe commerciële sets geïntroduceerd en de technologie wordt steeds verder verfijnd. Sensitiviteit en specificiteit kunnen in principe zeer hoog zijn. Er zijn slechts twee nadelen. Ten eerste bestaat het gevaar van contaminatie, wat leidt tot fout-positieve detectie. Ten tweede, een nadeel dat geldt voor alle niet op kweek gebaseerde detectiemethoden, valt niet vast te stellen of het gevonden micro-organisme nog levensvatbaar is en dus werkelijk de oorzaak van de infectie kan zijn. Ook hier is de klinische context dus zeer belangrijk.

**Tabel 1-3. Antigeendetectie**

TECHNIEK	DETECTIEGRENSEN	TIJD TOT DIAGNOSE
<b>Immunologisch</b>		
CIE	5 µg/ml ( $10^4$ - $10^6$ CFU/ml)	1-24 uur
RIA	100 pg/ml	4-24 uur
ELISA	0,1-10 ng/ml	2-8 uur
LA	0,01-1 µg/ml ( $10^3$ - $10^6$ CFU/ml)	2-10 min
IF	$10^4$ moleculen per cel ( $10^5$ - $10^6$ CFU/ml)	1-3 uur
<b>Niet-immunologisch</b>		
Limuluslysaatgelatie	ng-µg/ml ( $10^3$ - $10^4$ CFU/ml)	15 min-4 uur
GLC	pg-ng/ml	1-6 uur
HPLC	ng-µg/ml	1-3 uur

**Polymerasekettingreactie.** De polymerasekettingreactie (PCR) is zeer geschikt voor de detectie van micro-organismen. Voor bepaling van de antibiotische gevoeligheid van het isolaat is de PCR echter niet geschikt, omdat daarvoor immers groei van de bacterie noodzakelijk is. Met de PCR kunnen wel resistentiegenen worden aangetoond, zoals het *mecA*-gen van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), hoewel niet is te stellen of ze “aan” of “uit” staan. In principe kan dit laatste worden onderzocht met een andere moleculaire techniek (mRNA-detectie), maar die is niet op korte termijn gemeengoed in diagnostische laboratoria.

Sinds de eerste druk van het Werkboek is de PCR verder ontwikkeld en heeft de kwantitatieve *real-time* PCR (RT-PCR) zijn intrede gedaan, met name in de klinische virologie (zie Hoofdstuk 2). Belangrijke kenmerken van de RT-PCR zijn de zeer korte reactietijden van de PCR-cyclus, de kwantificatie van het amplicon (het aantal “kopieën” per ml materiaal) en het feit dat amplificatie en detectie van het amplicon in één reactievat plaatsvinden, wat de kans op contaminatie beduidend kleiner maakt dan bij conventionele PCR. Door de korte reactietijd van de RT-PCR kan een kwantitatieve uitslag, bijvoorbeeld het aantal viruskopieën per ml bloed of liquor, binnen enkele uren bekend zijn.

De PCR kan ook worden ingezet voor de identificatie van bacteriën door middel van sequentieanalyse van PCR-amplicons. Dit is bijvoorbeeld nuttig als de conventionele fenotypische determinatie aan de hand van biochemische omzettingen het laat afweten of ambivalente resultaten geeft, zoals bij coagula-

**Tabel 1-4. Nucleïnezuurdetectie**

TECHNIEK	DETECTIEGRENSEN	TIJD TOT DIAGNOSE
DNA- en RNA-hybridisatie	1-10 pg DNA of RNA ( $10^3$ - $10^4$ CFU/ml)	4-24 uur tot 3-4 dagen
PCR	1-100 moleculen	1-2 dagen
NASBA	1-100 moleculen	1-2 dagen
RT-PCR	Kwantificatie amplicon	Uren <sup>1</sup>

<sup>1</sup>: De *real-time*-PCR-cyclus duurt 30-45 min, de DNA-extractie van het monster 20 min tot enkele uren, afhankelijk van de hoeveelheid monsters.

senegatieve stafylokokken (CNS) en streptokokken en bij niet-fermentatieve gramnegatieve staven, zoals *Pseudomonas* spp.

## Kweek van klinisch materiaal

**Bloed.** De bloedkweek is een van de belangrijkste diagnostische methoden in de medische microbiologie. Behalve bij sepsis, meningitis en endocarditis kan de bloedkweek ook behulpzaam zijn bij pneumonie, osteomyelitis en artritis. Bloed voor kweek moet worden afgenomen uit een vene en niet uit een arterie. Ook afname uit een intravasculaire lijn moet worden vermeden, tenzij de patiënt verdacht wordt van een met de lijn samenhangende sepsis; in dat geval moet tezelfdertijd bloed worden afgenomen uit een vene en uit de lijn.

*Afname.* Voor het vaststellen van bacteriëmie zijn twee bloedkweken nodig. Deze kunnen kort na elkaar worden afgenomen; de opbrengst wordt niet vergroot door een interval van een of meer uren in acht te nemen. Bij verdenking van endocarditis is het echter wel nodig om meerdere bloedkweken af te nemen (zie Hoofdstuk 9). Op die manier kan worden aangetoond dat er continue uitzaaiing in de bloedbaan is van bacteriën uit het endocard. De hoeveelheid bloed die minimaal nodig is om bacteriëmie te kunnen vaststellen, bedraagt bij volwassenen 20 à 30 ml. Bij kinderen en zeker bij zuigelingen met bacteriëmie is de bacterieconcentratie in het bloed echter veel hoger dan bij volwassenen. De minimale hoeveelheid bloed die nodig is voor het aantonen van bacteriëmie, bedraagt bij pasgeborenen 1 tot 2 ml, bij tussen 1 maand en 2 jaar oude kinderen 2 tot 3 ml, boven de leeftijd van 2 jaar 3 tot 5 ml en bij adolescenten 10 tot 20 ml.

**Kweekmedium.** In het verleden werden bloedkweekmedia vaak door de eigen afdeling mediabereiding van het microbiologisch laboratorium gemaakt. Tegenwoordig zijn in de meeste laboratoria bloedkweekautomaten (Bactec<sup>®</sup>, Bac-T Alert<sup>®</sup>) geïnstalleerd, waardoor verregaande standaardisatie mogelijk is geworden. Voor deze automaten zijn speciale bloedkweekflesjes voor kinderen leverbaar die van uitstekende kwaliteit zijn. Moderne bloedkweekmedia bevatten ook substanties, zoals harsen en geactiveerde koolstof, die antibiotica inactiveren. Dertig tot 50% van de patiënten bij wie een bloedkweek wordt afgenomen, krijgt namelijk op het moment van afname al antibiotica. Met de huidige bloedkweekautomaten worden in het algemeen uitstekende resultaten behaald, zodat een klinisch relevante bacteriëmie niet of nauwelijks meer wordt gemist.

**Kweekduur.** Een incubatietijd van 5 dagen is voldoende om de meeste klinisch belangrijke pathogenen te detecteren. Tot voor kort werd gedacht dat men de incubatieduur moest verlengen voor de detectie van bacteriën met hoge eisen ten aanzien van de groeiomstandigheden, zoals *Bartonella* spp. en, bij endocarditisverdenking, *Haemophilus aeruginosa*, *Actinobacillus* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp. en *Kingella* spp. Met de moderne bloedkweekautomaten blijkt echter ook voor deze soorten een incubatieduur van 5 dagen lang genoeg.

**Interpretatie.** De interpretatie van een positieve bloedkweek levert geen probleem op bij de isolatie van notoire pathogenen als *S. aureus*, *Escherichia coli* en *Pseudomonas aeruginosa* uit materiaal van een patiënt met een suspect klinisch beeld, zoals sepsis of pneumonie. Lastiger wordt de interpretatie bij de isolatie van weinig virulente bacteriën, zoals vergroenende streptokokken en CNS, bij een weinig zieke patiënt. In dergelijke gevallen hangt het vooral van de klinische context af of de isolatie van betekenis wordt geacht.

**Liquor.** In 80% van de gevallen geeft het grampreparaat van de liquor bij een patiënt met verdenking op bacteriële meningitis aanwijzingen voor de verwekker (gramnegatieve diplokokken zijn meningokokken, grampositieve diplokokken zijn pneumokokken). Er moet ook altijd een liquorkweek worden ingezet. Uit studies is gebleken dat antigeendetectie met LA voor het aantonen van meningitisverwekkers geen meerwaarde heeft boven het grampreparaat; de sensitiviteit van LA, met de kweek als gouden standaard, is gelijk aan of zelfs lager dan die van het grampreparaat.

**Sputum.** De betekenis van de sputumkweek voor de diagnose van lagereluchtweginfecties staat nog steeds ter discussie. De twijfel over het nut van sputumkweken komt vooral voort uit het feit dat het sputum afkomstig is uit trachea en bronchiën en zelden of nooit uit de lagere luchtwegen. De pathogenen die die-

per in de long de infectie veroorzaken, worden met een sputumkweek dus niet opgespoord. Bij kinderen is het extra moeilijk om geschikt kweekmateriaal te verkrijgen. Met uitzondering van kinderen met cystische fibrose (CF) zijn kleine kinderen zelden of nooit in staat om sputum op te hoesten. Tenslotte worden er strenge eisen aan voor kweek bestemd sputum gesteld: naast bacteriën moet het veel leukocyten bevatten (meer dan 25 per veld) en weinig epitheelcellen (minder dan 10 per veld).

**Urine.** De urinekweek is bepalend voor de diagnostiek van urineweginfecties. Bij kinderen die nog niet zindelijk zijn, is het plaszakje niet geschikt voor het verkrijgen van urine voor kweek. De kans op contaminatie door urethraflora of perianale flora is groot. Alleen urine verkregen door blaaspunctie of eenmalige katheterisatie levert bij hen een betrouwbare kweek op. Bij oudere kinderen kan (“gewassen”) midstreamurine worden afgenomen. Wanneer te voorzien valt dat het materiaal niet binnen enkele uren kan worden ingezet, moet het bij 4 °C worden bewaard om bacteriegroei en cytolyse van leukocyten te verhinderen.

Voor de kwantificering is de *dipslide*-methode nog steeds zeer bruikbaar. Een reïncultuur met meer dan 10<sup>5</sup> kolonievormende eenheden (CFU) per ml van een enkele als verwekker van urineweginfecties bekende bacteriesoort, zoals *E. coli*, *Proteus* spp. en *Staphylococcus saprophyticus*, wijst in combinatie met leukocyturie op een urineweginfectie. Bij een reïncultuur met minder dan 10<sup>4</sup> CFU/ml, leukocyturie en verschijnselen passend bij urineweginfectie is soms ook sprake van een infectie. In zo'n geval moet, net als bij contaminatie (perineumkweek), de urinekweek worden herhaald. Isolatie van bacteriën uit met blaaspunctie verkregen urine is, ongeacht het aantal CFU, altijd afwijkend en moet dan ook leiden tot behandeling.

In urine kunnen verder antigenen worden aangetoond bij verdenking van bepaalde infecties, zoals het *Legionella*-antigeen wanneer aan legionellose wordt gedacht.

**Feces.** Recentelijk is vast komen te staan dat feceskweken alleen zinvolle informatie opleveren bij poliklinische patiënten en bij patiënten die minder dan 3 dagen in het ziekenhuis zijn opgenomen. Bij 3 dagen of langer opgenomen patiënten is het percentage kweken positief voor enteropathogene bacteriën (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. en *Campylobacter* spp.) lager dan 1%. *Clostridium difficile* is de enige bacterie die diarree veroorzaakt bij reeds opgenomen patiënten. Voor de diagnose van een infectie met deze bacterie is naast de kweek van toxigene *C. difficile* ook de bepaling van toxinen in de feces bruikbaar (zie Hoofdstuk 10); daarvoor is dus een gerichte aanvraag noodzakelijk.

Andere potentiële verwekkers, zoals shigatoxineproducerende *E. coli* (O157:H7), *Aeromonas* spp. en *Plesiomonas shigelloides*, moeten ook op de aanvraag worden vermeld; kweekmedia en logistiek moeten hierop worden aangepast. De rol van deze bacteriën als verwekkers van diarree is overigens nog steeds omstrede.

**Ander materiaal.** Afhankelijk van vraagstelling en klinische context kan materiaal als pus, bipten en katheters worden ingestuurd voor kweek. Gramkleuring en kweek van een huidbiopt uit petechiën kan behulpzaam zijn bij de diagnose meningokokkenziekte.

## Determinatie en gevoeligheidsbepaling

Na isolatie van een bacteriesoort volgen determinatie, identificatie en bepaling van de gevoeligheid voor antimicrobiële middelen. In hoeverre de bacterie wordt gedetermineerd en of de antimicrobiële gevoeligheid wordt bepaald, hangt onder andere af van het materiaal waaruit de isolatie plaats vond en de relevantie van de kweekuitslag voor het klinische beeld. Dankzij verregaande standaardisering, scherpe kwaliteitscontrole en uitgebreide ervaring zijn alle beschreven methoden zeer betrouwbaar en reproduceerbaar.

**Determinatie en identificatie.** Determinatie van bacteriën geschiedt op basis van de waargenomen biochemische omzettingen (met name van suikers en aminozuren), de “bonte rij”. Vroeger werd dit onderzoek uitgevoerd in reageerbuisen, tegenwoordig wordt een commercieel verkrijgbare test gebruikt (Enterotube7<sup>®</sup>, API7<sup>®</sup>, Micro-ID7<sup>®</sup>). Steeds vaker wordt het biochemische profiel van een bacterie echter bepaald met gebruikmaking van een automaat (Vitek7<sup>®</sup>, Microscan7<sup>®</sup>). Deze commerciële identificatietests en automaten zijn zeer betrouwbaar en leveren goed reproduceerbare resultaten, waardoor ze op steeds grotere schaal toepassing vinden in klinische laboratoria.

**Gevoeligheidsbepaling voor antimicrobiële middelen.** Voor gevoeligheidsbepaling zijn naast de klassieke agardiffusiemethode ook bouillonverduunningsmethoden en (semi)automatische bepalingen beschikbaar. Bij de agardiffusiemethode (methode van Kirby-Bauer) wordt gebruik gemaakt van met een antibioticum geïmpregneerde schijfjes. Het antibioticum diffundeert in de agar en creëert zo bij een voor dat middel gevoelige bacteriestam een groeivrije zone in het bacteriedek. Uit de zonegrootte of de minimale remmende concentratie (MRC of MIC) kan worden afgeleid of de bacterie gevoelig is voor de bij therapie



bereikbare antibioticaspiegels. Een recente, elegante toevoeging aan deze methode is de E-test, waarbij door een ellipsvormige groeivrije zone op een strip met een antibioticumgradiënt direct de MRC kan worden afgelezen. Diffusiemethoden hebben als voordelen de lage prijs, de gemakkelijke uitvoerbaarheid, de goede reproduceerbaarheid en de jarenlange ervaring in de meeste laboratoria. Het is de meest toegepaste gevoeligheidsbepaling in klinische laboratoria.

De bouillonverduunningsmethoden, uitgevoerd op microtiterplaatjes, zijn bewerkelijker dan de agardiffusiemethode en worden daarom minder vaak gebruikt. Hiermee kan zowel de MRC als de minimale bactericide concentratie (MBC) worden bepaald. De met automaten verrichte bepalingen combineren bacterie-identificatie met gevoeligheidsbepalingen, met als uitkomst de MRC voor een reeks antibiotica.

## Literatuur

- Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis* 2005;41:1677-80.
- Carroll K, Reimer L. Microbiology and laboratory diagnosis of upper respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1996;23:442-8.
- Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, et al. Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:165-256.
- Hines J, Nachamkin I. Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases. *Clin Infect Dis* 1996;23:1292-301.
- Reimer LG, Carroll KC. Role of the microbiology laboratory in the diagnosis of lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1998;26:742-8.
- Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:444-65.
- Rohner P, Pittet D, Pepey B, et al. Etiological agents of infectious diarrhea: implications for requests for microbial culture. *J Clin Microbiol* 1997;35:1427-32.
- Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996;23:40-6.
- Wilson ML. General principles of specimen collection and transport. *Clin Infect Dis* 1996;22:766-77.

## Hoofdstuk 2

### VIROLOGIE

*A. van 't Veen en A.M. van Loon*

#### Inleiding

Het vakgebied van de klinische virologie is sterk in ontwikkeling. Verbeteringen in de diagnostiek en de ontwikkeling van antivirale middelen en nieuwe vaccins hebben geleid tot verbetering van de diagnostiek, behandeling en preventie van virusinfecties. De verbeteringen berusten vooral op de toepassing van nucleïnezuuramplificatietechnieken (NAT), waarvan de polymerasekettingreactie (PCR) de meest bekende is. De diagnostiek van virusinfecties is hierdoor sneller en vaak ook gevoeliger geworden. Bovendien maakt het kwantitatieve karakter van de technieken het vervolgen van het verloop van de infectie en van de effectiviteit van de behandeling mogelijk.

**Het belang van virologische diagnostiek.** Virologische diagnostiek kan om verschillende redenen van belang zijn. Door het vaststellen van de verwekker is optimale behandeling mogelijk, inclusief antivirale therapie, en kunnen overbodige diagnostiek en behandeling worden voorkomen en de prognose worden verbeterd. Door het vervolgen van virusinfecties kunnen het optimale startpunt van de antivirale therapie en de effectiviteit van de behandeling worden vastgesteld. Verder geeft virologisch onderzoek inzicht in de pathogenese en het verloop van virusinfecties en kan daardoor de verspreiding van virusinfecties, zowel binnen het ziekenhuis als in de bevolking, worden tegengegaan.

**Virologische laboratoria.** Er bestaan veel overeenkomsten tussen de laboratoria die diagnostiek van virusinfecties verrichten, maar er zijn lokale verschillen die consequenties kunnen hebben voor het in te sturen materiaal en interpretatie en rapportage van de uitslagen. De behandelaar moet de lokale situatie dan ook kennen. Tabel 2-1 geeft een overzicht van de van belang zijnde aspecten bij vermoeden van virologische infecties en het aanvragen van de diagnostiek. Aan

de hand van de klinische gegevens kan het laboratorium de juiste onderzoeksmethode kiezen en zo nodig om aanvullend materiaal vragen. De viroloog heeft klinische informatie nodig om de resultaten te kunnen interpreteren en eventueel de juiste adviezen te kunnen geven.

**Tabel 2-1. Aandachtspunten bij virale diagnostiek**

ONDERDEEL	AANDACHTSPUNTEN
<b>Anamnese en lichamelijk onderzoek</b>	
Voorgeschiedenis	Onderliggende ziekte met verminderde weerstand Immunosuppressieve medicatie Geboorteland Vaccinaties Kinderziekten Risicogedrag (onbeschermd seksueel contact) Zwangerschap
Ziektegeschiedenis	Gelocaliseerde en gegeneraliseerde klachten Beloop: acuut, chronisch, progressief, intermitterend Duur van de ziekte, eerste ziektedag
Epidemiologie	Seizoen Epidemische verheffingen in de regio Ziekten in de omgeving Reisgeschiedenis Recent contact met dieren, teken, oppervlaktewater Expositie via werkomgeving
Onderzoek	Huid- en slijmvliesafwijkingen
<b>Diagnostiekaanvraag</b>	
Materiaal	Naam, geboortedatum, identificatienummer Snel transport naar het laboratorium Indien nodig virustransportmedium
Aanvraagformulier	Naam, geboortedatum, identificatienummer Aard materiaal Moment van afname Inzender, telefoonnummer Adres voor uitslag Vraagstelling Klinisch relevante gegevens

## Materiaal

Welk materiaal het beste kan worden ingestuurd voor diagnostiek, wordt bepaald door de klinische vraagstelling. Het moet de viroloog duidelijk zijn aan welke virusinfectie wordt gedacht. Bepaalde virussen kunnen juist worden gekweekt uit materiaal waarin de ziekte niet is gelokaliseerd. Bij enterovirusmeningitis bijvoorbeeld kan het virus goed geïsoleerd worden uit feces. Ook het infectiestadium is van belang. In de acute fase kan het virus zelf aangetoond worden; in een later stadium kan serologie verstandiger zijn. Bij sommige virussen, zoals het Epstein-Barrvirus (EBV), moet daarbij nog bekend zijn of gezocht wordt naar een primoinfectie of reactivering of dat alleen de serologische status moet worden bepaald.

Een overzicht van de meest voorkomende virale beelden en de geschikte materialen voor diagnostiek wordt gegeven in Tabel 2-2. Voor het materiaaltransport geldt dat de tijd tussen afname en verwerking op het laboratorium zo kort mogelijk moet worden gehouden. Soms moet een virustransportmedium worden gebruikt om te voorkomen dat het virus afsterft tijdens het transport, waardoor het virus niet meer kan worden gekweekt. Hieronder volgt een overzicht van de meest gebruikte materialen, hun gebruiksmogelijkheden en de richtlijnen voor transport en bewaren.

**Serum.** Serum wordt gebruikt voor het aantonen van virus specifieke antistoffen en virusantigenen in bloed. Voor enkelvoudig serologisch onderzoek is 2 ml serum (4 ml stolbloed) voldoende; wanneer meerdere onderzoeken tegelijk worden aangevraagd, kan dat te weinig zijn. Serum (zonder cellen) kan bij vertraging in het transport bewaard worden bij 4 à 8 °C; bij vertraging langer dan 72 uur moet een maximumtemperatuur van -20 °C worden aangehouden. Dikwijls is een tweede serum nodig, ongeveer 14 dagen na het eerste afgenomen, om seroconversie of een titerstijging vast te stellen. Met ethyleendiaminotetra-aceetaat (EDTA) bereid plasma wordt gebruikt voor kwantitatieve virusdetectie met moleculaire technieken. 1,5 ml plasma (3 ml EDTA-bloed) is daarvoor voldoende. Het plasma moet binnen 6 uur van de cellen worden gescheiden en vervolgens ingevroren bij -80 °C.

**Tabel 2-2. Virusdiagnostiek: te verwachten ziekteverwekkers en in te zenden materiaal**

KLINISCHE BEVINDINGEN	GEBRUIKELIJKE VERWEKKERS	IN TE ZENDEN MATERIAAL <sup>1</sup>							SEROLOGIE	ANDERE VERWEKKERS, OPMERKINGEN
		R	K	F	U	L	S	P		
<b>Zenuwstelsel</b>										
Meningitis, encefalitis, encefalopathie, myelitis, convulsies	Enterovirus, parechovirus	x <sup>2</sup>	x	x	x	x <sup>2</sup>	-			Mazelenvirus, EBV, adeno- virus, CMV, humaan herpesvirus-6, arbovirussen, lymfocytisch choriomeningitisvirus, herpes B-virus
	HSV	x <sup>2</sup>	x	x	x	x <sup>2</sup>	Liquor, serumpaars			
	Varicella-zostervirus		x	x	x		Liquor, serumpaars			
	Bofvirus		x	x	x		Liquor, serumpaars			
Hondsdoelheid	Hiv		x	x	x	x	Serum(paars)			
	Rabiesvirus		x	x	x		Serum(paars)			Ook kweek van cornea- uitstrijk, uitstrijk laesie, speeksel
Guillain-barrésyndroom	CMV					x	Serum(paars)			
	EBV					x	Serum(paars)			
Postinfectieus encefalomyelitis- syndroom	Influenzavirus	x	x	x	x		Liquor, serumpaars			Na vacciniavaccinatie, para-influenzavirus
	Rubellavirus		x	x	x		Liquor, serumpaars			
	Bofvirus		x	x	x		Liquor, serumpaars			

**Tabel 2-2. (vervolg)**

KLINISCHE BEVINDINGEN	GEBRUIKELIJKE VERWEKKERS	IN TE ZENDEN MATERIAAL <sup>1</sup>						SEROLOGIE	ANDERE VERWEKKERS, OPMERKINGEN
		R	K	F	U	L	S		
<b>Zenuwstelsel (vervolg)</b>									
	Mazelenvirus				x	x		Liquor, serumpaai	
	Varicella-zostervirus				x	x		Liquor, serumpaai	
	EBV				x	x		Liquor, serumpaai	
<b>Ogen</b>									
Keratitis, conjunctivitis, uveïtis	HSV				x			Serum(paai)	EBV, mazelenvirus, bofivirus,
	Adenovirus				x			Serum(paai)	molluscumcontagiosum- virus, vacciniavirus, rubellavirus; ook kweek
	Enterovirus type 70							-	van cornea-uitstrijk, conjunctiva-uitstrijk, oogkamervocht
	Varicella-zostervirus				x			Serum(paai)	
	Influenzavirus				x			Serum(paai)	
Retinitis	<i>Chlamydia trachomatis</i>								
	CMV				x			Oogvocht, serumpaai	Oogvochtkweek

**Tabel 2-2. (vervolg)**

KLINISCHE BEVINDINGEN	GEBRUIKELIJKE VERWEKKERS	IN TE ZENDEN MATERIAAL <sup>1</sup>							SEROLOGIE	ANDERE VERWEKKERS, OPMERKINGEN
		R	K	F	U	L	S	P		
<b>Ogen (vervolg)</b>										
	HSV							x	Oogvocht, serumpaai	Oogvochtweek
	Varicella-zostervirus							x	Oogvocht, serumpaai	Oogvochtweek
<b>Luchtwegen</b>										
Verkoudheid, keelont- steking, laryngitis, pseudokroep, tracheïtis, bronchitis, longontsteking	Rinovirussen	x	x						-	Mazelenvirus, enterovirussen,
	Coronavirussen	x	x						-	parechovirus, hantavirus
	Para-influenzavirus	x	x					x	Serum(paai)	
	Influenzavirus	x	x					x	Serum(paai)	
	Respiratoir- syncytieel virus	x	x					x	Serum(paai)	
	Humaan meta- pneumovirus	x	x						-	
	Adenovirus	x	x					x	Serum(paai)	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	x	x					x	Serum(paai)	
	<i>Chlamydia psittaci</i>	x	x					x	Serum(paai)	
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	x	x					x	Serum(paai)	

**Tabel 2-2. (vervolg)**

KLINISCHE BEVINDINGEN	GEBRUIKELIJKE VERWEKKERS	IN TE ZENDEN MATERIAAL <sup>1</sup>						SEROLOGIE	ANDERE VERWEKKERS, OPMERKINGEN
		R	K	F	U	L	S		
<b>Luchtwegen (vervolg)</b>									
Tonsillitis	<i>Coxiella burnetti</i>					x		Serum(paar)	
Verminderde weerstand	EBV					x		Serum(paar)	
	CMV			x <sup>3</sup>		x		-	Kweek van biopt
	Varicella-zostervirus			x <sup>3</sup>		x		-	Kweek van biopt
	HSV			x <sup>3</sup>		x		-	Kweek van biopt
<b>Hart, spieren</b>									
Myocarditis, pericarditis	Coxsackie B-virus, echovirus					x		Serum(paar)	Hiv, HCV, bofvirus, rabies- virus, rubellavirus,
	Adenovirus			x		x		Serum(paar)	mazelenvirus,
	Influenzavirus			x		x		Serum(paar)	varicella-zostervirus,
	EBV					x		Serum(paar)	arbovirussen
	CMV					x		Serum(paar)	Kweek van biopt
	B19-virus					x		Serum(paar)	
	HSV					x		Serum(paar)	
<b>Thorax</b>									
Pleurodynamie (ziekte van Bornholm)	Coxsackie B-virus					x		Serum(paar)	



**Tabel 2-2. (vervolg)**

KLINISCHE BEVINDINGEN	GEBRUIKELIJKE VERWEKKERS	IN TE ZENDEN MATERIAAL <sup>1</sup>							SEROLOGIE	ANDERE VERWEKKERS, OPMERKINGEN
		R	K	F	U	L	S	P		
<b>Huid</b>										
Blaasjes	HSV Varicella-zostervirus Enterovirus				(x) (x)			Serum(paar) Serum(paar) -	Pokvirussen (variola major, koepokken, schapen- pokken, monkeypokken) Kweek van blaasjesvocht	
Mazelenexantheem	Mazelenvirus		x		x			Serum(paar)		
Rodehondexantheem	Rubellavirus		x		x			Serum(paar)		
Erythema infectiosum	B19-virus				x			Serum(paar)		
Exantheema subitum	Humaan herpesvirus 6				x			Serum(paar)	<i>Rickettsiae</i>	
Andere exanthemen	Enterovirus		x					-		
Adenovirus	Enterovirus	x						-		
Papels, wratten, noduli	Papillomavirussen							-	Eventueel kweek van biopt	
	Molluscumconta- giosumvirus							-	Typische waterwratjes	
	Humaan herpesvirus 8				x			Serum(paar)		
	Hiv				x			Serum(paar)		
<i>Tache noire (fièvre bouttonneuse)</i>	<i>Rickettsia conorii</i>				x			Serum(paar)	Tekenbeet	

**Tabel 2-2. (vervolg)**

KLINISCHE BEVINDINGEN	GEBRUIKELIJKE VERWEKKERS	IN TE ZENDEN MATERIAAL <sup>1</sup>						SEROLOGIE	ANDERE VERWEKKERS, OPMERKINGEN
		R	K	F	U	L	S		
<b>Mondholte</b>									
Stomatitis, gingivitis, herpangina	HSV Coxsackie A-virus							- -	Kweek van uitstrijk laesie Kweek van uitstrijk laesie
<b>Speekselklieren</b>									
Parotitis	Bofvirus	x	x	x	x			Serum(paar)	
<b>Maag-darmstelsel</b>									
Gastro-enteritis, lymf- adenitis mesenteria- lis, invaginatie	Rotavirus Adenovirus Norovirus		x	x	x			- - -	Astrovirus, calicivirussen
Colitis bij verminderde afweer	CMV				x			-	Kweek van biopt Kan ook huidulcera geven
<b>Lever</b>									
Hepatitis	Hepatitis A-virus HBV HCV Hepatitis D-virus Hepatitis E-virus CMV				x	x	x	Serum(paar) Serum(paar) Serum(paar) Serum(paar) Serum(paar) Serum(paar)	Adenovirus, enterovirussen, B19-virus, gelekoorts- virus, HSV, mazelenvirus, Q-koorts, varicella-zoster- virus, rubellavirus

**Tabel 2-2. (vervolg)**

KLINISCHE BEVINDINGEN	GEBRUIKELIJKE VERWEKKERS	IN TE ZENDEN MATERIAAL <sup>1</sup>						SEROLOGIE	ANDERE VERWEKKERS, OPMERKINGEN
		R	K	F	U	L	S		
<b>Lever (vervolg)</b>									
	EBV						x	x	Serum(paar)
<b>Nieren en urinewegen</b>									
Nierinsufficiëntie	Hantavirus					x	(x)		Serum(paar)
Hemorragische cystitis	Adenovirus		x						-
bij verminderde afweer	BK-virus		x					x	-
	JC-virus		x					x	-
	Adenovirus		x					x	-
<b>Genitale stelsel</b>									
Herpes genitalis	HSV						x		Serum(paar)
Condylomata acuminata	Humaan papillomavirus								-
<b>Lymfeklieren</b>									
Lymfadenopathie	EBV						x	x	Serum(paar)
	CMV						x	x	Serum(paar)
	Hiv						x	x	Serum(paar)
	<i>Rickettsiae</i>						x		Serum(paar)
									Adenovirus, mazelenvirus, humaan herpesvirus 8, rubellavirus

**Tabel 2-2. (vervolg)**

KLINISCHE BEVINDINGEN	GEBRUIKELIJKE VERWEKKERS	IN TE ZENDEN MATERIAAL <sup>1</sup>						SEROLOGIE	ANDERE VERWEKKERS, OPMERKINGEN	
		R	K	F	U	L	S			P
<b>Lymfeklieren (vervolg)</b>										
	HBV						x	x	Serum(paar)	
Kattenkrabziekte	<i>Bartonella henselae</i>						x		Serum(paar)	Kweek van biopt
Lymfogranuloma vene- reum	<i>Chlamydia trachoma</i> <i>matis</i>						x		Serum(paar)	Kweek van uitstrijk
Lymfoom	EBV						x	x	Serum(paar)	
<b>Gewrichten</b>										
Artritis, artralgie	B19-virus						x		Serum(paar)	Hiv, enterovirussen,
	HBV						x		Serum(paar)	bofivirus, adenovirus, EBV,
	HCV						x		Serum(paar)	CMV, HSV, varicella-
	Rubellavirus						x		Serum(paar)	zostervirus, arbovirussen
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>						x	x	Serum(paar)	

<sup>1</sup>: R = respiratoir materiaal (nasofarynxspoelsel, sputum, trachea-aspiraats, bronchoalveolairelavagevoestof); K = keelwat; F = feces; U = urine; L = liquor; S = serum; P = plasma (PCR).

<sup>2</sup>: Bij pasgeborenen.

<sup>3</sup>: Bronchoalveolairelavagevoestof.

**Respiratoir materiaal.** Bij respiratoire infecties kan materiaal uit de luchtwegen, zoals spoelsel uit de nasofarynx, sputum en met bronchoalveolaire lavage (BAL) of keeluitstrijk verkregen materiaal, worden gebruikt voor het direct aantonen van virusspecifieke antigenen, voor viruskweek en voor nucleïnezuurdetectie. Voor goede sensitiviteit van de bepaling moet het materiaal voldoende respiratoire cellen bevatten. Als het niet direct kan worden afgeleverd, moet het worden bewaard bij 4 à 8 °C; het kan nodig zijn een virustransportmedium te gebruiken. Materiaal van een keeluitstrijk is niet geschikt voor directe antigeentests.

**Uitstrijken en blaasjesinhoud.** Deze worden gebruikt voor het direct aantonen van het virus door middel van kweek of nucleïnezuurdetectie. Het materiaal wordt afgenomen door met een wattendrager stevig over de laesie of het geopende blaasje te strijken of door het blaasje leeg te zuigen met een dunne naald. Gebruik van een virustransportmedium is noodzakelijk.

**Feces.** Bij gastro-intestinale virusinfecties kunnen feces worden gebruikt voor het aantonen van virusspecifieke antigenen, voor viruskweek en voor nucleïnezuurdetectie. 2 ml feces is voldoende. Als het materiaal niet direct kan worden afgeleverd, moet het worden bewaard bij 4 à 8 °C; een virustransportmedium is niet nodig.

**Urine.** In urine kunnen virussen worden aangetoond door middel van kweek of nucleïnezuurdetectie. 2 ml urine is voldoende. Als het materiaal niet direct kan worden afgeleverd, moet het worden bewaard bij 4 à 8 °C; een virustransportmedium is niet nodig.

**Liquor.** Naast viruskweek en nucleïnezuurdetectie kunnen ook serologische bepalingen worden verricht voor het aantonen van lokale antistofproductie. 2 ml liquor is voldoende. Als het materiaal niet direct kan worden afgeleverd, moet het worden bewaard bij 4 à 8 °C; een virustransportmedium is niet nodig. Voor het bepalen van lokale antistofproductie in liquor moet ook serum worden ingestuurd.

**Biopsiemateriaal.** In weefsel kan het virus worden aangetoond door middel van viruskweek of nucleïnezuurdetectie. Biopten kunnen in een steriel potje ongefixeerd of in een virustransportmedium worden aangeleverd. Als het materiaal niet direct kan worden afgeleverd, moet het worden bewaard bij 4 à 8 °C.

**Tabel 2-3. Voorkeursmethoden<sup>1</sup> bij de diagnostiek van acute (virus) infecties**

VERWEKKER	KWEEK	ANTIGEEN- DETECTIE	PCR	SEROLOGIE	
				IgM/IgA	IgG
<b>Luchtwegpathogenen</b>					
Adenovirus	++	+	+++	+	+
Influenzavirus	++	+	+++	+	+
Para-influenzavirus	++	+	+++	+	+
Rinovirus	++	-	+++	-	-
Respiratoir-syncytieel virus	++	++	+++	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	+++	++	+++
<i>Coxiella burnetii</i>	-	-	-	++	+++
<i>Chlamydia psittaci</i>	-	-	-	++	+++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	-	+++	++	+++
<b>Enterale pathogenen</b>					
Adenovirus	+	+++	++		
Astrovirus	-	+	(+)		
Rotavirus	-	+++	+		
Norovirus	-	+	+++		
<b>Hepatitisvirussen</b>					
Hepatitis A-virus	-	-	-	+++	-
HBV	-	+++	+++ <sup>2</sup>	+	+
HCV	-	-	+++ <sup>2</sup>	-	+++
Hepatitis D-virus	-	++	-	++	+
Hepatitis E-virus	-	-	-	+++	+
<b>Herpesvirussen</b>					
HSV 1, 2	++	+	+++	++	+
VZV	++	+	+++	+++	++
CMV	+	+	+++ <sup>2</sup>	+++	+++
EBV	-	-	+++ <sup>2</sup>	+++	+++
Humaan herpesvirus 6	-	-	+++	+	++
Humaan herpesvirus 7	-	-	(+++)	(+)	(+)
Humaan herpesvirus 8	-	-	+++	-	++

**Tabel 2-3. (vervolg)**

VERWEKKER	KWEK	ANTIGEEN- DETECTIE	PCR	SEROLOGIE	
				IgM/IgA	IgG
<b>Enterovirussen</b>					
Poliovirus <sup>3</sup>	+++	-	++	(++)	+
Coxsackie B-virus	++	-	+++	(+)	+
Coxsackie A-virus, ECHO-virus, overige	++	-	+++	-	-
<b>Overige virussen</b>					
Hiv 1, 2	(+)	+	+++ <sup>2</sup>	-	+++
Humaan T-lymfotropisch virus 1, 2	-	-	(+)	-	+++
Bofvirus <sup>3</sup>	++	-	(+)	+++	+++
Parvovirus	-	-	+++	+++	++
Rubellavirus <sup>3</sup>	+	-	+++	+++	++
Mazelenvirus <sup>3</sup>	++	-	(+)	+++	++
Denguevirus	(+)	-	++	+++	++
Gelekoortsvirus	(+)	-	(+)	+++	++
Hantavirus	(+)	(+)	(+)	+++	++
Rabiesvirus <sup>3</sup>	(+)	++	(+)	+++	++
Tekenbeet-encefalitisvirus	-	-	(+)	+++	++
<b>Overige niet-virale pathogenen</b>					
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	++	+++	+	+
<i>Bartonella henselae</i>	-	-	++	+	++
<i>Rickettsia conorii</i>	-	-	-	+++	+++
<i>Rickettsia prowazekii</i>	-	-	-	+++	+++
<i>Rickettsia rickettsii</i>	-	-	-	+++	+++
<i>Rickettsia typhi</i>	-	-	-	+++	+++

<sup>1</sup>: +++ = sterke voorkeur, ++ = voorkeur, + = mogelijk, - = niet (routinematig) beschikbaar of niet geïndiceerd; (+) = experimenteel beschikbaar bij één of meer virologische referentiecentra.

<sup>2</sup>: Kwantificering gebruikt bij het instellen en vervolgen van de behandeling.

<sup>3</sup>: Inzenden na overleg.

## Laboratoriumtechnieken

In Tabel 2-3 wordt globaal aangegeven welke vorm van diagnostiek bij (verdenking op) een acute infectie de voorkeur heeft.

**Isolatie van virus uit patiëntenmateriaal.** Virussen kunnen gekweekt worden uit patiëntenmateriaal, mits het vroeg in het ziekteproces is afgenomen. Het virus verdwijnt meestal als de immuunreactie op gang komt. Het kweken van infectieus virus wordt vaak nog beschouwd als de “gouden standaard” voor het aantonen van een virusinfectie.

Virussen zijn obligaat intracellulaire micro-organismen en hebben metabool actieve cellen nodig om zich te vermenigvuldigen. In het laboratorium wordt daarom gebruik gemaakt van celkweken met cellijnen van verschillende oorsprong, zoals epitheelcellen en fibroblasten. Het te onderzoeken patiëntenmateriaal wordt aangebracht (“geënt”) op de celkweken, waardoor het virus de cellen kan infecteren. De celkweken worden vervolgens gedurende een aantal dagen tot twee à drie weken geïncubeerd. Met een lichtmicroscop worden de cellen enkele malen per week onderzocht op door het virus geïnduceerde cytopathogene effecten (CPE). De karakteristieken van een CPE, de cellen waarin het bij voorkeur optreedt en de groeisnelheid van het virus geven een indicatie van de aard van het virus of de virusgroep. Het virus kan verder worden getypeerd met methoden als hemadsorptie, neutralisatie en immunofluorescentie met virusspecifieke antistoffen.

De aanwezigheid van infectieus virus in patiëntenmateriaal is als regel voldoende om het virus in verband te brengen met het ziektebeeld. Bepaalde virussen kunnen echter aanwezig zijn zonder ziekteverschijnselen te veroorzaken en dus bij toeval worden geïdentificeerd. Herpes simplexvirus (HSV) bijvoorbeeld is frequent aanwezig in uit de orofarynx afkomstig materiaal. Met deze mogelijkheid moet bij de interpretatie van de uitslagen rekening worden gehouden.

De nadelen van een viruskweek zijn de bewerkelijkheid, de relatief lage sensitiviteit, de (zelfs met snelkweken) lange tijd tussen afname en uitslag die nodig is voor een positieve of negatieve uitslag en de praktische onmogelijkheid van kwantificering. Daar komt bij dat sommige virussen niet kunnen worden gekweekt of specifieke cellen behoeven die niet routinematig beschikbaar zijn. Sinds de introductie van de moleculaire diagnostiek in de klinische virologie lijkt de viruskweek steeds meer bestemd om alleen in bijzondere situaties te worden toegepast.



**Elektronenmicroscopie.** Virussen zijn tussen 18 en 250 nm groot en kunnen met de elektronenmicroscopie op basis van hun morfologie worden herkend en in groepen onderverdeeld. Voor de betrouwbare detectie van virussen in patiëntenmateriaal moet de concentratie ten minste  $10^5$  à  $10^6$  virusdeeltjes per ml zijn. Deze detectiemethode is in principe snel, maar door de kostbare apparatuur, de bewerkelijkheid en de relatief lage gevoeligheid wordt hij niet als routineteknik gebruikt.

**Aantonen van virusspecifieke antigenen.** De aanwezigheid van virusspecifieke antigenen in patiëntenmateriaal kan met verschillende technieken direct worden vastgesteld. Hierbij gebruikt men antistoffen gericht tegen virusantigeen. De virusspecifieke antistof kan op verschillende manieren worden gemarkeerd en gedetecteerd.

*Immunofluorescentie.* IF wordt veel toegepast voor het aantonen van respiratoire virusinfecties, vooral in neusspoelsel. Het te onderzoeken materiaal wordt geïncubeerd met fluorescerend gemerkte virusspecifieke antistoffen, die binden aan virusantigenen. Het virusantigeen-antistof-fluoresceïne-complex kan met een fluorescentiemicroscopie zichtbaar worden gemaakt. De methode is snel – resultaten kunnen binnen 1 à 2 uur bekend zijn –, maar vereist beoordeling door ervaren analisten. De gevoeligheid is wisselend en wordt onder meer bepaald door het aantal virus, de kwaliteit van het materiaal (aanwezigheid van voldoende cellen), de tijd die na de eerste ziektedag is verstreken en de leeftijd van de patiënt. Kinderen scheiden meestal meer virussen uit dan oudere personen.

*Enzymimmunoassay.* Bij de EIA worden virusspecifieke antistoffen gemarkeerd met een enzym; na incubatie van het te onderzoeken materiaal ontstaat een virusantigeen-antistof-enzymcomplex. De sneltests voor respiratoir-syncytieel virus (RSV) en influenzavirus zijn op dit principe gebaseerd. Deze tests zijn eenvoudig uit te voeren en geven binnen 30 min resultaat. Ook bij deze test is de gevoeligheid echter afhankelijk van het virus, de kwaliteit van het materiaal, de tijd die na de eerste ziektedag is verstreken en de leeftijd van de patiënt. De EIA wordt ook toegepast voor kwantitatieve bepaling in serum van het hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) en het hiv-p24-antigeen en voor het aantonen van antigenen van rotavirus, adenovirus en astrovirus in feces.

*Latexagglutinatiereactie.* Bij deze techniek worden virusspecifieke antistoffen gebonden aan latexbolletjes, die samenklonteren zodra ze in contact komen met virusantigeen in het patiëntenmateriaal. Deze agglutinatiereactie is met het oog waarneembaar, eenvoudig en snel uit te voeren en vereist nauwe-

lijks apparatuur. De methode wordt vaak gebruikt in sneltests voor rotavirus en adenovirus in feces.

**Aantonen van virusspecifieke nucleïnezuuren.** Er zijn meerdere tests beschikbaar om nucleïnezuuren te detecteren, maar het aantal routinematig in de virologische diagnostiek toegepaste technieken is beperkt. Meestal wordt als eerste stap DNA of RNA uit patiëntenmateriaal geëxtraheerd. Vervolgens wordt met een amplificatietechniek specifiek viraal DNA of RNA in het materiaal aangevoerd. Dit kan door het virusspecifieke DNA of RNA te vermeerderen tot een meetbare hoeveelheid, meestal met PCR of *nucleic acid sequence based amplification* (NASBA), of door het hybridisatiesignaal te versterken. Deze bepalingen hebben een hoge sensitiviteit en specificiteit en maken kwantificering van het aanwezige virale materiaal mogelijk. Slecht te kweken virussen zoals hiv, hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV) zijn er goed mee aan te tonen.

Anderzijds zijn nucleïnezuurdetectietechnieken gevoelig voor contaminatie en kunnen ze dus fout-positieve resultaten geven. Bovendien kunnen ze alleen worden toegepast bij virussen waarvan het genoom grotendeels bekend is en is, anders dan bij de klassiek viruskweek, voor elk virus een aparte bepaling nodig. Desondanks is nucleïnezuurbepaling inmiddels de standaardmethode geworden voor het aantonen en het vervolgen van het verloop van meerdere virusinfecties.

Zijn deze nucleïnezuurdetectietechnieken gebaseerd op de detectie van specifieke stukken viraal genoom, bij *sequentieanalyse* wordt het gehele virusgenoom of een deel ervan basepaar voor basepaar in kaart gebracht. Sequentieanalyse wordt in de klinische virologie toegepast voor het aantonen van mutaties in het virusgenoom die de gevoeligheid voor antivirale middelen kunnen beïnvloeden en voor de genotypering van bepaalde virussen, zoals HCV. De techniek wordt ook toegepast bij epidemiologisch onderzoek, waarbij de verwantschap tussen virussen wordt bestudeerd op basis van de homologie van genoomsequenties.

**Aantonen van virusspecifieke antistoffen.** Het lichaam reageert op een virusinfectie en na vaccinatie met de vorming van virusspecifieke antistoffen. Alleen bij pasgeborenen en door toediening van immunoglobulinen worden antistoffen passief verworven. Het patroon waarin virusspecifieke antistoffen opkomen en weer verdwijnen, kan variëren per virus, per gebruikte test en per patiënt. Bij immuungecompromitteerde patiënten wordt een virusinfectie soms pas laat of in het geheel niet gevolgd door antistofstijging. Juiste interpretatie van virusserologie vereist dus inzicht in de te verwachten antistofontwikkeling.

Antistoffen uit de *immunoglobuline (Ig) M-klasse* zijn in de regel indicatief voor een recente primo-infectie met het betreffende virus. IgM wordt in de eerste weken na een infectie gevormd en verdwijnt weer na enkele weken tot maanden. Valkuilen bij de interpretatie van IgM zijn de afwezigheid van IgM vroeg in de ziekte, het bij sommige infecties persisteren van lage IgM-titers lang na de primo-infectie, stijging van de IgM-titer bij re-infectie of reactivering van een persisterend virus en bij polyklonale stimulatie van B-cellen en aspecifieke reacties door de aanwezigheid van auto-immuunantistoffen.

Antistoffen uit de *IgA-klasse* zijn vooral bruikbaar voor het aantonen van recente re-infecties, bijvoorbeeld met RSV en influenzavirus, en recidiverende infecties, zoals bij herpesvirussen. Antistoffen uit de *IgG-klasse* zijn indicatief voor doorgemaakte infectie en succesvolle vaccinatie. Valkuilen in de interpretatie van IgG zijn de zeer vroege aanwezigheid van IgG bij sommige infecties en de geleidelijke daling en het soms zelfs na enkele jaren verdwijnen van virus-specifiek IgG.

Serologisch onderzoek kan worden verricht op een enkel monster (eenpuntserologie) en op een serumpaars, waarbij het eerste serummonster is afgenomen in de acute fase en het tweede 10 to 14 dagen later. Met een serumpaars kan een titerstijging worden aangetoond, waarbij een viervoudige stijging of meer wijst op recente infectie of reactivering. Bij sommige virusinfecties moet positieve serologie worden gevolgd door een “confirmatietest”, waarvoor dikwijls een immunoblottechniek wordt gebruikt. Bevestiging is nodig wanneer de uitkomst ingrijpende consequenties heeft (hiv, HBV, HCV) en wanneer de specificiteit van de routinemethode te laag is, waardoor het risico op vals positieve uitslagen te groot is.

**Aantonen van resistentie voor antivirale middelen.** De klassieke methode om resistentie tegen antivirale middelen aan te tonen, is de fenotypische resistentiebepaling. Hierbij wordt het virus gekweekt in cellen met in het medium oplopende concentraties van een antiviraal middel. De zo bepaalde grensconcentratie van het antivirale middel wordt vergeleken met die van gevoelige stammen. Deze bepaling is zeer bewerkelijk en wordt meestal niet routinematig uitgevoerd. In beperkte mate wordt zo resistentieontwikkeling bij onder andere HSV en cytomegalovirus (CMV) onderzocht. Meestal wordt genetische resistentiebepaling gebruikt. Met sequentieanalyse wordt gezocht naar mutaties in het virusgenoom waarvan bekend is dat ze samenhangen met verminderde gevoeligheid voor bepaalde (groepen) antivirale middelen. Deze techniek wordt routinematig toegepast bij de behandeling van hiv-infecties en chronische hepatitis B.

## Literatuur

- Lennette EH, Smith TF (red). *Laboratory diagnosis of viral infections*. New York: Marcel Dekker, 1999.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (red). *Principles and practice of infectious diseases*. 6e druk. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
- Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al (red). *Manual of clinical microbiology*. 7e druk. Washington DC: ASM Press, 1999.
- Pelt-Verkuil E van, Berlo MF van, Belkum A van, Niesters HGM (red). *Moleculaire diagnostiek*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2001.
- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (red). *Clinical virology*. Washington: ASM press, 2002.
- Wilterdink JB (red). *Medische virologie*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1992.

## Hoofdstuk 3

### PARASITOLOGIE

*T.A.M. Hekker en T. van Gool*

#### Inleiding

Parasitaire infectieziekten bij de mens komen mondiaal gezien zeer frequent voor; ze veroorzaken mortaliteit en ernstige morbiditeit. Parasitosen kunnen gedurende langere tijd weinig tot geen klachten geven en in een later stadium, bijvoorbeeld tijdens immunosuppressie, levensbedreigend worden. In Nederland komen bij kinderen vooral endemische parasitosen voor, zoals giardiasis, enterobiasis en toxoplasmose; de belangrijkste geïmporteerde infecties zijn malaria en leishmaniasis. Tabel 3-1 geeft een overzicht van de infecties die in Nederland regelmatig bij kinderen worden gevonden, ingedeeld naar belangrijkste symptoom. De waarschijnlijkheid dat een ziekteverwekker de oorzaak is van het ziektebeeld, wordt voor een aantal parasieten bepaald door de reis-anamnese van de patiënt.

Parasitologisch laboratoriumonderzoek volgt, kort samengevat, twee methoden: de directe methode, waarbij in het patiëntenmateriaal direct de gehele parasiet, parasitaire antigenen of parasitair DNA wordt aangetoond, en de indirecte methode, waarbij met serologisch onderzoek specifieke antiparasitaire antilichamen worden aangetoond. Gezien het grote aantal parasitosen heeft niet elk laboratorium het gehele scala aan diagnostische mogelijkheden paraat. Nadere informatie over parasitologische diagnostiek is te vinden op de websites [www.infectieziekten.info](http://www.infectieziekten.info) en [www.dpd.cdc.gov](http://www.dpd.cdc.gov).

#### Koorts

**Malaria.** Malaria wordt veroorzaakt door een infectie met *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* of (zelden) *P. malariae* of *P. knowlesi*. Bij patiënten die met onbegrepen koorts terugkomen uit de tropen moet in principe malaria

**Tabel 3-1. Symptomen van regelmatig in Nederland waargenomen parasitaire infecties**

BEVINDING	POTENTIËLE PARASITAIRE INFECTIES	REISGESCHIEDENIS			
		ALLEEN NEDERLAND	(ZUID-) EUROPA	(SUB-) TROPEN	
Koorts	Malaria	-	-	+	
	Leveramoebiasis	-	+	+	
	Viscerale leishmaniasis	-	+	+	
	Trypanosomiasis	-	-	+	
	Toxoplasmose	+	+	+	
	Diverse darmparasitosen	+/- <sup>1</sup>	+/-	+/-	
	Enterobiasis	+	+	+	
	Pediculose	+	+	+	
	Scabiës	+	+	+	
	Onchocerciasis	-	-	+	
	Enterobiasis	+	+	+	
	Ascariasis	+	+	+	
	Lintworminfecties	+/-	+/-	+/-	
	Echinokokkose	-	+	+	
	Schistosomiasis	-	-	+	
	Cutane leishmaniasis	-	+	+	
	Dierlijke spoolwormen	+	+	+	
	Acanthamoebiasis	+	+	+	
	Toxoplasmose	+	+	+	
Levercysten					
Afwijkingen aan de urinewegen					
Huidulcera					
Oculaire larva migrans					
Keratitis, meningo encefalitis					
Chorioretinitis					

**Tabel 3 1. (vervolg)**

BEVINDING	POTENTIËLE PARASITAIRE INFECTIES	REISGESCHIEDENIS			
		ALLEEN NE- DERLAND	(ZUID-) EU- ROPA	(SUB-) TRO- PEN	
Eosinoflie	Diverse darmparasitosen	+/-	+/-	+/-	+/-
	Strongyloidiasis	-	+	+	+
	Schistosomiasis	-	-	+	+
	Filariasis	-	-	+	+
	Viscerale larva migrans	+	+	+	+
	Trichinellose	-	+	+	+
	Fascioliasis	+	+	+	+
	Toxoplasmose	+	+	+	+
	Microsporidiose	+	+	+	+
	Cryptosporidiose	+	+	+	+
Bij verminderde afweer	Pneumocystose	+	+	+	+
	Strongyloidiasis	-	+	+	+
	Amoebiasis	-	+	+	+

<sup>1</sup>: Varieert afhankelijk van het type parasiet.

altijd worden uitgesloten. Malariadiagnostiek moet steeds met spoed plaatsvinden, ongeacht of de patiënt op dat moment wel of geen koorts heeft. De vingerprik is de voorkeursmanier om bloed voor onderzoek te verkrijgen. Er moeten twee dikkedruppelpreparaten en twee uitstrijkpreparaten worden gemaakt. Voor de kleuring wordt een giemsakleuroplossing gebruikt. Eventueel kan een kwantitatieve *buffy coat*-techniek (QBC) of een antigeentest worden ingezet.

Als er malariaparasieten worden gevonden, moet het laboratorium ook de soort vermelden; in een enkel geval kunnen er twee verschillende parasieten aanwezig zijn. Het bepalen van de malariasoort kan soms moeilijk zijn. Bij de determinatie kunnen de moderne, simpele *dipstick*-antigeentests nuttig zijn. Hiermee kan vooral *P. falciparum* zeer goed worden aangetoond. De specificiteit van deze tests is in het algemeen zeer goed, maar de sensitiviteit is lager dan die van het dikkedruppelpreparaat. Aangezien zij ook geen informatie geven over de parasietdichtheid, kunnen zij niet als enige diagnosticum worden gebruikt.

Bij infectie met *P. falciparum* is de parasietdichtheid van belang; de kans op (levensbedreigende) complicaties neemt bij hogere parasitemie sterk toe. Bij hoge parasitemie wordt in de uitstrijk het percentage geïnfecteerde erythrocyten bepaald, bij lage parasitemie (minder dan 0,5%) wordt de parasietdichtheid uitgedrukt in het aantal parasieten per 100 leukocyten. Hoewel klinisch van minder groot belang, is telling bij lagere parasietdichtheden nuttig voor het vervolgen van het effect van de therapie. Bij voorkeur wordt de parasietdichtheid daarbij dagelijks vervolgd tot er geen parasieten meer in het bloed aantoonbaar zijn.

Wanneer bij een van malaria verdachte patiënt die al meerdere dagen ziek is, in een correct afgenomen en onderzocht dikkedruppelpreparaat geen parasieten worden aangetroffen, is malaria in de regel voldoende uitgesloten. Wanneer de patiënt minder dan één dag ziek is, kan de malariadiagnostiek nog negatief zijn. Bij aanhoudende klachten moet het onderzoek dan na 24 tot 48 uur worden herhaald. Ook bij ernstig zieke patiënten met sterke klinische verdenking op malaria herhaalt men het onderzoek nog eens na 12 tot 24 uur alvorens de diagnose definitief te verwerpen.

**Leveramoebiasis.** Deze aandoening wordt veroorzaakt door weefselinvasie met *Entamoeba histolytica*. Voor de diagnostiek is, naast de klinische en echografische bevindingen, onderzoek naar specifieke antilichamen van belang. Dit onderzoek geldt als zeer betrouwbaar. Als de symptomen minder dan een week bestaan, komen een enkele keer fout-negatieve uitslagen voor; herhalen van het onderzoek na 5 tot 7 dagen is dan zinvol.



Bij van leveramoebiasis verdachte patiënten wordt het serologisch onderzoek gecombineerd met fecesonderzoek. Worden in de ontlasting nog parasieten aangetroffen, dan moet de behandeling met een weefselamoebicide middel worden gevolgd door behandeling met een contactamoebicide middel om re-invasie vanuit de darm te voorkomen. Wanneer vooraf met het laboratorium is overlegd, kan de uitslag van het serologisch onderzoek binnen enkele uren tot een dag bekend zijn.

**Viscerale leishmaniasis.** Deze aandoening, ook wel kala-azar of *dumdum fever* genoemd, wordt veroorzaakt door infectie met *Leishmania donovani*, *L. infantum* of *L. chagasi*. De diagnose kan worden gesteld door middel van microscopisch onderzoek en kweek van materiaal uit beenmerg, milt of lymfklieren en door middel van serologisch onderzoek, liefst in combinatie. Serologisch onderzoek is bij viscerale leishmaniasis zeer betrouwbaar. Wanneer vooraf met het laboratorium is overlegd, kan de uitslag binnen een dag bekend zijn.

Het miltspiraats is uitermate geschikt voor het aantonen van de parasiet, maar de techniek is in onervaren handen niet zonder risico's. In Nederland wordt meestal een beenmergpunctie verricht, bij voorkeur uit de crista iliaca. Van het beenmerg worden meerdere uitstrijkpreparaten gemaakt. Daarop wordt een giemsa-kleuring verricht. Het materiaal wordt verder geënt op speciale kweekmedia, zoals die van Novy-McNeal-Nicolle en Schneider. Veel laboratoria moeten deze media speciaal aanschaffen. Wanneer het beenmerg veel parasieten bevat, kan de diagnose binnen een uur worden gesteld. De beoordeling van de giemsa-preparaten kan echter lastig zijn als er weinig parasieten aanwezig zijn; voor de beoordeling is veel ervaring nodig. Als dit onderzoek negatief is, kunnen de kweken na enkele dagen tot weken nog positief worden.

**Trypanosomiasis.** Infecties met trypanosomen zijn in Nederland zeldzaam. Van de veroorzakende parasieten *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *T. brucei gambiense* en *T. cruzi* worden alleen de eerste twee besproken. Bij verdenking op het acute stadium van de ziekte onderzoekt men een dikkedruppelpreparaat, zoals bij malaria. Meer gevoelige detectiemethoden zijn echter de QBC en de *miniature anion exchange*-centrifugatietechniek. Hoewel de QBC ook in Nederlandse laboratoria vooral wordt gebruikt voor de diagnostiek van malaria, is deze ook zeer goed bruikbaar bij trypanosomiasis. Bij *T. b. rhodesiense* zijn er meer parasieten in het perifere bloed dan bij *T. b. gambiense*.

In de vergrote halslymfeklieren die het acute stadium van infectie met *T. b. gambiense* vaak kenmerken, kunnen parasieten in het lymfeklierspiraats worden gevonden. Liquoronderzoek is zinvol als de parasieten niet in bloed of lymfeklierspiraats worden gevonden en verder om infiltratie van de parasieten in

**Tabel 3-2. Interpretatie van toxoplasmaserologie**

SPECIFIEK IgG	SPECIFIEK IgM	INTERPRETATIE
Negatief	Negatief	Geen aanwijzingen voor infectie
Negatief	Zwak/matig/sterk positief	Geen infectie <i>of</i> recente infectie <sup>1</sup>
Zwak/matig positief	Negatief	Geen recente (acute) infectie; infectie ten minste 1 jaar geleden
Sterk positief	Negatief	Geen recente (acute) infectie; primaire infectie ten minste enkele maanden tot jaren geleden
Zwak/matig positief	Zwak/matig/sterk positief	Mogelijk recente (acute) infectie <sup>2</sup>
Sterk positief	Zwak/matig positief	Vrij recente infectie; primaire infectie enkele maanden tot anderhalf jaar geleden <sup>2</sup>
Sterk positief	Sterk positief	Recente toxoplasma-infectie; primaire infectie één tot enkele maanden geleden

<sup>1</sup>: Recente infectie komt in Nederland zelden voor; herhaling van het onderzoek na 3 weken kan nuttig zijn.

<sup>2</sup>: Aviditeit van IgG meten: bij positieve aviditeit is de primaire infectie tenminste 4 maanden geleden, bij negatieve aviditeit of wanneer de test niet beschikbaar is, is herhalen van het onderzoek nuttig.

het centraal zenuwstelsel vast te stellen. Serologisch onderzoek, met name de kaartagglutinatie-test (CATT) is zeer nuttig voor de diagnostiek van *T. b. gambiense*-infecties. Voor de diagnostiek van infecties met *T. b. rhodesiense* is de CATT niet bruikbaar. Hier kan gebruik worden gemaakt van een IF-test met *T. b. rhodesiense*-antigenen.

## Lymfadenopathie

**Toxoplasmose.** Toxoplasmose wordt veroorzaakt door infectie met *Toxoplasma gondii*. De diagnose wordt zelden gesteld door aantonen van tachyzoïeten van de parasiet zelf. Met de PCR kan bijvoorbeeld bij verdenking op congenitale toxoplasmose *T. gondii* worden aangetoond in amnionvloeistof of weefsel. De

meest gebruikte methode is serologisch onderzoek, waarbij in zowel de IgG- als de IgM-klasse specifieke antistoffen tegen *T. gondii* moeten worden bepaald. De uitslag wordt niet alleen als positief of negatief afgegeven, maar ook semikwantitatief beoordeeld: zwak, matig, sterk positief. Sera met positieve antitoxoplasma-IgM moet worden bewaard om later eventueel in gepaarde monsters een IgG-titerstijging te kunnen aantonen.

Tabel 3-2 geeft de interpretatie van de toxoplasmaserologie bij immuno-competente patiënten. Bij patiënten met verminderde afweer speelt het IgM meestal een kleinere rol en wordt vooral naar stijging of daling van het IgG in vervolgondersoek gekeken.

## Maag-darmklachten

**Darmparasieten.** Tot de protozoaire infecties en worminfecties die gastro-intestinale klachten kunnen veroorzaken, behoren onder meer de protozoa *Giardia lamblia*, *E. histolytica*, cryptosporidiën, microsporidiën, cyclosporidiën en *Dientamoeba fragilis* en de wormen *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, mijnwormen, *Schistosoma mansoni* en *Hymenolepis nana*. Infecties met deze parasieten geven vaak weinig specifieke klachten, zodat gecombineerd onderzoek naar protozoaire en worminfecties zinvol is.

Bij onderzoek naar darmparasieten wordt in de feces naar verschillende parasitaire stadia gezocht. Bij worminfecties worden meestal eieren uitgescheiden, een enkele keer, zoals bij *Strongyloides stercoralis*, larven. Bij protozoaire infecties vindt men in de feces vaak zogenaamde vegetatieve stadia en cystestadia. De vegetatieve stadia van protozoa zijn zeer gevoelig voor omgevingsfactoren en sterven buiten de darm snel, waardoor ze bij de routinediagnostiek vaak niet worden gevonden. De herkenning van vegetatieve stadia is echter wel belangrijk, zeker bij verdenking van amoebedysenterie, veroorzaakt door *E. histolytica*. Voor de opsporing van vegetatieve stadia van *E. histolytica* moeten de feces met het aanwezige bloed en slijm niet worden gefixeerd, maar direct na defecatie naar het laboratorium worden gebracht. Als "gouden regel" geldt dat het materiaal nog "warm" moet zijn of minder dan een uur tevoren geloosd. In goed materiaal kan de diagnose amoebedysenterie binnen enkele minuten worden gesteld.

De betrouwbaarheid van parasitologisch fecesonderzoek wordt ook sterk beïnvloed door de zeer onregelmatige uitscheiding van parasieten in de feces. Dagen van hoge parasietendichtheid kunnen worden afgewisseld met dagen dat nauwelijks parasieten in de feces worden aangetroffen. Deze belangrijke oorzaak van fout-negatieve uitslagen treedt vooral op bij protozoaire infecties,

maar kan ook bij worminfecties voorkomen. Het probleem van wisselende uitscheiding kan worden ondervangen door parasitologisch fecesonderzoek altijd op monsters van meerdere dagen uit te voeren. In de praktijk blijkt dit echter lastig. Met de *triple feces test* (TFT) wordt dit probleem ondervangen. De patiënt krijgt een setje van drie containers mee, die op achtereenvolgende dagen moeten worden gevuld. In de containers voor dag 1 en 3 zit een fixatief dat natriumacetataat, azijnzuur en formaldehyde bevat (SAF), waarmee de vegetatieve stadia van protozoa worden geconserveerd. In de container voor dag 2 zit geen fixatief. Na vulling kan de set naar het laboratorium worden gebracht of zelfs per post worden verstuurd. Met het TFT-systeem wordt een zeer goede compliantie bereikt en neemt het percentage positieve uitslagen, ook met potentieel pathogene parasieten als *D. fragilis* en *Blastocystis hominis*, die voorheen niet of nauwelijks werden aangetoond, sterk toe. Goede analyse van met SAF gefixeerde feces vereist wel specifieke ervaring van het laboratoriumpersoneel.

Bij verdenking op amoebedysenterie vult men tegelijk een van de SAF-bevattende containers en de lege container met ontlasting met bloed en slijm en brengt ze direct naar het laboratorium. Als het niet lukt om de diagnose op het verse materiaal te stellen, gebruikt men het SAF-materiaal voor speciale kleuringen; de uitslag komt dan na ongeveer een dag.

## Jeuk

**Enterobiasis.** Infectie met *Enterobius vermicularis*, de aarsmade, veroorzaakt meestal jeuk rond de anus. Vrouwelijke wormpjes kruipen 's nachts via de anus naar buiten om perianaal eieren af te zetten. Anders dan de eieren van veel andere wormen zijn deze al na enkele uren infectieus. Slechts een klein deel van de eieren wordt op de feces afgezet.

Als vrouwelijke wormpjes vaginaal of op de ontlasting worden waargenomen, is dat afdoende bewijs is voor enterobiasis. Microscopisch fecesonderzoek is geen geschikte diagnostische procedure. In plaats daarvan onderzoekt men de perianale huid op de aanwezigheid van eieren. Hiervoor wordt 's morgens (vóór het wassen, voorzichtig) een stukje doorzichtig plakband op verschillende plaatsen op de perianale huid gedrukt en vervolgens op een schoon objectglaasje geplakt. Onder de microscoop kan het preparaat worden onderzocht op de aanwezigheid van *Enterobius*-eieren. Aangezien de afzetting van eieren onregelmatig plaatsvindt, kan herhaling van het onderzoek nodig zijn.

**Infestatie met *Pediculus capitis*.** De hoofdluis veroorzaakt jeuk op het behaarde hoofd. De diagnose levert zelden problemen op, zeker niet als de predi-

lectieplaatsen, de occipitale en postauriculaire regio's, goed worden geïnspecteerd. De vrouwelijke luizen zetten hun eieren (neten) af aan de basis van het haar, waar de lege eierschalen na het uitkomen aan blijven kleven.

**Scabiës (schurft).** De humane schurftmijt *Sarcoptes scabiei* veroorzaakt een jeukende huiduitslag op de predilectieplaatsen: de interdigitale gebieden van de handen, de buigzijde van de polsen, de strekzijde van de ellebogen en de laterale rand van de voeten. Bij kleine kinderen kunnen de huidafwijkingen ge-generaliseerd voorkomen. De huidaandoening, veroorzaakt door een allergische reactie op de uitscheidingsproducten van de mijten, bestaat uit papels, papulovesikels, pustels, crustae en krabeffecten. De diagnose is te stellen door met een naald een vrouwelijke mijt uit een in de hoornlaag van de huid gegraven gangetje te peuteren.

**Onchocerciasis.** De combinatie van jeuk, noduli en oogafwijkingen wijst op een infectie met de worm *Onchocerca volvulus*. Jeuk is vaak de eerste aanwijzing voor deze infectie, maar ontstaat soms pas maanden tot jaren na het verlaten van het endemische gebied. Het is waarschijnlijk een reactie op dode of stervende microfilarïën, die enkele maanden na de infectie in de huid ontstaan en ongeveer twee jaar oud kunnen worden. De volwassen wormen, die 20 jaar oud kunnen worden en geen verdere ziekteverschijnselen veroorzaken, kunnen zich in palpabele noduli bevinden.

De diagnose kan worden gesteld door aantonen van de wormen in een geëxcideerde nodulus, maar meestal volstaan het aantonen van de microfilarïën in de huid en serologisch onderzoek. Bij kinderen begint men bij voorkeur met serologisch onderzoek. Dit is in de beginfase van de infectie de gevoeligste methode. Alleen bij sterke verdenking op een infectie verricht men nodulectomie of neemt men "huidsnippers" af, oppervlakkige stukjes huid, verkregen met de corneosclerale pons volgens Holth of door met de punt van een fijne naald de huid circa 2 mm op te tillen en met een lancetmesje een stukje huid van circa 2 mm doorsnede af te snijden. De wond mag alleen wat wondvocht afgeven en mag niet bloeden. Voor betrouwbare diagnostiek worden de huidsnippers op meerdere plaatsen in tweevoud afgenomen, bijvoorbeeld rond de schouderbladen, langs de bekkenrand en op de kuit. Ze worden bij voorkeur in speciaal medium (RPMI 1640 met HEPES en antibiotica) of in fysiologisch zout opgevangen en direct naar het laboratorium gebracht, waar de larven bij een temperatuur van 37 °C de gelegenheid krijgen uit de huid te migreren. Het resultaat van het onderzoek is na circa 24 uur bekend. Het laboratorium moet daarbij differentiëren tussen microfilarïën van *O. volvulus* en van een apatho-

gene cutane filariosoort, *Mansonella streptocerca*, die voorkomt in Centraal- en West-Afrika.

## Parasieten op de ontlasting

Parasieten die op de ontlasting kunnen worden aangetroffen, zijn de rondwormen *E. vermicularis* (aarsmade) en *A. lumbricoides* (mensenspoelworm) en de lintwormen *Taenia saginata* (runderlintworm) en *T. solium* (varkenslintworm). De volwassen vrouwelijke worm van de aarsmade is circa 1 cm lang, heeft een puntige staart en is geelwit van kleur. De volwassen *Ascaris*-worm is 10 à 40 cm lang, 2 à 6 mm dik en enigszins roze tot vuilwit van kleur. De proglottiden van *T. saginata* en *T. solium* zijn 10 à 20 mm lang, 6 à 8 mm breed en wit tot grijsblauw van kleur. Behalve als losse proglottiden kunnen ze ook met meerdere aan elkaar, als lint, op de ontlasting voorkomen. *T. saginata* komt endemisch voor in Nederland; *T. solium*-infecties worden alleen als importziekte gezien. Het transport naar het laboratorium van deze wormen en proglottiden kan plaatsvinden in gewoon water. Omdat de eieren van *T. solium* infectieus zijn, is bij het manipuleren van de proglottiden voorzichtigheid geboden.

## Levercysten

**Echinokokkose.** Diverse *Echinococcus*-soorten kunnen cystevorming in de lever veroorzaken. Alleen infectie met *E. granulosus* wordt besproken. De (waarschijnlijkheids)diagnose echinokokkose van lever of (zeldzamer) long wordt in de regel gesteld met de combinatie van beeldvormend (röntgenonderzoek, echografie, computertomografie (CT), kernspintomografie (MRI)) en serologisch onderzoek. Bij beeldvormend onderzoek worden solitaire of multipale ronde cysten gezien met een scherpe contour. De cystegrootte kan variëren van 1 tot 15 cm. Bij eenderde van de cysten kan een soort “wagewiel”-structuur worden gezien, wat duidt op de aanwezigheid van dochtercysten. Dit is zeer typisch voor *Echinococcus*-cysten. Bij oudere cysten kunnen in de wand verkalkingen zichtbaar zijn. Positieve serologie is een zeer sterke aanwijzing voor echinokokkose, maar bij 5% van de levercysten is de serologie fout-negatief. Bij infecties met andere parasieten kan een enkele keer een fout-positieve uitslag worden gezien. Eosinofilie is slechts bij 25% van de echinokokkosepatiënten aanwezig. Diagnostische punctie van de cyste is gecontra-indiceerd, omdat lekkage van de cyste-inhoud naar de vrije buikholte kan leiden tot de ontwikkeling

van talrijke satellietcysten, met meestal zeer ernstige morbiditeit. Lekkage van vloeistof kan ook een anafylactische shock veroorzaken.

Wanneer medicamenteuze therapie met albendazol niet effectief is, wordt wel een (therapeutische) PAIR-procedure uitgevoerd, waarbij PAIR staat voor percutane aspiratie, injectie en reaspiratie. Hierbij wordt de cyste aangeprikt onder albendazolmedicatie, de cyste-inhoud geaspireerd en een parasietendodend middel ingespoten, dat vervolgens weer wordt geaspireerd. In de cystevloeistof kunnen lichtmicroscopisch vaak diverse ontwikkelingsstadia van de parasiet worden waargenomen. Aanwezigheid van de parasiet in de vloeistof is diagnostisch. Ook bij operatieve verwijdering van de cyste moet het cystevocht nauwkeurig worden onderzocht op parasieten.

## Afwijkingen aan de urinewegen

**Schistosomiasis.** Infectie met *Schistosoma haematobium* kan onder meer leiden tot hematurie en ureterafwijkingen. In 24 uursurine of een midden op de dag geproduceerde portie urine zoekt men naar *S. haematobium*-eieren. De eieren kunnen vaak ook worden aangetroffen in rectumbiopsies en -schraapsel. Slechts zelden vindt men eieren in de ontlasting. Ook serologisch onderzoek vormt een belangrijk aspect van de diagnostiek.

## Huidulcera

**Leishmaniasis.** Infecties met *Leishmania tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. mexicana*-complex en *L. braziliensis*-complex kunnen aanleiding geven tot huidulcera. In tegenstelling tot wat het geval is bij viscerale leishmaniasis, heeft serologie bij de diagnostiek van cutane leishmaniasis geen grote betekenis. Voor de diagnostiek zijn microscopisch onderzoek, kweken en eventueel PCR van belang. Voor onderzoek heeft men materiaal uit de rand (niet uit het midden) van het ulcus nodig. Weefselvocht kan worden verkregen door met een 27G-naald eerst 0,5 ml fysiologisch zout in de rand van het ulcus te spuiten en vervolgens de vloeistof weer te aspireren. Wanneer een huidpons uit de rand genomen wordt, moeten daarmee depreparaten worden gemaakt door de vochtige kant enkele keren op een glaasje te drukken. Voor kweek van het materiaal kunnen dezelfde media worden gebruikt als voor de diagnostiek van viscerale leishmaniasis. Materiaal voor de PCR moet worden opgevangen in een leeg (ependorf)cupje en eventueel bij 20 °C ingevroren. Het is vaak bijzonder moeilijk

om de parasieten in histologische coupes te herkennen, reden waarom dit onderzoek niet wordt aanbevolen.

## Oogaandoeningen

**Larva migrans ocularis.** Deze aandoening komt vooral bij oudere kinderen voor. Larven van dierlijke spoelwormen, bijvoorbeeld *Toxocara canis*, de hondenspoelworm, penetreren de retina en sterven daar. Er ontstaat een granulomateuze ontsteking, die sterk kan lijken op een retinoblastoom. Er is geen of geringe eosinofilie.

**Keratitis en meningo-encefalitis.** Infecties met *Acanthamoeba* spp. worden in de praktijk vooral gezien als oorzaak van keratitis, in het bijzonder bij gebruik van contactlenzen. Voor de diagnostiek brengt men schraapsel van de cornea-laesie op een speciale voedingsbodem, die een *Escherichia coli*-suspensie bevat als voedsel voor de acanthamoeben. Bij immunodeficiëntie kan de parasiet een geprotraheerd verlopende meningo-encefalitis veroorzaken. Hierbij kunnen parasieten in de liquor worden aangetoond.

*Naegleria fowleri*, een andere vrij levende amoebe, kan de oorzaak zijn van een zeer snel en ernstig verlopende meningo-encefalitis. De infectie wordt meestal opgedaan tijdens zwemmen. Aan deze infectie moet worden gedacht wanneer in purulente liquor geen bacteriën worden gezien. De amoeben kunnen worden aangetoond in de liquor als die direct na afname wordt onderzocht.

**Chorioretinitis.** Chorioretinitis wordt meestal veroorzaakt door een congenitale infectie met *T. gondii*, maar kan ook optreden als complicatie van primaire toxoplasmose. Bij de congenitale vorm berust de diagnostiek vooral op het klinische beeld (fundoscopie), omdat serologisch onderzoek meestal geen bijzonderheden laat zien, afgezien van een stabiele positieve IgG-antistoftiter (zie Hoofdstuk 15). Eventueel kan door het vergelijken van de specifieke antistoftiter in het serum met die in het vocht uit de voorste oogkamer verhoogde lokale antistofproductie in het oog worden aangetoond. Bij primaire toxoplasmose zijn in het bloed zowel IgM- als IgG-antistoffen aantoonbaar.

## Eosinofilie

Eosinofilie kan worden veroorzaakt door overwegend in de darm gelokaliseerde parasieten (waaronder *S. stercoralis*, mijnwormen, *T. trichiura*, *A. lumbriciformis*).



*coides* en *Isospora belli*) en door extra-intestinale parasieten (waaronder *Toxocara* spp., filariën, *Schistosoma* spp., *Trichinella spiralis* en *Fasciola hepatica*). Met name bij deze laatste groep wordt frequent sterke eosinofilie gezien. Bij eosinofilie is het dus zinvol om oriënterend fecesonderzoek op darmparasieten te verrichten, eventueel aangevuld met specifiek serologisch onderzoek. Overigens wordt eosinofilie bij slechts ongeveer de helft van de patiënten die uit de tropen terugkeren, veroorzaakt door een parasitaire infectie; zonder voorafgaand tropenbezoek ligt dat percentage nog lager.

**Strongyloidiasis.** Voor het aantonen van een infectie met *S. stercoralis* gebruikt men een combinatie van fecesonderzoek en serologisch onderzoek. Voor het fecesonderzoek wordt de baermannest gebruikt. Bij deze test wordt een kleine portie verse ontlasting in hydrofiel gaas in een puntglas met warm water gehangen, waarna het sediment op de bodem van het glas onder de microscoop wordt geïnspecteerd op larven. Daarbij kan ook een kweek worden ingezet. Enkelvoudig fecesonderzoek heeft net als bij andere darmparasieten slechts beperkte gevoeligheid. Vaker herhalen van het baermannestonderzoek is logistiek echter vaak lastig; door combinatie met serologisch onderzoek worden optimale sensitiviteit en specificiteit bereikt.

**Schistosomiasis.** Van de ziekteveroorzakende parasieten *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. mekongi* en *S. intercalatum* worden alleen de eerste twee behandeld. Infecties met *S. mansoni* en *S. haematobium* worden na tropenbezoek relatief vaak gezien. Voor de diagnostiek is zowel microscopisch onderzoek op eieren als serologisch onderzoek nodig. In de eerste weken na de infectie kan een allergische reactie op de zich ontwikkelende wormen een heftig acuut ziektebeeld doen ontstaan, het syndroom van Katayama (zie Hoofdstuk 19). In deze fase van de ziekte worden er nog geen eieren uitgescheiden en is men voor de diagnostiek afhankelijk van serologisch onderzoek. Uitscheiding van de eieren vindt plaats vanaf 6 à 12 weken na de infectie, bij *S. mansoni* vrijwel uitsluitend in de ontlasting en bij *S. haematobium* vooral in de urine. Aangezien de aantallen uitgescheiden eieren vaak klein zijn en de uitscheiding in de ontlasting onregelmatig is, wordt het fecesonderzoek 1 tot 2 keer herhaald en gebruikt men voor het urineonderzoek 24 uursurine. Zeer sensitief, maar in Nederland niet veel gebruikt, is onderzoek naar *Schistosoma*-eieren (van beide species) in rectumbiopsen.

Ondanks adequaat microscopisch onderzoek blijft het bij lichte en chronische *Schistosoma*-infecties vaak bijzonder moeilijk om de eieren aan te tonen en is vrijwel altijd ook serologisch onderzoek nodig. In de praktijk speelt dat een belangrijke rol bij de beslissing om te behandelen.

**Filariasis.** Van de filariën worden besproken *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa* en *Mansonella perstans*. Bij infecties met deze soorten is eosinofilie prominent aanwezig. *L. loa* en *M. perstans* worden in Nederland vrij vaak gevonden bij Afrikagangers; infecties met *W. bancrofti* zijn zeldzaam. De diagnostiek vindt plaats door onderzoek naar microfilariën in het perifere bloed en door serologisch onderzoek. Bij *W. bancrofti* is het tijdstip van de dag waarop de microfilariën in het perifere bloed aanwezig zijn, afhankelijk van het land of de regio waar de infectie is opgelopen (meestal alleen 's nachts). Microfilariën van *L. loa* komen vooral overdag in het perifere bloed voor, terwijl die van *M. perstans* geen duidelijke periodiciteit hebben. Voor beide laatste soorten is onderzoek van overdag afgenomen bloed dus geschikt. Het onderzoek naar microfilariën vindt plaats in een dikkedruppelpreparaat, met een meer gevoelige filtratiemethode in EDTA- of citraatbloed of met de saponinesedimentatietechniek in stolbloed. In het laatste geval moet de saponine direct na afname van het bloed worden toegevoegd. De verschillende microfilariën vertonen grote morfologische gelijkenis, zodat determinatie nauwgezet moet gebeuren. Hierbij worden onder andere meerdere kleuringen, zoals de giemsa- en de hematoxylinekleuring, gebruikt. Een enkele keer is de volwassen *L. loa*-worm zichtbaar onder de conjunctiva bulbi.

Voor onderzoek naar *W. bancrofti* is als alternatief voor het parasitologisch onderzoek een goede en simpele antigeendetectietechniek beschikbaar. Omdat de antigenen continu in het bloed aanwezig zijn, is daarvoor ook overdag afgenomen bloed bruikbaar. Serologisch onderzoek geldt als sensitief. Het is echter niet soortspecifiek en moet dan ook altijd samen met (eventueel herhaald) parasitologisch onderzoek worden verricht.

**Larva migrans visceralis.** Deze aandoening wordt gekenmerkt door algemene malaise, koorts, hepatosplenomegalie, ademhalingsstoornissen en soms myocarditis, nefritis of neurologische stoornissen. De klachten worden veroorzaakt door zwervende larvenstadia van de hondenspoelworm, *Toxocara canis*, en mogelijk ook door larven van andere spoelwormsoorten van dieren, zoals van de kat, *T. cati*. De ziekte komt vooral voor bij kleine kinderen, die gewoon zijn van alles in hun mond te steken (pica). In het bloed worden hypereosinofilie en IgE-verhoging gevonden; voor de diagnostiek is serologisch onderzoek nodig. Het is niet mogelijk om het larvale stadium van de worm direct aan te tonen.

Bij *larva migrans cutanea*, de huidafwijking die (meestal) wordt veroorzaakt door de larven van honden- en kattenmijnwormen (*Ancylostoma caninum* en *A. braziliense*), wordt de diagnose gesteld op het klinische beeld. In de huidlaesies wordt een ontstekingsinfiltraat gevonden met veel eosinofielen. Eosinofilie in het bloed ontbreekt echter meestal.

**Trichinellosis.** Bij infecties met *T. spiralis* is zowel serologisch als parasitologisch onderzoek mogelijk. Specifieke antistoffen kunnen twee à drie weken na het begin van de infectie worden aangetoond. Larven van *T. spiralis* kunnen vanaf een tot twee weken na de infectie worden aangetoond in een spierbiopt (bijvoorbeeld uit de m. gastrocnemius of de m. deltoideus).

**Fascioliasis.** Bij verdenking op infectie met *F. hepatica*, de leverbot, verricht men serologisch onderzoek en fecesonderzoek, liefst in combinatie. Aangezien de eieren intermitterend en vaak in geringe hoeveelheden worden uitgescheiden, moet men het fecesonderzoek meerdere keren herhalen met fascioliasis als specifieke vraagstelling.

## Infecties bij verminderde afweer

Bij hiv-positieve patiënten met ernstige onderdrukking van het immuunsysteem zijn infecties met *T. gondii*, *Pneumocystis jiroveci* (voorheen *P. carinii*), *I. belli*, cryptosporidiën en microsporidiën vaak oorzaak van ernstige pathologie. Bij niet met hiv verband houdende immunosuppressie, zoals door behandeling met cytostatica en corticosteroiden, kunnen ook infecties met *E. histolytica* en *S. stercoralis* een ernstig beloop hebben. Het is daarom van belang om voor het starten van immunosuppressieve therapie diagnostiek te verrichten naar *S. stercoralis* en *E. histolytica* en infecties zo nodig te behandelen. Wat betreft toxoplasmose is het nuttig om de uitgangswaarde van de antistoftiter vast te leggen.

De symptomen die deze parasieten bij immuungecompromiteerde patiënten veroorzaken, betreffen meestal maag-darmklachten, longafwijkingen en neurologische afwijkingen, met of zonder koorts. Bij maag-darmklachten verricht men onderzoek naar cryptosporidiën, microsporidiën, *I. belli*, *E. histolytica* en *S. stercoralis*. De laatste drie zijn vooral van belang wanneer de anamnese tropenbezoek vermeldt. Voor onderzoek naar de microsporidiën *Enterocytozoon bieneusi* en *Encephalitozoon* spp. volstaat enkelvoudig fecesonderzoek; een dunnedarmbiopsie is niet noodzakelijk. Bij longafwijkingen is onderzoek op *P. jiroveci* geïndiceerd, niet in sputum, maar in materiaal dat bij BAL is verkregen. Ook *Toxoplasma*-parasieten kunnen hierin worden aangetoond. Als longafwijkingen en maag-darmklachten samen voorkomen, moet gedacht worden aan een (gegeneraliseerde) *Strongyloides*-infectie. Naast feces moet dan ook sputum en zo mogelijk BAL-vloeistof worden onderzocht. Bij gegeneraliseerde strongyloidiasis kan eosinofilie ontbreken.

Chronische bronchitis en sinusitis maxillaris worden waargenomen bij hiv-positieve patiënten die met *Encephalitozoon* zijn geïnfecteerd. Voor de diag-

nostiek zijn sputum, BAL-vloeistof en neussecreet of een aspiraat uit de sinus nodig. Neurologische afwijkingen en ruimte-innemende processen in cerebro moeten bij hiv-positieve patiënten allereerst aan toxoplasmose doen denken. Onderzoek daarnaar moet in eerste instantie geschieden met beeldvormende diagnostiek (CT, MRI). De bevindingen zijn echter niet specifiek. Het ontbreken van specifieke antilichamen tegen *Toxoplasma* sluit toxoplasmose vrijwel uit. Dit onderzoek moet worden verricht met een zeer sensitieve en specifieke techniek als de sabin-feldmanmethode. Hersenbiopsie is bij verdenking van toxoplasmose niet geïndiceerd; bij verdachte laesies wordt als regel gestart met (proef)behandeling.

## Literatuur

- Markell EK, John DT, Krotoski WA (red). *Medical parasitology*. 8e druk. Philadelphia: Saunders, 1998.
- Meuleman EA, Mellink JJ, Koelewijn M. *Medische parasitologie en entomologie*. Amsterdam: VU-Uitgeverij, 1989.
- Polderman AM (red). *Medische parasitologie. Handleiding bij de laboratoriumdiagnostiek*. Arnhem: Syntax Media, 2005.
- Garcia LS. *Practical guide to diagnostic parasitology*. Washington, DC: ASM, 1999.

## DEEL II: KLINIEK



## Hoofdstuk 4

### KOORTS ZONDER FOCUS

*H.A. Moll*

#### Inleiding

Koorts is bij zuigelingen en jonge kinderen een frequent voorkomend probleem. Bij 10 tot 35% van de kinderen die de spoedeisende hulp bezoeken, is koorts het belangrijkste symptoom. In de meeste gevallen kan de oorzaak van de koorts worden vastgesteld aan de hand van anamnese en lichamelijk onderzoek. Vaak gaat het om een spontaan genezende virale infectie. Bij een klein deel van de kinderen die worden gepresenteerd met koorts zonder duidelijke focus is de oorzaak een bacteriële infectie of (zeldzaam) occulte bacteriëmie. Koorts bij jonge kinderen veroorzaakt een diagnostisch en therapeutisch dilemma.

Van koorts spreekt men bij een rectale temperatuur boven 38 °C. Met “koorts zonder focus” wordt in dit hoofdstuk een acute met koorts gepaard gaande ziekte bedoeld waarbij anamnese en lichamelijk onderzoek geen waarschijnlijke oorzaak opleveren, met “ernstige bacteriële infectie” (EBI) een bacteriële infectie van meningen, longen, maag-darmtractus, urinewegen, botten, gewrichten of weke delen.

#### Epidemiologie

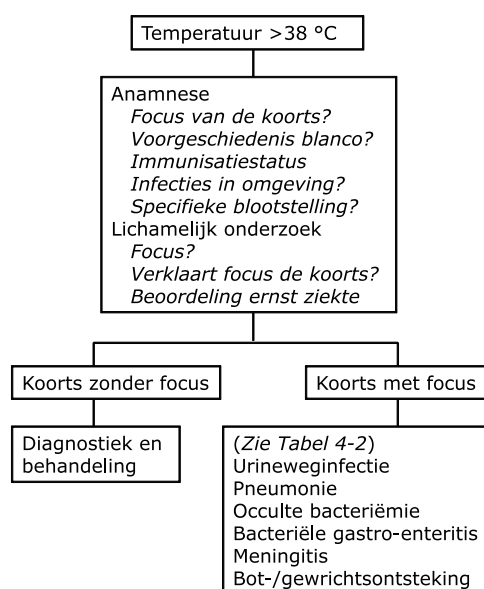
Vóór de introductie van de pneumokokkenvaccinatie was bij 1,5 à 3% van de zuigelingen met koorts zonder focus sprake van occulte bacteriëmie, in circa 90% van de gevallen veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*. Sinds invoering van de vaccinaties tegen *Haemophilus influenzae* type b (Hib) en pneumokokken is occulte bacteriëmie gecompliceerd door een invasieve bacteriële infectie bij zuigelingen zeldzaam geworden. Focale bacteriële infecties kunnen zich bij hen echter presenteren zonder specifieke verschijnselen. De belangrijkste diagnosecategorieën bij jonge kinderen met koorts op de spoedeisende

hulp zijn virale infecties (60%; 57% viraal syndroom, 1% virale meningitis, 2% virale gastro-enteritis) en bacteriële infecties (18%; 2% meningitis, 1% sepsis of bacteriëmie, 5% pneumonie, 8% urineweginfectie, 1% cellulitis en osteomyelitis, 1% bacteriële gastro-enteritis).

## Klinische presentatie

Figuur 4-1 geeft een overzicht van de klinische beoordeling van kinderen met koorts. De algemene indruk van de mate van ziek zijn (toxisch ziek, ziek of niet ziek) is een belangrijke voorspeller voor de aanwezigheid van bacteriële infecties. Hoge en meer dan 48 uur durende koorts zijn geassocieerd met een hoger risico van bacteriëmie. Petchiën zijn een alarmteken en wijzen op een ernstige bacteriële infectie tot het tegendeel bewezen is.

Met behulp van de *Yale observation scale* (YOS) kan op basis van zes kenmerken, elk onderverdeeld in drie gradaties (normaal, matig afwijkend, ernstig afwijkend), een schatting worden gemaakt van de ernst van de ziekte (Tabel 4-1).



**Figuur 4-1.** Algemene klinische beoordeling van kinderen met koorts.



**Tabel 4-1. Yale observation scale<sup>1</sup>**

DOMEIN	NORMAAL (SCORE 1)	MATIG AFWIJKEND (SCORE 2)	STERK AFWIJKEND (SCORE 3)
Kwaliteit van het huilen	Krachtig	Dreïnend of snikkend	Zwak, kreunend, schrill
Reactie op ouders	Huilt kort en stopt of wordt vrolijk	Huilt af en aan	Huilt continu of reageert nauwelijks
Sociale interactie	Lacht en alert	Lacht kort of weinig alert	Lacht niet, angstig, uitdrukingsloos en suf of niet alert
Alertheid	Blijft wakker of wordt na stimulatie snel wakker	Slapen en waken wisselen elkaar af, of langdurige stimulatie nodig om te wekken	Valt snel in slaap, moeilijk te wekken
Kleur en perifere circulatie	Roze	Bleke extremiteten of acrocyanose	Bleek of cyanotisch, grauw of gemarmerd
Hydratietoestand	Huid en ogen normaal, slijmvliezen vochtig	Huid en ogen normaal, mond enigszins droog	Turgor pasteus, droge mond of diepliggende ogen

<sup>1</sup>: De YOS wordt berekend door aan elk van de zes domeinen een score toe te kennen en de scores op te tellen (minimaal 6, maximaal 18).

Kinderen met een YOS-score <10 die geen zieke indruk maken, hebben echter toch nog bijna 3% kans op een ernstige bacteriële infectie. Hoe hoger de YOS-score, hoe groter het risico van ernstige bacteriële infectie. Enkele kenmerken van de YOS zijn minder goed te scoren bij zuigelingen jonger dan 3 maanden. Voor hen is de *young infant observation scale* (YIOS) ontwikkeld. Deze kent zeven domeinen: voedselname, activiteit, alertheid, spiertonus, affect, perifere circulatie en ademhaling.

## Diagnostiek

Een overzicht van de diagnostische overwegingen bij kinderen met koorts zonder focus, die worden verdacht van occulte bacteriële infectie, wordt gegeven in Tabel 4-2.

**Urineonderzoek.** De meeste experts adviseren om bij de evaluatie van jonge kinderen met koorts altijd een urinekweek te verrichten. Urinemonsters worden bij voorkeur verkregen door middel van katheterisatie of suprapubische punctie. In een plaszakje opgevangen urine is alleen van waarde als het algemene urineonderzoek geen afwijkingen oplevert. Leukocytenesterasetest, nitrietbepaling en sedimentonderzoek hebben een sensitiviteit van 99 à 100% en een specificiteit van 70% voor de aanwezigheid van urineweginfecties.

**C-reactief proteïne.** C-reactief proteïne (CRP), een acutefase-eiwit, stijgt in 4 tot 6 uur na een infectie, ontsteking of trauma. In ongeveer 8 uur verdubbelt de concentratie, na circa 36 uur wordt de piekwaarde bereikt. Het CRP is een geschikte screeningstest voor EBI. Het is significant verhoogd bij kinderen met EBI, maar de concentratie vertoont bij kinderen zonder EBI een grote spreiding. Een CRP-concentratie van 40 mg/l of hoger heeft een sensitiviteit van 65 à 90% en een specificiteit van 75 à 80% voor EBI. Combinatie met het leukocytengetal blijkt deze percentages niet te verbeteren.

**Leukocytengetal.** De waarde van het leukocytengetal bij de diagnostiek van bacteriëmie of EBI is gering. Een leukocytengetal boven  $15 \times 10^9/l$  heeft een sensitiviteit tussen 45 en 80% en een specificiteit tussen 67 en 78%.

**Procalcitonine.** De waarde van deze bepaling als marker voor EBI bij kinderen met koorts zonder focus is onvoldoende onderzocht.

**Tabel 4-2. Symptomen en onderzoek bij occulte focale bacteriële infectie**

---

**Meningokokkenziekte**

---

Niet wegdrubbare efflorescenties in combinatie met zieke indruk, purpura, vertraagde capillaire vullingstijd, meningeale prikkeling, verlaagd bewustzijn  
Deze klassieke symptomen verschijnen pas laat in het ziekteproces  
Vroege symptomen van sepsis zijn pijn in benen, koude handen en voeten, abnormale huidkleur

---

**Urineweginfectie**

---

Verhoogd risico bij kinderen <1 jaar (jongens 3,3%, meisjes 6,5%)  
Bij koorts zonder focus altijd algemeen urineonderzoek en kweek  
Symptomen aspecifiek: braken, slecht drinken, sufheid, prikkelbaarheid, buikpijn, frequente mictie, dysurie, stinkende urine, hematurie

---

**Pneumonie**

---

Thoraxfoto bij afwijkende respiratoire bevindingen (dyspneu, tachypneu, afwijkingen bij auscultatie), leukocytose  $>20 \times 10^9/l$ , verhoogd CRP  
Thoraxfoto niet geïndiceerd bij koorts zonder focus  
Pneumonie en bacteriëmie komen zelden tezamen voor

---

**Meningitis**

---

Bij jonge kinderen komt atypische presentatie voor  
Meestal sufheid, braken, meningeale prikkeling, prikkelbaarheid en toxisch ziek zijn (YOS-score)  
Bij twijfel altijd liquoronderzoek

---

**Bacteriëmie**

---

Risico verhoogd bij kinderen die zieke indruk maken (YIOS- of YOS-score), jonge kinderen, leukocytose  $>20 \times 10^9/l$ , CRP  $>40$  mg/l

---

## Beleid

Bij de bepaling van het beleid bij jonge kinderen met koorts zonder focus wordt naast YOS en YIOS ook gebruik gemaakt van de rochestercriteria (Tabel 4-3).

**Tabel 4-3. Rochestercriteria voor gering risico van ernstige bacteriële infectie bij zuigelingen met koorts zonder focus**

---

**Niet toxisch ziek (YIOS-criteria, zie tekst)**

---

Voedselinname  
Activiteit  
Alertheid  
Spiertonus  
Affect  
Perifere circulatie  
Ademhaling

---

**Tevoren gezond**

---

Aterme geboren  
Geen onverklaarde hyperbilirubinemie  
Geen voorgaande antibiotische behandeling  
Niet eerder opgenomen geweest  
Geen onderliggende ziekte

---

**Geen infectiefocus**

---

Huid, weke delen, bot, gewrichten, oren

---

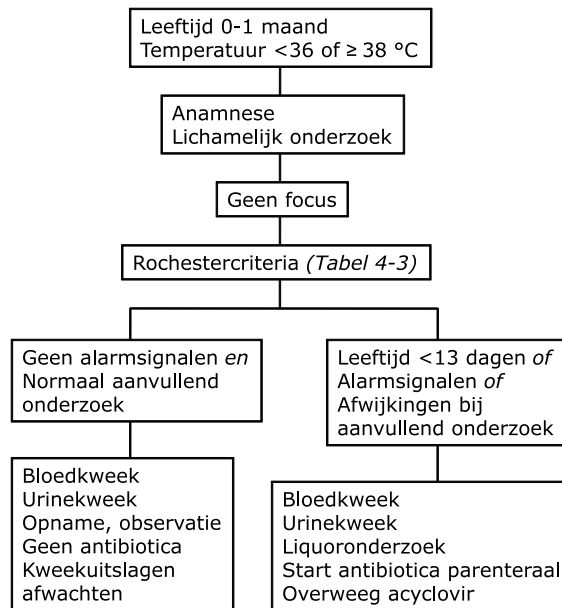
**Geen afwijkingen bij aanvullend onderzoek**

---

Leukocytengetal  $5-15 \times 10^9/l$   
Staafkernige granulocyten  $\leq 1,5 \times 10^9/l$   
Trombocytengetal  $>150 \times 10^9/l$   
Urinesediment bevat  $<10$  leukocyten per veld  
Leukocytanestest negatief  
Nitrietreactie negatief

---

**Eerste levensmaand.** Koorts in de eerste levensmaand levert diagnostische problemen op. Jonge zuigelingen vertonen aspecifieke reacties, hebben een suboptimale immunologische respons en zijn geïnfecteerd met andere pathogenen dan oudere zuigelingen. Bovendien kunnen bij hen ook virale infecties levensbedreigend zijn. Het risico van EBI is 2 à 3% en dat van bacteriëmie 0,03% bij een YIOS-score van minder dan 10. Klinische parameters en laboratoriumparameters zijn matig sensitief. Alle kinderen moeten worden opgenomen en afhankelijk van leeftijd en alarmsignalen worden behandeld met parenteraal toegediende antibiotica (Figuur 4-2).



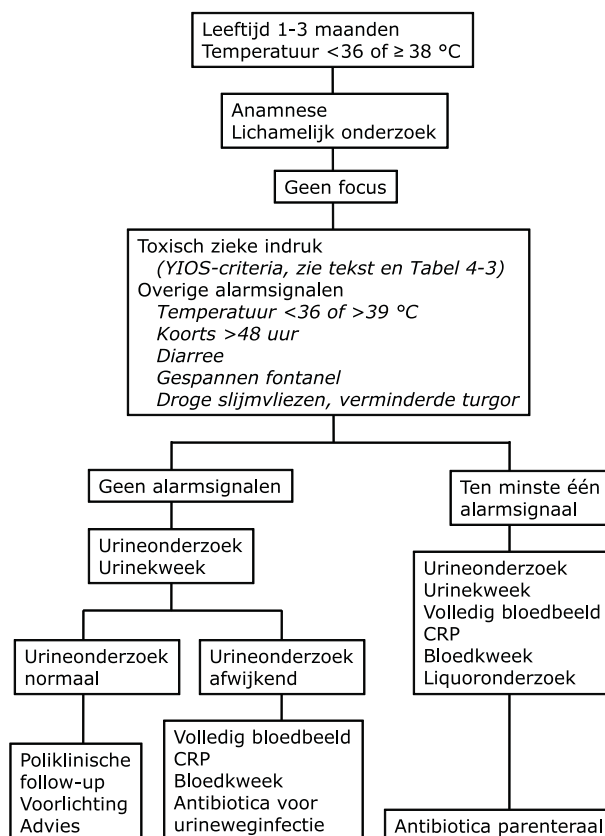
**Figuur 4-2.** Evaluatie van kinderen met koorts in de eerste levensmaand.

**Tussen 1 en 36 maanden.** In de figuren 4-3 en 4-4 wordt een overzicht gegeven van het beleid bij kinderen tussen 1 en 3 maanden en tussen 3 en 36 maanden met koorts zonder focus. De leeftijdsgrens van 3 maanden moet niet al te strikt worden gehanteerd. Deze is vooral gebaseerd op het verschil in immunisatiegraad tegen *H. Influenzae* type b en *S. pneumoniae*. De differentiaaldiagnose van occulte focale bacteriële infecties is gegeven in Tabel 4-2.

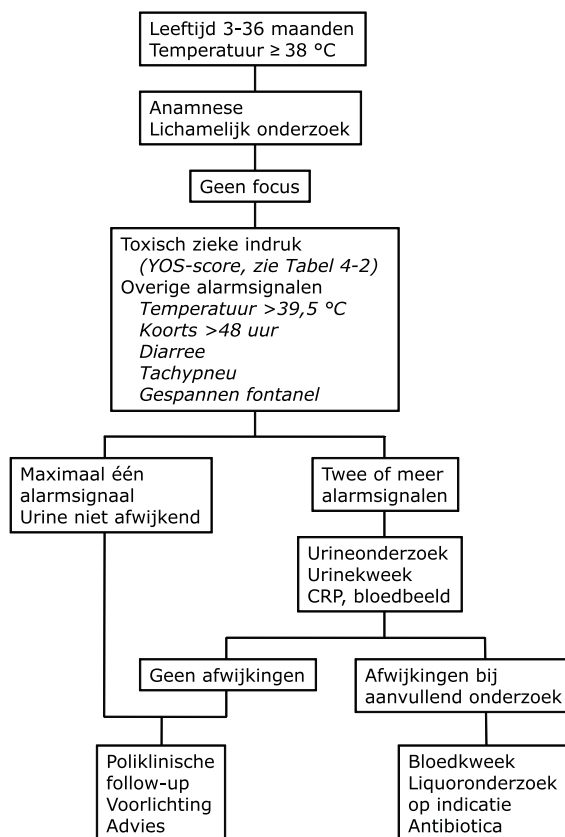
## Conclusie

Bij zuigelingen tot de leeftijd van vier weken met koorts zonder focus moet een agressief diagnostisch beleid worden gevoerd en moet bij de aanwezigheid van hoogrisicokenmerken met antibiotische therapie worden gestart. Bij oudere kinderen tot de leeftijd van 36 maanden bepalen de mogelijkheid om een focus vast te stellen en de aanwezigheid van klinische alarmsignalen het beleid. Eenduidige voorspellers van een ernstige bacteriële infectie zijn niet voorhanden, maar goede observatie, herevaluatie en goede voorlichting aan de ouders ma-

ken een expectatief beleid bij laagrisicopatiënten verantwoord. De voorgestelde richtlijnen dienen als leidraad bij de diagnostiek en behandeling van jonge kinderen met koorts zonder focus.



**Figuur 4-3.** Evaluatie van tussen 1 en 3 maanden oude kinderen met koorts. Als afwijkend worden beschouwd: leukocytengetal  $<5$  of  $>15 \times 10^9/l$ ,  $>1,5 \times 10^9/l$  staafkernige granulocyten, CRP  $>40$  mg/l, meer dan 10 leukocyten per gezichtsveld in het urinesediment, leukocytenesterasetest of nitriet in urinemonster positief.



**Figuur 4-4.** Evaluatie van tussen 3 en 36 maanden oude kinderen met koorts. Als afwijkend worden beschouwd: leukocytengetal  $>20 \times 10^9/l$ , CRP  $>40$  mg/l, meer dan 10 leukocyten per gezichtsveld in het urinesediment, leukocytensterasetest of nitriet in urinemonster positief.

## Literatuur

American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med* 2003;42:530-45.

- Bachur RG and Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108:311-6.
- Bleeker SE, Moll HA. Het jonge kind met koorts zonder focus in het 'post-Haemophilus influenzae-tijdperk'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:3-5.
- Bleeker SE, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, et al. Validating and updating a prediction rule for serious bacterial infection in patients with fever without source. *Acta Paediatr* 2007;96:100-4.
- Brook I. Unexplained fever in young children: how to manage severe bacterial infection. *BMJ* 2003;327:1094-7.
- Garra G, Cunningham SJ, Crain EF. Reappraisal of criteria used to predict serious bacterial illness in febrile infants less than 8 weeks of age. *Acad Emerg Med* 2005;12:921-5.
- Harper MB. Update on the management of the febrile infant. *Clin Ped Emerg Med* 2004;5:5-12.
- Hsiao AL, Baker MD. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:56-61.



## Hoofdstuk 5

# SEPSIS, SEPTISCHE SHOCK EN TOXISCHESHOCKSYNDROOM

*M. van der Flier, J.A. Hazelzet en  
N.G. Hartwig*

### Inleiding

Sepsis is verantwoordelijk voor ongeveer 7% van de mortaliteit op de kinderleeftijd, grotendeels bij pasgeborenen. Vroege herkenning van sepsis en tijdige onderkenning van de ernst van ziekte, hoewel in de praktijk lastig te bereiken, zijn bepalend voor de prognose. Bij sepsis bestaat een systemisch inflammatoir responsyndroom (SIRS) in aanwezigheid of als resultaat van vermoedelijke of bewezen infectie. Aanwijzingen voor infectie kunnen bestaan uit bevindingen bij lichamelijk, beeldvormend of aanvullend onderzoek, zoals het aantonen van leukocyten in pleuravocht, orgaanperforatie, afwijkingen op de thoraxfoto passend bij pneumonie, petechiën en purpura. Infectie kan als bewezen worden beschouwd als positieve kweek, (gram)kleuring of PCR een pathogeen micro-organisme oplevert dat de klinische verschijnselen kan verklaren.

SIRS gaat gepaard met koorts of hypothermie, tachycardie, tachypneu en leukocytose of leukopenie (Tabel 5-1). Sepsis kan overgaan in ernstige sepsis of septische shock. Bij septische shock bestaat tevens cardiovasculair falen met onvoldoende weefselperfusie. Per definitie is bij septische shock sprake van ernstige sepsis. Neonatale sepsis kent een sneller en ernstiger beloop door de immaturiteit van de afweer met een hogere mortaliteit, en wordt uitgebreider besproken in het hoofdstuk de pasgeborene.

Toxischeshocksyndroom wordt verderop in dit hoofdstuk apart besproken.

**Tabel 5-1 Definities van sepsis en septische shock**

---

**Infectie**

---

Besmetting met ziektekiemen, gevolgd door vermeerdering ervan in combinatie met een afweerreactie

---

**SIRS**

---

*Ten minste twee van de volgende vier kenmerken, waarbij tenminste een van de twee eerstgenoemde aanwezig moet zijn*

Temperatuur >38,5 °C of <36 °C

Leukocytose, leukopenie of >10% staafkernige granulocyten

Tachycardie

Tachypneu

---

**Sepsis**

---

SIRS bij of als resultaat van vermoedelijke of bewezen infectie

---

**Ernstige sepsis**

---

Sepsis *in combinatie met*

Cardiovasculair falen *of*

Acuut respiratoir *distress*-syndroom *of*

Twee of meer andere orgaanfuncties (respiratoir, renaal, neurologisch, hepatisch of coagulopathie)

---

**Septische shock**

---

Ernstige sepsis met cardiovasculair falen

---

## Verwekkers

Aan welke verwekkers bij een bepaalde patiënt vooral moet worden gedacht, hangt vooral af van leeftijd en predisponerende factoren, zoals de selectie van pathogenen door voorafgaande antibiotische therapie (Tabel 5-2, Tabel 5-3). Sepsis op de eerste levensdag wordt allerwaarschijnlijkst veroorzaakt door streptokokken van groep B (GBS) afkomstig uit de vaginale flora van de moeder, bij sepsis op de tiende levensdag bij een pasgeborene met een intravasculaire katheter moet eerder worden gedacht aan CNS. Deze gegevens zijn gebaseerd op de epidemiologie van verwekkers. Bij ongeveer de helft van de kinderen met

sepsis wordt uit de bloedbaan een bacterie geïsoleerd. Neonatale sepsis kan ook worden veroorzaakt door infecties met HSV of een enterovirus. Bij kinderen met verminderde afweer moet infectie met CMV als oorzaak worden overwogen.

Door de introductie van effectieve vaccins wordt een aantal verwekkers minder frequent gezien. Dit geldt bijvoorbeeld voor *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis* type C en *Streptococcus pneumoniae*. Er is echter nog geen vaccin voor *N. meningitidis* type B. Het recent in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) opgenomen pneumokokkenconjugaatvaccin beschermt tegen de 7 serotypen die de meeste infecties bij jonge kinderen veroorzaakten. Er zijn echter 90 verschillende serotypen; het vaccin kan dus niet alle invasieve pneumokokkeninfecties voorkomen.

**Tabel 5-2. Meest voorkomende verwekkers naar leeftijdsgroep**

---

LEEFTIJD	MEEST VOORKOMENDE MICRO-ORGANISMEN
<3 dagen	<i>GBS (Streptococcus agalactiae)</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
3 dagen-1 maand	<i>GBS (S. agalactiae)</i> <i>E. coli</i> <i>L. monocytogenes</i> Coagulasenegatieve stafylokokken <i>Staphylococcus aureus</i> Streptokokken van groep D (enterokokken) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida</i> spp
>1 maand	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.

---

Bij met een maculopapulaire huiduitslag of petechiën gepaard gaande sepsis moet in de eerste plaats aan meningokokkeninfectie worden gedacht. De reis-anamnese is daarbij echter ook van belang. Als het kind net terug is van een bezoek aan een mediterraan land als Spanje, moet ook infectie met *Rickettsia conorii* (*fièvre boutonneuse*) worden overwogen, een ziekte die in Nederland erg zeldzaam is, maar rond de Middellandse Zee veel voorkomt. Niet alleen het specifieke klinische beeld is dus van belang bij bepaling van de te verwachten verwekkers, maar ook de anamnese.

**Tabel 5-3. Predisponerende factoren van sepsis en meest voorkomende verwekkers**

---

PREDISPONERENDE FACTOR	MEEST VOORKOMENDE MICRO-ORGANISMEN
Intravasculaire katheter	Coagulasenegatieve stafylokokken <i>Candida</i> spp.
Neutropenie, immunosuppressie	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Multipole antibiotica	Resistente darmbacteriën, ook anaeroben <i>Candida</i> spp.
Intra abdominale pathologie (Functionele) asplenie	Darmbacteriën, ook anaeroben Gekapselde bacteriën <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Klebsiella</i> spp.

---

## Pathofysiologie

Sepsis is de klinische uiting van de gastheerreactie op de aanwezigheid van bacteriën of bacteriële producten in de bloedbaan. De pathofysiologie is complex; uitgebreide bespreking van de exacte immunologische en moleculaire mechanismen valt buiten het kader van dit werkboek. Bacteriële producten, zoals lipopolysacharide (LPS) afkomstig van gramnegatieve bacteriën en peptidoglycaan afkomstig van grampositieve bacteriën, activeren het immuunsysteem via patroonherkende receptoren als de *toll-like* receptoren. Door afgifte van ontstekingsmediatoren als tumornecrosefactor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleuki-

ne (IL)-1 en IL-6 wordt het signaal versterkt en mobiliseert het een cellulaire en humorale afweerreactie. Normaliter resulteert dit in een lokale ontsteking met eradicatie van het pathogeen. Specifieke virulentiefactoren kunnen bacteriën echter resistent maken tegen opsonisatie en fagocytose, zoals kan gelden voor meningokokken, en de biofilmvorming op intravasculaire katheters kan vooral CNS onbereikbaar maken voor fagocyten en antibiotica.

Wanneer bacteriële eradicatie niet slaagt, volgt een systemische ontstekingsreactie. Massale afgifte van ontstekingsmediatoren als TNF- $\alpha$ , IL-1 en IL-6 en directe effecten van bacteriële toxinen veroorzaken endotheeldisfunctie met verhoogde microvasculaire permeabiliteit, activering van de stollingscascade en afname van de contractiliteit van cardiomyocyten. Het uiteindelijke resultaat van deze gebeurtenissen op cellulair niveau is een ernstige ziekte die gepaard gaat met orgaanfunctie. Er ontstaan respiratoir falen door acuut longoedeem, nierfalen door hypovolemie, coagulopathie, myocardfalen en metabole ontsporing met acidose, hypo- of hyperglykemie en elektrolytstoornissen, terwijl hypotensie, hypoxie en acidose neurologische disfunctie veroorzaken.

## Klinische presentatie

De eerste symptomen van sepsis kunnen worden verward met die van een onschuldige virale infectie. Daarom moet een gedetailleerde anamnese worden afgenomen en moet expliciet naar symptomen worden gevraagd die op sepsis

**Tabel 5-4. Symptomen van sepsis**

SYMPTOOM	OPMERKING
Koorts, ondertemperatuur	Acuut ontstaan is karakteristiek Ook koorts in aansluiting aan virale infectie
Koude rilling	Niet onderdrukbaar beven dat minutenlang aanhoudt
Pijn in ledematen	Vroeg symptoom
Koude acra	Vroeg symptoom; veranderde perifere circulatie
Abnormale huidskleur	Vroeg symptoom; veranderde perifere circulatie
Braken, buikpijn, diarree	Komen frequent voor Te onderscheiden van (virale) gastro-enteritis
Zwakte	Kan snel optreden
Huiduitslag	Rode vlekjes, blauwe plekken, petechiën Ook bij virale infecties

kunnen duiden en naar recente gevallen van infectieziekten in de omgeving (Tabel 5-4). Extra alertheid is nodig bij kinderen die binnen korte tijd voor de tweede keer op de spoedeisende hulp worden gepresenteerd. Bij twijfel over de aard van de ziekte bij het eerste contact is revisie nodig na 4 à 6 uur. Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met (secundaire) immunodeficiëntie, bijvoorbeeld door gebruik van immunosuppressieve medicatie, omdat die de symptomen kan maskeren.

Systematisch lichamelijk onderzoek, inclusief de beoordeling van vitale functies, onderzoek naar het mogelijke focus van de koorts en inspectie van slijmvliezen en de volledig ontblote huid op exanthemen, petechiën en purpura, is essentieel (Tabel 5-5, Tabel 5-6). Voor beoordeling van het bewustzijn (Tabel 5-5) kan men de APVU-score gebruiken: de A staat voor *active*, de V voor *responds to voice*, de P voor *responds to pain* en de U voor *unresponsive*. P komt overeen met een glasgowcomascore van 8. Het lichaamsgewicht moet worden

---

**Tabel 5-5. Lichamelijk onderzoek bij verdenking van sepsis**

---

Temperatuur  
Hartfrequentie  
Ademfrequentie  
Bloeddruk  
Capillaire vullingstijd (normaal <2 sec)  
Zuurstofsaturatie (normaal >95%)  
Bewustzijnsniveau  
Pupilmgrootte, pupilreactie  
Huiduitslag

---

**TABEL 5-6. Referentiewaarden van vitale functies**

---

LEEFTIJD (JAAR)	ADEMFREQUENTIE (PER MINUUT)	HARTFREQUENTIE (PER MINUUT)	SYSTOLISCHE BLOEDDRUK (mm Hg)
<1	30-40	110-160	70-90
1-2	25-35	100-150	80-95
2-5	25-30	95-140	80-100
5-12	20-25	80-120	90-110
>12	15-20	60-100	100-120

---

**Tabel 5-7. Tekenen van shock**

---

Tachycardie  
Tachypneu  
Koude acra  
Verlengde capillaire vullingstijd (>2 sec)  
Hypoxie (zuurstofsaturatie <95%)  
Verlaagde urineproductie (<1 ml/kg.uur)  
Agitatie, verwardheid, verlaagd bewustzijn  
Metabole acidose  
Hypotensie (laat teken)

---

**Tabel 5-8. Aanvullende diagnostiek**

---

**Bloed**

---

Hemoglobinegehalte, trombocytengetal, leukocytengetal en differentiatie  
CRP of procalcitonine  
Stolling (geactiveerde partiële tromboplastinetijd, protrombinetijd;  
eventueel D-dimeren en fibrinogeen)  
Natrium, kalium, calcium, magnesium  
Creatinine; eventueel alanineaminotransferase en bilirubine  
Bloedgasanalyse  
Glucose; eventueel lactaat  
Bloedkweek (bij verdenking op toxischeshocksyndroom ook kweken van keel,  
vagina en huidwondjes)

---

**Urine**

---

Leukocyten, nitriet, kweek

---

**Liquor**

---

Cytologie, totaal eiwit, glucose  
Grampreparaat, kweek

---

gemeten en zo nodig geschat; voor dit laatste vermenigvuldigt men de leeftijd van het kind met 2,5 en telt daar 8 kg bij op. Bij elke patiënt met verdenking van sepsis kan de klinische conditie snel verslechteren en let men dus op tekenen van cardiovasculair falen (Tabel 5-7). Een vroeg teken van shock is verminderde

urineproductie; een blaascatheter is nodig voor adequate monitoring ervan. Als de shock persisteert, nemen tachypneu en tachycardie verder toe en ontstaat metabole acidose. Verminderd bewustzijn en hypotensie zijn late tekenen van shock.

## Diagnostiek

Bij verdenking van sepsis is altijd aanvullend onderzoek noodzakelijk (Tabel 5-8). Bij purpura kan de kweek van een stansbiopt uit een huidlaesie worden overwogen. Bij meningokokkensepsis kunnen daaruit vaak zelfs na aanvang van de antibiotische therapie nog meningokokken worden geïsoleerd.

## Therapie

**Empirische therapie.** De behandeling van sepsis vereist snelle intraveneuze toediening van een antibioticum dat effectief is tegen de meest waarschijnlijke verwekkers. Deze zogenaamde empirische therapie wordt bepaald door leeftijd en predisponerende factoren en berust op gegevens uit eerdere studies (Tabel 5-9). Naast effectiviteit spelen bij de keuze voor een antibioticum ook factoren als het risico van resistentieontwikkeling een rol. De combinatie cefalosporinen van de derde generatie en amoxicilline is bijvoorbeeld eerste keus als empirische therapie bij neonatale meningitis en is ook effectief bij neonatale sepsis. Daarom wordt deze combinatie op veel neonatologische mediumcareafdelingen ook als empirische therapie gebruikt bij sepsis. Op neonatale intensivacare- en highcareafdelingen, waar het antibioticagebruik erg hoog is, leidt het empirische gebruik van cefotaxim en andere derdegeneratiecefalosporinen echter tot resistentievorming van de bacteriële flora op de afdeling. Deze antibioticaresistentie beperkt weer het therapeutische arsenaal voor de behandeling van ernstige infecties als meningitis en sepsis.

Empirische therapie geeft niet altijd dekking tegen alle mogelijke verwekkers. De gebruikelijke empirische therapie bij neonatale sepsis geeft bijvoorbeeld geen dekking tegen *Listeria monocytogenes*. Aan de mogelijkheid van infectie met deze bacterie moet worden gedacht bij combinaties van griepachtig ziektebeeld bij de moeder, meconiumhoudend vruchtwater, exantheem of hepatosplenomegalie en grampositieve staven in het grampreparaat. Dan verdient een antibioticacombinatie met amoxicilline de voorkeur.



**Tabel 5-9. Voorbeelden van empirische therapie bij sepsis<sup>1</sup>**

GASTHEERFACTOREN	THERAPIE
<b>Intensive care en high care</b>	
Pasgeborene <3 dagen opgenomen	Penicilline G <i>plus</i> gentamicine
Pasgeborene >3 dagen opgenomen	Flucloxacilline <i>plus</i> gentamicine
<b>Medium care</b>	
<1 maand oud	Cefotaxim <i>plus</i> amoxicilline
>1 maand oud	Ceftriaxon
Centrale lijn	Ceftriaxon
Urinewegpathologie	Ceftriaxon
Intra-abdominale pathologie	Amoxicilline-clavulaanzuur <i>plus</i> gentamicine
Toxischeshocksyndroom	Flucloxacilline <i>plus</i> clindamycine
Neutropenie	Ceftazidim <i>plus</i> gentamicine
Neutropenie en centrale lijn	Ceftazidim <i>plus</i> vancomycine

<sup>1</sup>: Gebaseerd op *Vademecum pediatrie antimicrobiële therapie* en *Nationaal antibioticaboekje*.

**Behandeling in het eerste uur.** Naast snelle intraveneuze antibioticatoediening is een aantal andere interventies noodzakelijk. Sepsis kan zonder adequate behandeling snel overgaan in septische shock. Deze moet direct worden herkend en effectief worden behandeld met parenterale vochttoediening, vasoactieve (inotrope) medicatie en zuurstof (Tabel 5-10). Bij septische shock kan in de eerste 1 à 2 uur de toediening van meer dan 60 tot 100 ml/kg vocht nodig zijn. Om de urineproductie te kunnen controleren, krijgt het kind een blaascatheter. Septische shock gaat gepaard met myocarddepressie; na de tweede toediening van vocht moet men daarom inotrope behandeling starten, ook als het kind nog geen centraalveneuze lijn heeft.

Afwijkende waarden van serumglucose, elektrolyten en zuur-base-evenwicht moeten worden gecorrigeerd (Tabel 5-11). Patiënten die niet direct reageren op de ingestelde therapie, moeten worden opgenomen op een kinderintensivecareafdeling. Dit vergroot de kans op overleving.

**Profylaxe.** Het advies is om bij meningokokkensepsis gedurende de eerste 24 uur van opname druppelisolatie toe te passen (mond-neusmasker). Voor bepaalde risicogroepen, zoals huisgenoten, wordt geadviseerd om bij voorkeur

**Tabel 5-10. Initiële therapie bij septische shock en toxischeshock-syndroom**

---

**ABC-maatregelen**

---

Ademweg vrijhouden  
Zuurstof toedienen; optimaliseer weefseloxygenatie  
Intraveneuze of intraossale toegang met 2 grote canules

---

**Start therapie**

---

Antibioticum direct i.v. toedienen  
NaCl 0,9% 20 ml/kg direct i.v.  
Bij persisteren van shock, na 5-10 min opnieuw NaCl 0,9% 20 ml/kg i.v.  
Blaascatheter om urineproductie te controleren

---

**Inotropie**

---

Start bij persisteren van shock na 5-10 min  
Dopamine of dobutamine, 5-10 µg/kg.min (eventueel dubbele dosis)  
(5 ml/uur van oplossing met 3 mg/kg lichaamsgewicht in 50 ml glucose 5%)  
Perifeer toedienen als centale lijn nog niet is gegeven

---

**Verder beleid**

---

Contact kinderintensive care voor overplaatsing  
Contact anesthesist voor intubatie  
Bij persisteren van shock, na 5-10 min opnieuw NaCl 0,9% 20 ml/kg i.v.  
Overweeg intubatie en beademing  
Corrigeer glucose, zuur-base-evenwicht en elektrolyten

---

binnen 24 uur en in elk geval binnen een week na presentatie chemoprophylaxe te geven. Door eradicatie van de meningokokken bij potentiële dragers, kunnen secundaire gevallen worden voorkomen (Tabel 5-12). Van de aangifteplichtige infecties komt meningokokkensepsis het meest frequent voor.

**Nieuwe ontwikkelingen.** Nieuwe therapieën, bijvoorbeeld gericht op de ontstekingscascade, de stollingscascade of andere therapeutische aangrijpingspunten, kunnen mogelijk in de toekomst de prognose van sepsis verbeteren. Tot nu toe staat de effectiviteit hiervan echter niet vast. Dergelijke nieuwe therapieën zijn kostbaar en over potentiële bijwerkingen is nog onvoldoende bekend. Daarom is het raadzaam om dergelijke therapieën alleen in studieverband toe te passen.

**Tabel 5-11. Correctie van serumglucose, elektrolytspiegels en zuur-base-evenwicht<sup>1</sup>**

PARAMETER	BEHANDEL-CRITERIUM	BEHANDELING
Glucose	<3 mmol/l	Glucose 10%, 5 ml/kg direct i.v.
Zuurgraad (pH)	<7,15	NaHCO <sub>3</sub> 8,4% (1 mmol/ml), 1 ml/kg i.v.; combineren met beademing
Kalium	<3,0 mmol/l	KCl 7,4% (1 mmol/ml), 0,25 ml/kg i.v. onder bewaking van het ECG
Calcium	<2 mmol/l	Calciumgluconaat 10%, 0,3 ml/kg
Magnesium	<0,75 mmol/l	MgSO <sub>3</sub> 50%, 0,1 ml/kg in 30 min i.v.

<sup>1</sup>: Gebaseerd op gegevens uit *Pediatric Life Support - Nederlandse editie*.

## Toxischeshocksyndroom

Het toxischeshocksyndroom (TSS) is een specifieke vorm van sepsis die wordt veroorzaakt door exotoxinen geproduceerd door *Staphylococcus aureus* (Tabel 5-13) en bètahemolytische streptokokken van groep A (*Streptococcus pyogenes*) (Tabel 5-14).

**Verwekkers.** TSS wordt voornamelijk veroorzaakt door *S. aureus*-stammen die TSS-toxine 1 (TSST-1) produceren en verder door enterotoxine B- en C-producerende stammen. Met streptokokken-TSS zijn *S. pyogenes*-stammen geassocieerd die de M-proteïnen 1, 3, 12, en 28 bezitten en exotoxine A produceren.

**Pathofysiologie.** Bij TSS is de aanwezigheid van bacteriële toxinen, zogenaamde superantigenen, verantwoordelijk voor het ontstaan van systemische ontsteking. Normale antigenen worden na opname in een antigeenpresenterende cel verwerkt en gepresenteerd in de groeve van de humane leukocytenantigenen (HLA) van het *major histocompatibility complex* (MHC) type II en binden zich vervolgens aan de antigeenspecifieke groeve van een specifieke T-celreceptor (TCR). Superantigenen worden niet door antigeenpresenterende cellen opgenomen en verwerkt, maar binden direct simultaan aan HLA-II en de variabele regio van de bètaketen (V $\beta$ ) van de TCR. Elk superantigeen heeft een kenmerkende affiniteit voor een of meer V $\beta$ -families en stimuleert zo tot wel 20% van alle perifere T-lymfocyten.

**Tabel 5-12. Chemoprophylaxe bij meningokokkeninfectie<sup>1</sup>**

---

**Risicogroepen**

---

Huisgenoten

Zeer nauwe contacten in de 7 dagen voor het ziek worden (in dezelfde ruimte geslapen of >4 uur intensief contact binnenshuis)

Werkers in de gezondheidszorg na toepassing van mond-op-mondbeademing

School en kinderdagverblijven: klas- en groepsgenoten, leerkrachten en

leidsters (alleen als nog minstens één groepslid binnen 31 dagen na de eerste ziektedag van de indexpatiënt ziek is geworden)

Patiënt, tenzij behandeld met ceftriaxon of ciprofloxacin

---

**Antibiotica**

---

**Rifampicine**

Dosering: >12 jaar 600 mg in 1× oraal; 3 maanden tot 12 jaar 20 mg/kg in 2× oraal gedurende 2 dagen; tot 3 maanden 10 mg/kg in 2× oraal gedurende 2 dagen

Contra-indicatie: zwangerschap

Waarschuwingen: zachte contactlenzen kunnen onherstelbaar rood of oranje verkleuren; orale contraceptiva zijn minder betrouwbaar

---

**Ceftriaxon**

Dosering: volwassenen, zwangeren en kinderen >15 jaar 250 mg in 1× i.m.; kinderen 1 maand tot 15 jaar 125 mg in 1× i.m.

---

**Ciprofloxacin**

Dosering: volwassenen en kinderen >15 jaar 500 mg in 1× oraal

Contra-indicaties: zwangerschap, lactatie

---

<sup>1</sup>: Gebaseerd op protocol meningokokkose van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding.

Bij individuen die eerder aan het toxine zijn blootgesteld, bij voorbeeld bij nasaal dragerschap van *S. aureus*, kunnen neutraliserende antistoffen zijn ontstaan die het ontstaan van TSS voorkomen. Van de volwassenen heeft 90% antistoffen tegen TSST-1. TSS komt dan ook vaker voor bij jonge personen, die nog geen contact hebben gehad met superantigeenproducerende stammen en geen neutraliserende antistoffen hebben.

**Tabel 5-13. Stafylokokken-toxischeshocksyndroom: diagnostische criteria**

---

**Primaire criteria (alle drie vereist)**

---

Acute koorts >38,5 °C  
Hypotensie of shock  
Erythrodermie gevolgd door schilfering in de herstelfase (na 7-21 dagen)

---

**Secundaire criteria (minimaal drie vereist)**

---

Ontstoken slijmvliezen (conjunctivitis, faryngitis)  
Maag darmstoornissen (braken, diarree)  
Spieraandoeningen (myalgie, verhoogd creatinekinase)  
Neurologische afwijkingen (niet-focaal; coma, verwardheid)  
Leverfunctiestoornissen (bilirubine, alanineaminotransferase)  
Nierfunctiestoornissen (creatinine, leukocyturie)  
Trombopenie

---

**Exclusiecriteria**

---

Positieve bloedkweek voor ander micro-organisme dan *S. aureus*  
Andere oorzaak van de symptomen

---

**Tabel 5 14. Streptokokken-toxischeshocksyndroom: diagnostische criteria**

---

**Primaire criteria (beide vereist)**

---

Isolatie van groep A-streptokokken uit normaliter steriel weefsel of lichaamsvocht (bloed, pleuravocht, biopt, chirurgische wond)<sup>1</sup>  
Hypotensie of shock

---

**Secundaire criteria (minimaal twee vereist)**

---

Nierfunctiestoornissen (creatinine, leukocyturie)  
Stollingsstoornissen (trombocytopenie, diffuse intravasale stolling)  
Leverfunctiestoornissen (bilirubine, alanineaminotransferase)  
Acuut respiratoir *distress*-syndroom  
Erytheem en vervellingen als bij roodvonk  
Wekedelenecrose (necrotiserende fasciitis, myositis, gangreen)

---

<sup>1</sup>: Isolatie uit niet-steriel focus maakt de diagnose *waarschijnlijk*.

**Klinische presentatie.** TSS presenteert zich met koorts, erythodermie en hypotensie (Tabel 5-13 en 5-14). Vaak is de patiënt plotseling ziek geworden met hoge koorts, braken, diarree, faryngitis, conjunctivitis en myalgie. Orthostatische duizeligheid, flauwvallen en tekenen van shock kunnen wijzen op hypotensie. Er moet volledig, systematisch lichamelijk onderzoek plaatsvinden, inclusief beoordeling van de vitale functies, focusonderzoek en volledige huidinspectie (Tabel 5-5, 5-6 en 5-7). De aanwezigheid van hypotensie als onderdeel van het klinische beeld is suggestief voor de diagnose TSS. De huidafwijkingen kunnen doen denken aan zonnebrand: een scarlatiniform exantheem met klein-folliculaire efflorescenties op een egaal lichtroze huid, meest prominent op de romp. De handpalmen en voetzolen kunnen oedemateus worden. Verder kan een frambozentong optreden. In de herstelfase ziet men pas de karakteristieke vervellingen van de huid aan vingers, handpalmen en voetzolen.

TSS kan volgen op milde huidinfecties, keelinfecties, myositis en empyeem. Stafylokokken-TSS is in de helft van de gevallen geassocieerd met menstruatie en tampongebruik ("tamponziekte"); vaak is de porte d'entrée niet duidelijk. Bij streptokokken-TSS vindt men vaak necrotiserende fasciitis of myositis van de extremiteiten of een ander duidelijk infectiefocus; relatief vaak gaat waterpokken eraan vooraf.

De belangrijkste differentiaaldiagnostische mogelijkheden zijn andere infecties door *S. pyogenes* (roodvonk) en *S. aureus* (*staphylococcal scalded skin syndrome*) en de ziekte van Kawasaki.

**Diagnostiek.** Aanvullend bloedonderzoek wordt uitgevoerd zoals bij sepsis en septische shock (Tabel 5-8). Naast bloedkweken neemt men ook kweken van keel, vagina en huidwondjes.

**Therapie.** Zo snel mogelijk moet intraveneuze toediening van antibiotica plaatsvinden (Tabel 5-9). De meeste *S. aureus*-stammen zijn gevoelig voor bètalactamaseresistente penicillinen, zoals flucloxacilline, en voor cefalosporinen, inclusief de derde generatie daarvan. Wanneer *S. pyogenes* het causale micro-organisme is kan penicilline G worden gegeven. Aan de behandeling wordt clindamycine toegevoegd, dat de bacteriële toxineproductie inhibeert. De resultaten van retrospectieve klinische studies suggereren dat toevoeging van clindamycine de prognose inderdaad verbetert.

Toxinereductie is cruciaal bij de behandeling. Bij vermoeden van TSS moet verdere productie of absorptie van toxinen voorkomen worden. Dit betekent afhankelijk van de situatie directe verwijdering van tampons en spoeling van de vagina, wonddebridement en abces drainage. In ernstige gevallen kan

met hetzelfde doel eenmalige toediening van intraveneuze immunoglobulinen in een dosis van 0,4 g/kg worden overwogen.

TSS leidt snel tot shock; daarom is direct agressieve therapie nodig met parenterale volumesuppletie, inotropische medicatie en zuurstoftoediening (Tabel 5-10).

## Literatuur

- Anoniem. Shock. In: Turner NM, van Vught AJ (red). *Advanced paediatric life support – de Nederlandse editie*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2004:105-24.
- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91.
- Goldstein B, Giroir V, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
- Hartwig NG, Laat PCJ de, Hanff LM. *Vademecum pediatrie antimicrobiële therapie*. 3e druk. Rotterdam: Erasmus MC-Sophia, 2005.
- McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Ann Rev Microb* 2001;55:77-104.
- Russell JA. Management of sepsis. *New Engl J Med* 2006;355:1699-713.
- Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. *SWAB-ID, het nationale elektronische antibiotica-boekje voor ziekenhuizen*. SWAB, 2007. <http://customid.duhs.duke.edu/NL/Main/Start.asp>.
- Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006;367:397-403.

## Hoofdstuk 6

### CENTRAAL ZENUWSTELSEL

*A.M. van Furth*

#### Hersenabces

Ongeveer 25% van de gevallen van hersenabces komt voor bij kinderen jonger dan 15 jaar, vooral bij jongens; de piekincidentie ligt tussen 4 en 7 jaar. Onder de leeftijd van 2 jaar zijn hersenabcessen zeldzaam. De meest voorkomende predisponerende factoren zijn congenitaal cyanotisch hartgebrek (hematogene verspreiding) en infectiehaarden als middenoor, sinussen en tanden (per continuitatem). Streptokokken zijn bij kinderen in 50 tot 70% van de gevallen de verwekkers, stafylokokken in 10 tot 30%, *Enterobacteriaceae* in 10 tot 25% en anaerobe mengflora in 30%. Bij pasgeborenen komen *Enterobacteriaceae* vaker voor. Bij kinderen met een afweerstoornis kunnen hersenabcessen worden veroorzaakt door *Nocardia* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, gisten en schimmels. In Tabel 6-1 staan predisponerende factoren, lokalisatie en verwekkers van hersenabces vermeld; Tabel 6-2 geeft de frequentie van voorkomen per lokalisatie.

**Pathofysiologie.** Uit dierexperimentele studies is bekend dat het hersenabces vier histopathologische stadia kent. In stadium I (dag 1 tot 3) treedt vroege cerebritis op, gekenmerkt door een perivasculaire ontstekingsreactie en oedeem in de omliggende witte stof. Stadium II (dag 4 tot 9) gaat gepaard met late cerebritis, met necrosevorming in het centrum van het abces. In stadium III (dag 10 tot 13) vindt men vroege kapselvorming door fibroblasten, waarbij de necrose in het centrum van het abces afneemt. In stadium IV (dag 14 en verder), de fase van late kapselvorming, wordt het kapsel steeds dikker en kan rond de derde week collageenvorming worden aangetoond.



**Tabel 6-1. Hersenabces: predisponerende factoren, lokalisatie en verwekkers**

PREDISPONERENDE FACTOREN	PLAATS ABCES	MICRO-ORGANISMEN
<b>Per continuïtatem, primaire infectie in het hoofd</b>		
Chronische otitis media, mastoiditis	Temporaal, cerebellair	Streptokokken, <i>Bacteriodes fragilis</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Sinusitis	Frontaal, temporaal	Streptokokken, <i>Bacterioides</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> ,
Gebit	Frontaal	Mengflora met <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Bacterioides</i> spp. en streptokokken
Penetrerend hersentrauma	Afhankelijk van plaats wond of operatie	<i>S. aureus</i> , streptokokken, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Clostridium</i> spp.
<b>Hematogeen, primaire infectie elders in het lichaam</b>		
Congenitaal cyanotisch hartgebrek met of zonder bacteriële endocarditis	Vaak multipiele abcessen, overal voorkomend	Streptokokken (o.a. <i>S. viridans</i> ), <i>S. aureus</i> , <i>Haemophilus</i> spp.
Longabces, empyeem, bronchiëctasie	Idem	<i>Fusobacterium</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp., <i>Bacterioides</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., streptokokken
Gestoorde immuniteit	Idem	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., cryptokokken, <i>Mycobacterium</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>

**Tabel 6-2. Lokalisatie van hersenabces**

LOKALISATIE	PERCENTAGE
Frontaal	37 (19-49)
Temporaal	24 (18-41)
Pariëtaal	22 (7-46)
Occipitaal	10 (3-26)
Cerebellum	7 (0-10)
Sella	1 (0-4)
Basale ganglia	1 (0-7)

**Klinische verschijnselen.** De symptomen kunnen specifiek zijn en verschillen van patiënt tot patiënt. Ze hangen onder andere af van de virulentie van de verwekker, de immunestatus van de gastheer, de plaats van het abces, het aantal laesies en de aanwezigheid van meningitis of doorbraak in de ventrikels. Tabel 6-3 geeft de voornaamste klinische manifestaties.

**Tabel 6-3. Klinische manifestaties van hersenabces**

SYMPTOMEN	PERCENTAGE
Hoofdpijn	77 (55-97)
Koorts	53 (32-62)
Verminderd bewustzijn	53 (28-91)
Misselijkheid en braken	51 (35-85)
Papiloedeem	39 (9-56)
Hemiparese	36 (23-44)
Convulsies	24 (13-35)
Nekstijfheid	23 (5-41)

**Aanvullend onderzoek.** Laboratoriumonderzoek is niet zinvol. Bloedkweken zijn slechts in 10% van de gevallen positief. Het hersenabces kan worden aangetoond door middel van CT met contrast, maar MRI van de hersenen verdient de voorkeur. Lumbale punctie (LP) hoeft alleen te worden verricht als het hersenabces niet kan worden aangetoond met beeldvormend onderzoek. Vanwege het gevaar van inklemming mag de LP ook pas worden verricht als een cerebraal ruimte-innemend proces is uitgesloten. In de liquor worden meestal specifieke afwijkingen gevonden, zoals milde mononucleaire pleocytose, verhoogd

eiwitgehalte en verlaagd glucosegehalte. Liquorkweken vertonen geen groei, tenzij het hersenabces in de ventrikels is geruptureerd of met meningitis gepaard gaat.

Zodra de klinische toestand van de patiënt het toelaat en als lokalisatie en grootte (>2,5 cm) van het abces gunstig zijn, kan door de neurochirurg aspiratie en drainage van het abces worden uitgevoerd, waarbij materiaal voor kweek kan worden ingezet. Bij elke patiënt met een hersenabces moet focusonderzoek worden verricht om de primaire infectiehaard op te sporen.

**Therapie.** Succesvolle behandeling van het hersenabces vergt een multidisciplinaire aanpak, waarbij kinderneuroloog, neurochirurg, radioloog, arts-microbioloog en kinderarts(-infectioloog) zijn betrokken. Als de lokalisatie van het abces dit toelaat, vindt chirurgische interventie plaats. Bij verdenking van een hersenabces is altijd ook antibiotische behandeling geïndiceerd.

Als het abces voortkomt uit sinusitis, mastoïditis, otitis media of een congenitaal cyanotisch hartgebrek en als de primaire infectiehaard onbekend is, kan men een derdegeneratiecefalosporine (ceftazidim 150 mg/kg per dag in 3× i.v. of ceftriaxon 100 mg/kg per dag in 1× i.v.) toedienen, in combinatie met metronidazol (20 à 30 mg/kg per dag in 3× i.v.). Bij hersentrauma en na een hersenoperatie bestaat de behandeling uit flucloxacilline (100 mg/kg per dag in 4× i.v.) in combinatie met een derdegeneratiecefalosporine. Er bestaat geen indicatie voor de toediening van corticosteroiden. De optimale behandelingsduur is onbekend. Gebruikelijk is 6 tot 8 weken intraveneuze therapie gevolgd door 2 tot 3 maanden orale therapie, maar de waarde van orale therapie kan worden betwijfeld.

**Prognose.** De mortaliteit van hersenabces is hoog: 15%. Twee derde van de overlevenden herstelt zonder neurologische restverschijnselen. Slechte prognostische factoren zijn leeftijd onder 1 jaar, ernstige neurologische verschijnselen, zoals coma, en multipele hersenabcessen.

## Encefalitis

Bij acute encefalitis is de ontsteking van het hersenparenchym in enkele dagen ontstaan, bij chronische encefalitis gaan daar meestal enkele weken of maanden overheen. Men spreekt van primaire encefalitis als het centrale zenuwstelsel (CZS) direct wordt aangetast door virussen, de belangrijkste verwekkers, met symptomen van cerebraal disfunctioneren als gevolg. Postinfectieuze en para-infectieuze encefalitis ontstaan na of bij een gegeneraliseerde infectie,

**Tabel 6-4. Karakteristieken van virale verwekkers van CZS-infecties**

VIRUS	ZIEKTEBEELDEN	FREQUENTIE <sup>1</sup>
<b>Herpesvirussen</b>		
HSV-1 en -2	Encefalitis, meningitis, meningo-encefalitis	++
CMV	Encefalitis (pasgeborene, gestoorde immuniteit)	+
EBV	Encefalitis, meningitis, myelitis, ziekte van Guillain-Barré	±
VZV	Cerebellitis, encefalitis, meningitis, myelitis	+
HHV-6	Encefalitis	?
<b>Adenovirussen</b>		
Adenovirus	Meningitis, encefalitis	±
<b>Picornavirussen (enterovirussen)</b>		
Poliovirus	Meningitis, myelitis	±
Coxsackievirus	Meningitis	++
Echovirus	Meningo-encefalitis, myelitis	++
<b>Paramyxovirussen</b>		
Mazelvirus	Encefalitis, subacute scleroserende panencefalitis	±
Bofvirus	Meningitis, encefalitis, myelitis	±
<b>Orthomyxovirussen</b>		
Influenzavirus	Encefalitis	±

<sup>1</sup>: ?: onbekend, ±: bijna nooit, +: zelden, ++: frequent.

waarbij het micro-organisme niet in het CZS aantoonbaar is. Hier wordt alleen de acute encefalitis besproken. In de ontwikkelde landen is HSV de meest voorkomende verwekker; andere betrokken herpesvirussen zijn CMV, EBV, varicella-zostervirus (VZV) en humaan herpesvirus (HHV) 6. Tabel 6-4 geeft een overzicht van de virale verwekkers van CZS-infecties.

**Klinische verschijnselen.** Acute encefalitis kan zich presenteren met aspecifieke symptomen als hoofdpijn, lethargie, braken en anorexie. Ook meer specifieke symptomen van cerebraal disfunctioneren kunnen aanwezig zijn, zoals ver-

**Tabel 6-5. Anamnese en lichamelijk onderzoek bij acute encefalitis**

VARIABELE	VIRUS
Seizoen (zomer, herfst)	Enterovirussen
Vluchtig exantheem	Enterovirussen, HHV-6, mazelenvirus
Herpangina	Coxsackievirus
Adenopathie	EBV, CMV
Pneumonitis	Adenovirus

wardheid, geheugenverlies, convulsies, hallucinaties en coma. Bij neurologisch onderzoek kunnen zowel afwijkingen aan de hersenzenuwen worden gevonden als focale afwijkingen. Op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek kan men een bepaalde virale verwekker meer of minder waarschijnlijk achten (Tabel 6-5).

**Aanvullend onderzoek.** Bij verdenking van acute encefalitis is liquoronderzoek nodig. In sommige gevallen is een LP echter gecontra-indiceerd (zie onder Bacteriële meningitis). Het celgetal van de liquor kan normaal zijn of matig verhoogd (meestal lymfocytose; bij enterovirusinfecties granulocytose; gemiddeld 100 cellen per  $\mu\text{l}$ ), het eiwitgehalte is matig verhoogd (gemiddeld 1 g/l) en de glucoseconcentratie is meestal normaal. CT of MRI is nodig om de ziektebeelden in de differentiaaldiagnose van acute encefalitis te kunnen uitsluiten (Tabel 6-6). Voor het aantonen van de verwekker wordt zowel bacteriële als virale diagnostiek ingezet, zowel PCR als kweek, van liquor, bloed en andere relevante lichaamsvloeistoffen, zoals keel- en feceskweken.

**Therapie.** Bij verdenking van herpesencefalitis is aciclovir, in een dosering van 30 mg/kg per dag in  $3 \times$  i.v. gedurende 14 dagen, het middel van eerste keus. Bij herpes neonatorum wordt de dosering verdubbeld tot 60 mg/kg en de behandeling verlengd tot 21 dagen. Mogelijk krijgt in de nabije toekomst het oraal toepasbare valaciclovir een rol bij de behandeling van herpesencefalitis

## Bacteriële meningitis

Meningitis ontstaat bij pasgeborenen meestal doordat zij tijdens de geboorte zijn besmet met bacteriën uit darm of vagina van de moeder, zoals *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* (GBS) en in zeldzame gevallen *Listeria monocytogenes*

**Tabel 6-6. Differentiaaldiagnose van acute encefalitis**

---

**Verwekkers**

---

*Coxiella burnetti* (Q-koorts)  
*Treponema pallidum* (syfilis)  
*Borrelia burgdorferi* (lymeziekte)  
*Leptospira interrogans* (ziekte van Weil)  
*Mycoplasma* spp.  
*Bartonella henselae* (kattenkrabziekte)  
*Listeria monocytogenes*  
*Mycobacterium tuberculosis*  
*Salmonella typhi*  
*Candida* spp.  
*Cryptococcus neoformans*  
*Toxoplasma gondii*

---

**Infectieuze ziektebeelden**

---

Parameningeaal (sinusitis, epiduraal abces, craniale osteomyelitis)  
Partieel behandelde bacteriële meningitis  
Bacteriële endocarditis  
Hersenabces

---

**Niet-infectieuze ziektebeelden**

---

Hersentumor  
Subduraal hematoom  
Lupus erythematodes disseminatus  
Adrenoleukodystrofie

---

*nes*. Risicofactoren voor neonatale bacteriële meningitis zijn onder andere langdurig gebroken vliezen en maternale infectie tijdens zwangerschap of partus. In Nederland komen per jaar ruim 50 gevallen van neonatale bacteriële meningitis voor.

Na de eerste levensmaand ontstaat bacteriële meningitis meestal spontaan zonder aanwijsbare risicofactor als complementdeficiëntie, liquorlekkage, gestoorde immuniteit en asplenie. Voordat in 1993 de Hib-vaccinatie in het RVP werd opgenomen, was *Haemophilus influenzae* type b bij kinderen in de leeftijd tussen één maand en 5 jaar de belangrijkste verwekker. Sindsdien komen invasieve Hib-infecties, zoals meningitis, nog slechts zo'n 5 keer per jaar voor.

Momenteel zijn *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae* de belangrijkste verwekkers van bacteriële meningitis. Het is te verwachten dat de recente opname van pneumokokkenconjugaatvaccinatie in het RVP ook zal leiden tot afname van het aantal door pneumokokken veroorzaakte meningitiden.

**Pathofysiologie.** Bacteriën die de neus-keelholte koloniseren, kunnen via de slijmvliezen in de bloedbaan terechtkomen en zich daar vermenigvuldigen. Vervolgens kunnen zij in het CZS terechtkomen en zich in de subarachnoïdale ruimte vermenigvuldigen. Bacteriën en bacteriële producten stimuleren daar de productie van cytokinen, waaronder TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 en prostaglandinen door fagocyten, endotheelcellen en andere cellen. Hierdoor neemt de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière toe, wat leidt tot migratie van granulocyten en monocyten naar de subarachnoïdale ruimte en de lekkage van plasma-eiwitten. De toename van het aantal leukocyten in het CZS bevordert de infectiebestrijding, maar kan ook schadelijk zijn door de afgifte van zuurstofmetabolieten, proteolytische enzymen en cytokinen, waardoor de conditie van de patiënt kan verslechteren.

**Klinische verschijnselen.** De beginsymptomen van bacteriële meningitis kunnen zeer aspecifiek zijn. In de beginfase van de ziekte is de temperatuur bijna altijd boven 38,5 °C, maar bij zuigelingen komt ook ondertemperatuur voor. Hoofdpijn (bij kinderen ouder dan 5 jaar) en braken, beide tekenen van verhoogde intracraniale druk, prikkelbaarheid en lichtschiuwheid zijn andere symptomen. Bewustzijnsstoornissen tussen verwardheid en coma komen vooral voor als de ziektegeschiedenis minder dan 24 uur heeft geduurd. Bij deze groep meningitispatiënten is de kans op restverschijnselen en sterfte hoger.

Bacteriële meningitis moet worden overwogen als een of meer van bovengenoemde symptomen gepaard gaat met tekenen van meningeale prikkeling. Bij het teken van Kernig leidt bij flexiestand van de heup strekken van de benen tot pijn of toenemende weerstand, bij het teken van Brudzinski wordt flexie van het hoofd gevolgd door flexie van de benen. Het driepootfenomeen houdt in dat rechtop zitten alleen lukt als beide armen achter de rug worden geplaatst. Opisthotonus is een extreme vorm van meningeale prikkeling, waarbij het hoofd achterover in de kussens wordt gedrukt. Nekstijfheid kan overigens ontbreken bij kinderen jonger dan een jaar, comateuze patiënten en patiënten met immunodeficiëntie.

Vooral bij pasgeborenen komen nog aspecifieke symptomen voor als voedingsproblemen, luierpijn, kleurverandering van de huid, icterus en ademhalingsproblemen. De bomberende fontanel, het klassieke symptoom, is daarentegen erg zeldzaam. Tot de minder frequent voorkomende symptomen beho-

ren verder convulsies, focale neurologische symptomen (afasie, hemiparese en quadriparese), hersenzenuwuitval (oftalmoplegie en doofheid) en huidafwijkingen (erytheem, petechiën en purpura).

**Aanvullend onderzoek.** De diagnose kan alleen met zekerheid worden gesteld met behulp van chemisch en bacteriologisch onderzoek van de liquor. De LP kent echter een aantal contra-indicaties: papiloedeem, focale neurologische verschijnselen, coma, ernstige cardiovasculaire stoornissen en shock, diffuse intravasale stolling, anticoagulantiagebruik en ernstige lumbale huidinfectie. Als LP (nog) niet mogelijk is, moeten voor aanvang van de antibiotische therapie bloedkweken worden afgenomen. De differentiaaldiagnose van bacteriële meningitis is gelijk aan die van hersenabces (Tabel 6-1).

**Liquoronderzoek.** De LP kan niet gemakkelijk worden herhaald, zodat tevoren moet worden bedacht waarvoor materiaal nodig is. Niet alleen het celgetal en de kweek zijn daarbij belangrijk.

*Openingsdruk.* De liquordruk, gemeten met een lucht-watermanometer, is in zijligging normaal 18 cm water (meting bij de zittende patiënt is niet mogelijk). Bij bacteriële meningitis kan de liquordruk 20 à 50 cm water bedragen.

*Aspect.* Normale liquor is helder en kleurloos. Als er per  $\mu\text{l}$  meer dan 200 leukocyten, 400 erythrocyten of  $10^5$  CFU aanwezig zijn, is de liquor troebel; dit geldt ook voor verhoogde eiwitconcentratie. Als het supernatans van de afgedraaide liquor een geeloranje kleur vertoont, spreekt men van xanthochromie, passend bij subarachnoïdale bloeding en bij bacteriële meningitis met verhoogde eiwitconcentratie. Bij een zogenaamde traumatische punctie is het supernatans helder.

*Glucose.* De normale glucoseconcentratie van de liquor is 2,8 tot 4,4 mmol/l en hangt samen met de glucoseconcentratie van het serum. De liquor-serumratio is normaal 0,6; bij circa 70% van de patiënten met bacteriële meningitis is deze ratio lager dan 0,31. Een verlaagde ratio komt echter ook voor bij tuberculeuze meningitis, candidameningitis, HSV-encefalitis en subarachnoïdale bloeding.

*Eiwit.* De eiwitconcentratie in de liquor ligt normaal onder 1,0 g/l bij pasgeborenen en onder 0,35 g/l bij kinderen jonger dan 10 jaar. Verhoogde waarden passen bij bacteriële meningitis.

*Cellen.* Het celgetal wordt opgegeven per  $\mu\text{l}$  ( $\text{mm}^3$ ). Een leukocytengetal van meer dan 10/ $\mu\text{l}$  duidt meestal op infectie. Bij 90% van de patiënten met bacteriële meningitis vindt men meer dan 100 polymorfonucleaire leukocyten per  $\mu\text{l}$ , bij 70% meer dan 1000/ $\mu\text{l}$ . Bij neonatale meningitis varieert het leukocytengetal van 0 tot meer dan 20/ $\mu\text{l}$ . Bij een zogenaamde "traumatische" LP, waar-



bij de liquor door bloed is verontreinigd, is correctie van het leukocytengetal gebaseerd op het erythrocytengetal niet zinvol gebleken.

*Grampreparaat en kweek.* Van liquor met een troebel aspect maakt men direct een grampreparaat; heldere liquor moet eerst worden afgedraaid, waarna van het sediment een grampreparaat kan worden gemaakt. Bij een bacteriegetal boven  $10^5$  CFU/ml liquor is het grampreparaat meestal positief. In 80% van de gevallen van bacteriële meningitis is de liquorkweek positief.

**Overig onderzoek.** Naast het gebruikelijke algemene infectiologische onderzoek en de bloedglucosespiegel moet ook de vocht- en elektrolytenhuishouding aandacht krijgen. Van bloed en urine moeten bacteriële kweken worden ingezet en verder kan op indicatie een thoraxfoto worden gemaakt. CT is geïndiceerd bij patiënten met verdenking van bacteriële meningitis die papiloedeem, focale neurologische verschijnselen of een gedaald bewustzijn tonen en als in het beloop van de behandeling een complicatie wordt vermoed, zoals subdurale effusie, herseninfarct of cerebritis. Persistierende koorts op zichzelf is geen indicatie voor CT.

**Antibiotische behandeling.** De empirische therapie van bacteriële meningitis bij kinderen jonger dan 1 maand bestaat uit de combinatie amoxicilline en cefotaxim. De dosering wordt bepaald door geboortegewicht, nierfunctie en leeftijd van het kind, zoals aangegeven in de *Blauwdruk pediatrie antimicrobiële therapie*. Kinderen tussen 1 maand en 10 jaar oud krijgen ceftriaxon, 100 mg/kg per dag in  $1 \times$  i.v.; kinderen boven 10 jaar penicilline, 200.000 IE/kg per dag in  $6 \times$  i.v. Zodra de verwekker en het gevoeligheidsspectrum bekend zijn, kan de antibiotische therapie worden aangepast.

Ook de duur van de therapie hangt af van de verwekker. Bij pasgeborenen met een *E. coli*-meningitis wordt gedurende 21 dagen een derdegeneratiecefalosporine toegediend (gerekend vanaf de laatste negatieve liquorkweek), in de eerste 3 dagen gecombineerd met gentamicine. Als *S. agalactiae* de verwekker is, wordt de cefalosporine vervangen door penicilline; de behandelduur blijft gelijk. Bij patiënten met meningitis veroorzaakt door *S. pneumoniae* of *N. meningitidis* die goed klinisch herstel vertonen, is 7 tot 10 dagen behandeling voldoende. Voor de therapieduur bij andere verwekkers wordt verwezen naar de *Blauwdruk*.

Na 24 uur adequate antibiotische therapie mogen er geen bacteriën meer zichtbaar zijn in het grampreparaat en moet de liquorkweek steriel blijven. Een controle-LP tijdens of aan het einde van de behandeling is niet zinvol als de patiënt goed op de behandeling reageert. Een uitzondering hierop vormt *E. coli*-meningitis bij pasgeborenen, bij wie enkele dagen na aanvang van de behande-

ling door middel van een controle-LP moet worden vastgesteld of de liquor steriel is geworden. Normalisatie van de glucoseconcentratie in de liquor duurt meestal 3 dagen, maar kan 10 dagen duren; het eiwitgehalte blijft tenminste 10 dagen verhoogd. Het leukocytengetal van de liquor blijft in de helft van de gevallen tot 7 à 10 dagen verhoogd, maar is op dat moment al wel dalende.

**Aanvullende behandeling.** Bij bacteriële meningitis hoeft geen speciaal vochtbeleid te worden gevolgd, tenzij er sprake is van inadequate secretie van anti-diuretisch hormoon (SIADH). Differentiaaldiagnostisch moet SIADH worden onderscheiden van het *cerebral salt wasting*-syndroom (Tabel 6-7), dat kan optreden bij intracranieële pathologie en wordt gekenmerkt door hypovolemie met negatieve zoutbalans en verlaagd aldosteron.

Bij volwassenen met pneumokokkenmeningitis lijkt dexamethason een gunstig effect te hebben op de overleving. Ook bij kinderen met bacteriële meningitis lijkt therapie met dexamethason de uitkomst te verbeteren. Hoewel overleving en neurologische uitkomst niet significant lijken te veranderen, treedt wel significant minder gehoorverlies op. Dit geldt alleen voor *H. influenzae*-meningitis en pneumokokkenmeningitis; bij neonatale meningitis en meningokokkenmeningitis is geen gunstig effect aangetoond. Dexamethason geeft men bij kinderen ouder dan 2 maanden met verdenking van acute bacteriële meningitis, beginnend vlak vóór of tijdens de eerste antibioticatoediening en gedurende de vier daaropvolgende dagen. De dosering is 0,6 mg/kg per dag in 4 × i.v.

**Tabel 6-7. Criteria voor SIADH en het cerebral salt wasting-syndroom**

BEPALING	SIADH	CEREBRAL SALT WASTING
Serumnatrium	Verlaagd	Verlaagd
Serumosmolaliteit	Verlaagd	Verlaagd
Natriurie	Toegenomen	Toegenomen
Urineproductie	Oligurie	Polyurie
Extracellulair volume	Toegenomen	Afgenomen
Vochtbalans	Positief	Negatief

## Literatuur

- Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis. *Bacterial meningitis in The Netherlands: Annual report 2005*. Amsterdam: University of Amsterdam, 2006.
- Furth AM, Wolfs TFW, Hartwig NG. Advies ten aanzien van de behandeling met dexamethason bij kinderen met verdenking op bacteriële meningitis. *Tijdschr Kindergeheelkd* 2005;73:109-11.
- Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (red). *Infections of the central nervous system*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:347-422.
- Saez-Llorens X. Brain abscess in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:108-14.
- Sawyer MH, Rotbart HA. Viral meningitis and aseptic meningitis syndrome. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (red). *Infections of the central nervous system*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:75-93.
- Schmutzhard E. Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex infections. *J Neurol* 2001;248:469-77.
- Täuber MG, Moser B. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: biology and clinical implications. *Clin Infect Dis* 1999;28:1-12.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
- Yogev R, Bar-Meir M. Management of brain abscesses in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:157-60.
- Zwijnenburg PJG, Poll T van der, Roord JJ, Furth AM van. Chemotactic factors in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis. *Infect Immunol* 2006;74:1445-51.

## Hoofdstuk 7

### BOVENSTE LUCHTWEGEN

*D.C.Nijdam en R.A.Doedens*

#### Tonsillitis en adenotonsillitis

Over keelpijn, keelontsteking en de daarvoor te gebruiken medisch-diagnostische terminologie bestaat nog steeds veel verwarring. In plaats van tonsillitis of adenotonsillitis wordt vaak gesproken van faryngitis, terwijl deze term beter kan worden gereserveerd voor chronische irritatie van de keel als gevolg van radiotherapie, chronisch schrapen van de keel, roken of alcoholgebruik. Alle overige keelontstekingen kunnen beter worden benoemd naar het orgaan waarin zich de meeste symptomen voordoen.

De meeste tonsillitiden worden beoordeeld door de huisarts en bijna alle gaan na verloop van tijd spontaan over. De rol van de arts is vooral gelegen in het herkennen en behandelen van infecties met bètahemolytische streptokokken van groep A (GAS). Een overzicht van de verwekkers van (adeno)tonsillitis wordt gegeven in Tabel 7-1. Minstens 70% van de tonsillitiden heeft een virale oorsprong. Infecties met GAS maken ongeveer 15 à 20% van het totaal uit. De epidemiologie van streptokokkeninfecties is in de loop van de jaren veranderd. Vóór 1940 kwam roodvonk in epidemieën voor; momenteel spelen echte epidemieën geen rol meer. Wel wordt nog verspreiding binnen een gezin of in schoolklassen waargenomen.

**Klinische verschijnselen.** Door middel van inspectie van de tonsillen kan niet met zekerheid worden gedifferentieerd tussen bacteriële en virale infecties. Tekenen van infectie op andere plaatsen dan de keel, zoals conjunctivitis, spier- en gewrichtspijn, exantheem, hepatosplenomegalie, hoesten en diarree, kunnen wel wijzen op een virale genese. De klassieke verschijnselen van acute tonsillitis zijn keelpijn, slikpijn, koorts (39 à 40 °C), halsklierzwellen en (ernstige) algehele malaise. Bij chronisch-recidiverende tonsillitis vindt men wisselende vage keel-

**Tabel 7-1. Verwekkers van tonsillitis**

GROEP	VERWEKKER
Bacteriën	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Streptokokken van groep C en G <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>C. trachomatis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Coxiella burnetii</i>
Virussen	Epstein-barrvirus Adenovirussen Enterovirussen Herpes simplexvirus Influenzavirus Para-influenzavirus Rinovirus Coronavirus Respiratoir-syncytieel virus

pijn, slechte eetlust, hangerigheid, malaise, foetor ex ore en chronische halsklierzwellling.

Tonsillitis bij roodvonk heeft als kenmerken naast de symptomen van acute tonsillitis de frambozentong en het typische roodvonkexantheem. De huid voelt aan als schuurpapier en het exantheem verbleekt bij druk. Na een week beginnen de vervellingen, eerst in het gelaat, vervolgens vooral op vingers en tenen. Het onderscheid met de ziekte van Kawasaki kan moeilijk zijn, zeker wanneer bij de laatste de klassieke kenmerken ontbreken.

**Aanvullend onderzoek.** Het uitsluiten van infectie met GAS kan belangrijk zijn vanwege de ermee gepaard gaande complicaties, zoals peritonsillair abces, acuut reuma en poststreptokokkenglomerulonefritis. Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn hierbij behulpzaam, maar bieden geen volledige zekerheid. De kweek van tonsilbeslag in de acute fase en serologisch onderzoek naar de anti-streptolysinetiter (AST) en anti-DNAse B bij verdenking op een van bovenstaande complicaties in een latere fase kunnen de diagnose ondersteunen.

Snelle antigeentests op een tonsilwat hebben een lage sensitiviteit en worden in Nederland nauwelijks gebruikt. Als de patiënt tijdens antibiotische behandeling niet verbetert, moet (opnieuw) aan de ziekte van Kawasaki en EBV-infectie worden gedacht.

**Therapie.** GAS-infecties kunnen worden behandeld met een smalspectrumpenicilline (feneticilline of fenoxymethylpenicilline, 40 mg/kg per dag in 3× oraal gedurende 10 dagen). Behandeling is zinvol omdat streptokokkentonsillitis gepaard kan gaan met verschillende complicaties (Tabel 7-2). Sommige daarvan kunnen overigens ook worden veroorzaakt door andere micro-organismen. Als de behandeling binnen 48 uur na het begin van de ziekte wordt gestart, worden de ziekteduur bekort en de kans op suppuratieve complicaties en acuut reuma verkleind; de kans op acute glomerulonefritis wordt door de behandeling echter niet beïnvloed. Infecties met hemolytische streptokokken uit bijvoorbeeld groep C en G behoeven geen antibiotische therapie. Tonsillectomie wordt overwogen als zich in één jaar 4 tot 6 acute tonsillitiden voordoen en in geval van complicaties. Als het aantal recidieven kleiner is dan 4 à 6, is het resultaat van tonsillectomie niet beter dan dat van een conservatief beleid. Ook obstructief slaapapneusyndroom als gevolg van ernstige chronische tonsilhypertrofie is een indicatie voor tonsillectomie.

**Tabel 7-2. Complicaties van streptokokkentonsillitis**

---

KENMERK	COMPLICATIE
Suppuratief	Peritonsillair abces
	Retrofaryngeaal abces
	Cervicale lymfadenitis
	Otitis media
	Mastoiditis
	Bacteriëmie met metastatische infecties
	Huid- en weefselinfecties
Niet suppuratief	Reactieve artritis
	Acuut reuma
	Acute glomerulonefritis
Met toxinevorming	Toxischeshocksyndroom

---

**Preventie.** Streptokokkendragerschap komt regelmatig voor en is geen indicatie voor penicillineprofylaxe. Bij dragers is geen verhoogde kans beschreven op

complicaties en ze vormen zelden een bron van besmetting voor de omgeving. Vaccinatie is mogelijk wel zinvol. Een onderzoek bij volwassenen met een 26-valent vaccin tegen GAS pakte gunstig uit wat betreft de meeste niet-suppuratieve complicaties. Nader onderzoek volgt naar de toepasbaarheid bij kinderen.

## Peritonsillair abces en diepe halsabcessen

Peritonsillaire, retrofaryngeale en laterale (parafaryngeale) halsabcessen zijn bacteriële infecties die kunnen ontstaan als complicatie van een lokale ontsteking. De verwekkers behoren tot de mond- en keelflora. De in het abces aange troffen bacteriën zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als de verwekkers van de oorspronkelijke infectie. Meestal worden uit abcessen meerdere (gemiddeld 5) verwekkers gekweekt.

Voor de diagnostiek van diepe halsabcessen zijn echografie en CT de geëigende technieken. Voordat abcedering heeft plaatsgevonden, is intraveneuze toediening van antibiotica vaak afdoende; het effect van de behandeling moet dan wel door middel van dagelijks herhaalde echografie worden gevolgd. Heeft zich eenmaal een abces gevormd, dan is combinatie van antibiotische met chirurgische behandeling nodig. De antibioticakeuze moet berusten op de kweekuitslag van het bij de abcesdrainage verkregen materiaal. Men moet bedacht zijn op anaerobe bacteriën, vooral bij een dentogene oorzaak. Als empirische antibiotische behandeling geeft men amoxicilline-clavulaanzuur 100+10 mg/kg per dag in 4× i.v. gedurende 7 dagen.

**Peritonsillair abces.** Peritonsillaire abcessen treden voornamelijk op als complicatie van tonsillitis, vooral bij adolescenten. Meestal betreft het bacteriële infecties, maar ook EBV kan het beeld veroorzaken. De patiënt wordt enkele dagen na een keelontsteking vrij acuut flink ziek met hoge koorts. De pijn is aanzienlijk en is meestal (90%) eenzijdig. Vaak bestaat er kaakklem of trismus. Aan één kant zijn tonsil en omgeving rood en sterk gezwollen. Door de peritonsillaire zwelling is de tonsil zelf niet goed zichtbaar of naar mediaal verplaatst. De rode en gezwollen uvula is verplaatst naar de contralaterale zijde.

De behandeling bestaat uit punctie door een KNO-arts, gevolgd door spreiden van de insteekopening. Vanwege de kans op aspiratie mag hierbij geen lokale anesthesie worden toegepast. Als aan het abces recidiverende tonsillitiden zijn voorafgegaan, wordt tonsillectomie verricht.

**Retrofaryngeaal abces.** Tussen de achterste farynxwand en de prevertebrale fascia bevinden zich twee ketens lymfklieren, die tegen de puberteit verdwij-

nen. Deze klieren draineren de nasofarynx, de achterste neusbijholten en het adenoïd. Retrofaryngeale abcessen zijn meestal complicaties van mild verlopende bacteriële infecties in het gedraineerde gebied. Ze treden vooral op vóór de leeftijd van 4 jaar. Ze kenmerken zich door acute pijn, plotselinge hoge koorts, slikproblemen (kwijlen), vergrote halsklieren, flexiebeperking (“stijve nek”), obstructie van de neus en stridor. Bij inspectie van de keel, waarbij afzuigapparatuur binnen handbereik moet worden gehouden, is (vaak eenzijdige) zwelling van de achterste farynxwand te zien.

Als bij CT de doorsnede van de retrofaryngeale ruimte meer dan de helft van die van de aangrenzende wervel bedraagt, wijst dat op een abces. Mogelijke complicaties zijn spontane ruptuur met uitgebreide aspiratie, uitbreiding naar laterale halsgebied en mediastinum, luchtwegobstructie en bloedingen door erosie van de wand van grote vaten. Deze kunnen levensbedreigend zijn. Bij oudere kinderen kan een retrofaryngeaal abces ontstaan na een lokaal penetrerend trauma, door bijvoorbeeld een pen of een visgraat, en uitgaande van vertebrale osteomyelitis of gebitsontstekingen. Behandeling moet met spoed plaatsvinden en bestaat uit chirurgische drainage gecombineerd met intraveneuze toediening van antibiotica, bijvoorbeeld amoxicilline-clavulaanzuur 100 + 10 mg/kg per dag in 4× i.v. gedurende minimaal 7 dagen.

**Lateraal of parafaryngeaal halsabces.** De laterale halsloge (spatium pharyngeum laterale) bestaat uit een voorste en een achterste compartiment, gescheiden door de processus styloideus en de daarmee geassocieerde musculatuur. Het voorste compartiment ligt tegen de tonsilnis aan en bevat voornamelijk vet- en bindweefsel. Het achterste compartiment bevat de hersenzenuwen IX, X en XII, de vena jugularis interna, de arteria carotis communis en de cervicale sympathische grensstreng. Deze anatomie verklaart de verschillende klinische beelden die kunnen ontstaan als tonsillitis, mastoïditis, parotitis of tandabces wordt gecompliceerd door een lateraal halsabces.

Bij ontsteking in het voorste compartiment ziet men vaak de trias prolaps van tonsil en tonsilnis, trismus en zwelling van de parotisregio. Als symptomen vindt men acuut ontstane hoge koorts, pijn onder de mandibula, zwelling van de aangedane kant, pijn bij het slikken en moeite met ademen. Vaak is er torticollis, waarbij de hals naar de aangedane zijde is gedraaid. Ontsteking in het achterste compartiment kenmerkt zich door een septisch beeld zonder trismus en met opvallend weinig lokale pijn. De zwelling ligt achter de farynxboog en kan gemakkelijk over het hoofd worden gezien. Als complicaties zijn beschreven luchtwegobstructie, larynxoedeem, sepsis, pneumonie, mediastinitis, septische trombose van de vena jugularis interna, intracraniale uitbreiding (meningitis, hersenabces, sinustrombose) en erosie van de carotiden. Voor nadere evaluatie



is echografie of MRI van het halsgebied nodig. Men moet rekening houden met de mogelijkheid van zeer snel optredend larynxoedeem, met luchtwegobstructie als gevolg.

De behandeling bestaat uit chirurgische drainage gecombineerd met intraveneuze toediening van antibiotica, bijvoorbeeld amoxicilline-clavulaanzuur 100+10 mg/kg per dag in 4× i.v. gedurende minimaal 7 dagen.

## Sinusitis

Sinusitis is een ontsteking van de neusbijholten. Het is een ziektebeeld dat bij kinderen weinig voorkomt; slechts 0,5 tot 5% van de verkoudheden gaat gepaard met sinusitis. Meestal betreft het een bacteriële superinfectie bij een virale bovenste luchtweginfectie, soms ligt de basis in een tandwortelinfectie. Chronische sinusitis komt vooral voor bij kinderen met lokale anatomische afwijkingen, primaire ciliaire dyskinesie, cystische fibrose (CF), gestoorde antistofproductie en atopie. De diagnose sinusitis is moeilijk te stellen; differentiatie van ongecompliceerde rinitis is niet goed mogelijk. Bij sinusitis zijn de symptomen van pijn, koorts en persisterende rinorroe heftiger. Aanvullend onderzoek is vaak moeilijk te interpreteren en daardoor weinig informatief.

**Pathofysiologie.** De sinussen zijn bekleed met respiratoir epitheel. Ze zijn bij de geboorte nog niet alle aanwezig; ze ontwikkelen zich geleidelijk in de loop van de eerste twintig levensjaren (Tabel 7-3). Na een virale bovensteluchtweginfectie en bij allergische slijmvlieszwelling kunnen epitheelschade en slijmstase tot een secundaire bacteriële infectie van de sinus leiden. De meest voorkomende bacteriële verwekkers staan vermeld in Tabel 7-4. Infectie per continuïtatem door tandheelkundige problemen wordt meestal veroorzaakt door bacteriën van de normale mondflora. Lokale problemen als vreemd lichaam, septumdeviatie, taai secreet, choaneatresie en tumorgroei kunnen de oorzaak zijn van (recidiverende) sinusitis. Ook obstructie door een neussonde kan sinusitis veroorzaken.

Chronische sinusitis, langer dan 12 weken bestaand, leidt tot histologische veranderingen. Het trilhaarepitheel krijgt geen gelegenheid zich te herstellen, waardoor de mucociliaire klaring progressief verslechtert. Dit kan leiden tot persisterende slijmvlieszwelling en daardoor verdere blokkade van de beluchting via de ostia en tot poliepvorming, waarmee een vicieuze cirkel is ontstaan. De rol van de infectieuze component daarin wordt steeds kleiner.

**Tabel 7-3. Ontwikkeling van de neusbijholten**

SINUS	AANWEZIG	GROEIT	VOLGROEID
Maxillaris	Bij de geboorte	Vanaf 4 jaar	Bij 12 jaar
Ethmoidalis	Bij de geboorte	-	Bij de geboorte
Sphenoidalis	Bij de geboorte	Vanaf 6 jaar	Bij 12 jaar
Frontalis	Vanaf 4 jaar	Vanaf 6-8 jaar	Bij 14-18 jaar

**Tabel 7-4. Verwekkers van sinusitis**

**Acute sinusitis na luchtweginfectie**

---

*Streptococcus pneumoniae*

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catharralis*

Zelden: streptokokken, stafylokokken, meningokokken

---

**Acute sinusitis per continuitatem vanuit het gebit**

---

Vergroenende streptokokken

Peptostreptokokken

---

**Chronische sinusitis**

---

*Staphylococcus aureus*

*Haemophilus influenzae*

Vergroenende streptokokken

Peptostreptokokken

*Bacteroides* spp.

---

**Klinische verschijnselen.** De symptomen van acute sinusitis zijn koorts (vooral bij jongere kinderen), lokale drukpijn, aangezichtspijn, purulente neusuitvloed, roodheid, oedeem rond en onder de ogen, verstopte neus en een nasale spraak. Bij chronische sinusitis bij kinderen ontbreken de lokale symptomen vaak en staat hoesten door pus die de nasofarynx instroomt op de voorgrond. Dit moet worden onderscheiden van hoesten door bronchiale hyperreactiviteit en door gastro-oesofageale reflux.

Bij jonge kinderen kan geïsoleerde etmoiditis bestaan met orbitale cellulitis en soms intracranieële uitbreiding. Dit is een potentieel levensbedreigende aandoening, die prompt moet worden herkend en behandeld. Rond de leeftijd

van 6 à 7 jaar kunnen als complicaties cellulitis orbitae, meningitis en intracraniale abcessen worden gezien. Alle drie zijn ze potentieel levensbedreigend.

**Aanvullend onderzoek.** Slijmvlieszwellung en volledige sluiting van de sinus maxillares (bij kinderen ouder dan 1 jaar) en frontales (boven 10 jaar) is aan te tonen met röntgenonderzoek en nog gedetailleerder met CT. De aanwezigheid daarvan is echter niet bewijzend voor een acute infectie die behandeling behoeft. Bij elke banale verkoudheid beperken slijmvlieszwellung en slijmvliesproductie zich niet tot de neus, maar doen ook de bijholten mee. De gewone sinusfoto's geven slechts zeer beperkte informatie. CT (in meerdere richtingen) is de gouden standaard. Dit onderzoek is geïndiceerd bij ernstig zieke kinderen, onvoldoende reagerend op behandeling, bij verdenking op intraorbitale of intracraniale complicaties en als een operatie wordt overwogen.

Kweken uit de nasofarynx en van neussecreet leveren door contaminatie met de residentiële flora van mond, neus en keel geen bruikbare informatie op en kunnen dus beter achterwege worden gelaten. Een kweek van door directe punctie uit de sinusholte verkregen pus is wel betrouwbaar, maar deze ingreep is in ongecompliceerde gevallen niet geïndiceerd. De meest waarschijnlijke verwekkers zijn goed bekend (Tabel 7-4) en de empirische therapie kan daarop worden gericht.

**Therapie.** Decongestie van het neusslijmvlies met xylomethazoline bevordert de afvoer van secreet; spoelen met fysiologisch zout kan effectief zijn door het slijmverdünnende effect. Pijnstilling met paracetamol verlicht de klachten. Bij chronische en recidiverende sinusitis valt endoscopische drainage te overwegen, de zogenaamde *functional endoscopic sinus surgery*.

Wat betreft de antibiotische behandeling heeft amoxicilline, 50 mg/kg per dag oraal in 3× gedurende 10 dagen (bij chronische sinusitis minimaal 3 weken), de voorkeur. Geschikte alternatieven zijn de nieuwe macroliden en co-trimoxazol. Bij falen van de therapie, meestal doordat de bacteriën bètalactamase vormen, is amoxicilline-clavulaanzuur een goed alternatief. Profylaxe met co-trimoxazol, 30 mg/kg per dag in 1× oraal, kan bij chronisch recidiverende sinusitis zeer effectief zijn. Bij neuspoliepen, die bij CF kunnen voorkomen, kan intranasale toediening van corticosteroïden worden overwogen.

## Cervicale lymfadenitis

De aanwezigheid van cervicale klieren met een maximale doorsnede tot 10 mm, vast-elastisch en glad aanvoelend en los van huid en onderlaag, wordt bij

kinderen als normaal beschouwd. Vergrote halsklieren zijn meestal reactief, veroorzaakt door een infectie in het KNO-gebied; slechts zelden zijn ze een uiting van maligniteit. Palpabele supraclaviculaire klieren zijn in principe abnormaal.

**Pathofysiologie.** Acute lymfadenitis is een ontstekingsproces van de lymfeklier met complementactivering, uitscheiding van cytokinen en influx van polymorfonucleaire granulocyten. Vaatlekkage, oedeemvorming en granulocyten veroorzaken vergroting van de klier. De betrokkenheid van aangrenzende lymfklieren, subcutane weefsels en huid in het ontstekingsproces kan leiden tot cellulitis, pusvorming, necrose en fixatie aan het omliggende weefsel. Het genezingsproces gaat gepaard met fibrosevorming. Bij milde infecties treedt alleen hyperplasie van de lymfeklier op, zonder necrose of fibrose.

Afhankelijk van de leeftijd van de patiënt kunnen bij cervicale lymfadenitis verschillende verwekkers betrokken zijn (Tabel 7-5). De aandoening kan in drie categorieën worden ingedeeld: acute unilaterale lymfadenitis, acute bilaterale lymfadenitis en chronische lymfadenitis. De verwekkers verschillen per categorie (Tabel 7-6). Enkele systemische aandoeningen, zoals de ziekte van Kawasaki, sarcoïdose en het syndroom van periodieke koorts, afteuze stomatitis, faryngitis en lymfadenitis) kunnen zich presenteren met lymfadenopathie. Tumoren, vooral het (non-)hodgkinlymfoom, congenitale cysten en sinussen, schildklierafwijkingen en traumatische zwellingen kunnen de indruk wekken van lymfadenopathie.

**Tabel 7-5. Verwekkers van cervicale lymfadenitis naar leeftijd**

VERWEKKERS	PASGEBORENEN	<1 JAAR	1-4 JAAR	5-16 JAAR
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	-	+	++
<i>Streptococcus agalactiae</i>	++	+	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	++	++	++
Atypische mycobacteriën	-	-	++	+
<i>Bartonella henselae</i>	-	+	++	++
<i>Toxoplasma gondii</i>	-	-	+	+
Anaerobe bacteriën	-	-	+	++

**Klinische verschijnselen.** Anamnestic zijn van belang duur en beloop van de lymfadenopathie, algemene ziekteverschijnselen, recente infecties in het hoofd-halsgebied, huidafwijkingen en etiologische factoren als contact met katten en

**Tabel 7-6. Verwekkers van cervicale lymfadenitis naar categorie**

---

**Acute unilaterale lymfadenitis**

---

*Streptococcus agalactiae*  
*Staphylococcus aureus*  
Anaerobe bacteriën  
*Streptococcus pyogenes*

---

**Acute bilaterale lymfadenitis**

---

*Streptococcus pyogenes*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
HSV  
HHV-6  
Adenovirus  
CMV  
EBV  
Enterovirussen

---

**Chronische lymfadenitis**

---

*Bartonella henselae*  
*Mycobacterium tuberculosis*  
Atypische mycobacteriën  
*Toxoplasma gondii*

---

tuberculose en recent verblijf in het buitenland. Bij het lichamelijk onderzoek wordt aandacht besteed aan het door het lymfklierstation gedraineerde gebied (waaronder het gebit) en aan de overige lymfklierstations, lever en milt. Grootte (in mm) en eigenschappen (lokalisatie, consistentie, mate van ontsteking, pijnlijkheid, roodheid, eventueel fluctuatie, fixatie) van de klieren worden nauwkeurig vastgelegd, zodat het beloop kan worden gevolgd.

**Aanvullend onderzoek.** Meestal richt men het onderzoek allereerst op infectieuze oorzaken. Door middel van serologisch onderzoek, keelkweek en eventueel kweek van een lymfklierpunctie kan de verwekker mogelijk worden achterhaald. Afhankelijk van anamnese, leeftijd en lymfklierlokalisatie kan het serologisch onderzoek worden gericht op EBV, CMV, *Toxoplasma gondii*, *Bartonella henselae* en GAS. Aspiraat kan men verkrijgen door de klier aan te priken via de gezonde huid met een dunne naald (18 à 20 G), aangesloten op een

met 2 ml NaCl 0,9% gevulde 20 ml-spuit. Deze procedure geeft nauwelijks risico op fistels. Als de keelkweek of het serologisch onderzoek (AST, anti-DNAse B) positief is voor GAS, betekent dat niet dat daarmee de (enige) verwekker van de lymfadenitis is gevonden. Andere bacteriën kunnen na aantasting van de slijmvliesbarrière het weefsel zijn binnengedrongen.

Bij klinische verdenking van maligniteit moet de diagnostiek ook daarop worden gericht. Als de oorzaak van de lymfadenopathie na een maand nog niet duidelijk is en de zwelling dan nog niet afneemt, is verder invasief onderzoek gewenst, in de vorm van celaspiratie of excisiebiopsie. Ook als daarbij een specifiek ontstekingsbeeld wordt gevonden zonder aanwijzingen voor maligniteit, moet men alert blijven. Vooral maligne lymfomen kunnen uiterst moeilijk te diagnosticeren zijn.

**Therapie.** De empirische therapie van cervicale lymfadenitis bestaat uit amoxicilline-clavulaanzuur, 50+12,5 mg/kg per dag in 3× oraal of 100+10 mg/kg per dag in 4× i.v., gedurende 10 dagen. Is de verwekker bekend, dan kan gerichte antibiotische therapie worden ingesteld; voor GAS bij voorkeur met een smalspectrumpenicilline. Lymfadenitis veroorzaakt door *B. henselae* of *T. gondii* geneest meestal spontaan zonder antibiotica. Uit recent Nederlands onderzoek blijkt dat bij niet-tuberculeuze mycobacteriële cervicofaciale lymfadenitis chirurgische excisie van de aangedane klier effectiever is dan langdurige antibiotische therapie.

## Otitis externa

Otitis externa is een vooral in de zomer veel voorkomende ontsteking van de uitwendige gehoorgang, die pijn en jeuk veroorzaakt, maar bij kinderen doorgaans ongecompliceerd verloopt. Oorpeuteren, manipulatie met wattenstaafjes, eczeem en zwemmen spelen een rol in de pathogenese.

**Pathofysiologie.** De gehoorgang is nauw en verloopt niet recht, waardoor een vreemd lichaam er gemakkelijk in vast komt te zitten. Vooral kinderen met downsyndroom hebben een nauwe gehoorgang. Veel zwemmen zorgt voor stase van vocht op een plek die niet goed kan worden afgedroogd en voor verstoring van de lokale pH. Vooral in combinatie met warm, vochtig weer ontstaan irritatie, zwelling en eczeem, met secundaire bacteriële infectie als gevolg, meestal met normale huidflora (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, difteroïde staafjes en anaeroben als *Propionibacterium acnes*) als verwekker. Ook continue irritatie door chronische otitis media met perforatie (loopoor) kan otitis

externa veroorzaken. Het buitenste derde deel van de gehoorgang loopt door kraakbeen dat is bekleed met subcutis en dermis met veel haarfollikels. Hier kunnen ook typische gelokaliseerde huidinfecties als erysipelas (door streptokokken) en furunkels (door stafylokokken) ontstaan. In het binnenste twee derde deel is alleen een dunne laag dermis aanwezig, die direct op het periost ligt.

*Pseudomonas aeruginosa* kan een ernstig verloopende, zogenaamde maligne otitis externa veroorzaken met lokale vasculitis, trombose en necrose van weke delen, kraakbeen en omringend bot. Vooral diabetes mellitus vormt een predisponerende factor voor maligne otitis externa. Als complicaties kunnen mastoïditis en meningitis optreden. Dit ziektebeeld komt overigens bij kinderen vrijwel niet voor.

**Klinische verschijnselen.** De symptomen van otitis externa zijn pijn, uitgelokt door bewegen van de gehoorgang, zoals door drukken op de tragus of trekken aan de oorschelp, veel jeuk en soms uitvloed uit de gehoorgang. Bij inspectie zijn roodheid, zwelling, pus en losse huidschilfers te zien. Het trommelvlies is vaak niet à vue te krijgen, maar behoort gaaf te zijn; het gehoor is normaal. Maligne otitis externa gaat gepaard met extreme pijn, koorts en ernstig algemeen ziek zijn. Bij inspectie ziet men zwelling, necrotische verkleuring van de huid van de gehoorgang en vaak ook granulaties ter plaatse van de overgang van benige naar kraakbenige gehoorgang.

**Aanvullend onderzoek.** De kweek van met een wattenstok uit de gehoorgang afgenomen materiaal is moeilijk te interpreteren door contaminatie met normale huidflora. Alleen bij verdenking op maligne otitis externa levert deze zinvolle informatie op.

**Therapie.** Preventie van otitis externa door het droog houden van de gehoorgang is essentieel. Klachten kunnen doorgaans adequaat worden bestreden met zure oordruppels FNA of Alucet FNA oordruppels. Eventueel kunnen druppels met lokale antibiotica worden voorgeschreven, zoals clioquinol 1% en polymyxine B 0,1%. Bij maligne otitis externa is intraveneuze antibiotische behandeling nodig, bijvoorbeeld met ciprofloxacine of ceftazidim en een aminoglycoside; soms is chirurgisch ingrijpen nodig.

## Otitis media

Otitis media acuta (OMA) is een infectie van de mucoperiostale bekleding van het middenoor met acuut begin en beperkte duur (minder dan 3 weken); in 70 tot 90% van de gevallen geneest de infectie spontaan binnen 1 à 2 weken. OMA komt zeer veel voor, vooral in de wintermaanden, met name bij jonge kinderen; de piekleeftijd ligt tussen 6 en 18 maanden. In de eerste 3 levensjaren maakt ruim 80% van de kinderen minimaal één episode van OMA door en circa 50% zelfs 3 of meer episoden. Men noemt een kind *otitis-prone* als het in het eerste levensjaar al meer dan 4 episoden heeft doorgemaakt of meer dan 6 episoden voor de zesde verjaardag. Hoe vroeger de eerste episode van OMA optreedt, hoe groter de kans op recidiverende OMA. Na de acute fase blijft bij veel kinderen gedurende meerdere weken tot maanden otitis media met effusie (OME; *glue ears*) bestaan. Deze geneest meestal spontaan. Controle is echter wel nodig; persistente OME kan tot spraak- en taalontwikkelingsproblemen leiden.

**Pathofysiologie.** Het middenoor heeft de kenmerken van een neusbijholte. Aan ruim 90% van de gevallen van OMA gaat een bovenste luchtweginfectie vooraf, leidend tot slijmvlieszwelling en disfunctioneren van de buis van Eustachius. Sommige virussen lijken niet alleen te zorgen voor een middenoormilieu dat gunstig is voor secundaire bacteriële infecties, maar ook voor verstoring van het immuunapparaat. Het disfunctioneren van de buis van Eustachius kan ook door allergie en adenoïd hypertrofie in gang worden gezet. Hierdoor hoopt zich slijm op in het middenoor, dat secundair geïnfecteerd raakt. De verwekkers van OMA staan vermeld in Tabel 7-7.

Risicofactoren voor luchtweginfecties en OMA zijn de aanwezigheid van broertjes en zusjes, bezoek aan een kinderdagverblijf, expositie aan tabaksrook en zwemmen in sterk gechloreerd water. Hogere incidentie wordt ook gezien bij ex-prematuren (jonger dan 33 weken, geboortegewicht onder 1500 g), kinderen met lokale anatomische afwijkingen (downsyndroom, palatoschizis) en kinderen met afweerstoornissen (vooral verminderde antistofproductie).

**Klinische verschijnselen.** De symptomen van OMA zijn oorpijn (grijpen naar het oor) en koorts. Na spontane perforatie, wat relatief weinig voorkomt, loopt pus af uit de gehoorgang en verdwijnen pijn en koorts doorgaans snel. Het gehoorverlies van 15 tot 40 dB valt door de algemene ziekteverschijnselen meestal niet op. Bij jonge kinderen worden vaak specifieke symptomen gezien als veel huilen, prikkelbaarheid, spugen en diarree. Het trommelvlies is rood en bombend; na perforatie is de gehoorgang gevuld met pus. Een rood trommelvlies wijst op zichzelf niet op OMA; het kan ontstaan bij ontsteking van de luchtweg-



**Tabel 7-7. Verwekkers van otitis media**

---

**Acute virale otitis media**

---

RSV  
Para influenzavirus  
Influenzavirus  
Enterovirus  
Rinovirus  
Adenovirus

---

**Acute bacteriële otitis media**

---

*Streptococcus pneumoniae*  
*Haemophilus influenzae*  
*Moraxella catharralis*  
Zelden: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *S. pyogenes*

---

**Chronische otitis media en na perforatie**

---

*Staphylococcus aureus*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Escherichia coli*  
*Proteus* spp.

---

mucosa en bij hard huilen. Ernstige complicaties, zoals mastoïditis, meningitis, petrositis, labyrinthitis en sinussagittalstrombose, komen in minder dan 0,5% van de gevallen voor. OME met gehoorsverlies is een zeer frequente complicatie; verder kunnen chronische otitis media met trommelvliesperforatie, cholesteatoom en facialisparesis ontstaan. Behandeling door de KNO-arts is bij al deze complicaties noodzakelijk.

**Aanvullend onderzoek.** Kweken van pus uit de gehoorgang zijn moeilijk te interpreteren door contaminatie met lokale huidflora. Punctie van het middenoor door het intacte trommelvlies is wel betrouwbaar, maar in ongecompliceerde gevallen niet geïndiceerd. De meest waarschijnlijke verwekkers zijn bekend (Tabel 7-7) en de empirische therapie kan daarop worden gericht.

**Therapie.** De effectiviteit van decongestie van het neusslijmvlies met xylometazoline staat niet vast, maar de toegenomen doorgankelijkheid van de neus wordt vaak als verlichting ervaren. Pijnstilling met paracetamol vormt de voor-

keurstherapie in ongecompliceerde gevallen bij kinderen ouder dan één jaar. Paracentese is alleen geïndiceerd als antibiotische behandeling onvoldoende effectief is en bij kinderen jonger dan een jaar, bij wie het trommelvliesbeeld moeilijk te interpreteren is. Bij chronisch recidiverende OMA valt het plaatsen van trommelvliesbuisjes te overwegen.

Een cochrane review uit 2004 wees uit dat antibiotische behandeling van OMA minimaal voordeel bood wat betreft pijn en temperatuursbeloop, maar de otoscopische afwijkingen niet beïnvloedde. Adequate pijnstilling is even effectief. Antibiotica hebben mogelijk wel een plaats bij de preventie van mastoïditis bij daarvoor gevoelige kinderen. Om resistentieontwikkeling in de populatie tegen te gaan, worden antibiotica in Nederland alleen voorgeschreven bij kinderen jonger dan 6 maanden en bij oudere kinderen met een afwijkend beloop: toenemend ziek, slecht drinken, toename van oorpijn, geen verbetering na 3 dagen. Antibiotische therapie is verder geïndiceerd bij kinderen met downsyndroom, palatoschisis, afweerstoornissen, recidiverende OMA en lokale anatomische afwijkingen. De empirische therapie bestaat uit amoxicilline, 50 mg/kg per dag in 3× oraal gedurende 5 dagen. Geschikte alternatieven zijn de nieuwe macroliden en co-trimoxazol. Bij falen van de therapie (meestal door bètalactamasevormende bacteriën) is amoxicilline-clavulaanzuur een goed alternatief. Prophylaxe met co-trimoxazol, 30 mg/kg per dag in 1× oraal, kan effectief zijn bij recidiverende OMA.

## Mastoïditis

Mastoïditis is een infectie van de mastoïdholte met niet alleen mucositis, zoals bij elke OMA, maar ook osteomyelitis van het omringende bot. Het is een complicatie van OMA die tegenwoordig veel minder vaak voorkomt dan vroeger. Mastoïditis kan zowel per continuitatem als via kleine venae perforantes leiden tot intracraniale infecties (meningitis, hersenabsces), infecties van het binnenoor en diepe halsabscessen. Intraveneuze antibiotische therapie, ondersteund door chirurgische drainage, is noodzakelijk.

**Pathofysiologie.** Bij de geboorte is in het os petrosum slechts één luchtcel aanwezig, het toekomstige antrum. Deze cel staat in verbinding met het middenoor. In de eerste twee levensjaren worden steeds nieuwe met luchtwegepitheel beklede luchtcellen gevormd, die alle in verbinding staan met het antrum. Wanneer een bacteriële infectie van het middenoor zich uitbreidt naar het mastoïd, veroorzaken zwelling en pus door gebrek aan mogelijkheden tot uitzetting snel necrose van het omringende bot. De nabijgelegen hersenzenuwen, meningen

en het labrynt kunnen bij de infectie worden betrokken. Tromboflebitis van intracranieële veneuze sinussen kan benigne intracranieële hypertensie veroorzaken, met als gevolg hoofdpijn, abducensparese en papiloedeem.

**Klinische verschijnselen.** De eerste symptomen zijn pijn, koorts, gehoorsverlies en eventueel een loopoor. Onderscheid met ongecompliceerde OMA is aanvankelijk nog moeilijk. Vaak stopt het loopoor spontaan, waarna de ziekteverschijnselen snel toenemen. Er ontstaan een afstaande oorschelp en zwelling achter het oor, eventueel met fluctuatie, roodheid en pijn over het mastoïd. Antibiotische behandeling van een voorafgaande OMA kan de symptomen maskeren, waardoor de mastoïditis pas aan het licht komt als er al ernstige, potentieel levensbedreigende complicaties zijn opgetreden. Bij elke OMA die niet vlot geneest en waarbij het oor blijft lopen, moet men daarom de mogelijkheid van mastoïditis overwegen.

**Aanvullend onderzoek.** Bij CT wordt vulling van de luchtcellen met secreet waargenomen en eventueel aantasting van het omringende bot. Steriele punctie van het middenoor via het intacte trommelvlies is gezien de ernst van de infectie en de mogelijke complicaties belangrijk voor de keuze van antibiotische therapie.

**Therapie.** Chirurgische drainage via mastoïdectomie of atticoantrotomie is geïndiceerd bij tekenen van meningeale prikkeling, abcesvorming (fluctuatie van de zwelling op het planum mastoideum), chronisch loopoor met botaantasting en tekenen van labyrinthitis (misselijkheid, braken en draaiduizeligheid) of intracranieële uitbreiding. Als er geen aanwijzingen zijn voor deze complicaties, kan eerst het effect van antibiotische behandeling worden afgewacht. Is er echter na 48 uur behandeling geen verbetering opgetreden, dan moet mastoïdectomie of atticoantrotomie plaatsvinden.

Gezien de ernst van de aandoening wordt de empirische therapie gericht op alle te verwachten verwekkers. De meest voorkomende zijn *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* en *Haemophilus influenzae*, maar daarnaast kunnen *S. aureus* en gramnegatieve bacteriën worden aangetroffen, vooral bij langer bestaande perforatie van het trommelvlies. Menginfecties komen regelmatig voor. Daarom is amoxicilline-clavulaanzuur, 100+10 mg/kg per dag in 4× i.v. gedurende 10 dagen, te prefereren boven amoxicilline alleen. Bij langer bestaande KNO-klachten moet ook aan *Pseudomonas aeruginosa* worden gedacht.

## Literatuur

- Damoiseaux RAMJ, Balen FAM van, Leenheer WAM, Kolnaar BGM. NHG-standaard Otitis media acuta bij kinderen. Tweede herziening. *Huisarts Wet* 2006;49:615-21.
- Schwartz RH. Infections related to the upper and middle airways. In: Long SS, Pickering LP, Prober CG (red). *Principles and practice of paediatric infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 2008:213-21.
- Brenkman CJ, Vries N de (red). *Neusbijholtechirurgie*. Den Haag: Kugler publications, 2002.
- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-94.
- Zwart S, Dagnelie CF, Van Staaïj BK, et al. NHG-standaard Acute keelpijn. Tweede herziening. *Huisarts Wet* 2007;50:59-68.
- Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane database Syst Rev* 2004;(1);CD000219.
- Lindeboom JA, Kuijper EJ, Bruijnesteijn ES, et al. Surgical excision versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: a multicentre, randomized, controlled trial. *CID* 2007;44:1057-64.
- Spratley J, Silveira H, Alvarez I, et al. Acute mastoiditis in children: review of the current status. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;56:33-40.
- Staaïj BK van, Akker EH van den, Heijden GJMG van der, et al. Adenotonsillectomy for upper respiratory infections: evidence based? *Arch Dis Child* 2005;90:19-25.

## Hoofdstuk 8

### LAGERE LUCHTWEGEN

*C.C. Obihara, L. Bont*

#### Inleiding

Infecties van de lagere luchtwegen vormen een veelvoorkomend probleem in de kindergeneeskunde. Ze kunnen worden ingedeeld naar verwekkers (virussen, bacteriën, mycobacteriën, schimmels), anatomie (bronchiolitis, pneumonie, pleura-empyeem, longabces), epidemiologie (afkomstig uit de normale leefomgeving, nosocomiaal, opportunistisch) en gastheerfactoren (gezond, met lokale of gegeneraliseerde afweerstoornis). Het merendeel van de infecties van de lagere luchtwegen is van virale oorsprong en geneest spontaan. Bacteriële infecties vereisen in de regel antibiotische therapie, alhoewel het vaak onduidelijk is in hoeverre deze het klinische beloop beïnvloeden; dit geldt bijvoorbeeld voor kinkhoest en infecties met *Mycoplasma pneumoniae*. Infecties bij patiënten met een afweerstoornis vergen agressieve, meestal intraveneuze therapie. CF vormt daarbij een aparte categorie; deze aandoening wordt besproken in Hoofdstuk 16.

#### Bronchiolitis

Bronchiolitis is een ontsteking van de bronchioli en wordt meestal veroorzaakt door RSV. Incidentele verwekkers zijn rinovirus, coronavirus, para-influenzavirus en adenovirus. Aangenomen wordt dat ziekte wordt veroorzaakt door een direct cytopathologisch effect van het virus in combinatie met een overmatige cellulaire immunrespons.

**Klinische verschijnselen.** RSV-infecties komen elke winter voor in de vorm van een epidemie. Bronchiolitis wordt vooral gezien bij jonge zuigelingen, met een maximumincidentie rond de leeftijd van 3 tot 6 maanden. Bij prematuren, pa-

tiënten met bronchopulmonale dysplasie en kinderen met aangeboren hartafwijkingen verloopt de ziekte vaak ernstiger. Kenmerkende symptomen zijn kortademigheid (tachypneu, tachycardie) en piepen bij auscultatie. In ernstige gevallen bestaat cyanose en is de zuurstofbehoefte toegenomen. Koorts staat niet op de voorgrond, maar wordt bij oudere kinderen nog wel gezien.

Ongeveer de helft van de kinderen houdt na de bronchiolitis recidiverend episoden van piepen tot rond het vijfde levensjaar. Daarna verdwijnt de relatie tussen episoden van piepen en voorgaande bronchiolitis.

**Aanvullend onderzoek.** De etiologische diagnose wordt gesteld met behulp van IF of PCR in nasofaryngeaal aspiraat. Bij opgenomen zuigelingen met bronchiolitis is de sensitiviteit van IF voor RSV meer dan 90%. Bij röntgenonderzoek is frequent atelectase van de rechterbovenkwab zichtbaar.

**Therapie.** Het spontane beloop is gunstig, maar toediening van extra zuurstof en soms zelfs beademing kunnen nodig zijn. Antivirale therapie met ribavirine is moeilijk toe te dienen, kostbaar en niet effectief. Klinische studies hebben geen duidelijk effect van salbutamol kunnen aantonen. Eenmalige toediening van salbutamol kan zinvol zijn; de behandeling wordt dan alleen voortgezet als er direct een evident positief effect wordt waargenomen. Orale of systemische toediening van corticosteroiden is mogelijk zinvol bij ernstig zieke, beademde patiënten. Het nut van inhalatiecorticosteroiden bij minder zieke patiënten is niet aangetoond. Antibiotica-toediening is alleen zinvol als bij een bacteriële superinfectie. Die laatste is moeilijk vast te stellen, maar hoge koorts en sterk gestoorde infectieparameters kunnen als aanwijzing dienen.

## Pneumonie

Bij pneumonie bestaat een door infectie veroorzaakte ontsteking van het longparenchym. Men kan grofweg drie vormen onderscheiden: lobaire pneumonie, atypische pneumonie en aspiratiepneumonie. Zoals in Tabel 8-1 is weergegeven, verschillen de vormen wat betreft epidemiologie, presentatie, radiologische bevindingen en verwekkers. Hoewel het onderscheid niet absoluut is, is het voor de kliniek relevant omdat het de keuze van de juiste therapie vergemakkelijkt. Aan welke verwekkers moet worden gedacht, hangt onder meer af van de leeftijd van de patiënt (Tabel 8-2). De voornaamste verwekkers van lobaire pneumonie zijn *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* en *Moraxella catarrhalis*.

**Tabel 8-1. Kenmerken van de verschillende vormen van pneumonie**

KENMERK	LOBAIRE PNEUMONIE	ATYPISCHE PNEUMONIE	ASPIRATIEPNEUMONIE
Klinisch beloop	Acuut (soms chronisch)	Subacuut of chronisch	Acuut
Voorkomen	Geïsoleerd	Familiair	Na aspiratie
Koorts	Hoog	Subfebriel	Hoog
Afwijkingen bij auscultatie	Gelokaliseerd	Diffuus	Gelokaliseerd of diffuus
Radiologische afwijkingen	Gelokaliseerd (lobair)	Diffuus	Gelokaliseerd of diffuus
Extrapulmonale verschijnselen	Geen	Frequent (conjunctivitis, rinitis, exantheem)	Geen
Verwekkers	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. trachomatis</i> , RSV, CMV, adenovirus, influenzavirus	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (anaeroben)

**Tabel 8-2. Verwekkers van pneumonie naar leeftijd**

GROEP	FREQUENT	MINDER FREQUENT
<b>0-2 weken</b>		
Bacteriën	<i>Escherichia coli</i> GBS <i>Listeria monocytogenes</i>	Anaerobe bacteriën Streptokokken van groep D <i>Haemophilus influenzae</i> type b Pneumokokken <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Virussen		CMV HSV
<b>3 weken-2 maanden</b>		
Bacteriën	<i>Chlamydia trachomatis</i> Pneumokokken	<i>Bordetella pertussis</i> <i>H. Influenzae</i> type b <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>U. urealyticum</i>
Virussen	Adenovirus Influenzavirus Parainfluenzavirus 1, 2, 3 RSV	CMV
<b>3 maanden-5 jaar</b>		
Bacteriën	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Pneumokokken	<i>H. Influenzae</i> type b <i>M. catarrhalis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>S. aureus</i>
Virussen	Adenovirus Influenzavirus Parainfluenzavirus 1, 2, 3 Rinovirus RSV humaan metapneumovirus	VZV



**Tabel 8-2. (vervolg)**

GROEP	FREQUENT	MINDER FREQUENT
<b>Boven 5 jaar</b>		
Bacteriën	<i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> Pneumokokken	<i>H. influenzae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>M. tuberculosis</i> <i>S. aureus</i>
Virussen	-	Adenovirus EBV Influenzavirus Parainfluenzavirus Rinovirus RSV Humaan metapneumovirus VZV

Nosocomiale pneumonie wordt vaak veroorzaakt door gramnegatieve micro-organismen, die in toenemende mate resistent zijn voor eerstelijnsantibiotica. Aspiratiepneumonie wordt veroorzaakt door de aspiratie van orofaryngeaal secreet met pathogenen uit de mond-keelholte. Risicofactoren zijn ernstige meervoudige handicap, verlaagd bewustzijn, maagledigingsstoornissen en gestoorde klaring van de luchtwegen (primaire ciliaire dyskinesie, CF, astma).

**Klinische verschijnselen.** Kinderen met een pneumokokkenpneumonie zijn erg ziek en hebben hoge koorts. De ademhaling is oppervlakkig, ze hoesten en hebben soms pijn op de borst door pleuraprikkeling. Bij percussie wordt demping waargenomen over het ontstoken longgedeelte. Bij auscultatie wordt over hetzelfde gebied verminderd vesiculair ademgeruis gehoord met fijne crepita-ties. Bij atypische pneumonie geven niet-pulmonale symptomen vaak een aanwijzing over de verwekker van de pneumonie. Huidafwijkingen (erythema exu-dativum multiforme, syndroom van Stevens-Johnson) en malaise bij een ouder kind zijn suggestief voor infectie met *M. pneumoniae*. Etterige conjunctivitis bij een jonge zuigeling past bij *Chlamydia trachomatis*. Kortademigheid, piepen en waterige rinitis bij een zuigeling zijn suggestief voor infectie met RSV.

**Aanvullend onderzoek.** Bij lobaire pneumonie toont het bloedbeeld leukocy-tose met linksverschuiving; de bezinkingssnelheid van de erythrocyten (BSE) en

het CRP zijn verhoogd. De bloedkweek is weinig sensitief en wordt alleen verricht bij ernstig zieke kinderen. Kweken van keelwat en sputum zijn gecontamineerd en geven geen bruikbare informatie. Op de thoraxfoto is een lobaire verdichting zichtbaar. Het enig onderscheid tussen pneumokokkenpneumonie en pneumonie veroorzaakt door *H. influenzae* of *M. catarrhalis* is dat de infectie in het laatste geval milder lijkt te verlopen.

De microbiologische diagnose van atypische pneumonie is moeilijk. De aanwezigheid van respiratoire virussen in de nasofarynx kan worden aangetoond met kweek, IF en PCR. De sensitiviteit van de PCR is het grootst. Routine-diagnostiek levert geen verdere informatie op. Op de thoraxfoto zijn diffuse bilaterale afwijkingen zichtbaar, zoals infiltraten, atelectasen en hyperinflatie.

**Therapie.** Bij de behandeling van lobaire pneumonie voldoet meestal orale antibiotische therapie. Indicaties voor ziekenhuisopname staan genoemd in Tabel 8-3. De voorkeursbehandeling van pneumokokkenpneumonie is toediening van penicilline gedurende een week. Kinderartsen kiezen vanwege de problemen bij het vaststellen van de verwekker meestal liever voor breedspectrum-antibiotica als amoxicilline en amoxicilline-clavulaanzuur.

De behandeling van virale atypische pneumonie is symptomatisch. Bij influenza-pneumonie is het risico toegenomen van ernstig verlopende bacteriële superinfectie met *Staphylococcus aureus*. Infecties met *M. pneumoniae* en *C. trachomatis* kunnen worden behandeld met een macrolide. Er zijn echter geen duidelijke aanwijzingen dat behandeling van een atypische pneumonie met macroliden het beloop gunstig beïnvloedt. De nieuwe macroliden, zoals claritromycine en azitromycine, hebben de voorkeur boven erytromycine vanwege het bredere spectrum, de betere tolerantie en de gemakkelijker toediening. Erytromycine heeft nog wel een plaats bij intraveneuze therapie.

---

**Tabel 8-3. Indicaties voor opname bij lobaire pneumonie**

---

Ernstig (toxisch) ziek  
Dreigende respiratoire insufficiëntie (apneuaanvallen)  
Behoeftte aan extra zuurstof  
Ernstige complicaties op de thoraxfoto (empeem, abces)  
Jonger dan 3 maanden  
Onderliggend lijden (bronchopulmonale dysplasie, immuunstoornis, CF)  
Problemen met orale medicatie (braken, absorptiestoornis)  
Slechte therapietrouw  
Problematische gezinssituatie

---

Bij patiënten die zure maaginhoud aspireren, wordt preventief gebruik van antibiotica afgeraden vanwege het risico van selectie van resistente stammen. Als antibioticatoediening nodig is, hebben amoxicilline-clavulaanzuur en ceftriaxon de voorkeur vanwege de kans op polymicrobiële infecties met grampositieve, gramnegatieve en anaerobe bacteriën.

## Pleura-empyeem

Pleura-empyeem is een van de complicaties van een pneumonie, optredend wanneer de pleuraholte bij de infectie betrokken wordt. Het risico van empyeem is bij kinderen met pneumonie ongeveer 0,5 à 1%. *S. pneumoniae* is de belangrijkste verwekker van pleura-empyeem bij kinderen. Andere verwekkers zijn *H. Influenzae*, anaerobe bacteriën, *S. pyogenes* en *S. aureus*. Ook *M. pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* en verschillende virussen, waaronder het adenovirus, kunnen pleura-effusie veroorzaken.

**Klinische verschijnselen.** Klinisch kenmerkt pleura-empyeem zich bijna altijd door hoesten en koorts, terwijl dyspneu, tachypneu en pijn op de borst eveneens frequent voorkomen. Bij percussie wordt over de aangedane long demping waargenomen en bij auscultatie verminderd ademgeruis.

**Aanvullend onderzoek.** De thoraxfoto toont sinussluiering, een vloeistofspiegel of een gedeeltelijk of volledig gesluierde thoraxhelft. Echografie van de thorax wordt gebruikt om de dikte van de vochtschil en de aanwezigheid van tussenschotten te bepalen. Diagnostische punctie is nodig voor het onderscheid tussen transsudaat en exsudaat en om materiaal voor kweek te verkrijgen (zie Tabel 8-4).

**Tabel 8-4. Onderscheid tussen transsudaat en exsudaat**

BEPALING	TRANSSUDAAT	EXSUDAAT
Aspect	Niet-purulent	Variabel
Grampreparaat	Negatief	Variabel
Eiwitgehalte	<30 g/l	>30 g/l
Leukocyten	<1x10 <sup>9</sup> /l	>1x10 <sup>9</sup> /l
Lactaatdehydrogenase	<1000 U/l	>1000 U/l
pH	>7,2	<7,2
Glucose	>2 mmol/l	<2 mmol/l

**Therapie** Als er een grote vochtschil aanwezig is, is tijdelijke thoraxdrainage nodig. Het beste moment voor drainage is onderwerp van discussie. Antibiotische behandeling moet gericht zijn op de mogelijke verwekkers, vooral *S. aureus*. Voor empirische therapie komen amoxicilline-clavulaanzuur en een tweedegeneratiecefalosporine, zoals cefuroxim, in aanmerking. Bij verdenking van *S. aureus* als verwekker kan empirisch voor flucloxacilline gekozen worden. De duur van de antibiotische behandeling is, afhankelijk van het klinische beloop, 2 tot 4 weken.

## Longabces

Longabcessen kunnen optreden als complicatie van pneumonie. Hierbij wordt door de infectie zo veel longweefsel verwoest, dat in het longparenchym een necrotische met pus gevulde holte ontstaat. Het ontstaan van longabcessen en necrotiserende pneumonie wordt bevorderd door aspiratie van geïnfecteerd materiaal en problemen bij de afvoer van mucus. Anaerobe micro-organismen zijn dan ook vaak de verwekker. Enkele keer worden andere verwekkers geïsoleerd, zoals *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, schimmels en gisten en mycobacteriën.

**Klinische verschijnselen.** De belangrijkste klinische symptomen zijn koorts en malaise, hoesten en andere symptomen van pneumonie.

**Aanvullend onderzoek.** Op de thoraxfoto en bij CT wordt een holte met een vloeistofspiegel gezien, omgeven door ontstoken longparenchym. Diagnostische bronchoscopie is alleen geïndiceerd om een corpus alienum als oorzaak uit te sluiten en om kweekmateriaal te verkrijgen.

**Therapie.** Bij een longabces is langdurige (2 tot 4 weken) antibiotische therapie nodig, waarbij clindamycine de voorkeur heeft. Afhankelijk van de vermoedelijke verwekkers kunnen hieraan andere antibiotica worden toegevoegd.

## Kinkhoest

Kinkhoest wordt meestal veroorzaakt door de bacterie *Bordetella pertussis* en minder frequent door *Bordetella parapertussis*. Transmissie vindt plaats via aerosolen. *B. pertussis* hecht zich aan het trilhaardragend epitheel van de lucht-

wegen. Het pertussistoxine induceert lokale necrose. Immuniteit na een natuurlijke infectie biedt bescherming gedurende 4 tot 12 jaar.

**Klinische verschijnselen.** De incubatietijd van kinkhoest is 3 à 12 dagen. Het klassieke beloop kent een catarrale fase, een paroxismale fase en een reconvalescentiefase. De catarrale fase duurt 1 tot 2 weken en kenmerkt zich door neusverkoudheid, hoesten en milde temperatuursverhoging. De paroxismale fase duurt eveneens 1 tot 2 weken en gaat gepaard met heftige hoestbuien die eindigen in een gierende inspiratie. De hoestbuien treden onverwachts op of na milde prikkeling en eindigen bij jonge kinderen vaak met braken. Kinderen jonger dan 3 maanden kunnen (dreigen te) stikken in deze kinkhoestbuien. Bij hen kan ernstige apneu of plotselinge dood het enige teken van kinkhoest zijn. De reconvalescentiefase kan 3 maanden duren; daarin staat aanhoudend hoesten op de voorgrond.

**Aanvullend onderzoek.** Kweken worden voor de diagnose nog weinig toegepast; ze zijn vooral belangrijk voor de surveillantie van kinkhoeststammen. Zelfs bij patiënten die nog geen 3 weken hoesten, is de sensitiviteit van de kweek slechts 15 tot 45%. Alleen bij zuigelingen wordt bij voorkeur ook een kweek afgenomen. De PCR is aanzienlijk sensitiever dan de kweek, maar de sensitiviteit neemt duidelijk af als de symptomen langer dan 3 weken bestaan. Bij negatieve PCR wordt serologisch onderzoek gedaan. Eenpuntsserologie is meestal voldoende als de antistofconcentratie voor de leeftijd hoog is.

**Therapie.** Behandeling van kinkhoest is alleen effectief in de catarrale of vroege paroxismale fase. Daarna dient behandeling alleen nog om de verspreiding te beperken. Als behandeling gewenst is, kan worden gekozen voor toediening van azitromycine gedurende 5 dagen, maar andere macroliden zijn even effectief. In de eerste 3 ziekte weken worden profylactisch ook alle gezinsleden behandeld als een van de gezinsleden onvolledig gevaccineerd is en als de moeder meer dan 34 weken zwanger is.

## Tuberculose

Tuberculose wordt veroorzaakt door *Mycobacterium tuberculosis*. De besmetting kan tot ernstige beschadiging van longen en andere organen, vooral nieren, gewrichten en lymfeklieren, leiden. Het jaarlijks aantal nieuwe tuberculosepatiënten in Nederland is ongeveer 1400. Van hen is ongeveer 7% jonger dan 15 jaar. Transmissie van de tuberkelbacil vindt vooral plaats door hoesten en nie-

zen. Bij kinderen vindt besmetting voornamelijk plaats door contact met een volwassene patiënt met infectieuze (open) tuberculose. De bacteriën kunnen jarenlang aanwezig zijn zonder ziekteverschijnselen te veroorzaken; men spreekt van latente tuberculoseinfectie. Bij de meeste kinderen die na infectie met *M. tuberculosis* ziekte ontwikkelen, gebeurt dat binnen 12 maanden na de infectie. De kans dat een kind na besmetting tuberculose krijgt, wordt grotendeels bepaald door de leeftijd waarop het kind besmet wordt; bij zuigelingen is de kans 40 à 50%, tussen 1 en 5 jaar 5 à 25%, tussen 5 en 10 jaar 2% en boven 10 jaar 10 à 20%. Bij kinderen met hiv-infectie en andere afweerstoornissen is het risico van tuberculose toegenomen.

**Klinische verschijnselen.** De klinische manifestatie van longtuberculose bij kinderen kan variëren van een klein parenchymateus infiltraat (het zogenaamde ghonfocus) tot lymfeklierziekte (perihilaire en paratracheale lymfadenopathie, lymfobronchiale tuberculose) en van pleuraziekte (pleura-effusie, pleura-empyem, pneumothorax) tot pericardeffusie. Extrapulmonale tuberculose manifesteert zich bij kinderen vooral als perifere lymfadenopathie, gegeneraliseerde (miliaire) tuberculose en tuberculeuze meningitis. Andere, zeldzamere locaties van tuberculose zijn het skelet (spinale tuberculose, pottse ziekte, osteomyelitis), de gewrichten (poncetse ziekte), het urogenitale systeem en de buik (iliitis terminalis).

De symptomen van tuberculose bij kinderen zijn meestal aspecifiek; de helft van de kinderen is asymptomatisch. In het beginstadium van actieve tuberculose kunnen zich klachten voordoen van hoesten, vermoeidheid, koorts, nachtzweeten, anorexie en gewichtsverlies.

**Aanvullend onderzoek.** De diagnostiek van tuberculose bij kinderen wordt onderverdeeld in de diagnostiek van infectie en van actieve ziekte. De tuberculinetest volgens Mantoux (mantouxtest) is de beste test om infectie vast te stellen. De interpretatie van de test is in Nederland voor kinderen en volwassenen gelijk. Bij kinderen met een afweerstoornis is een huidreactie met een doorsnede van 5 mm het afkappunt, bij kinderen zonder aanwijzingen voor recente expositie 15 mm en in alle andere gevallen 10 mm. Bij zeer jonge kinderen en kinderen bij wie een gezinslid al bekend is met (latente) tuberculose is een huidreactie tussen 5 en 10 mm suggestief voor infectie. De specificiteit van tuberculinetest bij een gegeven afkapwaarde is afhankelijk van het voorkomen van infecties met atypische mycobacteriën en van de vaccinatiegraad met *bilivaccin Calmette-Guérin* (BCG) in de populatie.

Inmiddels bestaan er interferon-gamma (IFN- $\gamma$ )-afhankelijke bloedtests (Elispot, Quantiferon), die specifieker zijn dan de tuberculinetest. Anders dan

de tuberculinetest kunnen deze tests onderscheid maken tussen infectie met *M. tuberculosis*, BCG-vaccinatie en infectie met (de meeste) atypische mycobacteriën. De tests zijn gebaseerd op meting van de IFN- $\gamma$ -productie door specifieke T-cellen na incubatie met de eiwitten *early secretory antigen target-6* en *culture filtrate protein-10*. Deze twee antigenen worden gevonden bij *M. tuberculosis* en verder alleen bij enkele atypische mycobacteriën (*M. marinum*, *M. kansasii* en *M. szulgai*) die bij mensen nauwelijks ziekte veroorzaken.

De diagnostiek van actieve tuberculose is bij kinderen moeilijker dan bij volwassenen, vooral omdat tuberculose bij kinderen "paucibacillair" is en het verkrijgen van sputum voor kweek moeilijker is. De kweekresultaten zijn dan ook teleurstellend; minder dan de helft is positief. Voor de diagnostiek worden gebruikt sputum (bij oudere kinderen en adolescenten), nuchtere maaginhoud op drie achtereenvolgende dagen en weefselmateriaal, zoals aspiraats of biopsie uit een perifere lymfeklier. Indicaties voor bronchoscopie en BAL zijn sterke verdenking van endotracheale tuberculose en uitsluiten van andere (opportunistische) verwekkers bij kinderen met een afweerstoornis. Recente minder invasieve technieken met vergelijkbare opbrengst zijn nasofaryngeale aspiratie en sputumspiratie na de toediening van hypertonezoutoplossing. Liquoronderzoek wordt verricht bij verdenking van tuberculeuze meningitis of miliare tuberculose.

Het materiaal wordt naar het microbiologisch laboratorium gestuurd voor auraminekleuring, ziehl-neelsenkleuring, kweek en PCR. De PCR heeft een sensitiviteit van ongeveer 84% en een specificiteit van 99%, maar de kans op een fout-positieve uitslag is groter dan bij de kweek. Met een moleculair-biologische techniek, *restriction fragment length polymorphism*, worden stam, resistentie en overdrachtspatronen binnen en buiten Nederland in kaart gebracht. Deze techniek wordt in Nederland uitgevoerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM).

(Actieve) longtuberculose kan worden vastgesteld met een thoraxfoto. CT van de thorax kan nuttig zijn voor de (vroeg) diagnostiek van longtuberculose, vooral voor endobronchiale tuberculose, mediastinale of hilaire lymfadenopathie, vroege cavernevorming en bronchiëctasie. CT van de hersenen is geïndiceerd bij verdenking van intracerebrale afwijkingen bij tuberculose of tuberculoom van het CZS.

**Therapie.** De behandeling van tuberculose wordt onderverdeeld in die van latente infectie en die van actieve tuberculose. De eerstelijnstuberculostatika voor gebruik in Nederland en de belangrijkste bijwerkingen zijn samengevat in Tabel 8-5. Expositie en latente infectie worden behandeld met isoniazide (INH)-monotherapie gedurende 6 maanden. De standaardtherapie van actieve tuberculose

kent twee belangrijke fasen. In de initiatiefase worden gedurende twee maanden 3 tuberculostatica voorgeschreven: isoniazide, rifampicine en pyrazinamide. In de continuatiefase, die 4 maanden duurt, worden alleen isoniazide en rifampicine gebruikt (Tabel 8-6). Bij verdenking op resistentie wordt in de initiatiefase een vierde middel toegevoegd, meestal ethambutol, tot het resistentiepatroon van de mycobacteriestam bekend is. Als de kweek negatief is, kan het resistentiepatroon van de uit de contactpersoon geïsoleerde stam als leidraad dienen.

Bij gecombineerd gebruik van INH en rifampicine is de kans op levertoxiciteit sterk verhoogd. Bij jonge kinderen die INH krijgen, moet pyridoxine niet standaard worden toegevoegd; alleen adolescenten, patiënten met het risico van voedingsdeficiënties, zoals bij hiv-besmetting, en patiënten met extrapulmonale symptomen als paresthesiën hebben er baat bij. Patiënten met zachte contactlenzen moeten weten dat rifampicine het traanvocht oranje kleurt. Retrobulbaire neuritis en visusproblemen, bijwerkingen van ethambutol, lijken bij kinderen minder vaak op te treden dan bij volwassenen. Meestal is 2 tot 4 weken na aanvang van de therapie duidelijke klinische verbetering merkbaar.

**Tabel 8-5. Dosering van de meest gebruikte eerstelijnstuberculostatica bij kinderen**

NAAM	WERKING	DOSERING <sup>1</sup>	BIJWERKINGEN
Isoniazide	bactericide	10-15 (300)	Hepatitis, perifere neuropathie
Rifampicine	Bactericide en steriliserend	10-20 (600)	Hepatitis, oranje verkleuring lichaamsvloeistoffen
Pyrazinamide	Steriliserend	20-30 (2000)	Hepatitis
Ethambutol	Bacteriostatisch	15-25 (1200)	Retrobulbaire neuritis, visusdaling

<sup>1</sup>: In mg/kg.dag, in 1x, maximumdosering tussen haakjes.

**Preventie.** De GGD's zijn verantwoordelijk voor de tuberculosebestrijding, inclusief de behandeling en begeleiding van patiënten, de actieve opsporing van infectiebronnen en de opsporing van recent geïnfecteerde personen. Contactonderzoek is daarbij een standaardpraktijk. Als bij contactonderzoek blijkt dat er sprake is van tuberculose-infectie, wordt profylactische behandeling gestart. Deze behandeling voorkomt het ontstaan van ziekte.



**Tabel 8-6. Emprische antimicrobiële therapie van tuberculose**

KLINISCHE MANIFESTATIE	ANTIBIOTICA	DUUR TOEDIENING
Expositie of latente infectie	Isoniazide	6 maanden
Idem, alternatieve behandeling	Isoniazide	3 maanden
	<i>plus</i> rifampicine	3 maanden
Pulmonale tuberculose (isoniazidegevoelige stam)	Isoniazide	6 maanden
	<i>plus</i> rifampicine	6 maanden
	<i>plus</i> pyrazinamide	2 maanden
Idem, mogelijk ongevoelige stam	Isoniazide	6 maanden
	<i>plus</i> rifampicine	6 maanden
	<i>plus</i> pyrazinamide	2 maanden
	<i>plus</i> ethambutol	2 maanden
Gegeneraliseerde extrapulmonale tuberculose	Isoniazide	9 maanden
	<i>plus</i> rifampicine	9 maanden
	<i>plus</i> pyrazinamide	2 maanden
	<i>plus</i> ethambutol	2 maanden
Tuberculeuze meningitis <sup>1</sup>	Isoniazide	6 maanden
	<i>plus</i> rifampicine	6 maanden
	<i>plus</i> pyrazinamide	2 maanden
	<i>plus</i> streptomycine	2 maanden

<sup>1</sup>: Nieuwe aanbeveling Wereldgezondheidsorganisatie.

## Literatuur

- Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618-24.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002;57(suppl 1):i1-24.
- Domachowske JB, Rosenberg HF. Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:298-309.
- Farha T, Thomson AH. The burden of pneumonia in children in the developed world. *Paediatr Respir Rev* 2005;6:76-82.
- Jacoby GA. Prevalence and resistance mechanisms of common bacterial respiratory pathogens. *Clin Infect Dis* 1994;18:951-7.

- Lambregts-van Weezenbeek CSB, Cobelens FGJ, Mensen EAM. De tuberculinetest in Nederland: nieuw beleid voor een oude test; richtlijn van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. *Ned Tijdschrift Geneeskde* 2003;147:543-46.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 15;173:1078-90.
- Marik, PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665-71.
- Sinaniotis C, Sinaniotis AC. Community-acquired pneumonia in children. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:218-25.
- Warris A, Draaisma JM. Tuberculose in Nederland. *Tijdschr Kindergeneeskde* 2006;74:21-2.
- World Health Organisation. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Genève: World Health Organisation, 2006 [WHO/HTM/TB 2006.371; WHO/FCH/CAH/2006.7].

## Hoofdstuk 9

### HART

*J. Ottenkamp en A. Wiegman*

#### Endocarditis

Bacteriële endocarditis is een ontsteking van endocard of hartkleppen. Van alle gevallen van endocarditis treedt ongeveer 80% “spontaan” op; bij de overige 20% is een klepprothese of ander lichaamsvreemd materiaal in het hart de uitlokkende factor (prothetische endocarditis). Het is een van de meest gevreesde complicaties van hartafwijkingen, die in de geïndustrialiseerde landen voornamelijk aangeboren zijn en in ontwikkelingslanden vaak reumatische endocarditis als basis hebben. De incidentie van endocarditis is leeftijdsafhankelijk en bedraagt ongeveer 6,2 per 100.000 kinderen van 0 tot 9 jaar.

**Etiologie.** Streptokokken veroorzaken 40% van de gevallen van bacteriële endocarditis bij kinderen. Het betreft vooral streptokokken uit de *viridans*-groep, zoals *Streptococcus mitis*, *S. sanguis* en *S. mutans*, enterokokken (*Enterococcus faecalis*) en *S. bovis*. De eerste groep behoort tot de normale flora van de mondkeelholte; *E. faecalis* en *S. bovis* behoren tot de normale colonflora. Stafylokokken (*Staphylococcus aureus* en CNS) zijn inmiddels in 30% van de gevallen de verwekker. Meestal is er geen directe relatie tussen de aard van het hartlijden en de verwekker, maar er zijn enkele uitzonderingen. *S. aureus* veroorzaakt vooral “spontane” acute endocarditis (vaak zonder pre-existente afwijkingen), terwijl subacute endocarditis na tandheelkundige ingrepen wordt veroorzaakt door *viridans*-streptokokken en na onderbuiksingrepen door enterokokken. Bij geïnfecteerde klepprothesen spelen CNS een belangrijke rol; sporadisch komen schimmels (*Candida* spp.) als verwekker voor. *Haemophilus* spp., *Actinobacillus* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* spp. en *Kingella* spp., de zogenaamde HACEK-groep, zijn zeldzame verwekkers van bacteriële endocarditis.

**Pathofysiologie.** Bij bacteriële endocarditis ontstaan op het aangedane endocard “vegetaties” bestaande uit een matrix van fibrine en trombocyten met daartussen de bacteriën. Vanuit deze vegetaties komen voortdurend bacteriën in de circulatie (bacteriëmie). Deze kunnen zich in het hart weer aan het vegetatieoppervlak hechten, waar zij weer door fibrine worden bedekt. Op deze wijze vindt voortdurend aangroei plaats. De aanwezigheid van bacteriën in de vegetatie leidt tot lokale ophoping van monocytten; interactie van bacteriën en monocytten leidt tot activering van de stolling.

De verwekkers van bacteriële endocarditis kenmerken zich door de aanwezigheid van adherentiefactoren op het oppervlak, die de hechting aan synthetische materialen en aan fibronectine in de vegetaties bevorderen.

**Klinische verschijnselen.** Het klinisch beeld van endocarditis kan variëren van een acuut ziektebeeld met koorts en koude rillingen tot een subacute vorm met vooral vasculitis, nefritis, artritis en embolieën. Frequent voorkomende klachten zijn koorts, vermoeidheid, anorexie en gewichtsverlies. Omdat de klachten zo specifiek zijn, duurt het vaak weken voordat de diagnose wordt gesteld. Bij lichamelijk onderzoek kunnen een galopritme en een hartgeruis worden gehoord. Het geruis kan pre-existent zijn, passend bij de hartafwijking, van karakter veranderd of voor het eerst aanwezig. De klassieke bevindingen – splinterbloedingen onder de nagels en in de conjunctivae, oslernoduli (pijnlijke zwellingjes aan vingers en tenen), cutane vasculitis en rothvlekken (in de fundus van het oog) – zijn tegenwoordig zeldzaam, omdat bij verdenking van endocarditis over het algemeen snel met behandeling wordt gestart.

**Diagnostiek.** In Tabel 9-1 staan de diagnostische criteria voor bacteriële endocarditis vermeld. De belangrijkste onderzoeken zijn bloedkweken, echocardiografie en een enkele maal serologisch onderzoek.

*Bloedkweken.* Herhaalde bloedkweken vormen bij bacteriële endocarditis de hoeksteen van de diagnostiek. Bij een juiste afnametechniek blijft slechts bij 5% van de patiënten de bloedkweek steriel. Men neemt ongeacht de lichaamstemperatuur ten minste 3 kweken af met een uur tussenruimte; als na 24 uur nog geen groei is opgetreden, wordt de cyclus herhaald. Omdat sommige bacteriën traag groeien, wordt de kweek drie weken aangehouden. Op het aanvraagformulier moet daarom worden vermeld dat het om verdenking van bacteriële endocarditis gaat.

*Echocardiografie.* Met echocardiografie kunnen de vegetaties op de kleppen en op het endocard zichtbaar worden gemaakt. Verder kan men aantasting van myocard en septum en complicaties als abcesvorming, klepdestructie en septumperforatie vaststellen.

**Tabel 9-1. Gemodificeerde criteria volgens Duke voor de diagnose bacteriële endocarditis**

---

**Hoofdcriteria (major)**

---

Positieve bloedkweken voor bacteriële endocarditis

Typische micro-organismen in 2 afzonderlijke kweken

*Viridans*-streptokokken, *Streptococcus bovis*, *Haemophilus* spp.,  
*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*,  
*Eikenella* spp., *Kingella kingae* of

*Staphylococcus aureus* of enterokokken, bij afwezigheid van een ander primair focus

Herhaalde positieve bloedkweken

Afgenomen met meer dan 12 uur interval of

Tenminste drie positieve kweken in een periode van 1 uur of langer (bij 6 of meer kweken moet >50% positief zijn) of

Eén positieve bloedkweek voor *Coxiella burnetii* of anti-fase 1-IgG-antistoftiter >1:800

Echocardiografische<sup>1</sup> aanwijzingen voor endocardaantasting

Oscillerende intracardiale massa op typische plaatsen zonder andere anatomische verklaring of

Abces of

Nieuw vastgestelde kunstklepdehiscentie of

Nieuw vastgestelde kleplekkage

---

**Nevencriteria (minor)**

---

Predisponerende hartafwijking

Koorts (38°C of hoger)

Vasculaire fenomenen: arteriële embolie, septische longinfarcten, mycotisch aneurysma, intracraniële bloeding, conjunctivabloedingen, janewaylaesies

Immunologische fenomenen: glomerulonefritis, oslernoduli, rothvlekken, positieve reumafactor

Positieve bloedkweken niet conform hoofdcriteria, of serologische aanwijzingen voor infectie met typische verwekker

Echocardiografische hoofdcriteria uitgesloten

---

**Tabel 9-1. (vervolg)**

---

**Diagnose zeker**

---

*Pathologische criteria*

De verwekker wordt gekweekt uit of aangetoond in vegetatie, embolisatie van de vegetatie of intracardiaal abces of

Histologie van de vegetatie of het intracardiale abces past bij actieve bacteriële endocarditis

*Klinische criteria*

2 hoofdcriteria of

1 hoofdcriterium en 3 nevenscriteria of

5 nevenscriteria

---

**Diagnose mogelijk**

---

1 hoofdcriterium en 3 nevenscriterium of

3 nevenscriteria

---

**Diagnose verworpen**

---

Andere diagnose is meer waarschijnlijk of

Symptomen verdwijnen na minder dan 4 dagen antibiotische therapie of

Geen pathologische aanwijzingen voor bacteriële endocarditis of

Criteria voor mogelijke endocarditis zijn afwezig

---

<sup>1</sup>: Door middel van transoesofageale echografie bij patiënten met klepprothesen en ten minste “diagnose mogelijk” of paravalvulair abces.

*Serologisch onderzoek.* Als de bloedkweken steriel blijven, kan het zijn dat de verwekker geen bacterie is, maar een ander micro-organisme, zoals *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma* spp. of *Chlamydia* spp. Deze kunnen serologisch worden aangetoond.

**Therapie.** De behandeling van bacteriële endocarditis bestaat uit de langdurige toediening van twee synergistisch werkende antibiotica in hoge dosering. De empirische therapie en de therapie bij bekende verwekker staan vermeld in Tabel 9-2. Bij een vijfde van de kinderen met endocarditis is antibiotische therapie onvoldoende en moet chirurgische interventie plaatsvinden. Indicaties voor operatie zijn onder andere decompensatio cordis, abcesvorming, ritmestoornissen, embolieën, septumperforatie en paracardiaal aneurysma.

**Tabel 9-2. Antibiotische therapie bij bacteriële endocarditis**

<b>Empirische intraveneuze therapie</b>			
GASTHEERFACTOREN	THERAPIE	DOSERING	
Congenitale hartafwijking, normale hartkleppen	Amoxicilline clavulaanzuur <i>plus</i> aminoglycoside	200+20 mg/kg/dag in 4x 7,5 mg/kg/dag in 1x	
Geïmplanteerd vreemd materiaal	Ceftazidim <i>plus</i> vancomycine	100 mg/kg/dag in 3x 40 mg/kg/dag in 2x	
<b>Intraveneuze therapie op basis van verwekker</b>			
VERWEKKER	THERAPIE	DUUR	
<i>Streptococcus viridans</i>	Smalspectrumpenicilline <i>plus</i> aminoglycoside	300.000 E/kg/dag in 6x 7,5 mg/kg/dag in 1x	4 weken 2 weken
Enterokokken	Amoxicilline <i>plus</i> aminoglycoside	200 mg/kg/dag in 4x 7,5 mg/kg/dag in 1x	6 weken 2 weken
<i>Staphylococcus aureus</i>	Flucloxacilline <i>plus</i> aminoglycoside	200 mg/kg/dag in 4x 7,5 mg/kg/dag in 1x	6 weken 2 weken
Coagulasenegatieve stafylokokken	Vancomycine <i>plus</i> rifampicine	40 mg/kg/dag in 2x 20 mg/kg/dag in 2x	6 weken 2 weken

**Complicaties.** Hoewel de antibiotische therapie de mortaliteit aanzienlijk heeft doen dalen, bedraagt deze nog circa 9%. Van de patiënten die genezen, heeft een aanzienlijk percentage blijvende schade aan het hart en elders. De belangrijkste complicaties zijn klepdestructie, embolisatie, metastatische infecties, aneurysmavorming en ritmestoornissen. Klepdestructie kan op korte termijn leiden tot klepinsufficiëntie en hartfalen.

Als delen van de vegetaties loslaten, kunnen ze in alle takken van het arteriële vaatstelsel emboliseren. Het is nog steeds niet duidelijk of de huidafwijkingen die bij infectieuze endocarditis optreden, zoals oslernoduli en janeyafwijkingen (pijnloze hemorrhagische maculae aan handpalmen en voetzolen), veroorzaakt worden door embolieën of door een immunologische vasculitis. Door grotere embolieën kunnen slagaders afgesloten raken; als dat in de hersenen gebeurt, kan aanzienlijke neurologische uitval optreden, zelfs hemiparese en afasie. Als een patiënt met infectieuze endocarditis plotseling pijn of neurologische symptomen krijgt, moet vooral aan arteriële embolieën als oorzaak worden gedacht.

Naast embolieën kunnen ook metastatische infecties met abscessen ontstaan, vooral bij *S. aureus*-infecties. De abscessen kunnen overal voorkomen. Geleidelijk ontstane klachten wijzen eerder op infectiehaarden of abscessen, acute klachten op vasculaire problemen. Arteriële aneurysmata zijn een minder frequent optredende complicatie. Het grootste gevaar is plotselinge ruptuur, vooral omdat het om een vals (mycotisch) aneurysma gaat, waarvan de wand geheel uit ontstekingsweefsel bestaat.

**Profylaxe.** Patiënten met een verhoogd risico van bacteriële endocarditis krijgen profylaxe bij diagnostische en therapeutische ingrepen die met bacteriëmie gepaard kunnen gaan. Het grootste risico vormen bloedige tandheelkundige ingrepen en alle bloedige ingrepen in van te voren niet te steriliseren gebied. Profylaxe vermindert het endocarditisrisico met 50%. Voor andere ingrepen, vooral die in tractus digestivus en urogenitalis, is de waarde van profylaxe minder duidelijk. Niettemin wordt ook bij deze ingrepen voor bepaalde risicogroepen nog steeds profylaxe aanbevolen. Appendix I geeft het endocarditisprofylaxeschema van de Nederlandse Hartstichting.

## Myocarditis

Myocarditis is ontsteking van de hartspiercellen. Enterovirussen, vooral coxsackievirus type B, maar ook type A, echovirus en poliovirus, zijn de belangrijkste verwekkers, met name in het eerste levensjaar. Omdat virale myocarditis vaak



**Tabel 9-3. Belangrijkste verwekkers van myocarditis**

GROEP	VERWEKKER	FREQUENTIE <sup>1</sup>
Bacteriën	<i>Borrelia burgdorferi</i>	++
	<i>Clostridium</i> spp.	+
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	+
	<i>Haemophilus influenzae</i>	+
	<i>Legionella pneumophila</i>	+
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	+
	<i>Neisseria meningitidis</i>	++
	<i>Salmonella typhi</i>	+
	<i>Staphylococcus aureus</i>	+
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	+
	<i>Treponema pallidum</i>	+
Virussen	Adenovirus	+
	Enterovirus	+++
	Hepatitis A-virus	+
	Hepatitis B-virus	+
	Influenzavirus	+
	Mazelenvirus	+
	Bofvirus	+
	Rubellavirus	+
Varicella-zostervirus	+	
Andere micro-organismen	<i>Leishmania donovani</i>	+
	<i>Trypanosoma cruzi</i>	+
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+
	<i>Chlamydia</i> spp.	+

<sup>1</sup>: +++: frequent; ++: soms; +: zelden.

subklinisch verloopt, is de incidentie ervan niet goed bekend. Myocarditis wordt vooral gezien tijdens warme zomermaanden, wanneer enterovirussen vaker voorkomen. Tabel 9-3 geeft de belangrijkste verwekkers.

**Pathofysiologie.** De pathofysiologie van myocarditis is complex; waarschijnlijk staat directe aantasting van het myocard door het micro-organisme voorop. Virale myocarditis gaat gepaard met een auto-immunreactie tegen hartspierweefsel, leidend tot destructie van hartspiercellen. Ook bacteriële toxinen kunnen de myocardfunctie nadelig beïnvloeden.

**Klinische verschijnselen.** Myocarditis kan klachten geven van tachypneu, dyspneu, progressieve moeheid en algemene malaise. Hieraan gaat vaak een “griepje” of “buikgriep” vooraf. Bij lichamelijk onderzoek vallen vaak tachycardie en galopritme op. Klinisch beeld en beloop zijn deels afhankelijk van de leeftijd. Bij zuigelingen kan de ziekte acuut en foudroyant verlopen met multi-organafalen en een fatale afloop. Bij oudere kinderen verloopt de ziekte meestal minder fulminant. Bij jong-volwassenen is het verloop meestal sluipend en kan al tijdens de eerste presentatie het eindstadium van gedilateerde cardiomyopathie bestaan. Aan myocarditis moet worden gedacht in geval van decompensatio cordis bij een patiënt zonder aangeboren hartafwijking.

**Diagnostiek.** Myocarditis moet worden gedifferentieerd van (auto)immuunziekten als lupus erythematosus disseminatus, de ziekte van Kawasaki, juveniele idiopathische artritis en sarcoïdose. Alcohol en sulfonamiden kunnen ook myocarditis veroorzaken. Behandeling met antracyclines kan gedilateerde cardiomyopathie veroorzaken als gevolg van necrose van myocardcellen.

Bij verdenking van myocarditis zijn thoraxfoto, electrocardiografie (ECG) en echocardiografie nodig. Op de thoraxfoto is het hart meestal vergroot. ECG kan lage voltages, omgekeerde T-toppen en ritmestoornissen te zien geven. Echocardiografie maakt meting van de breedte van de ventrikels en de contractiekracht van het myocard mogelijk. De veroorzaker van myocarditis moet worden aangetoond door isolatie uit het myocard. Men kan ook indirecte methoden gebruiken, zoals antigeendetectie en serologie, maar bij een hemodynamisch stabiele patiënt moet hartcatheterisatie met myocardiopsie worden overwogen.

**Therapie.** De behandelingsmogelijkheden hangen af van de oorzaak. Virale myocarditis kent geen causale therapie; bacteriële en parasitaire myocarditis kunnen met antimicrobiële middelen worden behandeld. Tijdens de acute fase van de ziekte lijkt strikte bedrust van belang. Bij de ziekte van Kawasaki is het van groot belang tijdig intraveneus immunoglobuline toe te dienen. Als de biopoten lymfocytair myocarditis tonen, wordt aangeraden om te behandelen met corticosteroïden. Men geeft dan methylprednisolon, 10 mg/kg per dag i.v. in 2 uur gedurende 3 dagen, dalend tot 0,3 mg/kg per dag i.v. of oraal op dag 8, welke dosering oraal gedurende 2 à 3 maanden wordt gecontinueerd). Daarnaast wordt eenmalig gammaglobuline toegediend in een dosering van 2 g/kg i.v.

**Complicaties.** Bij 20 à 30% van de kinderen leidt de myocarditis tot ernstig hartfalen; bij een deel van hen ontstaat gedilateerde cardiomyopathie. Sommigen komen in aanmerking voor harttransplantatie.

## Pericarditis

Acute pericarditis is zeldzaam bij kinderen en treedt vooral op onder de leeftijd van 4 jaar. Onbehandelde purulente pericarditis is vaak levensbedreigend, zodat snelle herkenning en vroege behandeling bepalend zijn voor het beloop. Pericarditis heeft meestal een bacteriële oorzaak, maar ook andere micro-organismen kunnen pericarditis veroorzaken (zie Tabel 9-4).

**Pathofysiologie.** Bij pericarditis vult de ruimte tussen viscerale en pariëtale pericardlaag zich met leukocyten, fibrine en vocht. Hierdoor en door lokale fibrosevorming verliest het hart zijn elasticiteit en vermindert het slagvolume (harttamponade). Vaak geneest de ziekte zonder restafwijkingen, maar uiteindelijk kan ook een fibreus verdikt en verschrompeld pericard overblijven, pericarditis constrictiva. Meestal ontstaat pericarditis door directe verspreiding van micro-organismen uit longinfiltraat, empyeem, myocarditis of endocarditis. Ook kan transmissie plaatsvinden via de bloedbaan en (bij enterovirussen) via feco-oraal contact.

**Klinische verschijnselen.** Vier vijfde van de kinderen met pericarditis klaagt over pijn op de borst, vastzittend aan de ademhaling of verergerend bij hoesten of beweging. Verder treden op koorts, onrust, prikkelbaarheid, tachypneu en tachycardie. De harttonen zijn zacht en vaak is pericardwrijven aanwezig. Afhankelijk van de hoeveelheid pericardvocht kunnen stuwings van de halsvenen, hypotensie, hepatomegalie en pulsus paradoxus (zwakkere arteriële pulsaties en daling van de bloeddruk tijdens inademen) optreden, alle passend bij (dreigende) harttamponade.

**Diagnostiek.** Pijn op de borst met koorts past ook bij pneumonie, empyeem, kattenkrabziekte, tuberculose en myocarditis. Niet-infectieuze oorzaken van deze klachten zijn onder andere acuut reuma, de ziekte van Kawasaki, trauma, maligniteit, bestraling en – als de patiënt minder dan 6 weken tevoren een hartoperatie heeft ondergaan – postpericardiotomiesyndroom.

Bij pericarditis laat de thoraxfoto een sterk vergrote hartschaduw zien. Kenmerkend voor het ECG zijn lage voltages en elevatie van het ST-segment, met in tweede instantie soms negatieve T-toppen. Bij echocardiografie wordt pericardvocht gezien en kunnen fibrinedraden zichtbaar zijn. Bij verdenking van purulente pericarditis wordt een pericarddrainagesysteem aangelegd of in ieder geval een (diagnostische) pericardpunctie verricht ter verkrijging van materiaal voor kweek. Bij verdenking van een virale verwekker is serologisch onderzoek zinvol.

**Tabel 9-4. Verwekkers van infectieuze pericarditis**

GROEP	VERWEKKER
Bacteriën	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Bartonella henselae</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Actinomyces</i> spp. <i>Nocardia</i> spp. <i>Coxiella burnetii</i> <i>Cardiobacterium hominis</i>
Virussen	Enterovirussen Influenzavirus Adenovirus Epstein barrvirus Cytomegalovirus Varicella zostervirus Hiv Variolavirus, vacciniavirus
Andere micro organismen	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Echinococcus</i> spp. <i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp. Spirocheten <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsiae</i>

---

**Therapie.** De behandeling van purulente pericarditis bestaat uit drainage van het pericard in combinatie met antibiotische therapie. Empirisch kan intrave-

neuze behandeling worden gestart met flucloxacilline, 200 mg/kg per dag in 4×, in combinatie met cefotaxim, 200 mg/kg per dag in 4×, of ceftriaxon, 100 mg/kg per dag in 1×. Zodra de verwekker bekend is, wordt overgegaan op de therapie vermeld in Tabel 9-5. Bij virale pericarditis, die meestal spontaan in 3 tot 4 weken geneest, zijn bedrust en pijnbestrijding met analgetica de enige therapeutische opties.

**Tabel 9 5. Antibacteriële therapie van pericarditis op basis van verwekker**

VERWEKKER	ANTIBIOTICUM	DOSERING	DUUR
<i>Staphylococcus aureus</i>	Flucloxacilline	200 mg/kg.dag in 4×	3 weken
Streptokokken van groep A, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Smalspectrum- penicilline	300.000 E/kg.dag in 6×	2 weken
Gramnegatieve bacteriën	Cefotaxim	200 mg/kg.dag in 4×	2 weken

## Literatuur

- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394-434.
- Demmler GJ. Infectious pericarditis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:165-6.
- Lee KJ, McCrindle BW et al. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. *Heart* 1999;82:226-33.
- Meer JTM van der, Thompson J, Valkenburg HA, et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patiënt characteristics. *Arch Intern Med* 1992;152:1863-8.
- Meer JTM van der, Thompson J, Valkenburg HA, et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. II. Antecedent procedures and use of prophylaxis. *Arch Intern Med* 1992;152:1869-73.
- Westerhof PW. Onbegrepen klachten bij patiënten met infectieuze endocarditis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1681-6.

# Hoofdstuk 10

## MAAG-DARMSTELSEL EN BUIKHOLTE

*T.F.W. Wolfs en P.C.J. de Laat*

### Gastro-enteritis

Acute gastro-enteritis komt bij kinderen zeer frequent voor. De belangrijkste symptomen zijn braken, diarree en soms koorts. Het beloop is over het algemeen mild. Meestal wordt de infectie veroorzaakt door virussen, maar ook bacteriën en parasieten kunnen gastro-enteritis veroorzaken (Tabel 10-1). Er zijn geen doorslaggevende klinische verschillen tussen virale en bacteriële infecties.

**Tabel 10-1. Verwekkers van acute gastro enteritis**

GROEP	VERWEKKER
Virussen	Rotavirus
	Adenovirus
	Calicivirussen (o.a. norwalkvirus)
	Astrovirus
	Coronavirus
Bacteriën	<i>Salmonella</i> spp.
	<i>Shigella</i> spp.
	<i>Campylobacter</i> spp.
	Enteropathogene <i>Escherichia coli</i>
	<i>Yersinia</i> spp.
	<i>Vibrio</i> spp.
	<i>Clostridium perfringens</i>
	<i>C. difficile</i>
Parasieten	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Giardia lamblia</i>
	<i>Cryptosporidium parvum</i>
	<i>Entamoeba histolytica</i>

Bij virale gastro-enteritis wordt de diarree meestal voorafgegaan door spugen. Bij bacteriële gastro-enteritis zijn de symptomen ernstiger en bevat de ontlasting vaak bloed. Parasitaire verwekkers zijn zeldzaam (zie ook Hoofdstuk 19).

**Diagnostiek.** Voor rotavirus en adenovirus bestaat een betrouwbare sneltest. Andere virussen kunnen worden aangetoond met PCR en met elektronenmicroscopisch onderzoek van de feces. Isolatie van het virus uit de ontlasting, waarmee de verwekker definitief vaststaat, duurt enkele dagen tot weken. Voor onderzoek naar bacteriële verwekkers wordt gebruik gemaakt van feceskweeken. De uitscheiding van micro-organismen verloopt niet constant, waardoor het noodzakelijk is om op meerdere dagen fecesmonsters af te nemen. Serologische tests zijn beschikbaar voor *Salmonella* spp. (widaltest) en *Yersinia* spp. Bij infecties met *Clostridium* spp. en stafylokokken zijn toxinen in de feces aantoonbaar. Voor parasitair onderzoek maakt men directe preparaten van verse fecesmonsters, bij voorkeur met de TFT, waarbij zowel gebruik wordt gemaakt van vers als van met SAF gefixeerd materiaal. Zie ook Hoofdstuk 1, 2, 3 en 19.

**Therapie.** Acute gastro-enteritis wordt bij kinderen meestal veroorzaakt door virussen en behoeft dan alleen symptomatische therapie. De behandeling bestaat bij voorkeur uit orale rehydratie, waarna snel wordt gestart met volledige voeding (zie ook *Compendium Kindergeneeskunde* en *Werkboek Kindergastro-enterologie*). Het gebruik van medicamenten als loperamide, opiaten, anticholinergica en bismutsalicylaat wordt afgeraden. Mogelijk hebben *Lactobacillus*-preparaten een positief effect op de duur van rotavirusgastro-enteritis.

Ook bij niet-virale gastro-enteritis staan rehydratie en tijdige hervatting van de voeding op de eerste plaats. Antimicrobiële behandeling (Tabel 10-2) is alleen geïndiceerd als er een bacteriële of parasitaire verwekker is aangetoond en kan worden verwacht dat de therapie het ziektebeloop gunstig kan beïnvloeden of ernstige gevolgen kan voorkomen. Soms vormen epidemiologische gronden de reden voor behandeling. De complicaties van acute gastro-enteritis staan vermeld in Tabel 10-3.

## Gastritis door *Helicobacter pylori*

Ook bij kinderen is een relatie aangetoond tussen infectie met *H. pylori* en gastro-intestinale pathologie. Transmissie en acquisitie van *H. pylori* vinden hoofdzakelijk plaats op de kinderleeftijd; vooral in ontwikkelingslanden vindt besmetting frequent plaats. *H. pylori*-infecties liggen aan de basis van de meeste peptische ulcera en er bestaat ook een relatie met met maagcarcinomen en

**Tabel 10-2. Antimicrobiële therapie van acute gastro enteritis**

EERSTE KEUS	TWEEDE KEUS
<b><i>Shigella</i> spp., enteropathogene <i>E. Coli</i> O157:H7</b>	
Co-trimoxazol oraal/i.v. 60 mg/kg.dag in 2× (5 dagen)	Ciprofloxacin oraal/i.v. 20-30 mg/kg.dag in 2× (5 dagen)
<b><i>Salmonella</i> spp. (alleen &lt;3 maanden en bij gestoorde afweer)</b>	
Cefotaxim i.v. 100-150 mg/kg.dag in 4× (7 dagen)	Ciprofloxacin <i>als boven</i>
<b><i>Campylobacter</i> spp.</b>	
Clarithromycine oraal 15 mg/kg.dag in 2× (5-7 dagen)	Azitromycine oraal 10 mg/kg.dag in 1× (5-7 dagen)
<b><i>Giardia lamblia</i></b>	
Tinidazol oraal 50 mg/kg.dag in 1× (eenmalig)	Metronidazol oraal 50 mg/kg.dag in 3× (3 dagen)
<b><i>Cryptosporidium parvum</i></b>	
Niet behandelen	Nitazoxamide oraal (3 dagen) 1-3 jaar: 200 mg/dag in 2× 4-11 jaar: 400 mg/dag in 2× >11 jaar: 500 mg/dag in 2×
<b><i>Entamoeba histolytica</i></b>	
Tinidazol 50 mg/kg.dag in 1× (3 dagen) <i>plus</i> Paromomycine oraal 30 mg/kg/dag in 3× (3 dagen)	Metronidazol <i>als boven; daarna</i> Clioquinol oraal 15 mg/kg.dag in 3× (11 dagen)

maaglymfomen van het mucosageassocieerde lymfoïde weefsel (MALT) op latere leeftijd. Er is echter nog onvoldoende zicht op de epidemiologie van de late gevolgen van besmetting met *H. Pylori* op de kinderleeftijd.

**Klinische verschijnselen.** Veel met *H. pylori* besmette kinderen hebben geen klachten. Het klinische spectrum loopt uiteen van vage dyspeptische klachten tot chronische buikpijn en evidente ulcusklachten (zie ook het *Werkboek Kin-*



**Tabel 10-3. Complicaties van acute bacteriële gastro enteritis**

VERWEKKER	COMPLICATIE
Alle verwekkers	Dehydratie, convulsies, koorts
<i>Salmonella</i> spp.	Bacteriëmie, darmperforatie Toxisch megacolon Meningitis (met name <3 maanden) Encefalopathie Reactieve artritis
<i>Shigella</i> spp.	Bacteriëmie, darmperforatie Toxisch megacolon Encefalopathie Extra-intestinale infecties Hemolytisch-uremisch syndroom
<i>Yersinia</i> spp.	Reactieve artritis
<i>Campylobacter</i> spp.	Bacteriëmie, darmperforatie Toxisch megacolon
Entero-invasieve <i>Escherichia Coli</i>	Bacteriëmie, darmperforatie Toxisch megacolon
Enterohemorragische <i>E. Coli</i> (O157:H7)	Hemolytisch-uremisch syndroom

*dergastro-enterologie*). Er is een positieve associatie met nachtelijke buikpijn en familiale belasting.

**Diagnostiek.** Onderzoek naar *Helicobacter*-infectie kan op verschillende manieren plaatsvinden. Serologische tests vallen relatief vaak fout-positief uit. Geschikter is de ademtest, waarbij als substraat met koolstof-13 gelabeld ureum wordt gebruikt. De simpelste screeningsmethode is de fecestest op *H. pylori*-antigeen, die bij kinderen uitgebreid is gevalideerd. Voor de definitieve diagnose is onderzoek van maagbiopten nodig. Bij gastroduodenoscopie wordt antrum-gastritis gevonden, die bij kinderen vaak een typisch nodulair patroon vertoont. *H. pylori* kan in het slijmvlies van antrum en vaak ook corpus worden aangetoond met behulp van histologisch en histochemisch onderzoek. Bacteriologische kweken zijn van toenemend belang voor de resistentiebepaling.

**Therapie.** Symptomatische *H. pylori*-infecties bij kinderen moeten in principe worden behandeld. Peptische ulcera vormen een absolute indicatie voor therapie, maar anders dan bij volwassenen wordt chronische gastritis met buikklach-

**Tabel 10-4. Therapie van infectie met *Helicobacter pylori***

GENEESMIDDEL	DOSERING	MAXIMUM
<b>Combinatietherapie van eerste keuze, duur 1-2 weken</b>		
(Es)omeprazol	1-2 mg/kg.dag in 2×	40-80 mg/dag in 2×
<i>plus</i> amoxicilline <sup>1</sup>	50 mg/kg.dag in 2×	2000 mg/dag in 2×
(of metronidazol)	20 mg/kg/dag in 2×	1000 mg/dag in 2×
<i>plus</i> claritromycine	15 mg/kg.dag in 2×	1000 mg/dag in 2×
<b>Combinatietherapie van tweede keuze, duur 2 weken</b>		
(Es)omeprazol	1-2 mg/kg.dag in 2×	40-80 mg/dag in 2×
<i>plus</i> amoxicilline	50 mg/kg.dag in 2×	2000 mg/dag in 2×
<i>plus</i> metronidazol	20 mg/kg/dag in 2×	1000 mg/dag in 2×
<b>“Rescue”-therapie, duur 2 weken</b>		
(Es)omeprazol	1-2 mg/kg.dag in 2×	40-80 mg/dag in 2×
<i>plus</i> amoxicilline	50 mg/kg.dag in 2×	2000 mg/dag in 2×
<i>plus</i> levofloxacin	- <sup>2</sup>	500-1000 mg/dag in 2×

<sup>1</sup>: Bij penicillineallergie.

<sup>2</sup>: Gecontra-indiceerd bij kinderen in de groeifase.

ten bij kinderen ook als indicatie voor behandeling gezien. Het is onzeker of behandeling van asymptomatische infecties zonder aangetoonde gastritis zin heeft; het effect daarvan op lange termijn staat niet vast. De meest effectieve therapie bestaat uit een combinatie van zuurremming en tenminste twee antibiotica (Tabel 10-4). Behandeling gaat gepaard met gastro-intestinale bijwerkingen, vooral diarree; de effectiviteit van de therapie is in grote mate afhankelijk van de compliance van de patiënt en zijn verzorgers.

## Met antibiotica geassocieerde colitis

Diarree is een frequent voorkomende complicatie van antibioticagebruik. Gewoonlijk is de diarree onschuldig en verdwijnt deze na het staken van de antibiotica. Aanvullende diagnostiek en therapie zijn niet noodzakelijk. De meest waarschijnlijke oorzaak is een tijdelijke verstoring van het bacteriële evenwicht in de darm; van gelijktijdige toediening van probiotica (met name *Lactobacillus GG*) is een gunstig effect beschreven.

Pseudomembraneuze colitis, een veel ernstiger verloopende vorm van antibiotica-geassocieerde diarree, wordt vrijwel altijd veroorzaakt door toxineproducerende stammen van *Clostridium difficile*. Deze bacterie maakt bij 3% van de gezonde volwassenen en bij 30 tot 50% van de gezonde pasgeborenen onderdeel uit van de normale darmflora (zie ook het *Werkboek Kindergastro-enterologie*).

**Etiologie.** De combinatie van een ziekenhuisverblijf van meer dan 2 weken, waarbij de patiënt geïnfecteerd kan raken met virulente *C. difficile*-stammen, het gebruik van breedspectrumantibiotica, zoals clindamycine en cefalosporinen van de derde generatie, en bepaalde gastheerfactoren, zoals gestoorde afweer en beschadiging van de darmmucosa, vormen de etiologische basis voor pseudomembraneuze colitis. Recentelijk hebben in Nederland enkele uitbraken met *C. difficile* van ribotype 027 en toxinetype III plaatsgevonden. Deze stam produceert grote hoeveelheden toxinen als gevolg van een defect in het toxineregulatiegen en veroorzaakt ernstige diarree, vooral tijdens behandeling met fluoroquinolen. Het is onduidelijk waarom slechts een klein deel van de patiënten pseudomembraneuze colitis krijgt, terwijl bij het merendeel onschuldig dragerschap met *C. difficile* ontstaat.

**Klinische verschijnselen.** De klinische presentatie van *C. difficile*-colitis varieert sterk, van milde waterige (groene) diarree met buikkrampen tot sepsis en een hemorrhagisch beeld met eiwitverlies of acute buik veroorzaakt door toxisch megacolon of een darmperforatie. De symptomen ontstaan vaak een week na aanvang van de antibiotische therapie, maar kunnen tot enkele weken na het staken ervan optreden.

**Diagnostiek.** Bij patiënten met predisponerende kenmerken bij wie zich (bloederige) diarree of buikklachten voordoen, is onderzoek naar *C. difficile* geïndiceerd. De combinatie van isolatie van *C. difficile* uit de feces en het vinden van een cytopathologisch effect van de bacterie op fibroblasten, bewijzend voor de productie van toxinen, kent hoge sensitiviteit en specificiteit, maar het onderzoek vergt 1 à 2 dagen. De ELISA op de toxinen A en B geeft snel resultaat, maar is minder sensitief. Colonoscopie is alleen noodzakelijk in geval van ileus en wanneer een andere darmaandoening in de differentiaaldiagnose staat. Karakteristieke endoscopische bevindingen zijn ontstekingsnoduli en plaques met grijs-witte pseudomembraanvorming in rectum, sigmoïd en colon descendens.

**Therapie.** Naast behandeling van dehydratie en suppletie van tekorten op het gebied van mineralen en albumine is antibiotische therapie noodzakelijk. Het middel van eerste keus is metronidazol (30 mg/kg per dag oraal in 3× gedu-

rende 10 dagen); de tweede keus is vancomycine (40 mg/kg per dag oraal in 3× gedurende 10 dagen). Indien orale therapie niet mogelijk is, wordt intraveneus gedurende 10 dagen metronidazol met vancomycine of vancomycine met rifampicine gegeven. Vancomycine kan eventueel ook per klysma worden toegediend. Vanwege het risico van toxisch megacolon zijn geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zoals loperamide, gecontra-indiceerd. Zo mogelijk staakt men de toediening van breed spectrum antibiotica.

## Cholecystitis en cholangitis

Cholecystitis is een acute of chronische ontsteking van de galblaas. Men spreekt van cholangitis als niet alleen de galblaas, maar ook de galwegen ontstoken zijn. De onder normale omstandigheden steriele gal wordt bij afvloedbelemmering gemakkelijk gekoloniseerd met gramnegatieve bacteriën. *Escherichia coli* is de meest voorkomende verwekker. Naast *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. en *Serratia* spp. worden soms ook enterokokken en anaerobe bacteriën (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.) als verwekker aangetroffen.

Aan ontstekingen van de galwegen ligt meestal gestoorde galafvoer ten grondslag. Galstenen vormen de belangrijkste oorzaak van cholecystitis. Cholangitis treedt bij kinderen vooral op als complicatie van de hepatoportojunostomie volgens Kasai, vooral in de eerste drie maanden na de operatie, maar soms ook nog jaren later.

**Klinische verschijnselen.** Bij cholecystitis staat milde buikpijn op de voorgrond, gelokaliseerd in epigastrio of in de rechterbovenbuik en gepaard gaande met misselijkheid en braken. Ook lichte temperatuursverhoging en milde icterus kunnen aanwezig zijn. Cholangitis is een heftiger ziektebeeld met piekende temperaturen en koude rillingen, uitgesproken icterus en soms tekenen van septische shock.

**Diagnostiek.** Bij cholecystitis levert het aanvullend onderzoek milde leukocytose op. Bij cholangitis is het leukocytengetal meestal sterk verhoogd, met linksverschuiving in de differentiatie; soms bestaat er echter leukopenie. Bij ongeveer de helft van de kinderen met cholecystitis zijn de serumwaarden van aminotransferasen, bilirubine en alkalische fosfatase slechts licht verhoogd; bij cholangitis is de verhoging vrijwel altijd uitgesproken en kan zelfs diffuse intravasale stolling (DIS) optreden. Terwijl bij cholecystitis slechts zelden een positieve bloedkweek wordt verkregen, is bij cholangitis in de helft van de gevallen de kweek positief. De diagnose wordt vaak vergemakkelijkt door kweek van gal

**Tabel 10-5. Differentiaaldiagnose van pancreatitis**

GROEP	VERWEKKER, OORZAAK
<b>Infectieus</b>	
Viraal	Bofvirus Enterovirussen (coxsackievirus groep B) Hepatitis A-virus Hepatitis B-virus Epstein-barrvirus Varicella-zostervirus Cytomegalovirus Influenza A-virus Para-influenzavirus
Parasitair	<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Echinococcus granulosus</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>
Overige	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Niet-infectieus</b>	
Geneesmiddelen	Immunosuppressiva Diuretica Antibiotica en hiv-remmers Valproïnezuur
Vasculitiden en systeemziekten	Ziekte van Kawasaki Systemische lupus erythematosus Glycogenose type I Diabetes mellitus Cystische fibrose Hyperlipidemie Ziekte van Crohn Syndroom van Reye
Overige	Trauma Cholelithiasis Anatomische afwijkingen Erfelijke aandoeningen Idiopathisch

afkomstig uit een operatief in de galwegen geplaatste drain of van een leverbiopsie. Echografie en MRI van de galwegen tonen bij cholecystitis een verdikte, oedemateuze galblaaswand en bij cholangitis bovendien uitzetting van de intrahepatische galwegen. Ook kunnen met deze technieken galstenen en choledochuscysten in beeld worden gebracht.

Differentiaaldiagnostisch moet in de eerste plaats gedacht worden aan andere infectieuze oorzaken van koorts met buikpijn en icterus.

**Therapie.** Bij cholecystitis staat de waarde van antibiotische behandeling niet vast. Als galstenen de oorzaak zijn, wordt vaak gekozen voor cholecystectomie. Cholangitis kan worden behandeld met een intraveneus toegediend aminoglycoside in combinatie met amoxicilline-clavulaanzuur, 100+10 mg/kg in 4x, maximaal 6000+600 mg per dag, of piperacilline-tazobactam, 200+25 mg/kg per dag i.v. in 4x, maximaal 12+1,5 g per dag, gedurende 14 dagen. Als de cholangitis onvoldoende reageert, wordt de therapie 40 dagen voortgezet.

Adequate drainage van de gestuwde galwegen is van groot belang. Voor de preventie van recidiverende cholangitiden na hepatoportojejunostomie of levertransplantatie wordt co-trimoxazol geadviseerd, 30 mg/kg per dag oraal in 1x gedurende 1 à 2 jaar.

## Pancreatitis

Pancreatitis komt bij kinderen minder frequent voor dan bij volwassenen. De incidentie wordt in de Verenigde Staten geschat op 1 per 50.000 kinderen per jaar. De voornaamste oorzaken zijn niet, zoals bij volwassenen, cholelithiasis en alcoholmisbruik, maar (stomp) buiktrauma en virale infecties. De meeste kinderen genezen volledig.

Pancreatitis treedt op als de proteolytische pancreasenzymen niet pas in de darm, maar reeds in het pancreas zelf worden geactiveerd. Het mechanisme erachter is niet bekend. Men kan infectieuze en niet-infectieuze oorzaken van pancreatitis onderscheiden (Tabel 10-5). Virussen zijn frequente verwekkers; bacteriën spelen zelden een rol. Bekend is het bofvirus, dat bij 15% van de kinderen die bof doormaken, milde pancreatitis veroorzaakt. Parasieten kunnen pancreatitis veroorzaken door van de darm naar de galwegen te migreren en daar obstructie te veroorzaken. Posttraumatische pancreatitis, door schade aan de ductus pancreaticus of het pancreasparenchym, en cholelithiasis zijn de belangrijkste niet-infectieuze oorzaken van pancreatitis. In 15 à 25% van de gevallen kan geen oorzaak worden gevonden; men spreekt dan van idiopathische pancreatitis.

**Klinische verschijnselen.** Misselijkheid, braken, algemene malaise, icterus en koorts staan bij de meeste kinderen op de voorgrond. Buikpijn ontbreekt in 5 tot 33% van de gevallen; als zich pijn voordoet, straalt deze meestal niet uit. Bij lichamelijk onderzoek van de buik wordt verminderde peristaltiek gevonden en een diffuus drukpijnlijke buik met *défense musculaire*. Het kind ligt meestal stil, in zijligging en met de benen opgetrokken.

**Diagnostiek.** De serumamylase is bij 90% van de kinderen met pancreatitis verhoogd, maar kan al enkele dagen na aanvang van de symptomen genormaliseerd zijn. De verhoging van de urineamylase blijft langer aantoonbaar. Hoewel de hyperamylasemie niet specifiek is voor pancreatitis, vormt bij een voor pancreatitis verdacht klinisch beeld een meer dan driemaal verhoogde waarde sterke steun voor de diagnose. In geval van twijfel kan de serumlipase worden bepaald. Lipase wordt alleen geproduceerd in het pancreas en de darmwand en een verhoogde serumlipase is derhalve zeer specifiek. Bij echografie kan het pancreas vergroot zijn en afgenomen echogeniciteit tonen. CT, endoscopische retrograde cholangiopancreaticografie (ERCP) of cholangiopancreaticografie met behulp van MRI (MRCP) is geïndiceerd bij gecompliceerde en recidiverende pancreatitiden.

In de differentiaaldiagnose staan alle aandoeningen die gepaard gaan met buikklachten. Afhankelijk van de presentatie moet in de eerste plaats worden gedacht aan gastro-enteritis en galwegaandoeningen.

**Therapie.** Parenterale voeding en ondersteunende maatregelen vormen de hoeksteen van de therapie. Bij ernstig braken en ileus wordt tevens een afhankende maagsonde gegeven. Oorzakelijke factoren moeten voor zover mogelijk worden behandeld of, zoals geldt voor bepaalde medicamenten, vermeden. Acute pancreatitis verloopt bij kinderen in 70 tot 80% van de gevallen ongecompliceerd. Toediening van antibiotica is bij ongecompliceerde acute pancreatitis niet geïndiceerd. In de acute fase kan echter systemische uitbreiding van de infectie leiden tot multiorgaanfalen en in een later stadium kunnen necrotisering, pseudocystevorming en abcesvorming optreden. Aangezien secundaire bacteriële infectie van necrotisch parenchym de belangrijkste oorzaak is van late mortaliteit, wordt aanbevolen wel antibiotica te gebruiken bij necrotiserende pancreatitis. Breedspectrumantibiotica als meropenem en imipenem hebben dan de voorkeur. Chirurgische interventie is nodig wanneer de pancreatitis wordt gecompliceerd door de vorming van pseudocysten of abscessen.

## Peritonitis

Peritonitis is een ontsteking van de sereuze bekleeding van de peritoneale holte. Men onderscheidt primaire en secundaire peritonitis. Bij primaire peritonitis raakt het peritoneum langs hematogene of lymfogene weg geïnfecteerd; secundaire peritonitis ontstaat bij processen in de buikholte of iatrogeen. Een aparte categorie vormt de peritonitis die ontstaat als vreemdlichaamreactie bij ventriculoperitoneale shunt en peritoneale dialyse. De peritoneale holte is tamelijk resistent tegen infecties. De aanwezigheid van ascites en van andere vloeistoffen als bloed en gal ondermijnt deze resistentie. Primaire peritonitis zonder onderliggende pathologie is zeldzaam. Predisponerende factoren voor primaire peritonitis zijn bijvoorbeeld met ascites gepaard gaande aandoeningen, zoals chronische leverziekte en nefrotisch syndroom.

Bij primaire peritonitis worden andere verwekkers aangetroffen dan bij secundaire peritonitis. Primaire peritonitis wordt meestal veroorzaakt door bacteriën, meestal door streptokokken (vooral *Streptococcus pneumoniae*) en soms door gramnegatieve micro-organismen. Secundaire peritonitis treedt op bij aangeboren en verworven darmafwijkingen die gepaard gaan met infectie, ischemie of perforatie (Tabel 10-6), met appendicitis als belangrijkste oorzaak. De kweek levert meestal een mengflora op met tussen 5 en 10 bacteriesoorten, waaronder behalve *E. coli* en andere *Enterobacteriaceae* ook anaerobe bacteriën, waaronder *Bacteroides fragilis*, en streptokokken. De lokalisatie van de darmaandoening bepaalt mede de verwekkers. Als de oorzaak een dunne darmperforatie is, worden *E. coli* en anaeroben meestal alleen gekweekt als door stasis bacteriële overgroei is ontstaan.

**Tabel 10-6. Oorzaken van secundaire peritonitis**

---

Appendicitis  
Chronische inflammatoire darmziekte  
Darmschemie  
Necrotiserende enterocolitis  
Maagperforatie  
Perforatie ulcus duodeni  
Darmobstructie met perforatie van caecum of colon  
Perforatie meckeldivertikel  
Naadlekkage na operatie  
Trauma

---



**Klinische verschijnselen.** Peritonitis presenteert zich meestal met diffuse of gelokaliseerde buikpijn met braken of diarree en koorts boven 39 °C. Bij primaire peritonitis bestaat vaak een bovensteluchtweginfectie. De symptomen kunnen bij kinderen die corticosteroiden gebruiken en in de postoperatieve fase echter minder uitgesproken zijn. Afhankelijk van de ernst van de peritonitis kunnen zich ook gegeneraliseerde verschijnselen voordoen, zoals shock en multiorgaanfalen.

**Diagnostiek.** Peritonitis gaat gepaard met leukocytose; het leukocytengetal ligt tussen 16 en  $25 \times 10^9/l$ . Bij verdenking van peritonitis moeten altijd bloedkweken worden afgenomen. Ook beeldvormend onderzoek is belangrijk; op de buikoverzichtsfoto kunnen uitgezette darmlijzen, tekenen van obstructie, ileus of ascites en vrije lucht zichtbaar zijn. Abdominale echografie kan informatie geven over het onderliggende lijden. Als ascites aanwezig is, is een ascitespunctie geïndiceerd. In het ascitesvocht is als regel het eiwitgehalte verhoogd en het glucosegehalte verlaagd. Het grampreparaat is bij primaire peritonitis weinig sensitief. De kweek geeft inzicht in de verwekkers en maakt differentiatie tussen primaire en secundaire peritonitis mogelijk.

De differentiaaldiagnose varieert met de leeftijd en omvat zowel infectieuze als niet-infectieuze gastro-intestinale ziektebeelden. Extraperitoneale aandoeningen, zoals pericarditis, pneumonie, pyelonefritis, pancreatitis en diabetische ketoacidose kunnen een op peritonitis gelijkend ziektebeeld veroorzaken. Peritonitis is vaak een diagnose per exclusionem.

**Therapie.** Primaire peritonitis wordt behandeld met antibiotica. De empirische therapie bestaat uit amoxicilline, 200 mg/kg per dag in  $4 \times$  i.v., in combinatie met een aminoglycoside. Levert de kweek van ascitesvocht of bloed een streptokokkeninfectie op, dan kan worden overgegaan op een smalspectrumpenicilline. De duur van de antibiotische behandeling varieert van een tot drie weken; meestal is 10 dagen voldoende.

Bij secundaire peritonitis is chirurgische interventie nodig, gericht op anatomisch herstel van het maag-darmkanaal of drainage van de ontstekingshaard. Daarnaast wordt antibiotische therapie ingesteld. Als empirische therapie kan amoxicilline-clavulaanzuur worden gegeven, 200+20 mg/kg per dag i.v. in  $4 \times$ , in combinatie met een aminoglycoside. Als alternatief kan men een aminoglycoside of een cefalosporine van de derde generatie combineren met een tegen anaeroben gericht middel, zoals clindamycine of metronidazol, of een carbapenem. Ook bij secundaire peritonitis is de therapieduur 10 dagen.

## Hepatitis

De belangrijkste infectieuze en niet-infectieuze oorzaken van hepatitis staan vermeld in Tabel 10-7. Voor de niet-infectieuze oorzaken wordt verwezen naar andere leerboeken, zoals het *Werkboek Kindergastro-enterologie*. Men onderscheidt acute en chronische hepatitis; van chronische hepatitis spreekt men als de hepatitis langer aanhoudt dan 6 maanden. Slechts enkele virussen kunnen chronische hepatitis veroorzaken; naast HBV en HCV zijn dat hepatitis D-virus (HDV), CMV en EBV. Hepatitis A, hepatitis B en hepatitis C worden verderop apart besproken.

**Tabel 10-7. Oorzaken van acute hepatitis**

---

CATEGORIE	VERWEKKER, OORZAAK
Infectieus	HAV, HBV, HCV, HDV, HEV Adenovirus Arbovirus Coxsackievirus CMV, EBV, HSV, VZV Enterovirussen Hiv Rubellavirus
Anatomisch	Galgangatresie Choledochuscyste Scleroserende cholangitis
Metabool	Cystische fibrose Alfa-1-antitrypsinedeficiëntie Stoornissen in koolhydraat-, eiwit- en vetstofwisseling
Toxisch	Geneesmiddelen Halothaan Alcohol Parenterale voeding
Overige	Auto-immuunziekten Idiopathisch

---

HDV is een incompleet virus dat alleen kan overleven in aanwezigheid van hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), dat acute infectie met HBV en chronisch dragerschap kenmerkt. De transmissie verloopt parenteraal. Infectie met HDV

wordt vastgesteld door het aantonen van specifieke antistoffen of HDV-RNA. Het belang van het vaststellen van de infectie is vooral gelegen in het feit dat deze de kans op chronische hepatitis en cirrose vergroot.

Hepatitis E is zeldzaam in Nederland. Hepatitis E-virus (HEV) wordt overgebracht door feco-oraal contact; het klinisch beeld is vergelijkbaar met dat van hepatitis A. Hepatitis E geneest spontaan; chronische vormen zijn niet bekend. De diagnose wordt gesteld door het aantonen van HEV-antistoffen met behulp van ELISA, bevestigd met immunoblotting. De in Nederland gerapporteerde patiënten zijn mogelijk geïnfecteerd geraakt in de endemische gebieden in Azië en het Midden-Oosten.

**Klinische verschijnselen.** Acute hepatitis presenteert zich gewoonlijk met buikklachten, misselijkheid, braken en subfebriele temperatuur. Vaak hebben de kinderen ook diarree, soms in combinatie met klachten van de bovenste luchtwegen. Bij lichamelijk onderzoek kunnen icterus en hepatomegalie worden gevonden. Het klinische beeld is echter zeer gevarieerd; jonge kinderen kunnen symptoomvrij zijn, maar ook stollingsstoornissen, shock en coma komen voor. Het beloop kan op gelijke wijze variëren, van milde ziekte met spontaan herstel zonder complicaties tot een fulminant ziektebeeld dat resulteert in leverinsufficiëntie.

**Diagnostiek.** De initiële diagnostiek is gericht op de meest voorkomende oorzaken van acute hepatitis. De ernst van de symptomen bepaalt de uitgebreidheid van het aanvullend onderzoek, gericht op het vaststellen van de mate van celverval (aminotransferasen) en verstoring van uitscheidingsfunctie (bilirubine, gammaglutamyltransferase, alkalische fosfatase), synthesefunctie (albumine, stollingsparameters, glucose) en ontgiftingsfunctie van de lever (ammoniak) (Tabel 10-8). De leeftijd van de patiënt en de ernst van het ziektebeeld bepalen hoe ver men gaat met serologisch onderzoek naar virale verwekkers en aanvullend onderzoek naar niet-infectieuze oorzaken. Bij pasgeborenen wordt altijd serologisch onderzoek op rubella en toxoplasmose ingezet en worden zweettest en urineonderzoek op organische zuren en galactose verricht.

## Hepatitis A

Besmetting met het hepatitis A-virus (HAV) vindt plaats door feco-oraal contact. Tijdens de periode van acute infectie wordt het virus in grote hoeveelheden in de feces uitgescheiden. Besmetting is mogelijk vanaf twee weken voor het begin van de ziekte tot een week na ontstaan van de ziekteverschijnselen.

**Tabel 10-8. Diagnostiek bij verdenking van acute hepatitis**

BASISONDERZOEK	BIJ ERNSTIGE HEPATITIS BOVENDIEN
<b>Serum</b>	
Aminotransferasen	Albumine
Bilirubine	Stollingsfactoren
Alkalische fosfatase	Glucose
Gammaglutamyltransferase	Ammoniak
	Alfa-1-antitrypsine
<b>Serologisch onderzoek</b>	
Anti-HAV-IgM	Anti-HEV (na reizen buiten Europa)
HBsAg, anti-HBc-IgM	Anti-HDV-IgM en -IgG
Anti-HCV-IgG (HCV-PCR)	
Anti-EBV-IgM	
Anti-CMV-IgM	
<b>Overige</b>	
CMV-kweek urine	
Echografie lever en galwegen	

**Klinische verschijnselen.** Hepatitis A is een acuut ziektebeeld met koorts, malaiseklachten, geelzucht, anorexie en misselijkheid. Bij slechts 30% van de kinderen jonger dan 6 maanden verloopt de infectie symptomatisch; geelzucht ontbreekt meestal. Bij de meeste oudere kinderen gaat hepatitis A wel gepaard met klachten; in ongeveer 70% van de gevallen is geelzucht aanwezig.

**Diagnostiek.** Bij praktisch alle patiënten die hepatitis A doormaken, is anti-HAV-IgM aantoonbaar, dat persisteert tot 6 maanden na de infectie. Anti-HAV-IgG verschijnt in de convalescentiefase en blijft levenslang aantoonbaar (zie ook Hoofdstuk 1). De IgG-antistoffen beschermen tegen re-infectie. Dragerschap van HAV en chronische hepatitis A komen niet voor en er is geen verhoogd risico van levercelcarcinoom.

**Therapie.** Acute hepatitis A behoeft geen behandeling; er treedt spontaan herstel op. Een vetarm dieet en beperking van lichamelijke activiteit hebben geen duidelijke invloed op het natuurlijke beloop van de ziekte. Fulminante hepatitis A is zeldzaam.

**Preventie.** Bij reizen naar (sub)tropische landen waar hepatitis hoog-endemisch voorkomt en na expositie kan de toediening van immunoglobulinen beschermen tegen hepatitis A. De gebruikelijke dosering is 0,02 ml/kg voor reizen die korter duren dan 3 weken en 0,06 ml/kg voor langere reizen. De bescherming houdt enige maanden aan. Langduriger protectie kan worden verkregen door actieve immunisatie met een vaccin van geïnactiveerd hepatitis A-virus. De eerste injectie biedt al bescherming; de boosterinjectie, die 6 maanden na de eerste injectie wordt gegeven, biedt 25 jaar bescherming. Deze preventie is mogelijk bij kinderen vanaf 1 jaar.

## Hepatitis B

Transmissie van HBV vindt voornamelijk plaats via verticale overdracht van moeder naar kind. Ongeveer 30% van de kinderen van zwangere draagsters wordt perinataal geïnfecteerd. Behalve via verticale transmissie kunnen kinderen ook besmet worden via de horizontale route, in gezin of sociale omgeving of bij bezoek aan landen waar hepatitis B veel voorkomt. De kans op besmetting is vooral aanwezig bij kinderen van wie een of beide ouders afkomstig zijn uit een land waar hepatitis B endemisch is. Bij volwassenen verloopt de overdracht ook via seksueel contact en door besmetting met bloed, bijvoorbeeld via geïnfecteerde naalden.

De mate waarin hepatitis B tot chronische infectie leidt, is afhankelijk van de leeftijd waarop de infectie heeft plaatsgevonden. Zonder interventie wordt perinatale transmissie in 50 tot 90% van de gevallen gevolgd door chronisch dragerschap. Van de kinderen die ouder zijn dan 5 jaar ten tijde van de infectie, wordt ten hoogste 10% chronisch drager.

**Klinische verschijnselen.** Acute hepatitis B verloopt wisselend in ernst, variërend van asymptomatisch of mild tot fulminant. Hoe jonger de leeftijd waarop de infectie wordt doorgemaakt, des te groter is de kans dat deze asymptomatisch verloopt. De meeste kinderen met chronische hepatitis B zijn gedurende tientallen jaren asymptomatisch. Chronisch dragerschap geeft echter sterk verhoogde kansen op levercirrose en primair hepatocellulair carcinoom na het 25e levensjaar.

**Diagnostiek.** Na infectie is HBsAg aantoonbaar in het bloed en in hepatocyten. Bovendien is het hepatitis B-kernantigeen (HBcAg) aantoonbaar in hepatocytenukernen. De gelijktijdige aanwezigheid van HBsAg, hepatitis B-e-antigeen (HBeAg) en IgM-antistoffen tegen HBcAg (anti-HBc-IgM) wijst op acute hepatitis

B-infectie (Tabel 10-9). Bij ongecompliceerde infectie verdwijnen HBsAg en HBeAg een tot vier maanden na het begin van de hepatitis uit het bloed en ontstaan IgG-antistoffen tegen HBcAg (anti-HBc), HBeAg (anti-HBe) en HBsAg (anti-HBs). Anti-HBs beschermt tegen re-infectie; anti-HBc wijst alleen op acute of doorgemaakte infectie. Wanneer de primaire infectie niet wordt geklaard, leidt dit tot chronische infectie (dragerschap). Serologisch kan chronische hepatitis van geklaarde acute hepatitis worden onderscheiden doordat daarbij HBsAg aantoonbaar blijft zonder anti-HBs (Tabel 10-9). Bij patiënten met chronische infectie is periodieke controle geïndiceerd.

**Tabel 10-9. Serologische profielen bij de stadia van hepatitis B<sup>1</sup>**

BEPALING	ACUUT	DOORGEMAAKT	CHRONISCH
HBsAg	+	-	+
anti-HBs	-	+	-
IgG-anti-HBc	-	+	+
IgM-anti-HBc	+	±	-
HBeAg	+	-	+ of -
anti-HBe	-	+	- of +

<sup>1</sup>: +: aanwezig; ±: dubieus; -: afwezig.

**Therapie.** Acute hepatitis B behoeft alleen symptomatische behandeling. De medicamenten die momenteel beschikbaar zijn voor kinderen met chronische HBV-infectie, zijn op lange termijn slechts beperkt effectief. In de meeste gevallen is een afwachtend beleid aangewezen. Behandeling van chronische hepatitis B is te overwegen bij patiënten met verhoogde aminotransferasespiegels (gedurende tenminste 6 maanden meer dan tweemaal de bovengrens van normaal), antigenemie (persisterende aanwezigheid van HBsAg en meestal ook HBeAg), een hoge concentratie van HBV-DNA in het serum (meer dan 10<sup>5</sup> kopieën per ml) en histologisch bevestigde chronische hepatitis. Bij kinderen die niet aan deze criteria voldoen, is de respons op de therapie slecht; deze neemt bij verdere behandeling bovendien nog af. Tot nu toe is bij kinderen alleen het effect bekend van de conventionele behandeling met interferon- $\alpha$  en lamivudine. Gezien de resultaten bij volwassenen valt te verwachten dat in de toekomst ook PEG-interferon- $\alpha$  en nieuwere antivirale middelen als entecavir en adefovir hun intrede doen bij de behandeling van kinderen.

**Preventie.** Preventieve behandeling van hepatitis B is geïndiceerd bij alle kinderen van HBsAg-positieve moeders. Na passieve immunisatie met hepatitis B-im-

munoglobuline (0,5 ml binnen 2 uur na de geboorte) vindt in Nederland actieve immunisatie plaats met hepatitis B-vaccin binnen 48 uur na de geboorte en 2, 3, 4 en 11 maanden later, de laatste vier keer als onderdeel van het hexavalente combinatievaccin DKTP-Hib-HepB (zie hoofdstuk 20). Sinds 2003 worden kinderen van wie een of beide ouders uit een land komen waar hepatitis B endemisch is, gevaccineerd op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden.

Vaccinatie wordt aangeraden bij hemodialysepatiënten, hemofiliepatiënten, kinderen met downsyndroom, in instellingen verblijvende kinderen met een geestelijke handicap en gezinsleden van HBsAg-positieve personen. Na verwondingen door voorwerpen die besmet (kunnen) zijn met bloed van een hepatitis B-drager wordt zowel passieve immunisatie met hepatitis B-immunoglobuline gegeven als actieve vaccinatie in de vorm van een primaire serie van twee entingen met een interval van een maand, gevolgd door revaccinatie tenminste 6 maanden na de tweede enting. De vaccinatie mag worden gecombineerd met andere vaccinaties. Na vaccinatie wordt de concentratie van anti-HBs bepaald om de mate van bescherming vast te stellen.

## Hepatitis C

Transmissie van hepatitis C-virus vindt vooral plaats door besmet bloed en bloedproducten; overdracht via seksueel of huishoudelijk contact is zeldzaam. Verticale transmissie treedt op bij 5% van de hepatitis C-positieve moeders en alleen als bij de moeder ten tijde van de bevalling hepatitis C-virus-RNA aantoonbaar is. Co-infectie met hiv vergroot de kans op perinatale overdracht.

**Diagnostiek.** Hepatitis C wordt vastgesteld door het aantonen van specifieke antistoffen, in eerste instantie door middel van ELISA. Het is in de regel nodig om de besmetting te bevestigen met een immunoblottechniek. Een betrouwbare IgM-test is niet beschikbaar. Door middel van PCR kan men hepatitis C-virus-RNA in het serum aantonen (zie Hoofdstuk 2).

**Klinische verschijnselen.** Acute infectie met HCV verloopt vaak asymptomatisch of met slechts milde klachten. Minder dan 20% van de kinderen vertoont geelzucht. Persisterende infectie treedt op in 50 à 60% van de geïnfecteerde kinderen; het klinische beloop is wisselend. De aminotransferasespiegels kunnen fluctueren. Uiteindelijk ontstaat bij 20 à 30% van de patiënten een progressief beeld, dat na 15 tot 20 jaar uitmondt in levercirrose. Er is een duidelijke associatie met hepatocellulair carcinoom.

**Therapie.** Behandeling van acute hepatitis C is niet geïndiceerd, hoewel zowel van interferon- $\alpha$  als van interferon- $\beta$  effect is aangetoond. Bij volwassenen leidt behandeling van chronische hepatitis C met interferon- $\alpha$  en ribavirine afhankelijk van het genotype in ongeveer 50% van de gevallen tot persisterende normalisatie van de aminotransferasespiegels en het verdwijnen van HCV-RNA uit het bloed. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de effectiviteit van behandeling bij kinderen. Behandeling is geïndiceerd bij de combinatie van hyperamino-transferasemie, de aanwezigheid van anti-HCV en HCV-RNA in het serum en histologisch bevestigde chronische hepatitis. Aangezien de therapie effectiever is voordat cirrose is ontstaan, lijkt het ook zinvol om asymptomatische patiënten die aan bovenstaande criteria voldoen, te behandelen, zelfs wanneer er slechts geringe histologische afwijkingen bestaan.

## Literatuur

- Armon K, Stephenson T, MacFaul R, et al. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhea management. *Arch Dis Child* 2001;85:132-42.
- Bortolotti F. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J Hepatol* 2003;39:S200-5.
- Czinn SJ. Helicobacter pylori infection: detection, investigation, and management. *J Pediatr* 2005;14(Suppl):S21-6.
- Hoofnagle JH. Hepatitis B – preventable and now treatable. *N Engl J Med* 2006;354:1074-6.
- Johnson CC, Baldessarre J, Levison ME. Peritonitis: update on pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Infect Dis* 1997;24:1035-47.
- Kneepkens CMF, Taminiou JAJM, Polman HA (red). *Werkboek Kindergastro-enterologie*. 2e druk. Amsterdam: VU Uitgeverij, 2002.
- Michell RMS, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet* 2003;361:1447-55.



# Hoofdstuk 11

## URINEWEGEN

*J.A.E. van Wijk en A.J. van der Heijden*

### Inleiding

Urineweginfecties (UWI) behoren tot de meest voorkomende bacteriële infecties bij kinderen. Ze komen vaker voor bij meisjes dan bij jongens, behalve in het eerste levensjaar, waar de prevalentie ongeveer gelijk is. Ter voorkoming van schade aan de nieren moeten UWI tijdig worden gediagnosticeerd en behandeld. Het risico van nierschade neemt bij jonge kinderen met pyelonefritis toe naarmate de vertraging bij de diagnose en de aanvang van de behandeling en het aantal recidieven toenemen.

Bij UWI spelen verschillende factoren een rol. Vooral bij zeer jonge kinderen kunnen acute infecties ontstaan als gevolg van anatomische afwijkingen, terwijl vooral bij meisjes in de schoolgaande leeftijd recidiverende infecties het gevolg zijn van blaasfunctiestoornissen. Bij de laatste groep beperkt de ontsteking zich meestal tot cystitis, met minimale kans op nierschade. Deze patiëntengroepen vergen verschillende diagnostiek en behandeling en moeten dan ook goed van elkaar worden onderscheiden.

### Pathofysiologie

Het belangrijkste afweermechanisme tegen UWI is de mogelijkheid om de blaas regelmatig en compleet te ledigen. Obstructie met urineretentie is een van de belangrijkste predisponerende factoren. Bij kinderen met aanlegstoornissen van urinewegen of nieren, met vesico-ureterale reflux (VUR) en met blaasfunctiestoornissen is het risico van UWI verhoogd.

In Tabel 11-1 wordt een overzicht gegeven van de meest voorkomende verwekkers van UWI bij kinderen. Bacteriële virulentiefactoren, waaronder fimbriae en O- en K-antigenen, zijn van belang voor de uropathogeniciteit. Virulen-

tiefactoren kunnen bij het omzeilen van de afweer additief en synergistisch werken. De virulentie van *Escherichia coli* is dus niet gecorreleerd aan een enkele virulentiefactor, maar aan combinaties van tegelijkertijd tot expressie gebrachte factoren. De pathogeniciteit van stammen met minder uitgebreide complexen van virulentiefactoren neemt toe als bij de gastheer predisponerende factoren aanwezig zijn, zoals urinewegobstructie en urineretentie.

**Tabel 11-1. Verwekkers van urineweginfecties bij kinderen**

VERWEKKER	OPMERKINGEN
<b>Gramnegatieve bacteriën</b>	
<i>Escherichia coli</i>	Meest voorkomende gramnegatieve verwekker
<i>Proteus</i> spp.	Vooral bij jongens ouder dan 1 jaar
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<b>Grampositieve bacteriën</b>	
<i>Enterococcus</i> spp.	Meest voorkomende grampositieve verwekker
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Voor de puberteit zeldzaam
<i>S. agalactiae</i>	Bij pasgeborenen
<i>S. aureus</i>	Cave abces elders (nier, bot, endocard) Vooral bij blaaskatheter
<b>Overige</b>	
<i>Candida</i> spp.	Vooral bij blaaskatheter
<i>Salmonella</i> spp.	Zeldzaam
<i>Shigella</i> spp.	Zeldzaam
<i>Campylobacter</i> spp.	Zeldzaam
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Veroorzaakt steriele pyurie
Adenovirus	Acute hemorragische cystitis
<i>Enterobius vermicularis</i>	Veroorzaakt dysurie en pyurie

## Klinische verschijnselen

Het klachtenpatroon is vaak onduidelijk en aspecifiek. Vooral bij jonge kinderen ontbreken vaak typische klachten als pijn bij plassen en frequente mictie. Vaak is koorts het enige symptoom en valt het de ouders verder alleen op dat de urine anders ruikt of troebel is. Bij oudere kinderen, zeker bij meisjes met recidi-

verende UWI, is een goede mictieanamnese zeer belangrijk. Men vraagt naar de mictiefrequentie, de reactie op aandrang en de mictie zelf (straal, duur, pijn bij plassen). Bij klachten van “nat zijn” maakt men onderscheid tussen incontinentie (onwillekeurig urineverlies, meestal kleine beetjes gedurende de hele dag) en enuresis (een volledige plas op een verkeerde plaats en tijd). Vaak bestaat er een vicieuze cirkel: infecties veroorzaken blaasfunctiestoornissen, deze werken weer infecties in de hand. Deze combinatie kan bij verkeerd gebruik van de bekkenbodemspieren ook obstructie van de urinewegen veroorzaken en secundair VUR veroorzaken, een combinatie die *dysfunctional voiding* wordt genoemd. Als het mictiepatroon zich kenmerkt door een te hoge mictiefrequentie zonder bekkenbodempromblematiek, spreekt men van aandrangsyndroom; bij te lage mictiefrequentie, vaak in combinatie met versterkte bekkenbodempromactiviteit, spreekt men van *lazy bladder syndrome*. Bij deze laatste problematiek is de kans op nierschade, ook op latere leeftijd, groot.

**Tabel 11-2. Anamnese en lichamelijk onderzoek bij urineweginfecties**

ALGEMEEN	SPECIFIEK
<b>Anamnese</b>	
Algemene malaise, koorts	Dysurie (pijnlijke aandrang, moeilijke mictie)
Diarree, spugen, gewichtsverlies	Strangurie (langzame, pijnlijke urinelozing door kramp van blaas of urethra)
Buikpijn, flankpijn	Pollakisurie (frequente urinelozing; meer dan eenmaal per uur)
Meningeale prikkeling	Hematurie
Achterstand in lengtegroei	
<b>Lichamelijk onderzoek</b>	
Lengte, gewicht	Anatomie genitalia externa (fimosi, balaniti, meatusstenose, urethriti)
Dysmorfiën	
Pols, bloeddruk, temperatuur	Wervelkolomafwijkingen (beharing, delle, huidafwijkingen)
Hydratietoestand	Perianale sensibiliteit
Flankpijn, palpabele nieren	Reflexen (bij neurogene blaasfunctiestoornissen)
Nekstijfheid	
Palpatie buik, rectaal toucher (aanwezigheid feces)	

Versterkte bekkenbodemactiviteit gaat bijna altijd samen met verminderde vochtinname en obstipatie. Men moet dan ook altijd voldoende aandacht besteden aan het defecatiepatroon; als er aanwijzingen zijn voor obstipatie, moet deze gelijktijdig worden behandeld. Ook de familieanamnese is van belang. 30 à 45% van de jonge kinderen met VUR heeft broers of zussen met op een anatomische afwijking berustende VUR. In tabel 11-2 staan de klinische kenmerken van UWI bij kinderen en de richtlijnen voor het lichamelijk onderzoek.

## Diagnostiek

Bij de beoordeling van diagnostische tests is het belangrijk te weten hoe hoog in een bepaalde populatie de voorafkans op UWI is. Gegevens over prevalentie en incidentie zijn sterk afhankelijk van de populatie (zoals leeftijdscategorie), de gebruikte selectiemethoden en de onderzoeksmethoden. De prevalentie van UWI bij jonge kinderen tussen 2 maanden en 2 jaar met koorts zonder focus is ongeveer 4 à 8%, maar bij jongens die een circumcisie hebben ondergaan is die slechts 0,2 à 0,4%.

**Sneltests.** Sneltests geven een eerste indruk over het bestaan van een UWI. Het urineonderzoek moet worden verricht op vers geloosde of afgenomen urine of, als dat niet mogelijk is, op urine die maximaal 24 uur bewaard is bij 4 °C (zie Hoofdstuk 1). De leukocytanesterase (LE)-dipsticktest en de nitriettest, liefst gecombineerd, en microscopisch onderzoek van sediment of ongecentrifugeerde urine met gramkleuring kunnen aanwijzingen geven voor een UWI. De betrouwbaarheid van de tests hangt af van de manier van afname van de urine. Bij gecontamineerde urine kunnen de tests fout-positief uitvallen. Negatieve uitslagen voor LE-test en nitriettest maken een UWI erg onwaarschijnlijk.

**Urinekweek.** Het kweken van de verwekker (reincultuur) uit urine is de gouden standaard voor de diagnose van UWI. De betrouwbaarheid van de kweek is bij jonge kinderen het grootst als per katheter of blaaspunctie verworven urine wordt gebruikt; bij oudere kinderen kan worden volstaan met een goed afgenomen middenstroomurine. De interpretatie van de resultaten is besproken in Hoofdstuk 1.

**Beeldvormende diagnostiek.** Oriënterend beeldvormend onderzoek is noodzakelijk bij ieder kind jonger dan 5 jaar met een eerste bewezen UWI. Bij meisjes ouder dan 5 jaar, bij presenterende klachten en anamnese niet wijzen op pyelonefritis, is de kans dat anatomische afwijkingen bestaan, gering.

*Echografie* van nieren en blaas wordt bij de eerste (verdenking van) pyelonefritis zo spoedig mogelijk verricht, onafhankelijk van de leeftijd van het kind. Hiermee wordt een indruk verkregen van aanleg en grootte van de nieren en van de mate van dilatatie van de ureteren. Dilatatie kan wijzen op obstructie, VUR of beide. Echografie kan geen uitspraak doen over de aanwezigheid van VUR of weefselinfectie, zoals pyelonefritis. Soms wordt een verdikte pyelumwand gezien als aanwijzing voor pyelonefritis. Bij de meeste jonge kinderen met bewezen pyelonefritis is de echografie in principe normaal; normale echografie sluit VUR niet uit.

*Mictiecystografie.* Met mictiecystografie kan VUR worden vastgesteld. Voor de beoordeling van de urethra moet een goede mictieopname met laterale beelden worden verkregen. Dit is vooral van belang bij jonge jongens bij wie verdenking bestaat van urethraleppen of een andere infravesicale obstructie. Als bij echografie ernstige dilatatie van de urinewegen is gevonden, kan mictiecystografie worden verricht zodra na aanvang van de antibiotische behandeling de urine schoon is geworden; het is niet nodig om daarmee 4 tot 6 weken te wachten. Antibiotische profylaxe wordt gegeven zolang VUR nog niet is uitgesloten.

*Renografie.* Met technetium-99m gelabeld mercaptoacetyltriglycine (MAG3) wordt gebruikt voor dynamische nierscintigrafie. <sup>99m</sup>Tc-MAG3-scintigrafie wordt gebruikt om de nierfunctie en de urineafvoer via de ureteren vast te leggen. Renografie is aangewezen bij verdenking van obstructie van de hogere urinewegen. De radioactiviteit in het geobstrueerde deel blijft dan hoog en de uitscheiding, die normaal binnen 20 minuten plaatsvindt, verloopt vertraagd. De nieren worden met elkaar vergeleken; het betreft dus een relatieve functiebepaling.

*DMSA-scintigrafie.* Met technetium-99m gelabeld dimercaptobarnsteen-zuur (DMSA) wordt gebruikt voor statische nierscintigrafie. DMSA accumuleert in enkele uren in normaal functionerend nierparenchym en niet in slecht doorbloede en ontstoken gebieden. Met DMSA-scintigrafie komen dus niet alleen door acute infectie veroorzaakte doorbloedingsdefecten in beeld, waarvan kan worden verwacht dat ze na 3 tot 6 maanden weer verdwijnen, maar ook restschade, littekens en dysplasie. Ook bij dit onderzoek worden linker- en rechternier onderling vergeleken.

*Intraveneuze pyelografie.* Deze techniek, waarbij het afvoersysteem van de nieren röntgenologisch in beeld wordt gebracht na intraveneuze toediening van een contrastmiddel, heeft bij UWI geen plaats meer.

*Functieonderzoek.* De belangrijkste manier om informatie te krijgen over de nierfunctie bij oudere kinderen met UWI is de mictieanamnese. Deze kan worden aangevuld door het kind of de ouders een mictielijst te laten bijhouden.

Hierop houden zij nauwkeurig bij wanneer en hoeveel het kind plast, of het aandrang of pijn heeft en wanneer het nat is. Poliklinisch kan *uroflowmetrie* worden verricht, waarbij de hoeveelheid urine kan worden gemeten tezamen met de mictietijd en de stroomsnelheid. Ook kan uit het patroon vaak de aard van het probleem worden afgeleid: infravesicale obstructie, *dysfunctional voiding*, aandrangsyndroom of *lazy bladder*. Na de mictie kan echografisch het blaasresidu worden gemeten. Uitgebreid *urodynamisch onderzoek* is aangewezen bij ernstige verdenking van infravesicale obstructie, neurogene blaas en recidiverende UWI die anamnestiche gepaard gaan met uitgebreide blaasfunctiestoornissen.

**Differentiaaldiagnose.** Bij jonge zuigelingen met specifieke symptomen moet vaak de uitgebreide differentiaaldiagnose van febris e.c.i. worden beschouwd. Het onderscheid tussen lage (cystitis) en hoge UWI (pyelonefritis) is bij jonge kinderen vaak moeilijk; in Tabel 11-3 worden de verschillen besproken. Bij twijfel kan onderzoek naar pyelonefritis worden ingezet door middel van DMSA-scintigrafie. Bij oudere kinderen met bacteriurie moet ook worden gedacht aan urethritis, vaginitis, prostatitis, vreemd lichaam, nierstenen en nierabces.

**Tabel 11-3. Cystitis en pyelonefritis: differentiaaldiagnose**

PYELONEFRITIS WAARSCHIJNLIJK	PYELONEFRITIS ONWAARSCHIJNLIJK
Leeftijd <2 jaar (ook overwegen bij <5 jaar)	Blanco voorgeschiedenis
Ontstekingsparameters verhoogd (BSE, CRP, leukocytengetal)	Eerste urineweginfectie
Leukocytose in urinesediment	Cystitisklachten zonder koorts
Nierfunctiestoornissen	Meisje in schoolgaande leeftijd
Klinisch zieke indruk	Anamnestiche aanwijzingen voor lichte blaasfunctiestoornissen

## Therapie

Bij verdenking van pyelonefritis moet men intraveneus behandelen met breed-spectrumantibiotica die snel een adequate weefselspiegel in de nieren geven. Welk antibioticum wordt gebruikt, verschilt per regio en is mede afhankelijk van het lokale resistentiepatroon van de UWI veroorzakende bacteriën. Cefotaxim en ceftriaxon zijn de eerste keus voor intraveneuze behandeling (zie Tabel

11-4). De totale therapieduur is 7 tot 14 dagen. Vooral van de klinische respons en de leeftijd van de patiënt hangt af wanneer men van intraveneuze toediening overgaat op orale. Zuigelingen, septisch zieke kinderen en kinderen met bekende urologische afwijkingen moeten altijd intraveneus worden behandeld. In 2005 is een cochraneanalyse verschenen van antibiotische behandeling bij kinderen met acute pyelonefritis. Door de heterogeniteit betreffende populatie, leeftijd, onderliggende pathologie, urineafnametechniek, diagnostische methode, interventie en uitkomstmaten bleek het niet mogelijk om tot een *evidence-based* protocol te komen.

Als er geen verdenking bestaat van pyelonefritis, kan de patient oraal worden behandeld (zie Tabel 11-4). Monotherapie met amoxicilline is vanwege de toegenomen resistentie van *E. coli* als middel van eerste keus vervangen door amoxicilline-clavulaanzuur. De duur van orale therapie is 7 dagen; bij kinderen zijn kortere kuren niet werkzaam gebleken. Het is soms nodig om na behandeling een controlekweek in te zetten om eradicatie te bevestigen.

Tegenwoordig worden nier- en urinewegafwijkingen steeds vaker al prenataal vastgesteld. Bij verdenking van ernstige urinewegobstructie of VUR (widelende dilatatie en blaasvulling bij echografie) start men direct na de geboorte met antibiotische profylaxe (Tabel 11-5). Als meer duidelijkheid bestaat over de diagnose, kan de profylaxe eventueel weer worden gestaakt.

**Tabel 11-4. Antibiotische behandeling van urineweginfecties**

MIDDEL	AANBEVOLEN DAGDOSERING
<b>Parenterale behandeling</b>	
Ceftriaxon	100 mg/kg (maximaal 4 g) in 1x
Cefotaxim	100 mg/kg (maximaal 12 g) in 2-4x
Cefuroxim	100 mg/kg (maximaal 6 g) in 3x
Amoxicilline-clavulaanzuur	100+10 mg/kg (maximaal 12+1,2 g) in 4x
Gentamycine <sup>1</sup>	5-7 mg/kg (maximaal 300 mg) in 1x
Tobramycine <sup>1</sup>	5-7 mg/kg (maximaal 300 mg) in 1x
<b>Orale behandeling</b>	
Amoxicilline-clavulaanzuur	50+12,5 mg/kg (maximaal 3+0,75 g) in 3x
Co-trimoxazol	36 mg/kg (maximaal 1920 mg) in 2x
Nitrofurantoïne	6 mg/kg in 2-3x

<sup>1</sup>: Alleen in de eerste 3 behandeldagen en in combinatie met een ander middel. Bij gestoorde nierfunctie wordt de dosering aangepast op geleide van de serumspiegel.

**Tabel 11-5. Profylaxe: indicaties en antibiotica**

KORTDURENDE PROFYLAXE	LANGDURIGE PROFYLAXE
<b>Indicaties</b>	
Enmalige katheterisatie Mictiecystografie (bij infectie aansluitend behandelen)	Recidiverende urineweginfecties Vesico-ureterale reflux Neurogene blaas Blaasledigingsstoornis (residu) Urinewegobstructie
<b>Antibioticum (oraal)</b>	
Amoxicilline (50 mg/kg.dag in 2×) of co-trimoxazol (30 mg/kg.dag in 1×)	Nitrofurantoïne (2 mg/kg.dag in 1×) of trimethoprim (2 mg/kg.dag in 1×) of co-trimoxazol (30 mg/kg.dag in 1×)
<b>Duur therapie</b>	
24 uur (starten op dag van ingreep)	Tenminste 6 maanden

## Literatuur

- Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, et al. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr* 2000;137:221-6.
- Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003772.
- Centre for Reviews and Dissemination, University of York. Diagnosing urinary tract infection (UTI) in the under fives. *Effective Health Care* 2004;8(6):1-12.
- Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, et al. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:739-44.
- Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 1999;104:e54.
- Hartwig NG, Kornelisse R, Verduin CM. *Blauwdruk pediatrische antimicrobiële therapie*. Rotterdam: Sectie pediatrische infectieziekten, 2001.
- Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348:195-202.
- Jakobsson B, Esbjorner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics* 1999;104:222-6.



- Mahant S, Friedman J, MacArthur C. Renal ultrasound findings and vesicoureteral reflux in children hospitalised with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2002;86:419-20.
- Schroeder AR, Newman TB, Wasserman RC, et al. Choice of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in young, febrile infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:915-22.
- Wijk JAE van. Risicofactoren voor nierschade bij kinderen met urineweginfecties. *Tijdschr Kindergeneeskd* 1996;64:202-8.

# Hoofdstuk 12

## HUID EN WEKE DELEN

*A.P. Oranje*

### Inleiding

Oppervlakkige huidinfecties blijven beperkt tot epidermis, dermis en eventueel subcutis, terwijl bij een wekedeleninfectie ook de fascie van de onderliggende spier en de spier zelf in het ontstekingsproces betrokken zijn. Bij een oppervlakkige infectie zijn de laesies klein, pijnlijk en gelokaliseerd; necrose, gangreen en abscesvorming zijn niet aanwezig, terwijl ook systemische verschijnselen ontbreken.

### Pathofysiologie

De normale huidflora bestaat uit bacteriën die altijd in relatief lage concentraties op de huid aanwezig zijn en bacteriën uit de omgeving die aan de huid hechten als de integriteit van de huid verbroken is. CNS behoren tot de vaste bewoners en *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes* zijn regelmatige passanten. Factoren die de aanwezigheid van pathogenen op de huid kunnen bevorderen, zijn hogere temperatuur en vochtigheid van de huid, huidziekten, gegeneraliseerde ziekteprocessen en antibioticagebruik.

Bacteriën hechten zich door middel van speciale oppervlakte-eiwitten (adhesinen) aan bepaalde huidcellen, met name keratinocyten en langerhanscellen. Pathogene bacteriën moeten bij binding aan deze huidreceptoren competitie aangaan met niet-pathogene bacteriën. Als de huid is gekoloniseerd door pathogene bacteriën, moeten zij het stratum corneum nog passeren. Enerzijds wordt dit bemoeilijkt doordat afbraakproducten van het stratum corneum antibacteriële activiteit vertonen, anderzijds scheiden de bacteriën zelf enzymen uit die hun groei bevorderen.

## Impetigo

**Impetigo crustosa.** Dit is de meest voorkomende vorm van impetigo. De aandoening wordt meestal veroorzaakt door *S. aureus* en soms door *S. pyogenes*. Klinisch is geen onderscheid te maken tussen de verschillende verwekkers, maar de leeftijd waarop ze voorkomen verschilt. Impetigo door *S. pyogenes* komt vooral voor bij niet-schoolgaande kinderen ouder dan 2 jaar, terwijl *S. aureus*-impetigo op alle leeftijden wordt gezien. In typische gevallen begint de aandoening met een klein blaasje (vesikel), dat niet altijd wordt opgemerkt. Het dak van het blaasje is kwetsbaar en gaat snel kapot, waarna een erosief gebied resteert, deels bedekt met bruingele of goudgele crustae. Meestal zijn er meerdere laesies. Het ziektebeeld blijft beperkt tot de epidermis, zodat na genezing gewoonlijk geen litteken resteert; wel kan pigmentverschuiving ontstaan. Meestal ontbreken subjectieve klachten, maar soms zijn pijn en jeuk aanwezig. Soms voelt het kind zich ziek en is de temperatuur licht verhoogd.

In de differentiaaldiagnose staan virale infecties (HSV, VZV), parapemfigus, traumata en insectenbeten. De belangrijkste aandoening die tot verwarring kan leiden, is tinea corporis.

**Impetigo bullosa.** Deze aandoening, veroorzaakt door *S. aureus*, wordt vooral bij zuigelingen gezien. De bulleuze laesies, uiting van bacteriële toxineproductie, kunnen ontstaan op de intacte huid. De blaren blijven meestal heel. Differentiaaldiagnostisch moet men denken aan epidermolysis bullosa, mastocytosis bullosa, HSV-infectie en infectie met GBS.

**Diagnostiek.** Voor beide vormen van impetigo geldt dat het raadzaam is om uit een huidlaesie materiaal af te nemen voor bacteriële kweek en gist- en schimmelkweek. Bij pustuleuze presentaties moet herpesinfectie worden uitgesloten door middel van kweek en serologie (zie Hoofdstuk 1). *Microsporum canis*, overgedragen door honden en katten, veroorzaakt in woodlicht (ultraviolet licht met een golflengte van ongeveer 365 nm) groene fluorescentie.

**Therapie.** Impetigo van beperkte omvang wordt lokaal behandeld met zwavel 5% in zinkolie, 2× daags aan te brengen, of fusidinecrème, gedurende maximaal 5 à 10 dagen 3× daags. Recentelijk is een nieuw lokaal antibioticum beschikbaar gekomen, retapumaline; de crème wordt 2× daags gedurende 7 dagen aangebracht. Flucloxacilline, 50 mg/kg per dag in 3× oraal gedurende 7 dagen, heeft de voorkeur bij uitgebreidere huidlaesies; bij penicillineovergevoeligheid geeft men claritromycine, 15 mg/kg per dag in 2× oraal, of erytromycine, 40 mg/kg per dag in 3× oraal. Als uit een huidlaesie *S. pyogenes* wordt ge-

kweekt, kan men ongeacht de omvang van de laesie de therapie wijzigen in feneticilline, 30 mg/kg per dag in 3× oraal gedurende 7 dagen. Verbetering is na ongeveer 3 dagen te verwachten.

**Complicaties.** Complicaties zijn zeldzaam. Cellulitis, lymfangitis en roodvonk kunnen optreden; in zeldzame gevallen leiden nefritogene streptokokkeninfecties tot glomerulonefritis. Bij impetigo bullosa kan het beeld zich uitbreiden tot het *staphylococcal scalded skin syndrome*; dit wordt vooral gezien bij pasgeborenen. De behandeling bestaat bij hen uit flucloxacilline, zowel intraveneus als lokaal met zelfhechtende polyurethaan pleister, die na enkele dagen weer van de huid af valt. Deze behandeling moet in een brandwondencentrum of op de intensive care van een kinderziekenhuis plaatsvinden.

## Cellulitis

Cellulitis is een acute ontsteking van de diepere subcutane weefsels van de huid. Predisponerende factoren zijn traumata en huidlaesies die de continuïteit van de huid onderbreken. De meest voorkomende verwekkers zijn *S. pyogenes* en *S. aureus*. Bij pasgeborenen kan *Streptococcus agalactiae* een rol spelen. Vóór de invoering van de Hib-vaccinatie was *Haemophilus influenzae* type b verantwoordelijk voor cellulitis in het gelaat bij kinderen jonger dan drie jaar. Faciale cellulitis in aansluiting aan sinusitis of odontogene infectie kan ook worden veroorzaakt door anaerobe micro-organismen uit de mond-keelholte. Voor de verwekkers van cellulitis bij patiënten met afweerstoornissen wordt verwezen naar Hoofdstuk 16.

**Klinische verschijnselen en diagnostiek.** Cellulitis kenmerkt zich door een onscherp begrensd erytheem dat oedemateus, pijnlijk en warm aanvoelt. Vaak treden regionale lymfadenopathie, malaise en koorts op. Differentiaaldiagnostisch kan het onderscheid met erysipelas moeilijk zijn. Kweken van aspiratievocht of pus en bloedkweken zijn nodig voor het vaststellen van de verwekker en de gevoeligheid voor antibiotica.

**Therapie.** Als de patiënt niet ziek is en geen koorts heeft, kan men volstaan met orale antibiotische behandeling. Cellulitis in het gelaat of in aansluiting aan een trauma kan worden behandeld met amoxicilline-clavulaanzuur, 50+12,5 mg/kg per dag oraal in 3× gedurende 10 dagen. Als *S. aureus* als verwekker wordt beschouwd, wordt flucloxacilline geadviseerd, 50 mg/kg per dag oraal in 3×. Pa-

tiënten met koorts die een zieke indruk maken, moeten met hogere doseringen intraveneus worden behandeld.

**Complicaties.** Als complicaties vindt men abcedering en, bij aantasting van het gelaat, meningitis, hersenabces en sinuscavernosustrombose. Complicaties van cellulitis door *S. pyogenes* zijn osteomyelitis, artritis, lymfangitis, bacteriëmie en necrotiserende fasciitis.

## Erysipelas

Erysipelas of wondroos is een zich snel verspreidende oppervlakkige ontsteking van de huid. De infectie ontstaat door disruptie van de huid, waardoor invasie van micro-organismen mogelijk is, maar de porte d'entrée (wondjes, insectenbeten, tinea pedis en kloofjes) kan niet altijd meer worden gevonden. De primaire verwekker is meestal *S. pyogenes*. De voorkeurslocatie is de onderste extremiteiten.

**Klinische verschijnselen en diagnostiek.** Meestal bestaat er een warm aanvoelend, scherp begrensd en geïnfiltreerd erytheem. In het rode gebied, maar vooral aan de rand van de afwijking, kunnen vesikels en bullae aanwezig zijn. Twee dagen voorafgaand aan de huiduitslag ontstaat malaise; vaak zijn er aanwijzingen voor een virale bovensteluchtweginfectie. Op het moment dat de erysipelas zich manifesteert, heeft de patiënt hoge koorts, soms met koude rillingen, en regionale lymfadenopathie. Differentiaaldiagnostisch moet aan cellulitis, contactallergisch eczeem en urticaria worden gedacht. Naast een bloedkweek moet zo mogelijk ook een kweek worden ingezet van materiaal uit de porte d'entrée. Het kan zinvol zijn om AST en anti-DNAse B te bepalen.

**Therapie.** De behandeling bestaat uit benzylpenicilline, 100.000 E/kg per dag in 6× i.v. Na vier dagen kan de intraveneuze behandeling eventueel worden omgezet in feneticilline, 30 à 50 mg/kg per dag in 3× oraal gedurende 10 dagen.

**Complicaties.** Als complicaties kunnen zich bacteriëmie, toxische shock, abcesvorming, tromboflebitis en glomerulonefritis voordoen.

## Furunkels

Een furunkel of steenpuist is een door *S. aureus* veroorzaakte diepe ontsteking van een haarfollikel. Meestal doen zich meerdere furunkels tegelijkertijd voor (furunculose). Furunkels kunnen zich manifesteren op iedere leeftijd, maar zijn ongewoon in de eerste levensjaren. Een furunkel kan worden voorafgegaan door folliculitis. Lokale complicaties van furunculose zijn de vorming van een abces of carbunkel (negenooog). Ernstige complicaties, zoals levensbedreigende abscessen in longen of lever, zijn zeldzaam.

**Klinische verschijnselen en diagnostiek.** Furunkels bevinden zich meestal op plaatsen waar de huid schuurt tegen andere huid of kleding. Voorkeursplaatsen zijn nek, billen en lendenen. Een furunkel is extreem pijnlijk, rood, gezwollen en warm. Centraal bevindt zich een pustel die in de loop van de tijd necrotisch wordt, waarbij pus afvloeit. De bacteriële verwekker en de gevoeligheid voor antibiotica worden door middel van een kweek van de laesie vastgesteld. Differentiaaldiagnostische problemen zijn er nauwelijks. Op de onderbenen kan men erythema nodosum verwarren met een furunkel. Andere aandoeningen die verwarring kunnen geven, zijn folliculitis, acne vulgaris, acne medicamentosa en hidradenitis suppurativa.

**Therapie.** Bij een onrijpe furunkel bestaat de lokale therapie uit tweemaal daags applicatie van ichthylol 5% in zinkzalf of zwavel 5% in zinkolie (bij openbreken), totdat de furunkel rijp is, hetgeen zich uit door fluctuatie van de inhoud, waarna incisie kan plaatsvinden. Zodra de furunkel is opengegaan, verdient 5% zwavel in zinkolie de voorkeur. Systemische therapie (flucloxacilline, 50 mg/kg per dag in 3× oraal gedurende 7 dagen, bij recidief 14 dagen) wordt gegeven bij multipele furunkels en bij een furunkel in het gelaat. Bij overgevoeligheid voor penicilline komen claritromycine, 15 mg/kg per dag in 2× oraal, en erytromycine, 40 mg/kg per dag in 3× oraal, in aanmerking.

Ter voorkoming van recidieven als gevolg van stafylokokkendragerschap behandelt men de neus lokaal gedurende 5 dagen met mupirocinezalf, povidon-joodzalf of fusidinezuurzalf. Verder wordt geadviseerd om huid en haren gedurende 5 dagen met povidon-joodzeep en -shampoo te wassen. Hoewel dat bij kinderen zeldzaam is, kunnen furunkels chronisch recidiveren. Toediening van vitamine C, eenmaal daags 500 mg, zou effectief zijn; bij ijzerdeficiëntie is een gunstig effect beschreven van orale ijzersuppletie. Bij gezinsleden en huisgenoten neemt men neuskweken af ter inventarisatie van dragerschap. Stafylokokkendragers moeten worden behandeld met mupirocinezalf; gedurende de 5 dagen durende behandeling moeten alle huisgenoten, ook de niet-dragers, zich

wassen met povidon-joodzeep en moeten al het beddengoed en alle onderkleding zeer heet worden gewassen.

## Literatuur

- Harper JL, Oranje AP, Prose NS (red). *Textbook of pediatric dermatology*. 2e druk. London: Blackwell Science, 2005.
- Levy R, Shriker O, Porath A, Riesenberk K, Schlaeffer F. Vitamin C for the treatment of recurrent furunculosis in patients with impaired neutrophil functions. *J Infect Dis* 1996;173:1502-5.
- Oranje AP, Waard-van der Spek FB de. *Handboek Kinderdermatologie*. Maarssen: Elsevier, 2005.
- Roth RR, James WD. Microbiology of the skin: resident flora, ecology, infection. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:367-90.
- Sladden MJ, Johnston GA. Current opinions for the treatment of impetigo in children. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2245-56.

## Hoofdstuk 13

# BOT EN GEWRICHTEN

*G.Th.J. van Well*

### Inleiding

Infecties van botten en gewrichten zijn pijnlijk en moeilijk te behandelen. Late diagnose kan leiden tot ernstige beschadiging en misvormingen. De succespercentages van behandeling met antibiotica zijn niet zo hoog als bij de meeste andere infectieziekten. Dit komt door de fysische en anatomische eigenschappen van botweefsel, gekenmerkt door slechte doorbloeding en matige doorringbaarheid. Osteomyelitis en septische artritis kunnen zowel apart als in combinatie voorkomen. Als ze gecombineerd voorkomen, is de artritis vaak secundair aan de osteomyelitis, die naar het gewricht is doorgebroken. Beide ziektebeelden kunnen op alle leeftijden voorkomen, maar kinderen in de eerste vijf levensjaren hebben er vaker last van.

### Osteomyelitis

Osteomyelitis is een inflammatoir proces dat wordt veroorzaakt door een micro-organisme en leidt tot de destructie van botweefsel. Hoewel elk bot ontstoken kan raken, manifesteert osteomyelitis zich vooral in botten met hoge metabole activiteit. Bij kinderen betreft het vrijwel altijd een hematogeen verspreide infectie; vanuit een focus buiten het skelet worden bacteriën verslept, die zich nestelen in een bot dat soms slechts oppervlakkig aangedaan is. Andere ontstaansvormen, zoals lokale verspreiding vanuit een geïnfecteerde haard, bijvoorbeeld als gevolg van trauma, operatie of gewrichtsvervanging, of secundair aan vasculaire insufficiëntie, zoals bij diabetes mellitus, komen bij kinderen zelden voor.

Men onderscheidt acute en chronische osteomyelitis. De acute vorm ontstaat in enkele dagen tot weken, terwijl men van chronische osteomyelitis spreekt als de infectie in het verloop van maanden of zelfs jaren ontstaat en



wordt gekarakteriseerd door de persisterende aanwezigheid van micro-organismen, laaggradige ontstekingsactiviteit en de aanwezigheid van dood botweefsel (sequesters) en fistelvorming. Bij het ontstaan van osteomyelitis spelen zowel de eigenschappen van het micro-organisme als gastheerfactoren een rol. De meest voorkomende verwekkers staan vermeld in Tabel 13-1.

Naast infectieuze osteomyelitis onderscheidt men nog chronische recidiverende multifocale osteomyelitis, een syndroom van onbekende origine dat wordt gekenmerkt door multifocale recidiverende laesies zonder aantoonbaar infectieus agens. Deze aandoening behoort tot het reumatische spectrum. Behandeling met antibiotica is niet zinvol. Prostaglandinesynthetaseremmers vormen de basis van de behandeling; soms is behandeling met corticosteroïden noodzakelijk.

**Tabel 13-1. Micro organismen betrokken bij osteomyelitis**

MICRO-ORGANISME	KENMERK
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meest voorkomende verwekker
<i>Aspergillus</i> spp.	Bij afweerstoornissen
<i>Bartonella henselae</i> , <i>B. quintana</i>	Bij hiv
<i>Candida albicans</i>	Bij afweerstoornissen
<i>Candida</i> spp.	Nosocomiale infectie
<i>Enterobacteriaceae</i>	Nosocomiale infectie
<i>Mycobacterium</i> spp.	Bij afweerstoornissen
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Bij tuberculose
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nosocomiale infectie
<i>Salmonella</i> spp.	Bij sikkelcelziekte
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	Neonatale infectie
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bij sikkelcelziekte

**Pathofysiologie.** Bacteriën die via de bloedbaan in de metafysaire sinusoidale venen terechtkomen, binden zich aan botweefsel. Daarop volgt een inflammatoire respons die zich kenmerkt door de influx van met name neutrofiële granulocyten en de lokale productie van cytokinen, zuurstofradicalen en proteolytische enzymen. Dit veroorzaakt beschadiging van botweefsel, oedeem en pusvorming. Door de resulterende verhoogde intraossale druk wordt de botdoorbloeding belemmerd en treden ischemie en necrose op. Dit proces leidt tot de vorming van gedevasculariseerde necrotische botfragmenten, corticale

diafysaire sequesters. De verstoorde lokale bloedvoorziening bemoeilijkt het doordringen van antibiotica in het ontstekingsgebied. Waar bacteriële activiteit blijft bestaan, persisteert de inflammatoire respons. De toename van de osteoclastische activiteit veroorzaakt verlies van botweefsel en lokale osteoporose.

De infectie zoekt de weg van de minste weerstand en verspreidt zich zo enerzijds in de richting van de diafysaire mergholte en breekt anderzijds door de dunne cortex van de metafyse heen. Penetratie naar het gewricht wordt tegengehouden door de groeischijf. Bij zuigelingen, bij wie bloedvaten door de groeischijf lopen, en boven 16 jaar, als de groeischijf verdwenen is, kan uitbreiding naar het gewricht optreden, met septische artritis als gevolg. Ook als metafyse en groeischijf intra-articulair liggen, zoals bij de kogelgewrichten van heup en schouder, kan septische artritis ontstaan.

**Klinische verschijnselen.** De symptomen van osteomyelitis zijn in het begin weinig specifiek, waardoor diagnose en therapie vertraging kunnen oplopen. De symptomen hangen af van het stadium waarin de infectie zich bevindt. Aanvankelijk heeft het kind koorts, lokaal heftige pijn en functio laesa van de aangedane extremiteit. Als de infectie zich uitbreidt naar de mergholte en naar subperiostaal, neemt de pijn toe en wordt deze diffuser. Na een dag of drie vindt doorbraak naar het periost plaats, hetgeen tumor, rubor en calor veroorzaakt. Uitbreiding naar de (peri)articulaire weefsels geeft abces- en fistelvorming.

**Diagnostiek.** Meestal zijn CRP en BSE verhoogd en bestaat er leukocytose met linksverschuiving en toxische kenmerken in het witte bloedbeeld. Het ontbreken daarvan sluit osteomyelitis echter niet uit. Bij verdenking van osteomyelitis is een punctie voor het verkrijgen van kweekmateriaal sterk te overwegen. Beeldvormende diagnostiek is van belang om de aard en de uitgebreidheid van het proces vast te leggen en om de punctieplaats te bepalen. Wordt geen subperiostale pus verkregen, dan prikt men het bot aan. Bij onbehandelde osteomyelitis zijn bloedkweken in ongeveer 50% van de gevallen positief. Een directie punctie van het aangedane bot brengt in 70% van de gevallen de verwekker aan het licht en een botbiopt in ongeveer 90%.

**Beeldvormend onderzoek.** Conventionele röntgenopnamen kunnen zwelling van de weke delen en vernauwing of (door pusvorming) juist verwijding van de gewrichtsspleet tonen. Verder kunnen daarmee botschade, lokale osteoporose en de periostale reactie zichtbaar worden gemaakt. Röntgenologische afwijkingen worden echter pas na 10 tot 21 dagen duidelijk zichtbaar. Echografisch onderzoek is nuttig bij de vroege diagnostiek van acute osteomyelitis; daarmee kunnen puscollecties in bot, gewricht en weke delen worden aangetoond.

Zowel van CT als van MRI is de resolutie voldoende om mergdestructie, periostale reactie, cortexdestructie, gewrichtsschade en wekedelenaantasting goed in beeld te brengen, ook als conventioneel röntgenonderzoek nog geen afwijkingen toont. Met CT kan nauwkeurig onderscheid worden gemaakt tussen botweefsel en omliggende weke delen, zodat die techniek zeer geschikt is om sequesters aan te tonen. Met MRI komt ook vroege oedeemvorming in botweefsel in beeld, zodat de infectie in een zeer vroege fase kan worden aangetoond.

Ook skeletscintigrafie is een gevoelige methode voor de detectie van osteomyelitis. Bij deze techniek wordt meestal technetium-99m gebruikt. Zowel toegenomen doorbloeding als verhoogde (*hot spot*) of verlaagde (*cold spot*) opname van het radiofarmacon in botweefsel kan worden vastgesteld. Traumata en operaties kunnen fout-positieve resultaten geven, terwijl bij slechte doorbloeding door verhoogde intraossale druk de uitslag fout-negatief kan zijn. Andere nucleaire technieken zijn leukocytsintigrafie, die gebruik maakt van radioactief gelabelde leukocyten, en positronemissietomografie.

De keuze tussen MRI en scintigrafie wordt bepaald door de vraagstelling. Als de lokalisatie van de afwijkingen duidelijk is, maar de diagnose onzeker, heeft MRI de voorkeur, zeker in een vroege fase. Het voordeel van scintigrafie is dat het gehele skelet in beeld komt, zodat ook informatie wordt verkregen over disseminatie.

**Differentiaaldiagnose.** Osteomyelitis moet worden gedifferentieerd van wekedeleninfectie, cellulitis, bacteriële artritis, de gevolgen van trauma en neoplasmata.

**Therapie.** Osteomyelitis kan genezen met uitsluitend antibiotische therapie, mits met effectieve therapie wordt begonnen voordat uitgebreide botnecrose is opgetreden. Dit houdt in dat in een vroeg stadium antibiotica in hoge doses intraveneus moeten worden toegediend. De empirische therapie van osteomyelitis hangt af van de leeftijd. Bij kinderen jonger dan 6 maanden geeft men amoxicilline-clavulaanzuur, 100+10 à 150+15 mg/kg per dag in 4× i.v., plus gentamicine, 7 mg/kg per dag in 1× i.v. gedurende de eerste 3 dagen; bij oudere kinderen wordt in plaats van amoxicilline-clavulaanzuur flucloxacilline gegeven, 200 mg/kg per dag in 4× i.v. Binnen enkele dagen na aanvang van de behandeling moeten de symptomen afnemen. De totale therapieduur is 4 tot 6 weken. Intraveneuze behandeling verdient in ieder geval de eerste 7 à 10 dagen de voorkeur; zodra de patiënt koortsvrij is en de infectieparameters zijn genormaliseerd, kan worden overgegaan op orale behandeling.

Als de verwekker bekend is, wordt de behandeling aangepast. Als er geen verwekker wordt aangetoond, kan men bij kinderen ouder dan 6 maanden

den overgaan op flucloxacilline oraal, ervan uitgaande dat *Staphylococcus aureus* waarschijnlijk de verwekker is. Een goed alternatief is clindamycine, dat een goede werking heeft tegen *S. aureus*, goed werkzaam is in een zuur (necrotisch) milieu en uitstekend in botweefsel doordringt. Bij kinderen jonger dan 6 maanden wordt de amoxicilline-clavulaanzuur oraal voortgezet.

Bij onvoldoende effect van de behandeling moet chirurgisch worden ingegrepen. Omdat het dan waarschijnlijk is dat de hoge intraossale druk de penetratie van de antibiotica in de infectiehaard verhindert, wordt operatieve decompressie van de infectiehaard nagestreefd. Dan kunnen abscessen worden uitgeruimd en sequesters worden verwijderd. Ook als er pus vrijkomt tijdens de conservatieve behandeling, moet het bot worden gedraineerd. Als de antibiotische behandeling al enige dagen voor de operatie is begonnen, levert een kweek vaak weinig meer op, maar dan kan de PCR soms nog bacterieel DNA aantonen.

## Reactieve artritis

Men spreekt van artritis als een of meer gewrichten rood, gezwollen en pijnlijk zijn en functiebeperking vertonen. Artritis kan zowel infectieuze als niet-infectieuze oorzaken hebben. Artritis is onderdeel van meerdere systemische aandoeningen, waaronder juveniele idiopathische artritis, lupus erythematoses disseminatus, systemische vasculitis, dermatomyositis en sclerodermie. Artritis komt ook voor als reactief fenomeen na bepaalde infecties. De belangrijkste reactieve artritiden op de kinderleeftijd zijn acuut reuma en poststreptokokken-reactieve artritis (PSRA). Deze twee aandoening moeten in de differentiaaldiagnose staan bij elk kind met gewrichtsklachten.

**Acuut reuma.** Acuut reuma wordt gekenmerkt door ontstekingsreacties in gewrichten, hart, centraal zenuwstelsel en huid na door bètahemolytische streptokokken van groep A veroorzaakte faryngitis of roodvonk. De aandoening ontstaat gemiddeld 3 weken na de infectie. De piekincidentie ligt op 8 jaar; onder 3 jaar is acuut reuma zeldzaam. Jongens en meisjes zijn even vaak aangedaan. Het klassieke beeld van verspringende artritis van de grote gewrichten is niet altijd even duidelijk aanwezig. Carditis en chorea zijn de meest gevreesde complicaties. Carditis komt voor in 50% van de gevallen en kan leiden tot mitralisstenose en aortastenose. De chorea van Sydenham is een late en soms de enige manifestatie en komt in ongeveer 15% van de gevallen voor, vaker bij meisjes dan bij jongens. Gezien het ontbreken van pathognomonische verschijnselen gebruikt men de zogenaamde Jonescriteria; zie Tabel 13-2.

**Tabel 13-2. Gereviseerde Jonescriteria voor acuut reuma bij bewezen streptokokkeninfectie**

---

**Hoofdcriteria (major)**

---

Carditis  
Polyarthritis  
Chorea  
Erythema marginatum  
Subcutane noduli

---

**Nevecriteria (minor)**

---

Koorts  
Artralgie  
Verhoogde BSE of CRP  
Verlengd PR-interval op het elektrocardiogram

---

**Poststreptokokken-reactieve artritis.** PSRA onderscheidt zich van acuut reuma doordat het klinisch beeld niet aan de Jonescriteria voldoet, een kortere latentie-tijd heeft, langer duurt en minder heftig verloopt, doordat de artritis niet verspringend is en doordat er frequent huidafwijkingen bij voorkomen.

**Andere vormen van reactieve artritis.** Bij meningokokkeninfecties kan tijdens behandeling artritis ontstaan. Het is meestal een monoarticulaire artritis, beginnend tussen de 5e en 10e ziektedag. Het synoviavocht is steriel en de aanwezigheid van circulerende immuuncomplexen in bloed en gewricht duiden op een immuuncomplexziekte. Ook na gastro-enteritis veroorzaakt door *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni* of *Yersinia enterocolitica* kan reactieve artritis optreden. Lymeziekte, veroorzaakt door *Borrelia burgdorferi*, kan in verschillende stadia spier- en gewrichtsklachten veroorzaken. In het disseminatiestadium betreft dat artralgieën en kortdurende artritiden, in het persisterende stadium komt vaak recidiverende of chronische artritis voor. Bij door *Mycoplasma pneumoniae* veroorzaakte atypische pneumonie, gekenmerkt door hoesten, koorts, hoofdpijn en spierpijn, komen bij eenderde van de patiënten bovendien artralgieën voor. In zeldzame gevallen ziet men voorbijgaande artritis.

Artritis bij virale infecties neemt een speciale plaats in omdat het ook mogelijk is dat de artritis niet reactief is, maar direct wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van viruspartikels in het gewricht. Artritis komt voor bij infecties met parvovirus (met name serotype B19), rubellavirus, HBV, herpesvirussen als

EBV, CMV en HHV-6, adenovirussen en paramyxovirussen als mazelenvirus. Kenmerkend is het voorbijgaande karakter ervan; de klachten verdwijnen meestal binnen 6 weken.

## Septische artritis

Septische artritis is een acuut ziektebeeld dat gepaard gaat met hoge koorts en waarbij heftige pijn op de voorgrond staat. Omdat gewrichtsbeschadiging snel optreedt, is acuut ingrijpen noodzakelijk. Bacteriën zijn veruit de meest frequente veroorzakers van septische artritis bij kinderen; artritis door tuberculose of schimmelinfecties komt veel minder vaak voor. Ook virussen kunnen artritis veroorzaken; hiv kan leiden tot acute synovitis.

Bacteriële artritis wordt vooral gezien bij kinderen jonger dan 3 jaar. Bij pasgeborenen zijn *S. aureus*, *Enterobacteriaceae* (vooral *Escherichia coli*) en GBS de belangrijkste verwekkers; bij kinderen tot 5 jaar *S. aureus*, GAS en *Streptococcus pneumoniae*, bij oudere kinderen *S. aureus* en GAS.

**Pathofysiologie.** Bacteriële artritis ontstaat vaak hematogeen, maar de infectie kan ook per continuitatem ontstaan bij diepe wonden en osteomyelitis en na intra-articulaire injecties en operatieve ingrepen. Bij veel patiënten wordt een trauma vermeld in de anamnese; bij 25% worden voorafgaande extra-articulaire infecties genoemd. Na besmetting verspreiden de bacteriën zich in enkele uren over het synovium. Binnen een à twee dagen ontstaat een heftige ontstekingsreactie. Na een week is uitgebreide proliferatie van granulocyten en mononucleaire cellen opgetreden. In deze fase ontstaan de karakteristieke kenmerken van een gezwollen, warm aanvoelend, soms rood en vaak extreem pijnlijk gewricht. Het gewrichtskraakbeen kan beschadigd raken door de combinatie van bacteriële componenten, zoals lipopolysachariden en peptidoglycaan, en lichaamseigen afweerstoffen, zoals proteolytische en granulocyttaire enzymen en interleukine-1.

**Klinische verschijnselen.** Patiënten met septische artritis hebben meestal hoge koorts, anorexie, algemene malaise en lokale verschijnselen van gewrichtszwelling, roodheid, bewegingsbeperking en extreme pijn bij bewegen. De ziektegeschiedenis is meestal kort. In 90% van de gevallen betreft het een monoartritis. Het vaakst zijn de knieën aangedaan, gevolgd door heupen en enkels. Omdat bij bacteriële coxitis duidelijke tekenen van lokale ontsteking ontbreken, kan deze moeilijk te diagnosticeren zijn. Zuigelingen met coxitis kunnen pijn aange-

ven bij het verschonen van de luier; oudere kinderen weigeren vaak om te lopen. Het ontstoken been wordt in flexie- en abductiestand gehouden.

**Diagnostiek.** Vaker dan bij volwassenen gaat bacteriële artritis bij kinderen gepaard met leukocytose met linksverschuiving en een verhoogde BSE. Ook het CRP is vrijwel altijd verhoogd. Bij echografie wordt een uitgezet gewrichtskapsel gevonden met wekedelenzwelling. Tenzij het ziekteproces al enkele weken bestaat, zijn destructieve veranderingen zeldzaam. Hoewel scintigrafie (driefasentechnetiumscintigrafie) en MRI meestal niet worden gebruikt om bacteriële artritis vast te stellen, kunnen deze onderzoeken wel zinvol zijn bij ontsteking van diepgelegen gewrichten als de heup en het sacro-iliacale gewricht.

*Gewrichtspunctie* is altijd nodig. De gewrichtsvloeistof is troebel, purulent of zelfs serosanguinolent. Het leukocytengetal in de gewrichtsvloeistof is verhoogd (meestal boven  $50 \times 10^9/l$ , met een spreiding van 2 tot  $300 \times 10^9/l$ ) en bestaat voor meer dan 90% uit granulocyten; het onderscheid met reactieve artritis is niet absoluut. In het directe preparaat zijn meestal bacteriën aantoonbaar. Bepaling van glucose- en eiwitgehalte van de gewrichtsvloeistof geeft geen aanvullende informatie. Ter bevestiging van de diagnose worden aerobe en anaerobe kweken van bloed en gewrichtsvloeistof ingezet. Als de kweken negatief blijven, kan soms met PCR alsnog de verwekker worden aangetoond. Tabel 13-3 geeft een overzicht van de verwekkers en de differentiaaldiagnose van bacteriële artritis.

**Therapie.** Bacteriële artritis vergt direct ingrijpen. De pijlers van de therapie worden gevormd door drainage, antibioticatoediening en rust. Drainage kan worden bereikt door frequent gewrichtspuncties te verrichten. Continue drainage is aangewezen bij artritis van heup en schouder; hierbij wordt het gewricht geopend en dagelijks gespoeld. De empirische antimicrobiële therapie is gelijk aan die bij verdenking van osteomyelitis. Antibiotica moeten parenteraal worden toegediend, zodat goede spiegels in de gewrichtsvloeistof worden bereikt. De behandelingsduur wordt bepaald door het klinische beeld en de infectieparameters (CRP en BSE); gewoonlijk is deze 3 tot 6 weken. Met name coxitis vergt langdurige therapie. Voor de overstap naar orale behandeling gelden dezelfde criteria als bij osteomyelitis.

**Complicaties.** De belangrijkste complicaties zijn abnormale botgroei, dislocatie en verminderde mobiliteit. De kans daarop is groter bij kinderen jonger dan 6 maanden, lokalisatie in heup of schouder, combinatie met osteomyelitis, aanvang van de behandeling meer dan 4 dagen na het begin van de klachten en langdurig positieve kweken van de gewrichtsvloeistof.

**Tabel 13-3. Differentiaaldiagnose van bacteriële artritis**

GROEP	VERWEKKERS
Bacteriën	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Virussen	Rubellavirus Parvovirus B19 Bofvirus Enterovirussen Hiv Herpesvirussen HBV, HCV
Overige verwekkers	<i>Mycoplasma</i> spp. <i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp.
Reactieve artritis	<i>Shigella flexnerii</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Overige ziektebeelden	Juvenile idiopathische artritis Endocarditis

---

## Literatuur

- Frank G, Mahoney HM, Eppes SC. Musculoskeletal infections in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1083-106.
- Franssen MJAM, Wulffraat NM, Armbrust W (red). *Werkboek kinderreumatologie*. 2e druk. Amsterdam: VU Uitgeverij, 2007.
- Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis* 2005;64:279-85.
- Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet* 1998;351:197-202.
- Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004;364:369-79.



# Hoofdstuk 14

## OGEN

*N. Hartwig*

### Inleiding

Ooginfecties vormen een veelvoorkomend probleem. Meestal betreft het onschuldige infecties, maar sommige kennen een ernstig beloop met kans op verlies van het gezichtsvermogen. Men onderscheidt drie groepen ooginfecties. De eerste groep omvat infecties van de conjunctiva en cornea, de tweede betreft infecties van de inwendige delen van het oog (endofthalmitis), de derde infecties van de orbita en de weke delen rond het oog.

### Conjunctiva en cornea

De conjunctiva is een dunne membraan die de binnenkant van de oogleden en een deel van de oogbol bedekt. De cornea is een unieke structuur van de oogbol die lichtdoorlatend is en essentieel is voor het gezichtsvermogen. De conjunctiva van de oogbol gaat direct over in de cornea. Vanwege deze anatomische relatie worden infecties van conjunctiva en cornea als groep beschouwd.

Conjunctivitis is de meest voorkomende ooginfectie bij kinderen. Meestal is het een acute ontsteking, waarbij micro-organismen de conjunctiva bereiken doordat het kind in het oog wrijft met gecontamineerde vingers of handen. Ook kan besmetting optreden met micro-organismen uit de mond-keelholte, die in aerosolvorm de conjunctiva bereiken. De ontsteking duurt maximaal 10 à 14 dagen en geneest vrijwel altijd spontaan. De diagnose conjunctivitis wordt gesteld op de combinatie van rode conjunctiva, waterige of purulente afscheiding uit het oog en milde fotofobie. Kenmerkend is dat de conjunctiva van de oogbol minder ontstoken is dan de conjunctiva van de oogleden en dat de omgeving van de cornea, de limbus, niet aan het ontstekingsproces deelneemt. Men ziet deze verschillen het beste door het onderste ooglid naar beneden te trekken.

**Tabel 14-1. Verwekkers van conjunctivitis: symptomen en behandeling**

SYMPTOMEN	BEHANDELING (DUUR: 7 DAGEN)
<b>Adenovirus</b>	
Koorts, faryngitis, acute conjunctivitis Vaak meerdere personen in de omgeving met klachten	Spontaan genezend; zo nodig symptomatisch
<b>Herpes simplexvirus</b>	
Vesikels, pustels, crustae op ooglid Wazig zien, pijn ("vuiltje in oog") Ulcus corneae	Verwijzing naar oogarts Aciclovir 3%-oogzalf (5x daags)
<b>Stafylokokken</b>	
Acute conjunctivitis Chronische conjunctivitis (>2 weken)	Meestal spontaan genezend Povidon-jodoogdruppels FNA of fusidinezuur 1%-ooggel (4x daags)
<b>Haemophilus influenzae (ongekapseld)</b>	
<b>Moraxella catarrhalis</b>	
<b>Streptococcus pneumoniae</b>	
Acute conjunctivitis	Gentamicineoogdruppels (6x daags)

Een ander kenmerkend symptoom van conjunctivitis is dat korstvorming verhindert dat de patiënt bij het ontwaken de ogen kan openen.

Om de verwekker te kunnen identificeren, moeten bacteriële en virale kweken worden ingezet van afscheiding uit het oog en conjunctivaschraapsel. Gezien het gunstige spontane beloop wordt verder onderzoek vaak nagelaten. In Tabel 14-1 staan de meest voorkomende verwekkers van conjunctivitis, de symptomen en de therapie. Verwijzing naar de oogarts moet plaatsvinden als er overvloedige afscheiding bestaat en als er na 4 weken behandeling nog geen verbetering is opgetreden. De oogarts onderzoekt in hoeverre de cornea bij het ontstekingsproces betrokken is geraakt en of zich een cornea-ulcus heeft gevormd. Langdurige en recidiverende klachten kunnen ook worden veroorzaakt door een vreemd lichaam in de conjunctiva, congenitale traanbuisobstructie en onvoldoende oogsluiting tijdens de slaap.

## Neonatale conjunctivitis

Neonatale conjunctivitis of ophthalmia neonatorum is een conjunctivitis die optreedt in de eerste levensmaand, meestal als gevolg van een seksueel overdraagbare aandoening bij de moeder. Micro-organismen kunnen langs verschillende wegen het oog van de pasgeborene infecteren: retrograad bij langdurig gebroken vliezen, hematogeen (transplacentair), tijdens vaginale geboorte en postnataal door direct contact. Door de geringe traanproductie, de lage lysozymconcentratie en afwezigheid van IgA in het traanvocht vermenigvuldigen bacteriën zich gemakkelijk. Verwekkers zijn vooral *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* en HSV. Als de moeder geen seksueel overdraagbare aandoening heeft, heeft de conjunctivitis een bacteriële oorzaak: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp. of *S. viridans*. Met uitzondering van HSV veroorzaken virussen zelden neonatale conjunctivitis.

***Chlamydia trachomatis***. Deze bacterie is tegenwoordig de belangrijkste verwekker van neonatale conjunctivitis. De symptomen presenteren zich meestal 5 tot 14 dagen na de geboorte. De symptomen zijn gelijk aan die van conjunctivitis bij oudere kinderen. Soms ontstaan pseudomembranen in het oog. Onbehandeld kan de conjunctivitis 2 tot 12 maanden aanhouden. Littekenvorming van de conjunctiva en blindheid als gevolg van corneatroebeling zijn bekende complicaties. De infectie kan ook leiden tot pneumonie. De diagnostiek bestaat uit antigeendetectie of PCR, bij voorkeur op conjunctivaschraapsel, aangezien het micro-organisme zich intracellulair bevindt. Een *Chlamydia*-infectie moet systemisch worden behandeld, bij voorkeur met een macrolide.

***Neisseria gonorrhoeae***. Gonokokken zijn tegenwoordig een minder gebruikelijke verwekker van neonatale conjunctivitis. De symptomen beginnen 2 tot 7 dagen na de geboorte, meestal met zwelling van het ooglid en excessieve purulente afscheiding. Het micro-organisme kan in korte tijd een diep cornea-ulcus veroorzaken, wat kan leiden tot perforatie. Andere complicaties zijn disseminatie naar de bloedbaan met metastatische infecties in gewrichten en hersenvliezen. Voor de diagnose heeft men een grampreparaat en een kweek van de purulente afscheiding nodig. De behandeling bestaat uit regelmatige oogwassingen met fysiologisch zout tot de purulente afscheiding sterk is verminderd. Lokale antibiotische behandeling is niet nodig. Systemische behandeling is essentieel voor de preventie van disseminatie, bij voorkeur met cefotaxim, 25 à 50 mg/kg per dag in 3× gedurende 7 dagen.

**Herpes simplexvirus.** HSV veroorzaakt meestal milde conjunctivitis, ongeveer 6 tot 14 dagen na de geboorte. Een bekende complicatie is het cornea-ulcus, dat uiteindelijk kan leiden tot corneaperforatie of corneatroebeling. Bij HSV-infecties treedt vaak disseminatie op, met sepsis, pneumonitis of meningo-encefalitis als gevolg. De diagnostiek bestaat uit serologisch onderzoek, PCR of weefselkweek van het traanvocht. Aanbevolen wordt om ook diagnostiek in te zetten van nasofarynxsecret (keelwat), serum en liquor (zie ook Hoofdstuk 2). Aangezien er vrijwel altijd sprake is van een gegeneraliseerde infectie, is systemische toediening van aciclovir nodig, 60 mg/kg per dag in 3× gedurende 14 tot 21 dagen. Met ondersteunende lokale behandeling met aciclovir 3%-oogzalf of trifluridine 1%-oogzalf gedurende één week kan de schade aan de cornea worden beperkt.

**Preventie.** Profylaxe van neonatale conjunctivitis door *C. trachomatis* en gonokokken is geïndiceerd bij risicopatiënten. Preventie bestaat uit erytromycine 0,5%-oogzalf of tetracycline 1%-oogzalf. Ook een 2,5% povidon-joodoplossing geeft een aanzienlijke reductie van de incidentie van neonatale conjunctivitis. Profylaxe van gonokokkenconjunctivitis volgens de methode van Credé wordt niet meer toegepast vanwege de beperkte houdbaarheid van het preparaat en kans op oogbeschadiging door zilvernitraat.

## Keratitis

Bij keratitis is de cornea ontstoken. Gezien de functie van de cornea vormt keratitis een directe bedreiging van het gezichtsvermogen. Door de onderlinge continuïteit van cornea en conjunctiva heeft keratitis vaak conjunctivitis als oorzaak. Veel micro-organismen kunnen keratitis veroorzaken; de belangrijkste zijn HSV, adenovirus type 3, 7 en 8 en *Pseudomonas aeruginosa*. Geïsoleerde keratitis kan ook optreden bij accidentele corneabeschadiging door gruis of splinters en als gevolg van besmette contactlenzen. Wereldwijd is *C. trachomatis* de meest voorkomende verwekker van keratitis; in ontwikkelingslanden is het de belangrijkste oorzaak van blindheid.

Karakteristieke symptomen zijn een heftig pijnlijk oog, excessief tranen, fotofobie en verminderde visus. Bij verdenking van keratitis moet de patiënt onmiddellijk worden verwezen naar een oogarts. In dit hoofdstuk wordt keratitis verder niet besproken, aangezien de behandeling het exclusieve werkterrein is van de oogarts.

## Inwendige delen van het oog

**Endoftalmitis.** Dit is een ontsteking van de inwendige structuren van het oog: retina, uvea, lens en glasvocht. Het is een van de meest ernstige en visusbedreigende oogaandoeningen, waarvoor spoedverwijzing en spoedbehandeling noodzakelijk zijn. Er bestaan twee vormen: de exogene vorm, waarbij door chirurgische ingrepen of een trauma micro-organismen in het oog zijn geïntroduceerd, en de endogene vorm, waarbij de micro-organismen via de bloedbaan in het oog terecht zijn gekomen. Endogene endoftalmitis treedt meestal op bij patiënten met verminderde weerstand, bijvoorbeeld bij immunosuppressie, cytostaticagebruik en hiv.

De eerste tekenen van endoftalmitis zijn conjunctivale roodheid, zwelling van de oogleden en pijnklachten van het aangedane oog. Bij spleetlamponderzoek van de voorste oogkamer is sedimentatie van leukocyten op de rand van de iris te zien (hypopyon). De pupil van het geïnfecteerde oog is verminderd gevoelig of zelf ongevoelig voor licht. De visus is vaak sterk verminderd en er bestaat uitgesproken lichtschuwheid. Bij kinderen kan het dan moeilijk zijn om het oog te openen voor inspectie. Het klinische beloop van endogene endoftalmitis kan veel sluipender zijn; er kan gespecialiseerd oogheelkundig onderzoek nodig zijn om de afwijkingen in beeld te krijgen.

De belangrijkste verwekkers van endoftalmitis zijn stafylokokken (bijvoorbeeld *S. epidermidis*, met name postoperatief) en streptokokken (bijvoorbeeld *S. agalactiae* bij pasgeborenen). Ook anaerobe bacteriën, waaronder *Propionibacterium* spp. en *Bacillus cereus*, en gramnegatieve bacteriën als meningokokken, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* en *Klebsiella pneumoniae* zijn mogelijke verwekkers van endogene en exogene endoftalmitis. *Candida albicans* en andere schimmels en gisten, waaronder *Aspergillus* spp., kunnen endogene endoftalmitis veroorzaken. Diagnostiek en behandeling van endoftalmitis behoren in de handen van de oogarts. Als de oorzaak onbekend is, worden multipale bloedkweken ingezet en wordt gericht gezocht naar een focus (meningitis, endocarditis, urineweginfectie, abces). Endogene endoftalmitis wordt intraveneus met antibiotica behandeld, exogene endoftalmitis wordt intraoculair behandeld met antibiotica of antimycotica.

## Orbita en weke delen

**Cellulitis orbitae.** Dit is een infectie van de weke delen rond het oog die leidt tot uitgesproken zwelling van de oogleden, zodat het oog niet spontaan kan worden geopend. Er worden twee vormen onderscheiden, de preseptale en de

postseptale of orbitale vorm. Dit onderscheid is van belang voor diagnostiek en therapie. De scheidslijn tussen preseptale en postseptale vorm wordt gevormd door het septum orbitale, een dun maar stevig vlies dat is gelegen tussen het periost van de orbitarand en de tarsus van de oogleden. Het klinisch onderscheid tussen beide vormen wordt bepaald door de oogbolbewegingen. Bij de postseptale vorm zijn de oogbolbewegingen gestoord; chirurgische interventie is dan onderdeel van de behandeling. Bij preseptale cellulitis is de verwekker afkomstig van oogleden en omliggende structuren, bij postseptale cellulitis uit het etmoïd (acute sinusitis). Oorzaken en verwekkers van beide vormen staan vermeld in Tabel 14-2.

**Tabel 14-2. Infectieuze oorzaken van pre- en postseptale cellulitis orbitae**

PRESENTATIE	VERWEKKERS
<b>Preseptale cellulitis</b>	
Conjunctivitis	<i>Zie tekst</i>
Hordeolum	<i>Staphylococcus aureus</i>
Dacryoadenitis, dacryocystitis	Bofvirus, EBV, CMV, VZV, ECHO-virussen <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , streptokokken, <i>Chlamydia trachomatis</i>
Bacteriële cellulitis (trauma)	<i>S. aureus</i> , GAS
Acute sinusitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> (ongekapseld), <i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Postseptale cellulitis</b>	
Subperiostaal abces, orbitaal abces, cellulitis, sinus cavernosustrombose	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , anaerobe bacteriën, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (ongekapseld), <i>M. catarrhalis</i>

Op de voorgrond staat zwelling van oogleden en omliggende structuren. Infectie van de orbita kan worden vermoed bij proptosis en belemmering van de oogbewegingen. Voor de diagnostiek is een bloedkweek nodig en bij trauma ook een wondkweek. Bij verdenking van postseptale cellulitis orbitae wordt ook CT van het hoofd verricht om een abces uit te sluiten.

De antibiotische behandeling van postseptale cellulitis orbitae bestaat uit de intraveneuze toediening van een cefalosporine van de tweede generatie (bijvoorbeeld cefuroxim, 150 mg/kg per dag in 3×). Amoxicilline-clavulaanzuur is een goed alternatief. Toevoeging van een aminoglycoside is meestal niet nodig, maar kan in bijzondere omstandigheden nuttig zijn. De behandeling moet intraveneus worden voortgezet tot het oog een normaal aspect heeft. De totale duur van de antibiotische therapie is 3 weken. Complicaties als visusverlies, sinusca-vernoscavosustrombose en meningitis worden vooral gezien bij de postseptale vorm.

**Blefaritis.** Blefaritis is een ontsteking van de ooglidrand. Meestal betreft het een infectie met stafylokokken (*S. aureus* of *S. epidermidis*). Er is een associatie met seborroïsch eczeem en met disfunctie van de klieren van Meibom, die een vette substantie produceren waarmee het ooglid gemakkelijk over de oogbol kan glijden. Bij inspectie is de ooglidrand rood met vette schilfers, die vaak in de oogwimpers blijven hangen. Behandeling bestaat uit het goed schoonmaken van de oogleden en lokale antibiotica (fusidine 1%-ooggel).

**Hordeolum.** Het hordeolum (strontje) is een acute infectie van een van de accessoire klieren in de ooglidrand, die van Zeis, Moll of Meibom. Bij inspectie ziet men een nodale zwelling op de ooglidrand met een purulente afscheiding. De infectie wordt meestal veroorzaakt door *S. aureus*. Behandeling bestaat uit warme kompressen en lokale antibiotica (fusidine 1%-ooggel).

**Dacryocystitis.** Ontsteking van de traanzak presenteert zich met een rode verkleuring nabij de mediale ooghoek naast het onderste ooglid. Deze aandoening wordt vooral gezien bij kinderen met traanbuisobstructie. Stase van traanvocht en slijm vergroot de kans op infectie. Meestal is *S. aureus* de verwekker, maar ook andere micro-organismen uit het neus-keelgebied kunnen de infectie veroorzaken. Succesvolle behandeling vergt het opheffen van de traanbuisobstructie. De lokale behandeling bestaat uit lokale antibiotica (trafloxaal 0,3%-oogzalf of gentamicineoogdruppels).

## Literatuur

- Donahue SP, Khoury JM, Kowalski RP. Common ocular infections, a prescribers guide. *Drug* 1996;52:526-40.
- Greenberg MF, Pollard ZF. The red eye in childhood. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:105-24.
- Guembel HOC, Ohrloff C. Opportunistic infections of the eye in immunocompromised patients. *Ophthalmologica* 1997;211(suppl 1):53-61.

- Isenberg SJ, Apt L, Campeas D. Ocular applications of povidone-iodine. *Dermatology* 2002;204:92-5.
- Jackson TL, Eykyn SJ, Graham EM, Stanford MR. Endogenous bacterial endophthalmitis: a 17-year prospective series and review of 267 reported cases. *Surv Ophthalmol* 2003;48:403-23.
- Kalayoglu MV. Ocular chlamydal infections: pathogenesis and emerging treatment strategies. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2002;2:85-91.
- Simon JW, Kaw P. Commonly missed diagnosis in the childhood eye examination. *Am Fam Physician* 2001;15:623-8.
- Teoh DL, Reynolds S. Diagnosis and management of pediatric conjunctivitis. *Pediatr Emerg Care* 2003;19:48-55.
- Thadani SM, Foster CS. Treatment of ocular inflammation in children. *Paediatr Drugs* 2004;6:289-301.
- Wald ER. Periorbital and orbital infections. *Pediatr Rev* 2004;25:312-20.



## Hoofdstuk 15

### PASGEBORENEN

*C.J. Miedema en E.H.Schölvinck*

#### Inleiding

Ernstige infecties treden bij pasgeborenen niet vaak op. Kinderen met een laag geboortegewicht lopen het grootste risico. Infecties veroorzaken meestal aspecifieke symptomen. Bij verdenking van infectie moet diagnostiek erop zijn gericht om de verwekker aan te tonen. In afwachting van de kweekuitslagen wordt empirische therapie ingesteld, vooral gericht op bacteriële verwekkers. Als een bacterie als verwekker is uitgesloten, zijn antibiotica in principe niet meer geïndiceerd.

#### Transmissie

Voldragen pasgeborenen zijn verminderd immunocompetent omdat de afweer tegen micro-organismen wat betreft mucosale immuniteit, immunoglobulineproductie, fagocyttaire en lymfocyttaire functies, opsonisatie en complementactiviteit nog in ontwikkeling is. Men kan drie infectieperioden onderscheiden: de tijd in utero (congenitale infecties), de periode rond de geboorte (perinatale infecties) en de periode na de geboorte (postnatale infecties). In utero bereiken micro-organismen de foetus transplacentair. Perinatale infecties ontstaan door lang gebroken vliezen en door aspiratie van geïnfecteerd sereet in het geboortekanaal of door contact met moederlijk bloed tijdens de geboorte. Postnatale infecties zijn het gevolg van blootstelling van de pasgeborene aan pathogenen uit de omgeving, thuis of in het ziekenhuis, en via de borstvoeding. De postnatale infecties worden naar het moment van optreden van symptomen verdeeld in vroege (tot 7 dagen na de geboorte) en late infecties (meer dan 7 dagen na de geboorte).

**Tabel 15-1. Tijdstip van transmissie van micro-organismen**

MICRO-ORGANISME	PRENATAAL	PERINATAAL	POSTNATAAL
<b>Virussen</b>			
CMV	+	+	+
Rubellavirus	+	-	+
HSV type 1 en 2	+	+	+
Enterovirus	-	+	+
VZV	+	+	+
Hiv	+	+	+
Parvovirus B19	+	-	-
HAV, HBV, HCV	-	+	+
RSV	-	-	+
<b>Bacteriën</b>			
<i>Streptococcus agalactiae</i>	-	+	+
Enterokokken	-	+	+
<i>Escherichia coli</i>	-	+	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	-	+	+
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	+	-
<i>Treponema pallidum</i>	+	-	-
CNS	-	-	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+
<b>Overige</b>			
<i>Candida</i> spp.	-	-	+
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	+	-
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	-	+	-
<i>Toxoplasma gondii</i>	+	-	-

De transmissieperioden van de pathogenen die bij pasgeborenen infecties kunnen veroorzaken, staan vermeld in Tabel 15-1. Perinatale infecties worden met name veroorzaakt door *Streptococcus agalactiae* (GBS), *Escherichia coli* en in mindere mate stafylokokken en *Listeria monocytogenes*. Stafylokokken spelen een belangrijkere rol bij postnatale infecties. Ook HSV wordt tijdens de partus overgedragen, vooral tot 6 weken na een primo-infectie van de moeder; dit betreft meestal type 2. De kans op infectie met HSV type 1 als de moeder een koortslip heeft, is klein, omdat zij transplacentair ook anti-HSV-antistoffen heeft

overgedragen. Een seronegatieve pasgeborene kan overigens wel een HSV type 1-infectie oplopen van een symptomatische persoon uit de omgeving. Verticale transmissie van hiv kan voor tenminste 98% worden voorkomen door de moeder tijdens de zwangerschap te behandelen met een combinatie van anti-retrovirale middelen (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), een aantal voorzorgsmaatregelen te nemen tijdens de partus en het kind te behandelen gedurende de eerste 4 levensweken (zie ook Hoofdstuk 17).

Tijdens de ziekenhuisopname kunnen nosocomiale infecties optreden met gramnegatieve bacteriën (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp.), rotavirus, RSV en enterokokken. Invasieve infecties met *Candida* spp. en *Staphylococcus epidermidis* worden vooral gezien bij patiënten met centraalveneuze lijnen of veelvuldig antibioticagebruik. Via de borstvoeding kan transmissie plaatsvinden van streptokokken, *Staphylococcus aureus*, CMV, HSV (alleen als lokale infectie), HBV, hiv en humaan T-cellymfotroop virus type 1 en 2.

## Epidemiologie

20% van de Nederlandse zwangeren is draagster van *S. agalactiae*. Van de uit hen geboren kinderen raakt 50% gekoloniseerd; 1 à 2% van hen wordt ziek. Van de zwangeren die tijdens de zwangerschap een primo-infectie met CMV oplopen, infecteert 40% de foetus transplacentair; 15 à 20% van de geïnfecteerde kinderen maakt symptomatische congenitale cytomegalie door. Van de zwangeren met secundaire of reactieve cytomegalie draagt tussen 0,5 en 2% CMV over op de foetus; 10% van hen krijgt symptomatische congenitale cytomegalie. HSV wordt vooral perinataal overgedragen met een incidentie van 1:3000. Rubella komt epidemisch voor bij niet-gevaccineerde vrouwen. Bij primaire infectie van moeder tijdens de zwangerschap is het infectierisico voor het kind 25%. De ernst van de congenitale afwijkingen hangt af van het tijdstip van infectie. Het risico is vooral groot in het eerste trimester en na de 36e zwangerschapsweek.

Neonatale varicella komt in Nederland weinig voor omdat nagenoeg alle volwassenen immuun zijn en het virus niet uitscheiden. Oplettendheid is geboden bij moeders die hun kindertijd in een (sub)tropisch land hebben doorgebracht, waar varicella meestal niet op de kinderleeftijd wordt doorgemaakt.

## Klinische verschijnselen

**Congenitale infecties.** Congenitale infecties veroorzaken uiteenlopende problemen. In Tabel 15-2 zijn de belangrijkste symptomen samengevat. Naast de genoemde verwekkers kunnen sporadisch ook andere micro-organismen congenitale infecties veroorzaken. Parvovirus B19 kan hydrops foetalis (door anemie) en intra-uteriene vruchtdood veroorzaken zonder verdere verschijnselen. Bij congenitale tuberculose is het primaire complex in de lever gelokaliseerd. Intra-uteriene infectie met HSV manifesteert zich door littekens in de huid, chorioretinitis, hydranencefalie, microcefalie en andere cerebrale afwijkingen.

**Tabel 15-2. Symptomen van congenitale infecties<sup>1</sup>**

SYMPTOOM	CMV	RUBELLA-VIRUS	TOXOPLASMA GONDII	VZV	TREPONEMA PALLIDUM
Prematuriteit	+	+	+	+	++
Dysmaturiteit	+	+	+	+	++*
Hepatosplenomegalie	+	+	++	-	++*
Icterus	+*	+	+	-	+*
Microcefalie	+*	+	±	+	-
Hydrocefalie	-	±	+	-	-
Cerebrale calcificaties	+	-	++*	-	-
Convulsies	+	-	+	+	+
Congenitale hartafwijking	-	++*	-	-	-
Cataract	-	+*	+	+*	-
Chorioretinitis	+	++	++*	+*	+
Doofheid	++	++*	+	-	-
Hypoplasie extremiteiten	-	-	-	+*	-
Botafwijkingen	-	+	-	+*	++*
<i>Blueberry muffin spots</i>	++	++	-	-	-
Anemie	+	+	-	-	+
Trombocytopenie	++*	+	+	-	-

<sup>1</sup>: -: symptoom afwezig; ±: symptoom soms aanwezig; +: symptoom vaak aanwezig; ++: symptoom altijd aanwezig; \*: (combinatie van) symptomen die suggestief zijn voor de betreffende verwekker.

**Peri- en postnatale infecties.** Symptomen kunnen optreden vanaf het moment van geboorte tot drie maanden erna. De symptomen van sepsis en meningitis kunnen bij een pasgeborene sterk op elkaar lijken: slecht drinken, instabiele lichaamstemperatuur, circulatoire instabiliteit, tachypneu, neusvleugelen, intrekkingen en kreunen. Differentiaaldiagnostisch moet aan cardiale, cerebrale en metabole oorzaken worden gedacht. Behalve bacteriën kunnen ook enterovirussen, HSV, VZV en CMV een septisch beeld veroorzaken. Convulsies en irritabiliteit kunnen duiden op meningitis. Doofheid, visusstoornissen en mentale retardatie manifesteren zich soms pas jaren na congenitaal of perinataal verworven toxoplasmose, rubella of cytomegalie.

Perinataal overgedragen *Chlamydia trachomatis* en CMV kunnen een pneumonie veroorzaken die pas na enkele weken symptomen geeft. Infectie met *C. trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae* bij de moeder veroorzaakt vaak neonatale conjunctivitis (zie Hoofdstuk 14). Huidafwijkingen (blaasjes) kunnen worden veroorzaakt door HSV, VZV, *S. aureus* en *Candida* spp., maar ook niet-infectieuze oorzaken komen voor.

Neonatale HSV-infectie veroorzaakt vaak pas ruim een week later een ernstige gegeneraliseerde aandoening, waarbij het kind een septische indruk kan maken, spuugt, slechter gaat drinken en icterisch en suf kan worden. Het ziektebeeld is snel progressief; de mortaliteit is hoog. In 50 tot 75% van de gevallen ontstaan blaasjes op de huid. Prikkelbaarheid en convulsies, als uiting van aantasting van het centrale zenuwstelsel, treden in 50% van de gevallen op. Hepatitis komt als symptoom voor bij diverse congenitale infecties (zie Tabel 15-2). HBV wordt perinataal overdragen en geeft meestal jarenlang geen symptomen. HCV wordt maar zeer sporadisch perinataal overgedragen; een enkele keer gaat dat gepaard met hepatomegalie.

## Diagnostiek

**Congenitale infecties.** Er moet diagnostiek worden ingezet naar het oorzakelijke micro-organisme, maar omdat de acute infectie voorbij is, is de identificatie ervan lastig. Als al voor de geboorte een intra-uteriene infectie wordt vermoed, kan kweek of PCR van placentamateriaal of vruchtwater worden ingezet. CMV kan in urine en keel worden aangetoond met behulp van kweek of PCR; bij een positieve uitslag kan de viruslast (*viral load*) in het bloed worden bepaald. Alleen als het virus binnen drie weken na de geboorte wordt aangetoond, mag men spreken van een congenitale infectie. Achteraf kan op materiaal van de hielprikkaart een PCR worden ingezet. Voor HSV geldt dat het virus binnen 48 uur na de geboorte moet worden aangetoond. Rubellavirus is aantoonbaar in

liquor en urine en eventueel in materiaal van de hielprikkaart. VZV-infectie is achteraf niet meer aantoonbaar. Congenitale toxoplasmose is moeilijk direct bewijsbaar, maar van bloed, urine, placenta en vruchtwater kunnen kweken en PCR worden ingezet.

Serologisch onderzoek bij moeder en kind kan een bijdrage leveren aan het aantonen van congenitale infecties. IgG is grotendeels van de moeder afkomstig. Negatieve serologie in zowel IgG- als IgM-klasse bij de moeder sluit een congenitale infectie vrijwel uit. Als er van de moeder geen serum ten tijde van de zwangerschap meer beschikbaar is, is de aanwezigheid van positieve IgG-serologie alleen onvoldoende om vast te stellen dat de infectie in de zwangerschap heeft plaatsgevonden. De aanwezigheid van specifiek IgM bij het kind direct na de geboorte is suggestief voor een intra-uteriene infectie, maar de afwezigheid ervan sluit die niet uit. Hetzelfde geldt voor de combinatie van positieve IgG-serologie bij geboorte en stijging van de IgG-titer in de 6 maanden erna. Het letterwoord ToRCHeS (toxoplasmose, rubella, cytomegalie, herpes simplex, syfilis) kan als ezelsbrug worden gebruikt bij de differentiaaldiagnostiek van infecties bij pasgeborenen, maar dat rijtje is niet volledig. Voor de diagnostiek van toxoplasmose, waarbij het specifieke IgA sensitiever is dan IgM, is onderzoek in een referentielaboratorium aangewezen.

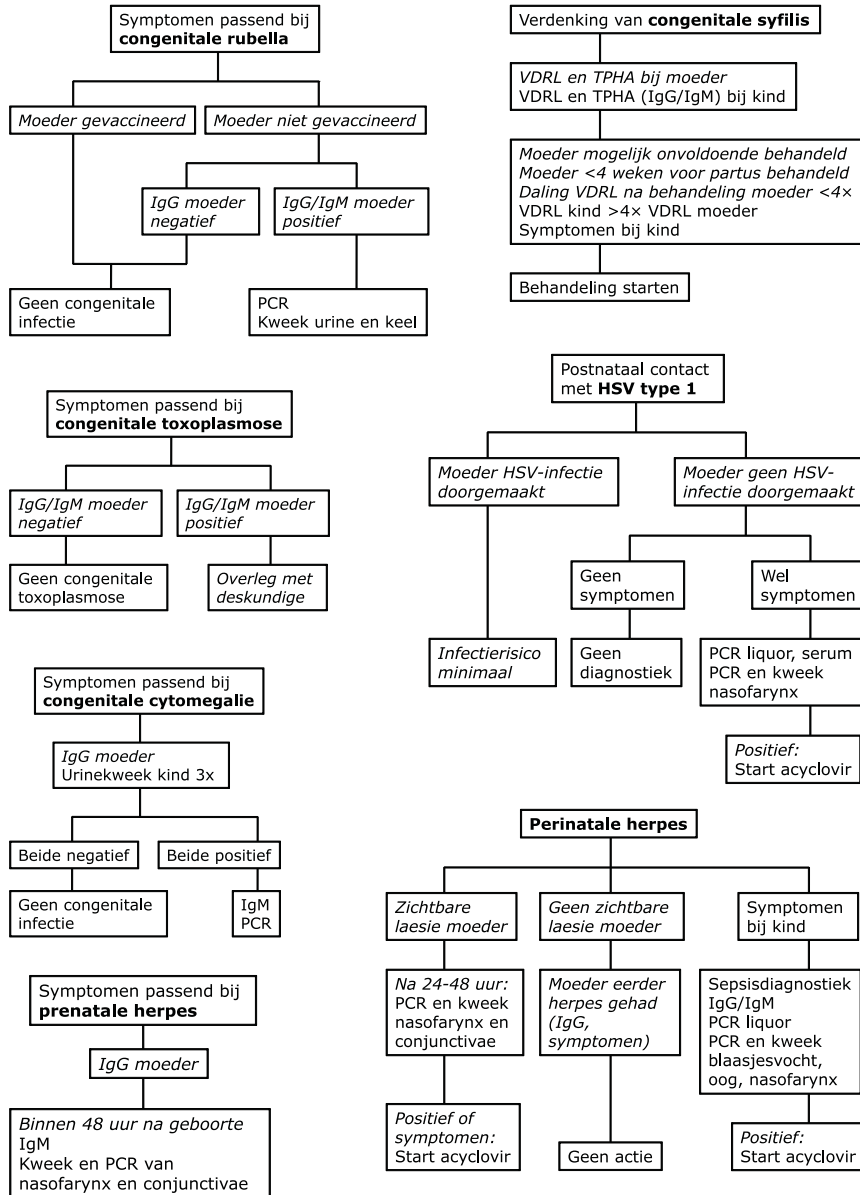
Syfilis wordt gediagnosticeerd door het aantonen van een viervoudige stijging van de *venereal disease research laboratory* (VDRL)-titer bij het kind ten opzichte van de moeder (Tabel 15-3). De *fluorescent Treponema antibody absorption test* (FTA-Abs) toont maternale IgG-antistoffen aan en behoort, net als de *Treponema pallidum particle agglutination test* (TPPA) in de eerste maanden na de geboorte te dalen. Bij meningeale uitbreiding kan de specifieke antistofproductie in de liquor worden uitgezet tegen de waarden in het serum. Bij verdenking van syfilis bij de moeder zijn van belang anamnese, ingestelde behandeling en serologische respons. Bij twijfel zijn liquoronderzoek en röntgenfoto's van het kind geïndiceerd. Stroomschema's voor de diagnostiek van de belangrijkste prenatale infecties (ToRCHeS) worden gegeven in Figuur 15-1.

**Tabel 15-3. Indicaties voor diagnostiek en behandeling bij verdenking van congenitale syfilis**

---

De moeder is onvoldoende behandeld of daarover bestaat onzekerheid  
De moeder is minder dan 4 weken voor de partus behandeld  
Daling VRDL-titer bij de moeder na behandeling minder dan een factor 4  
Titer van TPPA, VRDL of FTA-Abs bij het kind meer dan 4× die van de moeder  
Symptomen bij het kind  
IgM bij het kind positief

---



**Figuur 15-1.** Stroomschema's voor de diagnostiek van de belangrijkste prenatale infecties (TORCHES).

**Peri- en postnatale infecties.** Bij de diagnostiek wordt in de eerste plaats gestreefd naar het aantonen van een bacteriële infectie. Bloed- en urinekweek moeten altijd vóór aanvang van de antibiotische therapie worden ingezet. Over het obligaat verrichten van liquoronderzoek zijn de meningen verdeeld. Een lumbale punctie is zeker nodig bij convulsies, luierpijn en bomberende fontanel. De referentiewaarde van leukocyten in de liquor is in de eerste levensweek hoger dan daarna, tot 30 in plaats van  $10 \times 10^9/l$ . In geval van langdurig gebroken vliezen of geïnfecteerd vruchtwater hoort bij de initiële diagnostiek ook een thoraxfoto. De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde hebben een stroomschema uitgebracht voor diagnostiek en behandeling bij verdenking van perinatale GBS-infectie (Figuur 15-2).

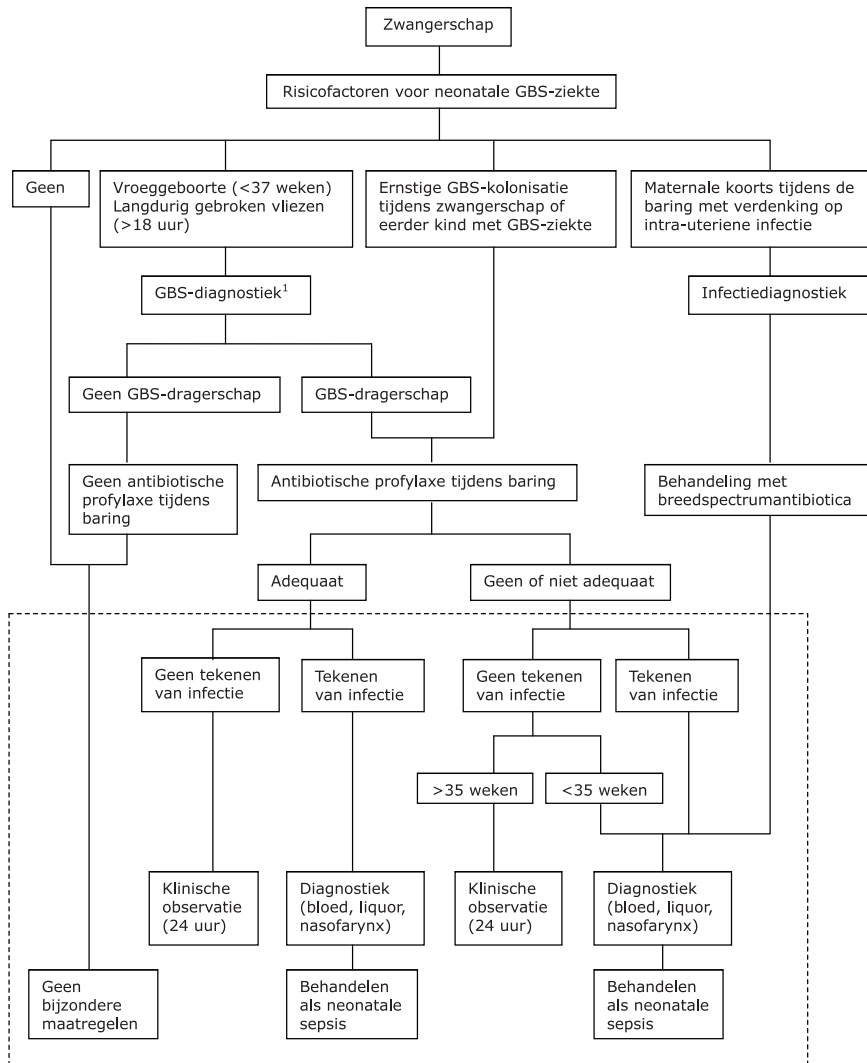
Virale infecties zijn vaak moeilijker te diagnosticeren, maar onderzoek ernaar moet in elk geval worden ingezet als primair aan een virale verwekker wordt gedacht en afhankelijk van de ernst van de symptomen ook als de bacteriële kweken negatief blijven. Bij voorkeur wordt gebruik gemaakt van viruskweek of PCR. Enterovirussen worden uit feces of liquor geïsoleerd, HSV en VZV uit conjunctiva, nasofarynx, blaasjes of liquor. De PCR voor HSV in liquor heeft een hoge sensitiviteit en is betrouwbaarder dan de kweek. Als de moeder een herpesinfectie heeft, maar tijdens de bevalling geen zichtbare laesies heeft, is het niet nodig om het kind daar routinematig op te testen. De hepatitis B-serologie is betrouwbaar, afgezien van anti-HBc, dat van maternale oorsprong is en 2 jaar positief kan blijven. Verticale transmissie van HBV en hiv kan worden vastgesteld met PCR. Serologisch onderzoek naar HBV is pas zinvol als het kind enkele maanden oud is; maternale antistoffen tegen hiv kunnen aanwezig blijven tot de leeftijd van 18 maanden.

## Therapie

**Bacteriële infecties.** Bacteriële infecties moeten met antibiotica worden behandeld. Het antibioticabeleid verschilt per regio en hangt onder andere af van de overheersende microbiële flora en de resistentiegegevens. Als door de negatieve uitslagen van kweken van plaatsen die normaal steriel zijn, zoals bloed en liquor, in combinatie met afwezigheid van specifieke symptomen een bacteriële infectie uitgesloten kan worden geacht, moet de behandeling ook weer tijdig worden gestaakt.

De empirische therapie van sepsis is gericht op de meest voorkomende verwekkers en bestaat uit de combinatie van een bèta-lactamantibioticum met of zonder clavulaanzuur en een aminoglycoside. Bij verdenking van meningitis





**Figuur 15-2.** Preventie en behandeling van neonatale GBS-ziekte. Het gestippelde kader betreft het beleid bij de pasgeborene.

<sup>1</sup>: Als de GBS-status van de moeder onbekend is, kan antibiotische profylaxe worden overwogen afhankelijk van de ernst van de risicofactoren.

geeft men een cefalosporine van de derde generatie in combinatie met amoxicilline (zie Hoofdstuk 6). Voor alle aan pasgeborenen toegediende antibiotica

geldt dat de dosering afhankelijk is van het geboortegewicht en de postnatale leeftijd. Als behandeling met aminoglycosiden langer dan 3 dagen nodig is, vindt aanpassing van de dosering plaats op geleide van spiegelbepalingen.

*C. trachomatis* kan neonatale conjunctivitis en pneumonie veroorzaken; de laatste wordt manifest tussen 3 weken en 3 maanden na de geboorte. De behandeling bestaat uit erytromycine, 40 mg/kg per dag oraal gedurende 14 dagen, of claritromycine, 15 mg/kg per dag oraal gedurende 5 tot 7 dagen. De behandeling van conjunctivitis door *N. gonorrhoeae* bestaat uit een eenmalige dosis ceftriaxon, 25 tot 50 mg/kg, en irrigatie van het oog totdat de pusuitvloed is gestopt.

**Congenitale syfilis.** De behandeling bestaat uit penicilline G 100.000 IE/dag in 2× i.v. in de eerste 7 dagen gevolgd door 150.000 IE/dag in 3× gedurende 3 dagen. Neurolyues behoeft langere behandeling.

**Virale infecties.** Wanneer *cytomegalie* gepaard gaat met neurologische symptomen, lijkt ganciclovir een gunstig effect op het gehoor te hebben. De dosering is 12 mg/kg per dag in 2× i.v. gedurende 6 weken.

Bij risico van *varicella* wordt eerst nagegaan of de moeder waterpokken heeft doorgemaakt, eventueel aan de hand van de serologische status. Elk kind van wie de moeder tussen vijf dagen voor en twee dagen na de bevalling waterpokken doormaakt, krijgt direct na de geboorte één dosis (125 IE in 2 ml) varicella-zosterimmunoglobuline i.m. Ontstaan toch varicellaesies, dan bestaat de behandeling uit aciclovir, 60 mg/kg per dag in 3× i.v. gedurende 7 tot 10 dagen.

Bij vermoeden van *herpes simplex* bij een ziek kind met een HSV-contact of met een moeder met herpes genitalis wordt gedurende 14 tot 21 dagen of tot het resultaat van kweek of PCR bekend is, aciclovir toegediend, 60 mg/kg per dag in 3× i.v. (bij prematuren 20 mg/kg per dag in 2×; bij nierfunctiestoornissen is dosisvermindering nodig). Als het kind niet ziek is, worden de kweekuitslagen afgewacht.

*Hepatitis B* wordt voorkomen door direct na de geboorte specifieke immunoglobulinen te geven plus de eerste actieve vaccinatie, gevolgd door vaccinatie volgens het RVP (zie Hoofdstuk 11).

**Parasitaire infecties.** De therapie van *toxoplasmose* is gecompliceerd en neemt ongeveer één jaar in beslag. Om deze reden wordt geadviseerd om bij toxoplasmose te overleggen met een kinderarts-infectioloog/immunoloog.

## Profylaxe

Ter voorkoming van neonatale infecties met GBS wordt op indicatie antibiotische profylaxe gegeven. Een overzicht is te vinden in Tabel 15-4.

**Tabel 15-4. Antibiotische profylaxe ter preventie van vroege neonatale GBS-sepsis**

MIDDEL	BIJ EERSTE ONTSLUITING	TOT PARTUS
<b>Voorkeur</b>		
Penicilline G	2.000.000 IE i.v.	1 g i.v. elke 4 uur
<b>Alternatief</b>		
Amoxicilline	2 g i.v.	1 g i.v. elke 4 uur
Ampicilline	2 g i.v.	1 g i.v. elke 4 uur
<b>Bij penicillineallergie</b>		
Clindamycine	900 mg i.v.	900 mg i.v. elke 4 uur
Erytromycine	500 mg i.v.	500 mg i.v. elke 6 uur

## Literatuur

- CBO. Preventie van moeder-kind overdracht: zwangerschap, bevalling en neonatale periode. In: *Richtlijn antiretrovirale behandeling. Herziene versie december 2007*. Utrecht: CBO, 2007;99-114.
- Gerards LJ, Adriaanse AH, Kollée LAA. Preventie van neonatale groep B-streptokokkeninfecties. *Tijdschr Kindergeneeskd* 1998;66:28-32.
- Kimberlin DW, Lin C, Sánchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16-25.
- Kohl S. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Perinatol* 1997;24:129-50.
- Lewis DB, Tu W. The physiologic immunodeficiency of immaturity. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. (red). *Immunologic disorders in infants and children*. 5e druk. Philadelphia: Saunders, 2004:685-760.
- Remington JS. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (red). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6e druk. Philadelphia: Saunders, 2006:946-1091.

- Sáez-Llorens X, McCracken Jr GH. Perinatal bacterial infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (red). *Pediatric infectious diseases*. 5e druk. Philadelphia: Saunders, 2004:929-66.
- Sánchez PJ. Viral and miscellaneous infections of the fetus and newborn. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (red). *Pediatric infectious diseases*. 5e druk. Philadelphia: Saunders, 2004:866-929.
- Shackelford PG, Prober CG, Edwards MS, et al. Infections of the fetus and newborn. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (red). *Pediatric infectious diseases*. 2e druk. New York: Churchill Livingstone, 2003:527-54.

## Hoofdstuk 16

### CYSTISCHE FIBROSE

*C.K. van der Ent*

#### Inleiding

CF komt in Nederland voor bij ongeveer 1 op 4500 à 5000 kinderen. Vooruitgang in de behandeling van CF heeft tot sterke verbetering van de levensverwachting geleid. Werd CF enkele decennia geleden nog uitsluitend door de kinderarts behandeld, thans bedraagt de mediane levensverwachting 35 tot 40 jaar. In Nederland wonen naar schatting rond 1300 CF-patiënten, van wie ruim 40% ouder is dan 18 jaar.

CF is een complexe, multisystemische aandoening. Dit vraagt betrokkenheid van diverse medische en paramedische specialisten, zodat elke patiënt behandeld moet worden in een centrum voor CF-zorg. Er zijn CF-centra in 6 academische ziekenhuizen en één niet-academisch opleidingsziekenhuis. Ongeveer 90% van de morbiditeit en mortaliteit van CF wordt veroorzaakt door recidiverende infecties van de lagere luchtwegen. Vroege diagnostiek en adequate behandeling van luchtweginfecties dragen in belangrijke mate bij aan de verbetering van de prognose van CF.

#### Diagnostiek

De belangrijkste pathogenen bij CF zijn *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* en *Pseudomonas aeruginosa*. Van de zuigelingen met CF is 60 à 70% chronisch geïnfecteerd met *S. aureus* en *H. influenzae* en 10 à 30% met *P. aeruginosa*. Bij volwassenen is *P. aeruginosa* de belangrijkste ziekteverwekker; 60 tot 80% van de volwassen CF-patiënten is chronisch geïnfecteerd. Chronische infectie met *P. aeruginosa* is sterk geassocieerd met versnelde achteruitgang van de longfunctie. Het beleid is daarom gericht op vroege detectie en behandeling van dit micro-organisme.

**Kweken.** Microbiologisch onderzoek van het sputum met bepaling van het antibiogram behoort standaard tot de driemaandelijke controle van elke CF-patiënt. Hierbij moeten selectieve kweekmedia worden gebruikt, anders kunnen belangrijke pathogenen worden gemist. Als de patiënt geen sputum opgeeft, kan gebruik worden gemaakt van een keelkweek of een “aanhoestwat”. In vergelijking met BAL is de sensitiviteit hiervan voor *P. aeruginosa* slechts 50 à 80%, maar de negatief voorspellende waarde ligt tussen 85 en 97%. Sputuminductie met hypertoon zout is bij kinderen lastig uitvoerbaar en levert weinig winst op.

**Antistofbepaling.** Antistoffen tegen verschillende componenten van *P. aeruginosa* zijn aantoonbaar met behulp van ELISA. De meest gebruikte antistoffen zijn die tegen exotoxine A, alkalische protease en elastase. De rol van antistofbepaling in de klinische praktijk is nog onderwerp van discussie. Enerzijds worden slechts bij 60 tot 90% van patiënten die al jaren met *P. aeruginosa* geïnfecteerd zijn, antistoffen aangetoond, anderzijds heeft 20 tot 90% van de patiënten bij wie nog nooit *P. aeruginosa* is geïsoleerd, aantoonbare antistoffen. Het vervolgen van antistoftiters zou bij individuele patiënten een maat voor de effectiviteit van de behandeling kunnen zijn. Waarschijnlijk hebben antistofbepalingen in de praktijk weinig toegevoegde waarde zolang frequent kweken worden afgenomen.

**Moleculaire diagnostiek.** De PCR voor *P. aeruginosa* is zeer sensitief, maar wordt in de praktijk nog weinig gebruikt. Mogelijk gaat deze techniek in de komende jaren een rol spelen bij de vroegdiagnostiek van infecties.

## Behandeling

**Preventie.** In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat de verspreiding van micro-organismen voor een belangrijk deel plaatsvindt van patiënt naar patiënt. Dit geldt vooral voor de overdracht van multiresistente stammen van *P. aeruginosa* tijdens vakantiecampen en in ziekenhuizen. In meerdere buitenlandse centra zijn zogenaamde “epidemische stammen” beschreven. Dit heeft ook in Nederland tot een segregatiebeleid geleid; zowel binnen als buiten het ziekenhuis wordt direct contact van patiënten onderling sterk ontraden. In de kliniek moeten CF-patiënten van elkaar gescheiden worden verpleegd. Ook poliklinisch moet de zorg zodanig worden georganiseerd dat de CF-patiënten elkaar niet ontmoeten. Voor patiënten en behandelaars zijn hoest- en handhygiëne belangrijke aandachtspunten geworden.

Bij “cohortisolatie” worden *P. aeruginosa*-dragers gescheiden gehouden van patiënten die niet met *P. aeruginosa* besmet zijn, maar wordt onderling contact tussen dragers toegestaan. Omdat patiënten geïnfecteerd kunnen zijn met meerdere stammen en omdat patiënten al drager kunnen zijn voordat *P. aeruginosa* in het sputum wordt aangetoond, is cohortisolatie waarschijnlijk onvoldoende.

**Eradicatietherapie.** Bij chronische infectie met *P. aeruginosa* treedt mucoïde transformatie van de bacterie op. Het lukt dan niet meer om de luchtwegen geheel vrij van de bacterie te krijgen. In de fase voorafgaand aan chronische infectie kan *P. aeruginosa* echter nog succesvol worden geëradiceerd. Zodra het onderzoek naar *P. aeruginosa* positief uitvalt, moet onmiddellijk eradicatietherapie volgen. Zowel behandeling met tobramycine per inhalatie, 2× daags 300 mg p.i. gedurende 1 à 2 maanden, als combinatiebehandeling met colistine per inhalatie, 2× daags 160 mg p.i. gedurende 3 maanden, en ciprofloxacine, 30 mg/kg per dag in 2× oraal gedurende 3 weken is zeer effectief. Als deze eradicatietherapie faalt, moet intraveneuze behandeling worden overwogen.

Veel CF-patiënten worden op jonge leeftijd geïnfecteerd met *S. aureus*. Het wordt aanbevolen om infectie te behandelen, bijvoorbeeld met flucloxaciline, 100 mg/kg per dag in 3×. Bij meer dan de helft van de patiënten kan *S. aureus* hiermee voor langere tijd worden geëradiceerd. Infectie met *Burkholderia cepacia* komt in Nederland slechts bij een klein percentage van de patiënten voor. Deze infectie kan fulminante achteruitgang van de longfunctie veroorzaken. Ook bij de eerste detectie van *B. cepacia* is eradicatietherapie gewenst, maar het is nog niet duidelijk welke behandeling het meest effectief is. Multi-resistentie komt vaak voor.

**Behandeling van exacerbaties.** Exacerbaties kunnen sluipend verlopen. Toename van hoesten en benauwdheid, verminderde eetlust, buikpijn, verslechterende longfunctie en gewichtsverlies zijn tekenen van een opvlammende infectie. Milde exacerbaties kunnen oraal met antibiotica worden behandeld. Bij onvoldoende reactie en bij ernstige exacerbaties is intraveneuze behandeling aangewezen. De antibioticakeuze wordt geleid door het antibiogram. Bij multi-resistente stammen blijkt echter vaak opvallende discrepantie te bestaan tussen de in-vitrogevoeligheid van de gekweekte micro-organismen en de klinische reactie van de patiënt.

Bij het vaststellen van de dosering antibiotica moet men rekening houden met de veranderde farmacokinetiek van verschillende antibiotica bij CF-patiënten. De antibiotica dringen bovendien moeilijk door in de slijmpluggen in de

**Tabel 16-1. Antibiotische behandeling van infecties bij cystische fibrose**

ANTIBIOTICUM	DAGDOSERING
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	
Flucloxacilline	100 mg/kg in 3-4× oraal of i.v.; maximaal 4 g oraal of 12 g i.v.
<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>	
Amoxicilline- clavulaanzuur	50+12,5 mg/kg in 3-4× oraal, 150+15 mg/kg i.v.
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	
Ciprofloxacin	30 mg/kg in 2× oraal
Ceftazidim	150 mg/kg in 3× of continu i.v. ; maximaal 12 g
Meropenem	60-120 mg/kg in 3× i.v.
Tobramycine	10 mg/kg in 1× i.v.; maximaal 600 mg (topspiegel: 20-30 mg/l; dalspiegel: <1 mg/l)

longen, zodat men moet streven naar hoge serumspiegels. Tabel 16-1 geeft een overzicht van de te gebruiken antibiotica.

**Behandeling van chronische longinfecties.** Bij het overgrote deel van de CF-patiënten ontstaan chronische infecties met *S. aureus* of *P. aeruginosa*. De infectie en de heftige inflammatoire respons resulteren in progressieve longschade en achteruitgang van de longfunctie. Chronische behandeling met antibiotica kan de verslechtering van de longfunctie over een periode van 1 tot 2 jaar afremmen, maar er is weinig bekend over de effecten op langere termijn, vooral wat betreft het ontstaan van resistentie.

Tegen *S. aureus* gerichte onderhoudsbehandeling resulteert in daling van de microbiële belasting en soms ook tot vertraging van de achteruitgang in longfunctie. Anderzijds zou onderhoudsbehandeling de mate van besmetting met *P. aeruginosa* kunnen doen toenemen, zodat enige terughoudendheid geboden is. Men kan bijvoorbeeld flucloxacilline geven in therapeutische dosering.

Ook tegen *P. aeruginosa* gerichte onderhoudsbehandeling kan oraal worden toegediend, maar er zijn ook vernevelbare antibiotica beschikbaar. Het voordeel hiervan is de hoge endobronchiale concentratie. Bij de inhalatiebehandeling kan men kiezen tussen periodieke toediening van tobramycine, 2×



daags 300 mg p.i gedurende 4 weken, gevolgd door 4 weken pauze, of voor continue toediening van colistine, 2× daags 80 à 160 mg p.i. In recente jaren zijn meerdere studies verschenen over onderhoudsbehandeling met azitromycine. Hoewel dit middel geen directe antipseudomonasactiviteit heeft, grijpt het in op het proces van mucoïde transformatie, mogelijk door beïnvloeding van de *quorum sensing* van *P. aeruginosa*. In een dosering van 10 mg/kg per dag gedurende 3 dagen per week lijkt het middel een gunstig effect te hebben op de longfunctie. Onderhoudsbehandeling met azitromycine leidt echter wel tot snelle resistentieontwikkeling bij *S. aureus*.

## Literatuur

- Doring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2004;3:67-91.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijermann H. Standards of care for patients with cystic fibrosis. A European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2005;4:7-26.
- Tramper-Stranders GA, Ent CK van der, Wolfs TFW. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2005;4:37-43.

# Hoofdstuk 17

## HIV-INFECTIE

*D. Pajkrt en N.G. Hartwig*

### Inleiding

Hiv werd in 1983 voor het eerst geïsoleerd en is in infectiologische zin dus relatief jong. In zijn korte bestaan heeft het virus een wereldomvattende epidemie veroorzaakt, die tot nu toe aan meer dan 25 miljoen mensen het leven heeft gekost, een aantal dat nog steeds toeneemt. De Wereldgezondheidsorganisatie schatte eind 2006 het aantal met hiv geïnfekteerde kinderen op ongeveer 2,4 miljoen, van wie 2 miljoen in Afrika. In Nederland zijn momenteel bijna 200 met hiv geïnfekteerde kinderen bekend. Kinderen raken meestal geïnfecteerd via hun moeder: in de zwangerschap, tijdens de geboorte of via de moedermelk. Dit wordt verticale transmissie genoemd.

Onbehandeld sterven de meeste kinderen voor het vijfde levensjaar; 25% sterft in het eerste jaar en 60% voor de tweede verjaardag. Sinds 1997 is behandeling beschikbaar in de vorm van HAART, een combinatie van meestal drie antiretrovirale middelen met verschillende aangrijpingspunten in de virus-replicatie. Het gebruik van HAART zijn mortaliteit en morbiditeit van hiv-infectie sterk gedaald. HAART leidt bij zwangere hiv-positieve vrouwen tot reductie van de perinatale overdracht. Daarnaast wordt ter preventie van verticale overdracht de moeders in de westerse wereld aangeraden om geen borstvoeding te geven. Deze maatregelen hebben geleid tot daling van de kans op hiv-transmissie van circa 20% naar 1,5%.

### Pathofysiologie

Hiv kan zich alleen vermenigvuldigen in humane cellen die op de celmembranen het CD4-molecuul tot expressie brengen. CD4 wordt door het virus gebruikt om de cel binnen te dringen, waarna het gebruik maakt van het replicatiemecha-

nisme van de gastheercel. Uiteindelijk leidt dit tot de dood van de geïnfecteerde cel. Het bekendste CD4-positieve celttype is de CD4<sup>+</sup> T-lymfocyt, die een centrale rol speelt in de afweer tegen uiteenlopende micro-organismen. Een onbehandelde hiv-infectie wordt gekarakteriseerd door geleidelijke destructie van deze cellen. Zodra het CD4<sup>+</sup>-T-celgetal daalt tot onder 200×10<sup>6</sup>/l, neemt de kans op opportunistische infecties en bepaalde maligniteiten toe, leidend tot het kenmerkende klinische beeld van aids. Kinderen hebben een relatief hoog CD4<sup>+</sup>-T-celgetal, dalend in de loop van de tijd. Daarom wordt bij kinderen het risico van opportunistische infecties beoordeeld aan de hand van het percentage CD<sup>+</sup> T-cellen in plaats van het absolute celgetal (Tabel 17-1).

**Tabel 17-1. Beoordeling ernst van immuunstoornis op basis van CD4<sup>+</sup>-T-celgetal en leeftijd**

IMMUUNSTOORNIS	T-CELGETAL (%)	T-CELGETAL (×10 <sup>6</sup> /l)		
		<1 JAAR	1-5 JAAR	6-12 JAAR
Geen	25	1500	1000	500
Matig	15-24	750-1500	500-1000	200-500
Ernstig	<15	<750	<500	<200

## Klinische verschijnselen

Er wordt onderscheid gemaakt tussen aids en hiv-infectie. De Amerikaanse *Centers of Disease Control* hebben een overzicht gemaakt van de ziektebeelden die geassocieerd zijn met ernstige immunodeficiëntie en zo bepalen of kan worden gesproken van aids (Tabel 17-2). Zolang deze ziektebeelden zich niet voordoen, wordt gesproken van hiv-infectie.

De infectie kan zich bij kinderen op uiteenlopende manieren presenteren, afhankelijk van leeftijd, het type opportunistische infectie en de snelheid waarmee het CD4<sup>+</sup>-T-celgetal daalt. Meestal presenteert de aandoening zich vóór het vijfde levensjaar. Met hiv geïnfecteerde zuigelingen hebben meestal last van orale candidiasis, luchtwegklachten, chronische diarree of hepatomegalie. *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie is de meest voorkomende opportunistische infectie. Daarnaast kunnen congenitale infecties voorkomen, zoals toxoplasmose en syfilis.

Bij iets oudere kinderen, bij wie de daling van het CD4<sup>+</sup>-T-celgetal langzamer verloopt, ontstaan vaak chronische klachten, zoals gegeneraliseerde

lymfadenopathie, recidiverende otitiden, parotitis, chronische diarree, groei-stagnatie en lymfoïde interstitiële pneumonie (LIP). Deze laatste aandoening wordt uitsluitend bij oudere kinderen gezien en wordt beschouwd als een direct door hiv geïnduceerde pneumonie; HAART leidt vaak tot restloze genezing. An-

---

**Tabel 17-2. Klinische classificatie van hiv-infectie bij kinderen**

---

**Categorie N: niet-symptomatisch**

***Geen symptomen van infectie of één symptoom uit categorie A***

---

**Categorie A: mild symptomatisch**

***Twee of meer A-symptomen zonder symptomen uit categorie B of C***

---

Lymfadenopathie (>0,5 cm) op >2 plaatsen (niet bilateraal)

Hepatomegalie

Splenomegalie

Dermatitis

Parotitis

Recidiverende bovensteluchtweginfecties, sinusitis, otitis media

---

**Categorie B: symptomatisch**

***Andere symptomen dan die van categorie A en C***

---

Hemoglobinegehalte <5 mmol/l, leukocytengetal <1×10<sup>9</sup>/l of trombocytengetal <100×10<sup>9</sup>/l gedurende >30 dagen

Bacteriële meningitis, pneumonie of sepsis

Orofaryngeale candidiasis >2 maanden (bij kinderen >6 maanden)

Cardiomyopathie

CMV-infectie (bij kinderen >1 maand)

Recidiverende of persisterende diarree

Hepatitis

Herpesstomatitis (>2 episoden binnen één jaar)

HSV bronchitis, -pneumonie of -oesofagitis (bij kinderen >1 maand)

Herpes zoster (>1 dermatoom of >1 episode)

Leiomyosarcoom

Lymfoïde interstitiële pneumonie

Nefropathie

Nocardiose

Persisterende koorts (>1 maand)

Toxoplasmose (ontstaan vóór de eerste levensmaand)

Gedissemineerde varicella

---

**Tabel 17-2. (vervolg)**

---

**Categorie C: ernstig symptomatisch**  
**Symptomen vallend onder de definitie van aids**

---

Ernstige bacteriële infectie (sepsis, pneumonie, meningitis, osteomyelitis)  
Oesofageale of pulmonale candidiasis  
Gedissemineerde coccidiomycose  
Extrapulmonale cryptokokkose  
Diarree door cryptosporidiën of isosporidiën (>1 maand)  
CMV-infectie buiten lever, milt en lymfklieren (bij kinderen >1 maand)  
Encefalopathie  
HSV-infectie met mucocutaan ulcus (>1 maand), bronchitis, pneumonie of oesofagitis (bij kinderen >1 maand)  
Gedissemineerde histoplasmose  
Kaposisarcoom  
Lymfoom  
Gedissemineerde of extrapulmonale tuberculose  
Gedissemineerde infectie met *Mycobacterium avium*-complex of *M. kansasii*  
*Pneumocystis jirovecii*-pneumonie  
Progressieve multifocale leukoencefalopathie (JC-virus)  
Recidiverende *Salmonella*-sepsis  
Cerebrale toxoplasmose (ontstaan na de eerste levensmaand)  
Gewichtsverlies

---

ders dan bij met hiv geïnfecteerde volwassenen zijn maligniteiten bij kinderen zeldzaam. Ook het kaposisarcoom, veroorzaakt door HHV-6, komt bij met hiv geïnfecteerde kinderen maar sporadisch voor. Bij sommige kinderen wordt de hiv-infectie in een asymptomatisch stadium gediagnosticeerd omdat de moeder hiv-positief blijkt te zijn.

De kans op progressie tot aids is omgekeerd evenredig met de leeftijd waarop het kind klachten krijgt. Van de niet-behandelde perinataal met hiv geïnfecteerde kinderen is de kans op progressie tot aids of overlijden binnen 15 maanden tenminste 30 tot 50%. De categorie waarin het kind valt, het CD4<sup>+</sup>-T-celgetal, de viruslast in het bloed en de leeftijd van het kind zijn bepalend voor het moment waarop gestart wordt met HAART.

## Diagnostiek

Voor optimale behandeling en begeleiding moet de hiv-infectie zo vroeg mogelijk worden vastgesteld. Hiv-antistoffen in het bloed bij kinderen jonger dan 18 maanden zijn vrijwel altijd transplacentair overgedragen maternale antistoffen. Op deze leeftijd is de bepaling van hiv-RNA met behulp van PCR betrouwbaarder. De in Nederland gebruikte techniek heeft een gevoeligheid die oploopt van 25 à 40% in de eerste levensweek tot boven 95% op de leeftijd van 2 tot 3 maanden. Een positieve PCR moet zo snel mogelijk worden bevestigd in een tweede monster.

Bij kinderen ouder dan 18 maanden kan de eerste screening plaatsvinden met serologisch onderzoek. Ook bij hen moet bevestiging volgen in een tweede monster, gecombineerd met PCR. De diagnose mag pas worden gesteld als twee achtereenvolgende bloedmonsters een positieve uitslag opleveren, zodat monsterverwisseling en laboratoriumfouten vrijwel uitgesloten zijn.

## Behandeling

Anti-retrovirale middelen worden ingedeeld in categorieën op basis van het aangrijpingspunt in de virusreproductie. Momenteel onderscheidt men vijf groepen: nucleosideanaloge *reverse transcriptase*-remmers (NRTI), niet-nucleoside *reverse transcriptase*-remmers (NNRTI), de proteaseremmers (PI), opnameremmers, integraseremmers en maturatieremmers. De meest gebruikte antiretrovirale middelen bij kinderen staan vermeld in Tabel 17-3.

Wat betreft de medicamenteuze behandeling van hiv-infectie zijn er enkele belangrijke verschillen tussen kinderen en volwassenen. Niet alle antiretrovirale middelen zijn in drankvorm of als kleine capsules of tabletten beschikbaar. De keuze aan antiretrovirale middelen is daardoor kleiner dan bij volwassenen. Adequate inname van verschillende middelen wordt vooral bij jonge kinderen sterk bemoeilijkt door de abominabele smaak ervan. Zoals gebruikelijk bij de medicamenteuze behandeling van kinderen, wordt de gewenste dosering berekend aan de hand van lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak. De hoge groeisnelheid, zeker in het eerste levensjaar, leidt dan ook tot frequente dosisaanpassingen. Er bestaat bij kinderen echter grote variatie in de farmacodynamiek van antiretrovirale middelen. In de praktijk betekent dit dat de dosering van de bij HAART gebruikte middelen moet worden gebaseerd op de uitkomsten van regelmatige spiegelcontroles.

**Tabel 17-3. Veel gebruikte antiretrovirale middelen ingedeeld naar werkingsmechanisme**

NAAM	AFKORTING	AFLEVERINGSVORMEN
<b>Nucleosideanaloge omgekeerdetranscriptaseremmers</b>		
Zidovudine	AZT	Drank 10 mg/ml Tabletten 100, 200 mg
Didanosine	ddl	Poeder voor drank 2 g Tabletten 125, 200, 250, 400 mg
Lamivudine	3TC	Drank 10 mg/ml Tabletten 100, 150, 300 mg
Abacavir	ABC	Drank 20 mg/ml Tabletten 300 mg
Tenofovir	TDF	Tabletten 245 mg
<b>Niet-nucleoside omgekeerdetranscriptaseremmers</b>		
Nevirapine	NVP	Drank 10 mg/ml Tabletten 200 mg
Efavirenz	EFV	Drank 30 mg/ml Tabletten 50, 200, 600 mg
<b>Proteaseremmers</b>		
Lopinavir-ritonavir		Drank 80+20 mg/ml Capsules 100+33 mg Tabletten 200+50 mg
Nelfinavir		Poeder 50 mg/g Tabletten 250 mg
Atazanavir		Poeder 33,3 mg/g Tabletten 150, 200 mg

**Preventie.** Sinds 2005 worden alle zwangere vrouwen in Nederland getest op hiv-besmetting. Dit biedt de mogelijkheid om transmissie van het virus van moeder naar kind te voorkomen. Het preventiebeleid stoeit op 3 pijlers. Ten eerste krijgen alle met hiv geïnfecteerde zwangere vrouwen HAART in de tweede helft van de zwangerschap. Ten tweede krijgen kinderen geboren uit hiv-positieve moeders gedurende de eerste 4 levensweken *post-exposure*-profylaxe. Bij goede respons van de moeder op deze middelen bestaat deze behandeling uit zidovudine, 8 mg/kg per dag in 4×, en lamivudine, 4 mg/kg per dag in 2×. Bij

vermoeden van resistentie tegen deze middelen kan daarnaast eventueel nevirapine worden gegeven. Ten slotte wordt de moeders afgeraden om borstvoeding te geven.

Als de virologische respons van de aanstaande moeder zo goed is dat de viruslast tegen het einde van de zwangerschap is gedaald tot minder dan 50 “kopieën” per ml, kan het kind langs de vaginale weg geboren worden. Als de viruslast wel meetbaar is, komt een electieve sectio caesarea in aanmerking en krijgt de pasgeborene aanvullende medicatie afhankelijk van het virale resistentiepatroon. Deze wordt altijd gegeven in overleg met een hiv-behandelcentrum. Met het huidige beleid daalt de kans op verticale overdracht van hiv tot 1%.

**Bijwerkingen.** De verschillen in farmacodynamiek en farmacokinetiek tussen kinderen en volwassenen zorgen er voor dat niet alleen de doseringen van HAART verschillen, maar ook de bijwerkingen. In het algemeen verdragen kinderen relatief hogere doseringen beter dan volwassenen en hebben zij minder last van kortetermijnbijwerkingen. De belangrijkste bijwerkingen zijn beenmergdepressie (vooral anemie), leverfunctiestoornissen en maag-darmklachten. Bekende langetermijneffecten als lipodystrofie, hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie worden ook bij kinderen waargenomen; voor lipodystrofie werd onlangs zelfs een prevalentie van 5,6% gevonden. Mitochondriale toxiciteit treedt slechts incidenteel op bij met HAART behandelde kinderen en bij pasgeborenen op *post-exposure*-profylaxe. Een uitgebreid overzicht van behandeling en profylaxe van opportunistische infecties bij met hiv geïnficeerde kinderen wordt gegeven in Tabel 17-4.

## Begeleiding

Hiv-infectie bij een kind treft het gehele gezin. In Nederland betreft het meestal verticale virusoverdracht, zodat dan als regel meer gezinsleden zijn besmet. Sociaal-emotionele aspecten als angst voor ziekte of dood, schaamte, stigmatisering, schuldgevoelens van geïnficeerde moeders spelen een grote rol bij behandeling en begeleiding van kinderen met een hiv-infectie en hun gezinsleden.

Voor optimaal effect van de behandeling is goede therapietrouw nodig. In de praktijk betekent dit dat de patiënt de medicatie een- of tweemaal per dag op vaste tijden moet innemen. Dat is niet alleen voor de kinderen, maar ook voor de ouders een zware taak. Goede therapietrouw kan alleen worden bereikt als ouders en kind voldoende kennis hebben over de ziekte en het doel van de behandeling en vereist bovendien een stabiele thuissituatie.



**Tabel 17-4. Behandeling van opportunistische infecties bij met hiv geïnfecteerde patiënten**

GENEESMIDDEL	DAGDOSERING	OPMERKINGEN
<b><i>Pneumocystis jirovecii</i></b>		
Co-trimoxazol	120 mg/kg in 3x oraal (2-3 weken) of 90 mg/kg in 3x i.v. (2-3 weken)	Maximaal 1920 mg/dag Maximaal 320+1600 mg/dag
Pentamidine	18 mg/kg in 1x oraal (3x per week) 4 mg/kg in 1x i.v. (maximaal 300 mg) 300 mg p.i. (1x per maand)	Als profylaxe Bij intolerantie voor co-trimoxazol
<b><i>Mycobacterium tuberculosis</i></b>		
Isoniazide <sup>1</sup>	5 mg/kg in 1x oraal (6-9 maanden)	Maximaal 300 mg/dag; als profylaxe: idem
Rifampicine <sup>1</sup>	10 mg/kg in 1x oraal (6-9 maanden)	Maximaal 450 mg/dag
Pyrazinamide <sup>1</sup>	20 mg/kg in 1x oraal (2 maanden)	Maximaal 2 g/dag
Ethambutol <sup>1</sup>	15 mg/kg in 1x oraal (2 maanden)	Maximaal 2,5 g/dag
<b><i>Mycobacterium avium-complex</i></b>		
Clarithromycine <sup>2</sup>	15 mg/kg in 2x oraal	Maximaal 1 g/dag
Ethambutol <sup>2</sup>	15 mg/kg in 1x oraal	Maximaal 2,5 g/dag
Rifabutin <sup>2</sup>	5 mg/kg in 1x oraal	>6 jaar: 300 mg; maximaal 300 mg/dag
Ofloxacin	15 mg/kg in 2x oraal of 10 mg/kg in 2x i.v.	Maximaal 800 mg/dag Bij claritromycineresistentie

**Tabel 17-4. (vervolg)**

GENEESMIDDEL	DAGDOSERING	OPMERKINGEN
<b><i>Candida albicans</i></b>		
Nystatine	200.000-600.000 IE 4x daags oraal	Maximaal 4.000.000 IE/dag Bij orofaryngeale candidiasis
Fluconazol	12 mg/kg in 1x oraal of i.v. 6 mg/kg in 1x oraal of i.v.	Oplaaddosis, eerste dag; maximaal 800 mg Vervolg; maximaal 400 mg/dag Bij ernstige infecties 20 mg/kg (maximaal 1600 mg/dag)
Amfotericine B-lipidecomplex	1 mg i.v. 3-5 mg/kg in 1x i.v.	Testdosis, eerste dag Eventueel bij candida-endocarditis en -meningitis, i.c.m. flucytosine
Flucytosine	100-150 mg/kg oraal of i.v.	I.c.m. amfotericine B-lipidecomplex
<b><i>Histoplasma capsulatum</i></b>		
Amfotericine B-lipidecomplex	1 mg i.v. 3-5 mg/kg in 1x i.v.	Testdosis, eerste dag Vervolg; maximaal 400 mg/dag
Itraconazol	10 mg/kg in 2x oraal of i.v. 5 mg/kg in 1x oraal of i.v.	Oplaaddosis, dag 1+2; maximaal 400 mg/dag Vervolg; maximaal 200 mg/dag Secundaire profylaxe, levenslang

Tabel 17-4. (vervolg)

GENEESMIDDEL	DAGDOSERING	OPMERKINGEN
<b>Cryptococcus neoformans</b>		
Amfotericine B-lipidecomplex	1 mg i.v.	Testdosis, eerste dag
	3-5 mg/kg in 1 x i.v.	I.c.m. flucytosine gevolgd door fluconazol
Flucytosine	100-150 mg/kg oraal of i.v. (2 weken)	
Fluconazol	12 mg/kg in 1 x oraal of i.v.	Oplaaddosis, eerste dag; maximaal 800 mg
	6 mg/kg in 1 x oraal of i.v. (4 weken)	Vervolg; maximaal 400 mg/dag
		Bij ernstige infecties 20 mg/kg (maximaal 1600 mg/dag)
		Secundaire profylaxe, indien geïndiceerd
<b>Aspergillus fumigatus</b>		
Voriconazol	14 mg/kg in 2x i.v.	Maximaal 400 mg/dag
<b>Cytomegalovirus</b>		
Ganciclovir	10 mg/kg in 2x i.v. (2 weken)	Vervolgtherapie bij CMV-retinitis
	6 mg/kg in 1 x i.v. (5x per week)	Maximaal 1,8 g/dag
Valganciclovir	1040 mg/m <sup>2</sup> in 2x oraal	Profylaxe; maximaal 0,9 g/dag
	520 mg/m <sup>2</sup> in 1 x oraal	Vervolgtherapie bij CMV-retinitis
	250 mg/m <sup>2</sup> in 1 x oraal	
Foscarnet	180 mg/kg in 2x i.v.	
	90-120 mg/kg in 1 x i.v.	Vervolgtherapie bij CMV-retinitis

**Tabel 17-4. (vervolg)**

GENEESMIDDEL	DAGDOSERING	OPMERKINGEN
<b>Herpes simplexvirus</b>		
Aciclovir	30 mg/kg in 3x i.v. (3 weken) 60 mg/kg in 3x i.v. (3 weken) 15 mg/kg in 3x i.v. (7 dagen) 30 mg/kg in 2x oraal	Bij encefalitis Bij neonatale infectie Bij stomatitis Maximaal 1 g/dag
<b>Varicella-zostervirus</b>		
Aciclovir	30 mg/kg in 3x i.v.	Tot blaasjes zijn ingedroogd
Valaciclovir	60 mg/kg in 3x oraal	Tot blaasjes zijn ingedroogd; bij zoster
<b>Cryptosporidium parvum</b>		
Geen effectieve therapie		
<b>Isospora belli</b>		
Co-trimoxazol	60 mg/kg in 2x oraal of i.v. (3 weken)	Maximaal 1920 mg/dag
<b>Giardia lamblia</b>		
Tinidazol	50 mg/kg oraal (eenmalig)	Maximaal 2000 mg; bij onvoldoende respons
Metronidazol	50 mg/kg in 3x oraal (3 dagen)	behandeling 10 dagen voortzetten

**Tabel 17-4. (vervolg)**

GENEESMIDDEL	DAGDOSERING	OPMERKINGEN
<b>Toxoplasma gondii</b>		
Pyrimethamine <sup>3</sup>	2 mg/kg in 2x oraal 1 mg/kg in 2x oraal (3 weken) 1 mg/kg 3x per week (1 jaar)	Oplaaddosis, dag 1+2; maximaal 50 mg/dag Vervolg; maximaal 25 mg/dag Bij congenitale infectie
Sulfadiazine <sup>3</sup>	100-200 mg/kg in 4x oraal (3 weken)	

<sup>1</sup>: Combinatietherapie van 4 medicamenten plus pyridoxine, 20 mg/dag, ter preventie van neuropathie door isoniazide.

<sup>2</sup>: Combinatietherapie van 3 medicamenten.

<sup>3</sup>: Combinatietherapie van pyrimethamine, sulfadiazine en folinezuur.

Wederzijds begrip van hulpverleners en ouders is essentieel voor een optimale behandeling. De hulpverleners moeten zich voldoende bewust zijn van de invloed van culturele factoren op de therapietrouw. Dit geldt niet alleen voor de etnische achtergrond van de kinderen, maar ook voor factoren als sociaal netwerk, illegaliteit en religie. Regelmatig komt het voor dat de ouders zich verzetten tegen het informeren van de kinderen over de ziekte waar zij aan lijden. In Nederland is het gangbaar om kinderen onder de 10 jaar niet te informeren over de diagnose, vanwege het risico van nadelige (sociale) gevolgen, zoals gedwongen schoolwisseling en verwijdering van sportclubs. Vanaf ongeveer 10 jaar zijn de kinderen meestal goed in staat om zelf te beslissen wie zij over hun ziekte vertellen. Hierin worden ze begeleid door kinderarts en hiv-consulent. Als de kinderen rond deze leeftijd worden geïnformeerd over hun ziekte, blijkt dat ook bevorderlijk voor de therapietrouw. Rond het 10e levensjaar wordt ook gestart met seksuele voorlichting. De begeleiding van adolescenten met een hiv-infectie is aanzienlijk problematischer; net als bij andere chronische ziekten, zoals diabetes mellitus en coeliakie, laten zij zich vaak weinig gelegen liggen aan de adviezen van ouders en hulpverleners. Door frequent contact met een hiv-team voor kinderen en goede voorlichting kan meestal toch de therapietrouw bij deze kinderen worden verbeterd.

**Hiv-centra.** Begeleiding en behandeling van met hiv geïnfecteerd kinderen moeten multidisciplinair zijn georganiseerd. In Nederland zijn vier centra gespecialiseerd in de behandeling van kinderen met hiv-infectie: Emma Kinderziekenhuis AMC, ErasmusMC-Sophia, Beatrix Kinderkliniek UMCG en UMCU-Wilhelmina Kinderziekenhuis. In de hiv-teams participeren kinderartsen, hiv-consulenten, maatschappelijk werker, apotheker en psycholoog, soms aangevuld met kinderpsychiater, internist of gynaecoloog.

## Literatuur

- Carter RJ, Wiener J, Abrams EJ, et al. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999-2004: a longitudinal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:453-60.
- CBO. *Richtlijn Antiretrovirale behandeling. Herziene versie december 2007*. Utrecht: CBO, 2007.
- CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994;43(no. RR-12):1-10.

- Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995;9:F7-11.
- Fassinou P, Elenga N, Rouet F, et al. Highly active antiretroviral therapies among HIV-1-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2004;18:1905-13.
- Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads Nesheim S, Palumbo P, Sullivan K, et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:192-5.
- Spira R, Lepage P, Msellati P, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. *Pediatrics* 1999;104:e56.
- Tovo PA, Chiapello N, Gabiano C, et al. Zidovudine administration during pregnancy and mitochondrial disease in the offspring. *Antivir Ther* 2005;10:697-9.
- UNAIDS. *AIDS Epidemic Update: special report on HIV/AIDS, december 2006*. Genève: UNAIDS, 2006.
- WHO. *Briefing note: HIV & infant feeding*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, 25-28 February 2007.

## Hoofdstuk 18

### NOSOCOMIALE INFECTIES

*W.C. van der Zwet en  
C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls*

#### Inleiding

Een nosocomiale infectie of ziekenhuisinfectie is elke infectie die optreedt tijdens het verblijf van de patiënt in het ziekenhuis. Infecties die aanwezig zijn of in het incubatiestadium verkeren op het moment van opname, vallen daar dus niet onder. Als regel bestaat er een causaal verband tussen het optreden van de infectie en verblijf en behandeling van de patiënt in het ziekenhuis. Soms worden infecties bij pasgeborenen als gevolg van het passeren van het geboortekanaal bij een klinische bevalling ook tot de nosocomiale infecties gerekend.

Naar schatting loopt 5 à 10% van alle in Nederland opgenomen patiënten een ziekenhuisinfectie op, wat neerkomt op circa 100.000 patiënten per jaar. Nosocomiale infecties hebben zowel voor de individuele patiënt als voor de gezondheidszorg belangrijke consequenties. Voor de patiënt betekenen ze langere opnameduur, verhoogde morbiditeit en soms mortaliteit en voor de gezondheidszorg vormen zij een aanzienlijke kostenpost.

De definities voor nosocomiale infecties van de Amerikaanse *Centers for Disease Control*, die internationaal worden gehanteerd, gaan uit van de combinatie van symptomatologie, aanvullend onderzoek en kweek. Voor kinderen ouder dan 12 maanden worden dezelfde criteria gehanteerd als voor volwassenen; omdat jongere kinderen andere symptomen vertonen, zijn de definities voor hen enigszins aangepast. Criteria voor pasgeborenen zijn in ontwikkeling.

Nosocomiale infecties zijn onder andere het gevolg van verminderde immuniteit van de patiënt. Een overzicht van de factoren die de afweer bij kinderen kunnen verminderen, wordt gegeven in Tabel 18-1. De totale incidentie van ziekenhuisinfecties is bij kinderen lager dan bij volwassenen, maar kinderen jonger dan 1 jaar, vooral (premature) pasgeborenen, maken aanzienlijk meer nosocomiale infecties door. Bij een grootschalige registratie door het *National*



*Nosocomial Infections Surveillance System* in de jaren tachtig werd een incidentie gevonden van 0,4 en op neonatale intensiverecare-units (NICU's) van 14 per 100 ontslagen kinderen; in de literatuur vindt men getallen tussen 5 en 25.

Bij onderverdeling naar de soort nosocomiale infectie vindt men opvallende verschillen voor de diverse leeftijdscategorieën. Op NICU's bestaat ongeveer de helft van het totale aantal nosocomiale infecties uit sepsis en pneumonieën. Bij oudere pediatrische patiënten blijken luchtweginfecties het meest voor te komen.

---

**Tabel 18-1. Oorzaken van verhoogde kans op infectie bij opgenomen kinderen**

---

**Algemeen**

---

Immunosuppressie door onderliggend lijden  
Immunosuppressieve therapie  
Verandering van de normale gastheerflora  
Doorbreken van anatomische barrières (infuuslijnen, katheters, intubatie)  
'Crowding' (veel vatbare patiënten in een beperkte ruimte)

---

**Pasgeborenen**

---

Verhoogde permeabiliteit van huid en slijmvliezen tot 2 weken na de geboorte  
(geldt alleen voor prematuren)  
Suboptimale granulocytenfunctie  
Suboptimale immunoglobulinesynthese  
Suboptimale overdracht van maternale immunoglobulinen (bij prematuren)  
Suboptimaal functioneren van het complementsysteem (opsonisatie)  
Verlies van elementen van het immuunsysteem door bloedafname  
(vooral van belang bij prematuren, met een klein circulerend volume)

---

**Oudere kinderen**

---

Geen voorgaand contact met de betreffende pathogenen  
Leeftijdsspecifiek gedrag dat overdracht bevordert  
(verminderde hygiëne, veel contacten met andere kinderen)  
Aan leeftijd gerelateerde anatomische en functionele eigenschappen

---

## Endogene en exogene nosocomiale infecties

Ziekenhuisinfecties kunnen endogeen en exogeen zijn. Endogene infecties worden veroorzaakt door de eigen flora van de patiënt; exogene infecties ontstaan door micro-organismen verkregen in het ziekenhuis. Omdat de preventiemaatregelen verschillen, is het van belang om onderscheid te maken tussen beide vormen. Een voorbeeld van endogene infecties is UWI met de eigen darmflora; een voorbeeld van exogene infecties is luchtweginfecties tijdens beademing met een door gramnegatieve bacteriën besmet beademingsapparaat. Bij langer opgenomen patiënten is het onderscheid niet altijd even duidelijk. De eigen flora van de patiënt verandert tijdens het verblijf in het ziekenhuis, door de toegevoegde antibiotica wordt de eigen flora resistent en uit het ziekenhuis afkomstige bacteriën kunnen de patiënt koloniseren. Als een infectie ontstaat door de veranderde eigen flora, is het onderscheid tussen endogeen en exogeen kunstmatig.

Voor het ontstaan van een infectie zijn een reservoir of bron, een besmettingsroute en een porte d'entrée nodig. Als bron voor endogene infecties dient de al dan niet gewijzigde eigen flora van de patiënt. Voor exogene infecties bestaan vele bronnen in het ziekenhuis, waaronder instrumentarium, verpleegkundig materiaal, geneesmiddelen, airconditioning, ziekenhuispersoneel en andere patiënten. De porte d'entrée is voor endogene en exogene infecties gelijk en betreft vrijwel altijd een doorbroken of verzwakte natuurlijke barrière. Natuurlijke barrières worden aangetast door bijvoorbeeld intravasculaire katheters, die de integriteit van de huid verbreken, en cytostatica, die mucositis kunnen veroorzaken met als gevolg verhoogde permeabiliteit van het slijmvlies voor micro-organismen.

## Preventie

Van oudsher worden in de gezondheidszorg preventieve maatregelen ingedeeld in drie groepen. Primaire preventie heeft ten doel het ontstaan van een aandoening te voorkomen, secundaire preventie richt zich op het vroegtijdig ontdekken van een aandoening nadat deze is ontstaan en tertiaire preventie is aan de orde als een aandoening eenmaal bestaat. Bij tertiaire preventie streeft men spoediger herstel en minimalisering van de gevolgen en van de kans op terugkeer van de aandoening na. Dezelfde indeling kan worden gebruikt voor de preventie van nosocomiale infecties.

**Primaire preventie.** Primaire preventie van nosocomiale infecties richt zich op het voorkómen van kolonisatie van de patiënt met ziekenhuisflora en van blootstelling aan exogene bronnen en de daaruit voortvloeiende infecties. Voorkomen dat een patiënt wordt gekoloniseerd met ziekenhuisflora, is de verantwoordelijkheid van iedere ziekenhuismedewerker die met de patiënt in aanraking komt. Goede handhygiëne is daarbij cruciaal. Voordat men de patiënt onderzoekt of verzorgt, moeten de handen op correcte wijze worden gedesinfecteerd om de tijdelijke flora te verwijderen. Blootstelling aan exogene bronnen kan op meerdere manieren tot een minimum worden beperkt, bijvoorbeeld door sterilisatie, gebruik van wegwerpmateriaal, gebruik van aseptische technieken en een werkverbod voor personeel met een infectieuze aandoening. Bij verbouwingen in het ziekenhuis komen schimmels vrij, waartegen patiënten met verminderde afweer moeten worden beschermd door afscherming van de afdeling. Ook isolatiemaatregelen die voorkomen dat een patiënt wordt blootgesteld aan infectieuze patiënten, vallen onder primaire preventie.

Het infectierisico is sterk gerelateerd aan de tijd dat anatomische barrières zijn onderbroken. Daarom moet men dagelijks beoordelen of infusen, tubes en katheters nog nodig zijn voor de behandeling van de patiënt. Bij allerlei ingrepen kunnen profylactisch antibiotica worden toegediend; dat levert een grote bijdrage aan de vermindering van het aantal ziekenhuisinfecties. Profylactische behandeling moet echter zo kort mogelijk duren. Bij positieve kweekuitslagen wordt behandeling ingesteld met het meest geschikte antibioticum, bij voorkeur met een antibioticum met het smalste antimicrobiële spectrum.

**Isolatie van de patiënt.** Als een patiënt eenmaal is gekoloniseerd of geïnfecteerd met resistente micro-organismen of micro-organismen waarvan de verspreiding ongewenst is, moeten maatregelen worden genomen ter preventie van de overdracht op andere patiënten en personeel. Bij de overdracht van micro-organismen kan men drie routes onderscheiden: aerogeen (via de lucht over grotere afstanden), via direct contact of besmette voorwerpen en door middel van druppeltjes (met verspreiding over ongeveer 1,5 meter, onder andere bij meningokokken). Combinaties van deze drie overdrachtsroutes komen ook voor. Kennis van de wijze van overdracht van een bepaald micro-organisme kan tot specifieke isolatiemaatregelen leiden. Men onderscheidt drie basistypen van isolatie: contactisolatie, druppelisolatie en isolatie tegen aerogene overdracht. Als de overdracht zowel aerogeen als door contact kan plaatsvinden, wordt strikte isolatie toegepast. In Tabel 18-2 worden voor diverse aandoeningen en micro-organismen de route van overdracht en de noodzakelijke isolatiemaatregelen gegeven. Voor de praktische kanten van isolatie wordt verwezen naar de website van de Stichting Werkgroep Infectiepreventie.

**Tabel 18-2. Isolatiemaatregelen gerangschikt naar ziektebeeld of verwekker<sup>1</sup>**

ZIEKTEBEELD, VERWEKKER	SPECIFICATIE	TYPE ISOLATIE <sup>2</sup>	DUUR ISOLATIE, OPMERKINGEN
Abces, gedraineerd	-	Geen of contact <sup>3</sup>	Tot einde drainage
Actinomycose	-	Geen	-
Acuut reuma	-	Geen	-
Adenovirusinfectie	Luchtwegen	Druppel	Tot klinisch herstel
	Maag-darmstelsel	Contact <sup>4</sup>	Tot einde diarree
Agranulocytose	-	Beschermend	Tot granulocytengetal $>0,5 \times 10^9/l$
Aids	-	Geen	-
Amoebiasis	-	Geen	-
Antrax	Longen, huid	Contact <sup>5</sup>	-
Ascariasis	-	Geen	-
Aspergillose	-	Geen	-
Babesiosis	-	Geen	-
Bof	-	Contact en druppel	Tot 9 dagen na begin zwelling
Botulisme	-	Geen	-
Brandwonden	Niet geïnfecteerd	Beschermend	-
	Geïnfecteerd	Universeel	Afhankelijk van beloop, tot kweken negatief zijn
Bronchiolitis	-	Contact en druppel	Tot klinisch herstel
Bronchitis	Multiresistente gramnegatieve staven <sup>6</sup> , penicilline-resistente pneumokokken	Contact en druppel	Tot 2x negatieve kweek of klinisch herstel
Brucellose	-	Geen	-
Buiktyfus	-	Contact	-

**Tabel 18-2. (vervolg)**

ZIEKTEBEELD, VERWEKKER	SPECIFICATIE	TYPE ISOLATIE <sup>2</sup>	DUUR ISOLATIE, OPMERKINGEN
<i>Burkholderia cepacia</i>	Bij cystische fibrose	Contact	CF-patiënten onderling en met patiënten met afweerstoornis
<i>Campylobacter</i> spp.	-	Geen	-
Candidiasis	-	Geen	-
<i>Chlamydia</i> spp.	-	Geen	-
Cholera	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot einde diarree
<i>Clostridium difficile</i>	-	Contact	Tot 2 dagen geen diarree
Conjunctivitis	Adenovirus Andere	Contact Geen	Tot genezing -
Coxsackievirus	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot genezing
Creutzfeldt jacobziekte	-	Geen	-
Cryptokokkose	-	Geen	-
Cryptosporidiose	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot einde diarree
Cystische fibrose	-	Kruisinfectiepreventie	Gedurende gehele opname
Cysticercose	-	Geen	-
Cytomegalie	-	Geen	-
Decubitus	-	Geen	-
Dermatitis (ernstig)	Niet geïnfecteerd	Beschermend <sup>8</sup>	Afhankelijk van beloop
Diarree, enteritis	Geïnfecteerd	Universeel	Tot kwaken negatief zijn
Difterie	Onbekende oorzaak Luchtwegen Huid	Geen of contact <sup>7</sup> Strikt Contact	Tot einde diarree Tot genezing Tot klinisch herstel

**Tabel 18-2. (vervolg)**

ZIEKTEBEELD, VERWEKKER	SPECIFICATIE	TYPE ISOLATIE <sup>2</sup>	DUUR ISOLATIE, OPMERKINGEN
Dysenterie	Amoeben <i>Shigella</i> spp.	Geen	-
Ebolakoorts	-	Geen of contact <sup>7</sup> Strikt	Tot einde diarree Eenpersoonskamer met sluis en onderdruk <sup>9</sup>
Echinokkose	-	Geen	-
Echovirus	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot genezing
Empyeem (gedraineerd)	-	Geen of contact <sup>3</sup>	Tot einde drainage
Encefalitis (acuut)	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot genezing
<i>Enterococcus faecium</i>	Resistent voor vancomycine en amoxicilline	Contact	Tot 6x negatieve kweek
Enterovirussen	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot genezing
Epiglottitis	-	Druppel	Tot genezing
Epstein barrvirus	-	Geen	-
Erysipelas	-	Geen of contact <sup>3</sup>	Tot 24 uur na start therapie
Erythema infectiosum	-	Druppel	Tot 1 week na begin symptomen
<i>Escherichia coli</i>	Verocytotoxineproducerend of enterohemorragisch	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot einde diarree
Fasciitis necroticans	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot einde diarree
Febris recurrens	-	Geen of contact <sup>3</sup>	Tot genezing
Folliculitis	-	Geen	-
Furunculose	-	Geen of contact <sup>4</sup>	-
Gasgangreen	-	Geen	-
Gele koorts	-	Geen	-

**Tabel 18-2. (vervolg)**

ZIEKTEBEELD, VERWEKKER	SPECIFICATIE	TYPE ISOLATIE <sup>2</sup>	DUUR ISOLATIE, OPMERKINGEN
Giardiasis	-	Geen of contact <sup>7</sup>	-
Gonorrhoe	-	Geen	-
Granulocytopenie	-	Beschermd	Tot granulocytengetal >0,5×10 <sup>9</sup> /l
Granuloma inguinale	-	Geen	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	Geen	-
Hand-voet-mondziekte	Coxsackievirus 9 en 19	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot genezing
<i>Helicobacter pylori</i>	-	Geen	-
Hepatitis (acuut)	Verwekker onbekend	Geen of contact <sup>7</sup>	Afhankelijk van diagnose
Hepatitis A	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot 1 week na begin geelzucht
Hepatitis B, C, D, G	-	Geen	-
Hepatitis E	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Onbekend
Herpangina	-	Geen of contact <sup>7</sup>	-
Herpes simplex	Encefalitis	Geen	-
	Neonataal	Contact	Tot korstvorming
	Gegeneraliseerd	Contact	Tot korstvorming
	Mucocutaan, primair/ernstig	Contact	Tot korstvorming
	Mucocutaan, recidiverend	Geen	-
Herpes zoster	Afweerstoornis bij patiënt	Strikt	Aerogene verspreiding mogelijk als >2 dermatomen aangedaan
	Geen afweerstoornis	Afdekken van blaasjes	-
Histoplasmose	-	Geen	-
Impetigo	-	Geen of contact <sup>3</sup>	-
Influenza A, B	-	Contact en druppel	Tot einde symptomen

**Tabel 18-2. (vervolg)**

ZIEKTEBEELD, VERWEKKER	SPECIFICATIE	TYPE ISOLATIE <sup>2</sup>	DUUR ISOLATIE, OPMERKINGEN
Kattenkrabziekte	-	Geen	-
Kinkhoest	-	Druppel	Tot 3 weken na eerste hoestbuien Tot 5 dagen na start therapie
Koorts e.c.i. na tropenbezoek	>3 weken terug <3 weken terug	Geen	-
Lassakoorts	-	Wisselend Strikt	I.o.m. infectioloog Eenpersoonskamer met sluis en onderdruk <sup>9</sup>
<i>Legionella pneumophila</i>	-	Geen	-
Lepra (lepromateus)	-	Geen	-
Leptospirose	-	Geen	-
Lintwormen	-	Geen	-
Listeriose	-	Geen	-
Luizen	-	Contact	Tot ontluizing
Lymeziekte	-	Geen	-
Malaria	-	Geen	-
Marburgkoorts	-	Strikt	Eenpersoonskamer met sluis en onderdruk <sup>9</sup>
Mazelen	-	Druppel	Tot 1 week na begin exantheem
Meliodose	-	Geen	-
Meningitis	Nog onbekende verwekker	Druppel	Tot 24 uur na start therapie
	Meningokokken	Druppel	Tot 24 uur na start therapie
	Pneumokokken	Geen	-
	<i>H. influenzae</i> type b	Druppel	Tot 24 uur na start therapie



**Tabel 18-2. (vervolg)**

ZIEKTEBEELD, VERWEKKER	SPECIFICATIE	TYPE ISOLATIE <sup>2</sup>	DUUR ISOLATIE, OPMERKINGEN
Meningitis (vervolg)	<i>Escherichia coli</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Viraal	Geen Geen of contact <sup>7</sup> Geen of contact <sup>7</sup>	- - -
Meningokokken	Pneumonie of sepsis	Druppel	Tot 24 uur na start therapie
Meningo encefalitis	Bacterieel Viraal	Druppel Geen of contact <sup>7</sup>	Tot genezing -
Molluscum contagiosum	-	Geen	-
Mononucleosis infectiosa	-	Geen	-
MRSA	-	Strikt	Zie lokale protocollen
Mucormycose	-	Geen	-
Mycobacteriën (atypisch)	Huid, longen	Geen	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	Geen	-
Necrotiserende enterocolitis	-	Geen	-
Nocardiose	-	Geen	-
Norovirus	-	Contact en druppel	Tot 2 dagen na einde symptomen
Ophthalmia neonatorum	-	Geen	-
Ornithose	-	Geen	-
Para influenzavirus	-	Contact en druppel	Tot klinisch herstel
Parechovirus	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot klinisch herstel
Parvovirus B19	-	Druppel	Tot 1 week na begin symptomen
Pediculose	-	Contact	Tot ontluizing
Pest	Bubo, builen Longen	Geen Druppel	- Tot negatieve kweken

**Tabel 18-2. (vervolg)**

ZIEKTEBEELD, VERWEKKER	SPECIFICATIE	TYPE ISOLATIE <sup>2</sup>	DUUR ISOLATIE, OPMERKINGEN
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	-	Geen	-
Pneumonie	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma</i> spp. Meningokokken Pneumokokken	Druppel Geen Geen Geen Geen Druppel Druppel	Tot klinisch herstel - - - - Tot 24 uur na start therapie Tot 2x negatieve kweek of klinisch herstel Tot 2x negatieve kweek
	Idem, penicillineresistent Resistente gramnegatieve staven	Druppel Geen of contact <sup>10</sup>	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Geen	-
	Schimmels	Geen	-
	Streptokokken van groep A	Geen of druppel <sup>11</sup>	Tot 24 uur na start therapie
	Virussen	Contact en druppel <sup>4,11</sup>	-
Poliomyelitis	-	Contact	I.o.m. infectioloog
Pseudomembraneuze colitis	-	Contact	Tot 2 dagen geen diarree
Psittacosis	-	Geen	-
Q-koorts	-	Geen	-
Rabiës	-	Geen	-
Rickettsiose	-	Geen	-

**Tabel 18-2. (vervolg)**

ZIEKTEBEELD, VERWEKKER	SPECIFICATIE	TYPE ISOLATIE <sup>2</sup>	DUUR ISOLATIE, OPMERKINGEN
Ringworm	-	Geen	-
Rodehond (Rubella)	Niet congenitaal	Druppel	Tot 7 dagen na begin exantheem
	Congenitaal	Contact <sup>12</sup>	Tot ontslag of negatieve kweek
Roodvonk	-	Druppel	Tot 48 uur na start therapie
Roseola infantum	-	Geen	
Rotavirus	-	Geen of contact <sup>4</sup>	Tot einde diarree
RS-virus	-	Contact en druppel	Tot klinisch herstel
Salmonellosen	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot einde diarree
Scabiës	Algemeen	Contact	Tot na behandeling
	Crustosa of norvegica	Strikt	Tot na behandeling
Schimmels	-	Geen	-
Schistosomiasis	-	Geen	-
Shigellose	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot einde diarree
Spoelworm	-	Geen	-
Sporotrichose	-	Geen	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	Algemeen	Geen, contact of druppel	Afhankelijk van ziektebeeld, in overleg met hygiënist
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Methicillineresistent	Volgens lokale richtlijn	-
	Algemeen	Geen, contact of druppel	Afhankelijk van ziektebeeld
	Huid	Geen of contact <sup>3</sup>	Tot 48 uur na start therapie
	Faryngitis, tonsillitis	Geen of druppel <sup>11</sup>	Tot 48 uur na start therapie
	Pneumonie	Geen of druppel <sup>11</sup>	Tot 48 uur na start therapie

**Tabel 18-2. (vervolg)**

ZIEKTEBEELD, VERWEKKER	SPECIFICATIE	TYPE ISOLATIE <sup>2</sup>	DUUR ISOLATIE, OPMERKINGEN
Strongyloidiasis	-	Geen	-
Syfilis	-	Geen	-
Tetanus	-	Geen	-
Tinea	-	Geen	-
Toxocariasis	-	Geen	-
Toxoplasmosis	-	Geen	-
Trichinose	-	Geen	-
<i>Trichomonas</i>	-	Geen	-
Trichuriasis	-	Geen	-
Tuberculose	Open, verdenking	Aerogeen	Tot 3x auraminenegatief sputum of auraminenegatieve BAL of 2 weken behandeld met klinische respons
			I.o.m. infectioloog
			Idem
Tularemie	Andere vormen	Geen of aerogeen	-
Tyfus	-	Geen	-
Ulcus cruris	-	Geen of contact <sup>7</sup>	Tot 3x negatieve kweek
Verkoudheid	-	Geen	-
Virale hemorrhagische koorts	-	Geen	-
Vlektyfus	-	Strikt	Eenpersoonskamer met sluis en onderdruk <sup>9</sup>
Voedselvergiftiging	-	Geen	-
	-	Geen	-

**Tabel 18-2. (vervolg)**

ZIEKTEBEELD, VERWEKKER	SPECIFICATIE	TYPE ISOLATIE <sup>2</sup>	DUUR ISOLATIE, OPMERKINGEN
Waterpokken	-	Strikt	Tot indrogen van blaasjes
Wondinfecties	-	Geen of contact <sup>3</sup>	Tot genezing
<i>Yersinia enterocolitica</i>	-	Geen of contact <sup>7</sup>	-
Zygomycose	-	Geen	-

1: Uitgebreidere en actuele informatie is beschikbaar bij de lokale ziekenhuishygiënische dienst of afdeling infectiepreventie.

2: Contact: contactisolatie; druppel: druppelisolatie; beide vereisen plaatsing van het kind in een eenpersoonskamer. Aeroëen: isolatie tegen aeroëne overdracht; strikt: combinatie van aeroëne isolatie en contactisolatie; bij voorkeur plaatsing van het kind in een isolatiekamer met sluis.

3: Contactisolatie bij veel pus, als de wond niet goed is af te dekken of het verband doorlekt.

4: Contactisolatie bij kinderen jonger dan 6 jaar en bij afweerstoornissen.

5: Afval afvoeren als specifiek ziekenhuisafval.

6: Zie voor definitie van resistente gramnegatieve staven de WIP-richtlijn *Maatregelen tegen overdracht van bijzonder resistente micro-organismen (BMRO)* of de lokale infectiepreventierichtlijn BRMO.

7: Contactisolatie bij kinderen jonger dan 6 jaar en bij incontinentie of onhygiënisch gedrag.

8: Bij huidaandoening als de huid over een groot oppervlak niet meer intact is.

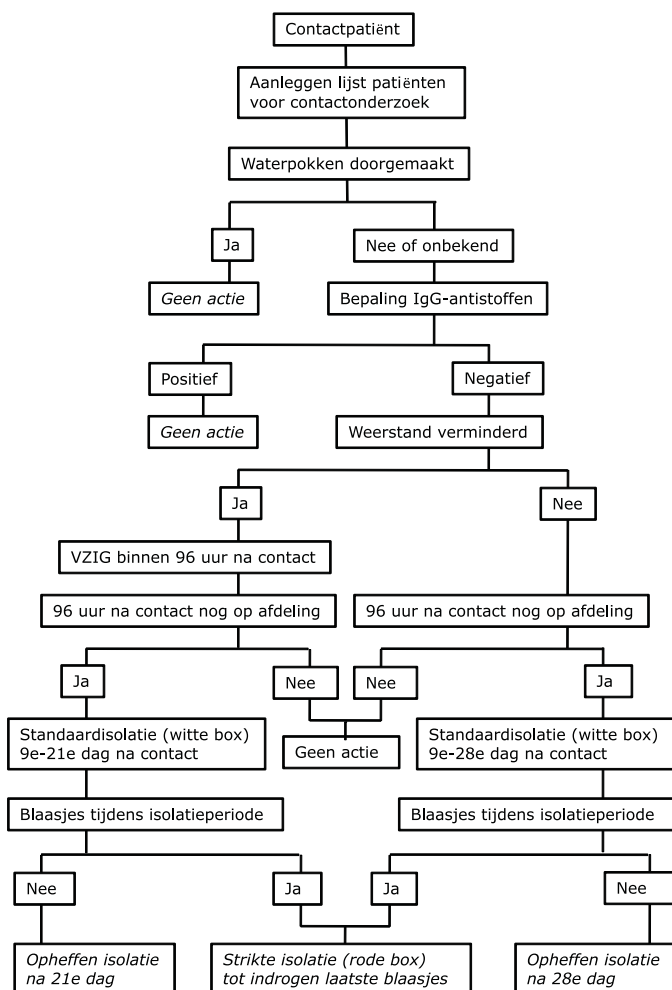
9: Overplaatsing naar gespecialiseerd centrum als tevoren geen voorbereidingen zijn getroffen, bijvoorbeeld bij ontbreken van lokale richtlijn voor hygiënische maatregelen bij virale hemorrhagische koorts.

10: Contactisolatie bij slechte hoesthygiëne.

11: Druppelisolatie bij kinderen jonger dan 6 jaar en bij afweerstoornissen.

12: Geldt voor elke opname tot de leeftijd van 2 jaar.

Waterpokkeninfecties vormen een speciaal probleem. Het stroomdiagram in Figuur 18-1 toont het beleid bij waterpokkeninfectie op de afdeling.



**Figuur 18-1.** Beleid bij waterpokkeninfectie (contactpatiënt) op de afdeling.

**Secundaire preventie.** Bij nosocomiale infecties moet men op de hoogte blijven van veranderingen in de frequentie van voorkomen. Hiervoor is continue bewaking (“surveillance”) noodzakelijk. In het ziekenhuis zijn daarvoor de arts-

microbioloog en de ziekenhuishygiënist verantwoordelijk. Door continue registratie kunnen significante stijging van het aantal ziekenhuisinfecties tijdig worden vastgesteld.

**Tertiaire preventie.** Tertiaire preventie richt zich op het individu, op de ziekenhuisflora en op de patiëntenpopulatie. Een patiënt met een nosocomiale infectie moet adequaat worden behandeld met antibiotica. Het effect ervan is niet alleen therapeutisch, maar ook preventief; een adequaat behandelde patiënt is meestal gedurende een kortere tijd besmettelijk. Bij een epidemische verheffing van kolonisatie met multiresistente bacteriën kan men door aanpassing van het eerstelijnsantibioticabeleid het uitgangsniveau weer trachten te bereiken. Als zich ondanks de maatregelen een epidemie voordoet, moeten in samenwerking met arts-microbioloog en ziekenhuishygiënist maatregelen worden genomen om verdere verspreiding te voorkomen, bijvoorbeeld door cohortverpleging. Ook het verplegend personeel wordt dan in twee cohorten verdeeld. Zo wordt de kans op overdracht zo klein mogelijk gemaakt.

De moderne moleculairbiologische technieken bieden de mogelijkheid om bacteriën op DNA-niveau te typeren (*fingerprinting*). Met deze techniek kunnen de bij verschillende patiënten verkregen isolaten worden vergeleken. Wanneer alle patronen sterk op elkaar gelijk of zelfs identiek (homoloog) zijn, is onderlinge overdracht zeer waarschijnlijk. Vaak kan homologie eveneens waarschijnlijk maken dat een bron uit de omgeving, zoals een beademingsapparaat of een ander medisch hulpmiddel, de oorzaak van de epidemie is. Als de stammen genotypisch veel van elkaar verschillen, is kruisbesmetting onwaarschijnlijk.

## Literatuur

- Broek PJ van den, Paardekooper JL, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Wille JC. *Ziekenhuisinfecties; grondbeginselen van preventie*. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1997.
- Cronin WA, Germanson TP, Donowitz LG. Intravascular catheter colonization and related bloodstream infection in critically ill neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:301-8.
- Ford-Jones EL, Mindorff CM, Langley JM, et al. Epidemiologic study of 4,684 hospital-acquired infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:668-75.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.

- Jarvis WR. Controlling healthcare-associated infections: the role of infection control and antimicrobial use practices. *Sem Ped Infect Dis* 2004;15:30-40.
- Allen U, Ford-Jones EL. Nosocomial infections in the pediatric patient: an update. *Am J Infect Control* 1990;18:176-93.
- Stichting Werkgroep Infectiepreventie. *Richtlijnen isolatie* ([www.wip.nl](http://www.wip.nl); documentatie; pakketten; ziekenhuizen; isolatie).



## Hoofdstuk 19

### IMPORT-INFECTIEZIEKTEN

*P.A. Kager en G.J.A. Driessen*

#### Inleiding

Door de sterke toename van het internationale verkeer kan iedere kinderarts in aanraking komen met zieke kinderen uit de (sub)tropen. Vaak hebben deze kinderen overigens geen echt tropische ziekte, maar een “gewone” luchtweginfectie, gastro-enteritis of urineweginfectie. In de anamnese moet men aandacht besteden aan de omstandigheden waaronder het kind in de tropen verbleef, zodat men een indruk krijgt van het gelopen risico, en aan de genomen profylactische maatregelen, zoals vaccinaties en chemoprophylaxe. In dit hoofdstuk worden de meest voorkomende, vooral parasitaire import-infectieziekten beschreven. Een deel van deze infecties komt wereldwijd voor, zoals giardiasis, maar is niettemin vaak geassocieerd met een bezoek aan de (sub)tropen. Gastro-enteritis en hepatitis worden behandeld in Hoofdstuk 11, de diagnostiek van parasitaire infecties in Hoofdstuk 3. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste importziekten; de diagnostische evaluatie van zieke kinderen uit de tropen, de bespreking van de problematiek van immigratie en adoptie en de voorbereiding van tropenbezoek worden behandeld in het *Werkboek importziekten bij kinderen*.

#### Amoebiasis

Amoebiasis wordt veroorzaakt door *Entamoeba histolytica*. De infectie komt wereldwijd voor. Sinds een aantal jaren is onderscheid mogelijk tussen de apathogene stam *E. dispar* en *E. histolytica*. In Noordwest-Europa komt voornamelijk *E. dispar* voor, in ontwikkelingslanden komen beide in wisselende frequentie voor. De cysten in de feces zijn morfologisch niet van elkaar te onderscheiden, maar wel met behulp van de nog niet routinematig gebruikte PCR.

De parasieten bevinden zich in trofozoïetvorm in het darmlumen, met name in het caecum; tijdens de passage door de darm gaan zij over in de cystevorm die met de feces wordt uitgescheiden. Besmetting vindt plaats langs feco-orale weg. De trofozoïet, de histolytische vorm van *E. histolytica*, is een grote hematofage amoëbe die de darmwand binnendringt, necrosehaardjes veroorzaakt en via de vena portae in de lever terecht kan komen, waar een amoëbeabces kan ontstaan. Sporadisch komen de trofozoïeten ook elders terecht, bijvoorbeeld in longen of hersenen.

**Klinische verschijnselen.** De incubatietijd van amoëbedysenterie bedraagt 1 à 2 weken, maar kan ook vele maanden zijn. Het is een aandoening met recidiverende buikkrampen en meestal 5 tot 10 maal per dag ontlasting met bloed en slijm. Vaak wordt alleen wat bloederig slijm verloren, ook 's nachts. De algemene gezondheidstoestand is redelijk; er treedt geen noemenswaardige koorts op. Bij kinderen kan gangreneuze amoëbedysenterie voorkomen, een ernstig ziektebeeld met hoge koorts. Mogelijke complicaties zijn perforatie van de darm, lokale of algemene peritonitis, bloedingen, abscessen op afstand en het amoëboom, een knobbel in de darmwand veroorzaakt door de lokale reactie op de invasie van trofozoïeten.

Amoëbeabcessen ontstaan minder snel; de incubatietijd kan maanden en zelfs jaren bedragen. Ze komen zelden voor in combinatie met amoëbedysenterie. Er bestaat meestal langdurige piekende koorts (abceskoorts) met pijn in de leverstreek die kan uitstralen naar schouder, zij of rug. Als complicaties komen perforatie van het abces en pericarditis voor.

**Diagnostiek.** Bij *amoëbedysenterie* worden in de feces, vooral in bloederig slijm, trofozoïeten aangetroffen die gefagocyteerde erythrocyten bevatten. De diagnose kan ook worden gesteld door bij sigmoïdoscopie een afstrijk te maken van een ulcus; biopsie is niet nodig. De afstrijk moet direct onder de microscoop worden onderzocht. Serologisch onderzoek is van beperkte waarde. De aanwezigheid van cysten zonder trofozoïeten is onvoldoende voor de diagnose amoëbedysenterie. De differentiaaldiagnose omvat bacillaire dysenterie (bijvoorbeeld shigellose), chronische inflammatoire darmziekten en maligniteit.

Het ontbreken van cysten en amoëben in de ontlasting sluit de diagnose *amoëbeabces* van de lever niet uit. Bij laboratoriumonderzoek vindt men een hoge BSE en leukocytose met linksverschuiving. Klinische verschijnselen en aanvullend onderzoek geven samen met de echografisch of door middel van CT vastgestelde aanwezigheid van een ruimte-innemend proces in de lever de vermoedelijke diagnose. De serologische tests zijn vrijwel altijd positief, maar men moet niet met behandeling wachten tot de uitslag bekend is. Alleen als

men beschikt over een “sneltest” waarvan het resultaat binnen enkele uren bekend is, kan men op de uitslag wachten. Met naaldaspiratie kunnen amoeben worden aangetoond in de rand van het proces, maar niet in de centrale massa. Aspiratie is niet nodig voor de diagnose. De differentiaaldiagnose omvat pyogene abscessen en ruimte-innemende processen van andere origine, zoals hepatomen.

**Therapie.** Bij invasieve amoebiasis moet een combinatie van een systemisch werkend weefselamoebicide middel met een contactamoebicide middel worden gegeven. Amoebedysenterie en amoebeabces worden behandeld met tinidazol in combinatie met paromomycine of met metronidazol in combinatie met clioquinol (zie Tabel 10-2). Bij grote abscessen, 8 tot 10 cm in doorsnede, moet aspiratie worden overwogen.

**Beloop.** In het algemeen is de reactie op therapie zeer snel. Meestal is reeds op de tweede dag van de behandeling klinische verbetering zichtbaar, met daling van de temperatuur, vermindering van aandrang en defecatiefrequentie en verdwijnen van de bloedbijmenging. Als bij een abces op de derde behandeldag geen verbetering te zien is, moet men aspiratie overwegen of naar een andere oorzaak zoeken.

## Arbovirusinfecties

“Arbo” is een afkorting van *arthropod borne*. Meer dan 400 virussen worden in het dierenrijk door artropoden (geleedpotigen, zoals insecten, teken en mijten) overgebracht; ook bij de mens komen enkele tientallen arbovirusinfecties voor. Men onderscheidt vier ziektebeelden: koorts met of zonder spierpijn en gewrichtspijn; idem, maar met exantheem; koorts met bloedingen en eventueel hepatitis of shock, zelden letaal verlopend; en encefalitis, variërend van lichte aseptische meningitis tot verlammingen, coma en overlijden. De incubatietijd van arbovirusinfecties is minder dan 10 dagen.

Tot de arbovirusinfecties behoren gele koorts, west-nijlkoorts en in het Middellandse-Zeegebied “zandvliegenkoorts” door onder andere het toscanavirus. Het verspreidingsgebied is afhankelijk van de vector en beslaat grote delen van Azië, Afrika en Amerika, maar ook Europa en Australië. De meest voorkomende arbovirusinfectie is dengue. Het denguevirus kent vier serotypen. De vector is *Aedes aegypti*, een mug die ook overdag actief is. Dengue komt voor in Zuidoost-Azië, de Caraïben, Midden- en Zuid-Amerika en in mindere mate Afrika.

**Klinische verschijnselen.** Het klinisch beeld van *dengue* wordt gekenmerkt door koorts, soms met koude rillingen, hoofdpijn, conjunctivitis, retro-orbitale pijn, spierpijn, gewrichtspijn (vandaar de naam “knokkelkoorts”), misselijkheid en braken. Vaak is een morbilliforme huiduitslag aanwezig, die enkele dagen na het begin van de koorts verschijnt en binnen een week verbleekt. Bij jonge kinderen verloopt de ziekte doorgaans milder en kan deze lijken op een luchtweg-infectie of gastro-enteritis. Bij lichamelijk onderzoek worden vaak splenomegalie en lymfadenopathie gevonden. Re-infectie met een ander serotype dan het oorspronkelijke virus kan leiden tot het dengue-hemorrhagische koortssyndroom of dengueshocksyndroom. Binnen 2 à 5 dagen na aanvang van de koorts ontstaan daarbij tachycardie, tachypneu en hypotensie; verder tredt stollingsactivering op, met als gevolg petechiën, ecchymosen en spontane bloedingen. Deze ernstige vorm van dengue wordt als importziekte zelden gezien.

*Gele koorts* begint specifiek met koorts, malaise, hoofdpijn, misselijkheid en braken. Na een korte remissie kan een hemorrhagische fase volgen met maag-darmbloedingen, hematemesis, icterus, oligurie en myocarditis. Ongeveer 10% van de geïnfecteerden bereikt dit stadium, dat een overlijdensrisico heeft van 50%.

Het klinische beeld van de verschillende vormen van *encefalitis* kan variëren van een zelfbeperkende koortsperiode tot ernstige meningo-encefalitis met focale convulsies, resulterend in neurologische schade.

**Diagnostiek.** De diagnose van arbovirusinfecties berust op serologische en moleculair-biologische technieken, waarbij IgM-antistoffen en een viervoudige titerstijging een rol spelen. De detectie van specifiek IgM in de liquor is diagnostisch voor encefalitis veroorzakende arbovirussen.

**Therapie.** Er is geen gerichte therapie; de behandeling is ondersteunend. Vooreerst moeten infecties worden voorkomen door contact met de vector te vermijden. Voor enkele arbovirusinfecties zijn vaccins beschikbaar; kinderen ouder dan 9 maanden kunnen worden gevaccineerd tegen gele koorts.

## Buiktyfus

Buiktyfus wordt veroorzaakt door *Salmonella typhi*, een bacterie die endemisch voorkomt in Azië, Afrika en Centraal en Zuid-Amerika. De transmissie is feco-oraal en de ziekte gedijt dan ook waar de hygiënische omstandigheden slecht zijn. Vaak is besmet voedsel de bron van infectie. De incubatietijd bedraagt 1 tot 4 weken. Voor kinderen ouder dan 2 jaar is een vaccin beschikbaar. Infecties

met *Salmonella paratyphi* kunnen een vergelijkbaar klinisch beeld geven, dat echter korter duurt en zelden leidt tot complicaties.

**Klinische verschijnselen.** De symptomen zijn afhankelijk van de leeftijd. Het klassieke beeld bestaat uit koorts, die onbehandeld meerdere weken kan aanhouden, malaise, buikpijn, anorexie en hoofdpijn. Obstipatie komt vaker voor dan diarree. In de eerste week kan er vluchtig exantheem aanwezig zijn, dat vaak niet wordt opgemerkt (“*rose spots*”). Als de ziekte vordert, kunnen beustzijsveranderingen optreden. Bij jonge kinderen staan koorts en malaise op de voorgrond en treedt vaker diarree op.

De buik is vaak opgezet door hepatomegalie; splenomegalie wordt in minder dan de helft van de gevallen gevonden. Ook relatieve bradycardie komt bij minder dan de helft van de patiënten voor; deze is zeker niet specifiek voor buiktyfus. Vanaf de tweede week kunnen zich complicaties voordoen als darmbloedingen, perforatie van het ileum terminale en psychosen.

**Diagnostiek.** In de beginfase omvat de differentiaaldiagnose alle koortsende ziekten, inclusief malaria. In de eerste week is 80% van de bloedkweken positief, maar later daalt dat percentage sterk. Beenmergkweken zijn sensitiever; deze blijven na de eerste week vaak positief, ook onder antibiotische therapie. Hoewel een positieve feceskweek de diagnose ondersteunt, is die niet bewijzend. Het bloedbeeld toont aanvankelijk meestal een normaal of laag leukocytengetal, later leukopenie, trombopenie en milde anemie. De aminotransferasen zijn vaak licht verhoogd. Serologische bepalingen behoren niet tot de standaarddiagnostiek omdat de interpretatie problematisch is.

**Behandeling.** De behandeling is afhankelijk van kweekresultaat en gevoeligheidsspectrum. Geschikte antibiotica zijn ceftriaxon, 100 mg/kg per dag in 1 × i. v. gedurende 14 dagen, ciprofloxacine, 20 mg/kg per dag in 2 × i. v. of 30 mg/kg per dag in 2 × oraal gedurende 14 dagen, en co-trimoxazol, 48 mg/kg/dag in 2 × oraal of i. v. gedurende 14 dagen

## Giardiasis

*Giardia lamblia*, de meest voorkomende darmparasiet, is ook in Nederland endemisch. De parasieten hechten zich aan het slijmvlies van de dunne darm; de cysten worden uitgescheiden met de ontlasting. Besmetting vindt plaats door ingestie van de cysten. Vaak treedt gezins- of groepsbesmetting op. Kinderen met agammaglobulinemie hebben grotere kans op giardiasis (zie Hoofdstuk 21).

**Klinische verschijnselen.** Drie dagen na aankomst in een endemisch gebied kunnen al symptomen ontstaan. Meestal is de incubatietijd langer, ongeveer 7 dagen. De infectie verloopt vooral bij oudere kinderen vaak asymptomatisch. Er kunnen klachten optreden van opgezet gevoel, flatulentie, boeren, borborygmi, misselijkheid, explosieve waterige diarree of chronische diarree, volumineuze ontlasting en steatorroe. Bij jonge kinderen kan giardiasis groeivertraging veroorzaken.

**Diagnostiek.** De ontlasting moet tenminste 3× worden onderzocht op cysten en protozoa, liefst op niet-aaneengesloten dagen en door middel van de TFT. Met de antigeendetectietest, waarbij fluorescerende antistoffen tegen cysten worden gebruikt, is de sensitiviteit hoger. Eventueel kan dunnedarmvocht worden onderzocht. Ook bij histologisch onderzoek van dunnedarmbiopten is de parasiet vaak aantoonbaar.

**Therapie.** Behandeling kan worden ingezet met tinidazol, 50 mg/kg eenmalig, metronidazol, 50 mg/kg per dag in 1× oraal gedurende 3 dagen, of albendazol, 10 mg/kg per dag in 1× gedurende 5 dagen. In hardnekkige gevallen, zoals bij agammaglobulinemie, kan het ouderwetse mepacrine worden overwogen. Tinidazol in een dosering van 50 mg/kg in 1× (bij hardnekkige infectie gedurende 3 dagen) verdient de voorkeur, maar het middel is in Nederland alleen nog verkrijgbaar via parallelimport door de Internationale Apotheek.

## Malaria

Bij een kind met koorts dat minder dan 3 maanden geleden in een gebied is geweest waar malaria endemisch is, moet altijd malaria als oorzaak worden uitgesloten. Malaria is een infectie met een van de vier voor de mens pathogene *Plasmodium*-soorten: *P. falciparum*, veroorzaker van de potentieel levensbedreigende malaria tropica, *P. vivax* en *P. ovale*, veroorzakers van malaria tertiana, de derdedaagse of anderdaagse koorts, en *P. malariae*, veroorzaker van malaria quartana, de vierdedaagse koorts.

Malaria komt in ongeveer 90 landen voor, zowel tropische als subtropische. *P. falciparum* is vooral in Afrika een probleem; het is de belangrijkste verwekker van importmalaria bij kinderen in Nederland. *P. vivax* heeft het grootste verspreidingsgebied, ook in subtropische streken. *P. ovale* wordt vrijwel alleen in Afrika gevonden en *P. malariae* komt sporadisch in alle malariagebieden voor. Malariaparasieten worden overgebracht door muggen van het geslacht *Anopheles*, die 's avonds en 's nachts bijten. De mens is de enige doelgroep;

transfusiemalaria en congenitale malaria zijn zeldzaam. Infectie is in principe te voorkomen door het gebruik van met insecticide geïmpregneerde muskietennetten in combinatie met chemoprophylaxe afgestemd op het resistentiepatroon van de in het gebied voorkomende malariaparasieten.

**Pathofysiologie.** Bij de beet van een geïnfecteerde mug worden sporozoïeten overgebracht, die vrijwel onmiddellijk naar de lever gaan en hepatocyten binnendringen. Na vermenigvuldiging komen nieuwe parasieten als merozoïeten vrij in de bloedbaan. Bij *P. vivax* en *P. ovale* kunnen de levervormen overgaan in een slaapfase, de hypnozoïeten, waaruit zij tot ongeveer 4 jaar later kunnen ontwaken, met als gevolg een recidief of een zogeheten uitgestelde eerste aanval. Merozoïeten dringen in de bloedbaan erythrocyten binnen, waarin zij zich ontwikkelen en vermenigvuldigen. Als de erythrocyt barst, komen nieuwe merozoïeten vrij die nieuwe erythrocyten binnendringen en daar een nieuwe levenscyclus starten.

Sommige merozoïeten ontwikkelen zich tot gametocyten die, wanneer ze worden opgezogen door een mug, zich in de muggenmaag verder ontwikkelen en de cyclus voortzetten. *P. falciparum*-parasieten kunnen alle erythrocyten binnendringen, waardoor het percentage geïnfecteerde cellen (de parasitemie-index) zeer hoog kan worden. Bovendien veroorzaakt *P. falciparum* veranderingen in de erythrocytenmembraan waardoor de cellen aan het endotheel van kleine vaatjes blijven kleven (sequestratie). Mede hierdoor ontstaan gastheerreacties, waaronder cytokineproductie, die ernstige en gecompliceerde malaria veroorzaken. Bij *P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae* treedt een effectieve immunerespons op en treden geen veranderingen op in de erythrocytenmembraan. Het aantal geïnfecteerde erythrocyten blijft bij deze soorten beperkt tot 2%; complicaties treden niet op.

De symptomen van malaria staan in relatie tot de levenscyclus van de parasiet in de erythrocyt. Deze is voor *P. falciparum*, *P. vivax* en *P. ovale* 48 uur en voor *P. malariae* 72 uur. Na enkele dagen van onregelmatige koorts stemmen deze drie parasieten hun cyclus op elkaar af (synchronisatie), zodat de rode bloedcellen tegelijk barsten, de parasieten vrijkomen en stijging van de concentratie van TNF- $\alpha$  de kenmerkende koude rilling veroorzaakt. *P. falciparum*-parasieten vertonen meestal geen synchronisatie, waardoor het koortspatroon onregelmatig blijft en koude rillingen meestal uitblijven.

**Klinische verschijnselen.** De incubatietijd bedraagt 7 tot 12 dagen voor *P. falciparum*, 12 tot 14 dagen (soms tot 38 weken) voor *P. vivax* en *P. ovale* en 4 tot 6 weken voor *P. malariae*. De symptomen zijn vaak aspecifiek. Koorts en algehele malaise zijn vrijwel altijd aanwezig; verder kunnen zich hoofdpijn, spierpijn, ge-

wrichtspijn, braken en diarree voordoen. De kinderen zijn soms apathisch of somnolent; een enkele keer treden convulsies op. Bij infecties met *P. falciparum* zijn allerlei koortstypen mogelijk; vaak is de koorts continu hoog. Splenomegalie en anemie ontstaan na verloop van tijd. De symptomen kunnen veranderen door chemoprophylaxe, partiële therapie en bij mensen uit endemische gebieden optredende semi-immuniteit. Bij kinderen uit endemische landen die vaker malaria hebben gehad, kan koorts bijvoorbeeld vrijwel ontbreken, terwijl anemie en splenomegalie prominent aanwezig zijn. Bij hen is het ziektebeloop meestal milder.

*P. falciparum*-infecties worden onderscheiden in niet-ernstige, matig ernstige en ernstige (gecompliceerde) malaria tropica. De ernst wordt gedefinieerd aan de hand van het percentage geïnfecteerde erythrocyten en de aanwezigheid van complicaties. Complicaties zijn bijvoorbeeld veranderd bewustzijn, convulsies, longoedeem, hypotensie, shock, braken met dehydratie, icterus, ernstige anemie, metabole acidose, hypoglykemie, spontane bloedingsneiging en verminderde nierfunctie. Bij niet-ernstige malaria tropica is de parasitemie-index kleiner dan 2% en ontbreken complicaties, bij de matig ernstige vorm is de parasitemie-index tussen 2 en 5% zonder complicaties en bij ernstige malaria tropica is sprake van een parasitemie-index van 5% of hoger of van complicaties.

Infecties met *P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae* kunnen onbehandeld 6 tot 8 weken aanhouden, waarbij de koortspieken geleidelijk afnemen en uiteindelijk verdwijnen. De koorts komt meestal na verloop van tijd weer terug. Bij *P. malariae*-infecties kunnen zich een enkele keer tot tientallen jaren na de primaire infectie nog recidieven voordoen. Het mechanisme hiervan is onbegrepen; bij deze vorm zijn immers geen hyponozoïeten in de lever aanwezig. Complicaties beperken zich vrijwel tot malaria tropica.

**Diagnostiek.** Door de specifieke klinische manifestaties en de vele complicaties kan malaria allerlei infectieziekten nabootsen. Bij ieder kind met koorts moet dan ook een reisanamnese worden afgenomen; afhankelijk daarvan moet malaria in de differentiaaldiagnose worden opgenomen. Hoe sneller de diagnose wordt gesteld, hoe meer kans dat complicaties worden vermeden. Anemie, leukopenie en vooral trombocytopenie kunnen bij alle *Plasmodium*-infecties voorkomen. Het CRP kan verhoogd zijn. Afhankelijk van ernst en duur van de infectie kunnen verder hyponatriëmie, hypoalbuminemie, leverfunctiestoornissen, stollingsafwijkingen, nierfunctiestoornissen en metabole acidose aanwezig zijn. Zie voor de detectiemethoden Hoofdstuk 3.

**Therapie.** De behandeling van malaria is afhankelijk van het type parasiet en voor *P. falciparum* ook van het gebied waar de besmetting werd opgelopen. Ta-



bel 19-1 geeft een overzicht van de beschikbare middelen en de doseringen, Tabel 19-2 van de indicatiegebieden ervan.

Voor niet-ernstige malaria tropica is de combinatie van atovaquon met proguanil effectief en relatief vrij van bijwerkingen. De behandeling kan poliklinisch plaatsvinden, mits de patiënt niet alleen thuis is en niet braakt. Patiënt en huisgenoten moeten goed geïnformeerd zijn over ziektebeeld, complicaties en therapie. Met poliklinische patiënten heeft men een dag na aanvang van de therapie telefonisch contact; na 48 tot 72 uur worden zij op de polikliniek gezien. Vervolgbezoeken vinden plaats na 1 en 4 weken.

Bij matig ernstige malaria tropica, met een parasitemie-index tussen 2 en 5%, neemt de kans op complicaties toe en is klinische behandeling aan te raden. De behandeling bestaat uit parenteraal toegediend artesunaat, kinine of artemotil. Meestal kan na 24 à 48 uur de parenterale therapie worden omgezet in orale therapie. Bij opgenomen patiënten vervolgt men dagelijks de parasitemie-index tot de parasieten niet meer in het perifere bloed aantoonbaar zijn. Poliklinische controles vinden plaats na 1 en 4 weken.

Bij ernstige malaria tropica moet zo snel mogelijk parenteraal artesunaat of kinine worden toegediend. Kinine is cardiotoxisch, wat leidt tot verbreding van het QRS-complex en verlenging van de QT-tijd, en kan hyperinsulinemie en hypoglykemieën veroorzaken. Regelmatige controle van de glucosespiegel is dus nodig. Bij verminderde nier- of leverfunctie moet de dosis 48 uur na het starten van behandeling met 30 à 50% worden gereduceerd; dit is niet nodig als wisseltransfusie of dialyse plaatsvindt. Bij zeer zieke patiënten, met symptomen als diep coma, respiratoire insufficiëntie, moeilijk te behandelen shock en stijging van de lactaatspiegel tot meer dan 5 mmol/l en bij patiënten die 48 uur na aanvang van de behandeling nog niet tenminste 75% daling van de parasitemie-index tonen, moet in overleg met een malariadeskundige de therapie worden aangepast. Convulsiepreventie met fenobarbital is niet geïndiceerd.

Infecties met *P. vivax*, *P. ovale*, en *P. malariae* worden bij voorkeur behandeld met chloroquine. Ter voorkoming van recidieven door hypnozoïeten in de lever laat men bij malaria tertiana de chloroquine volgen door primaquine. Bij de ernstige variant van deficiëntie van glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD), die vooral voorkomt rond de Middellandse Zee en in de Zuid-Chinese provincie Kanton, is primaquine gecontra-indiceerd vanwege het risico van hemolyse. Chloroquineresistente *P. vivax*-stammen uit Zuidoost-Azië en Oceanië reageren goed op atovaquon-proguanil. Nadat de therapie is ingesteld, is poliklinische controle in het algemeen niet nodig.

**Tabel 19-1. Dosering van antimalariamiddelen**

**Artemeter-lumefantrine**

Toedieningsvorm	Oraal; tabletten 20+120 mg
Doseringsschema	6x, op tijdstippen 0, 8, 24, 36, 48 en 60 uur
Dosis per keer	<15kg 20+120 mg; 15-25 kg 40+240 mg; 25-35 kg 60+360 mg; >35 kg 80+480 mg

**Artemotil**

Toedieningsvorm	Intramusculair
Doseringsschema	Eén oplaaddosis gevolgd door 4 doses
Dosis per keer	Oplaaddosis 2x 2,4 mg/kg i.m. (in beide bovenbenen) 1,6 mg/kg i.m na 6, 24, 48 en 72 uur
Opmerkingen	Indien conditie het toelaat, overgaan op orale therapie

**Artesunaat**

Toedieningsvorm	Intraveneus
Doseringsschema	4x, op tijdstippen 0, 12, 24 en 48 uur
Dosis per keer	2,4 mg/kg i.v.
Opmerkingen	Indien conditie het toelaat, overgaan op orale therapie

**Atovaquon-proguanil**

Toedieningsvorm	Oraal; tabletten 250+100 mg
Doseringsschema	1x per dag gedurende 3 dagen
Dosis per keer	11-20 kg: 250+100 mg; 21-30 kg 500+200 mg; 31-40 kg 750+300 mg; >40 kg 1000+400 mg

**Chloroquine (base)**

Toedieningsvorm	Oraal
Doseringsschema	3x op tijdstippen 0, 24 en 48 uur.
Dosis per keer	10 mg/kg (1e en 2e dosis); 5 mg/kg (3e dosis)

**Clindamycine**

Toedieningsvorm	Oraal (altijd in combinatie met kinine)
Doseringsschema	2x daags gedurende 7 dagen
Dosis per keer	10 mg/kg

**Tabel 19-1. (vervolg)**

**Kininedihydrochloride**

Toedieningsvorm	Intraveneus; ampullen à 600 mg/2 ml
Doseringsschema	Eén oplaaddosis gevolgd door dagelijkse infusies (maximaal 7 dagen) Inlooptijd 4 uur (<5 jaar in 2× of continu) Zodra goede respons, na 8 uur pauze overgaan op atovaquon-proguanil (>12 jaar eventueel artemeter-lumefantrine)
Dosis per dag	<5 jaar: oplaaddosis 15 mg/kg, daarna 20 mg/kg >5 jaar: oplaaddosis 20 mg/kg, daarna 30 mg/kg (maximaal 1800 mg/kg)

**Kininesulfaat**

Toedieningsvorm	Oraal (altijd in combinatie met clindamycine)
Doseringsschema	3× daags, maximaal 7 dagen
Dosis per keer	10 mg/kg (maximaal 1800 mg/kg.dag)

**Primaquine (base)**

Toedieningsvorm	Oraal (niet <4 jaar, niet bij G6PD-deficiëntie)
Doseringsschema	1× daags gedurende 14 dagen (voor Zuidoost-Azië en Oceanië 21 dagen)
Dosis per dag	0,5 mg/kg (maximaal 30 mg)

**Beloop.** Een patiënt met malaria tropica is genezen als bij controle op dag 28 geen parasieten meer worden gevonden. De infectie is dan afdoende behandeld. Hoe vroeger malaria tropica wordt gediagnosticeerd, hoe groter de kans is op vlot en volledig herstel en hoe kleiner de kans op complicaties. Ondanks adequate behandeling overlijdt zelfs in gespecialiseerde centra in endemische landen nog tot 20% van de patiënten met cerebrale malaria. Herstel is meestal restloos, behalve bij cerebrale malaria, die bij 5 tot 10% van de patiënten tot neurologische restverschijnselen leidt.

Malaria tertiana en malaria quartana hebben een goede prognose, met genezing zonder restverschijnselen. Na 4 jaar zijn alleen bij infecties met *P. malariae* nog sporadisch late recidieven te verwachten.

**Tabel 19-2. Behandeling van malaria<sup>1</sup>**

INDICATIE	EERSTE KEUZE	ALTERNATIEF
<b>Plasmodium falciparum (malaria tropica, niet ernstig)</b>		
Nabije en Midden Oosten, Cariben, Midden-Amerika boven Panamakanaal, Noord-Afrika	Chloroquine	Atovaquon-proguanil
Elders	Atovaquon-proguanil	Artemeter-lumefantrine of kinine <i>plus</i> clindamycine
Zuigelingen <10 kg	Artemotil (i.m.), eventueel gevolgd door clindamycine	
Bij braken	Kininedihydrochloride (i.v.)	
<b>Plasmodium falciparum (malaria tropica, matig ernstig)</b>		
Opname op medium care	Artemotil (i.m.); na klinische verbetering en afname parasitemie over op atovaquon-proguanil of artemeter-lumefantrine	Kininedihydrochloride (i.v.); na klinische verbetering en afname parasitemie over op atovaquon-proguanil of artemeter-lumefantrine
<b>Plasmodium falciparum (malaria tropica, ernstig)</b>		
Opname op intensive care	Kininedihydrochloride (i.v.); na klinische verbetering over op atovaquon-proguanil	Kininedihydrochloride (i.v.); na klinische verbetering over op artemeter-lumefantrine

**Tabel 19-2. (vervolg)**

INDICATIE	EERSTE KEUZE	ALTERNATIEF
<b><i>Plasmodium malariae</i> (malaria quartana)</b>		
Algemeen	Chloroquine	Atovaquon-proguanil of artemeter-lumefantrine
<b><i>Plasmodium ovale</i>, <i>P. vivax</i> (malaria tertiana)</b>		
Algemeen	Chloroquine plus primaquine	Atovaquon-proguanil plus primaquine of artemeter-lumefantrine plus primaquine
Chloroquineresistentie (Zuidoost-Azië, Papoea, Papoea-Nieuw-Guinea)	Atovaquon-proguanil plus primaquine	Artemeter-lumefantrine plus primaquine

<sup>1</sup>: Met toestemming overgenomen uit *Vademecum pediatriche antimicrobiële therapie*, 3e druk, 2005.

## Leishmaniasis

Leishmaniasis wordt veroorzaakt door protozoa van het geslacht *Leishmania*, die op de mens worden overgebracht door zandvliegen. Men onderscheidt viscerale leishmaniasis of kala-azar, huidleishmaniasis en mucocutane of Zuid-Amerikaanse leishmaniasis. Kala-azar komt voor in China, India, Nepal, Bangladesh, Pakistan, het Middellandse-Zeegebied, Oost-Afrika (Ethiopië, Soedan, Kenia; sporadisch elders in Afrika) en Midden- en Zuid-Amerika. Huidleishmaniasis komt voor in India, Pakistan, Afghanistan, het Midden-Oosten, het Nabije Oosten, Noord- en West-Afrika, het Middellandse-Zeegebied, Soedan, Ethiopië en Midden- en Zuid-Amerika. Mucocutane leishmaniasis komt alleen voor in Midden- en Zuid-Amerika, vooral in Brazilië.

**Pathofysiologie.** In endemische gebieden komen veel mensen met de parasiet in aanraking, maar worden relatief weinig mensen ziek. *Leishmania*-parasieten bevinden zich intracellulair in monocytten en macrofagen, waar zij zich ook vermenigvuldigen. Bij viscerale leishmaniasis is er proliferatie van de cellen van het mononucleaire fagocytensysteem in beenmerg, lymfklieren, milt en lever. De parasieten kunnen echter ook in andere organen worden aangetroffen.

**Klinische verschijnselen.** *Kala-azar* heeft een incubatietijd die kan variëren van een week tot vele jaren, meestal 4 tot 6 maanden. De infectie gaat vrijwel altijd gepaard met langdurige koorts en meestal ook met nachtelijk zweten en afvallen ondanks goede eetlust. Na verloop van tijd ontstaan hepatosplenomegalie en pancytopenie. Verder komen verhoogde bloedingsneiging, diarree, luchtweginfecties en secundaire infecties voor.

*Huidleishmaniasis* begint met een of meerdere papels, die zich ontwikkelen tot noduli die kunnen ulcereren, soms met satellietlaesies. Ook komen wel chronische zweren voor met een opgeworpen rand. In het Middellandse-Zeegebied ziet men vaak schilferende plaques, typisch voor infectie met *Leishmania infantum*. Infecties met *L. major* (Noord- en West-Afrika, Midden-Oosten) en *L. mexicana* (Midden-Amerika) genezen als regel na enkele maanden spontaan, terwijl genezing van infecties met *L. tropica*, (Noord-Afrika, Midden-Oosten) en *L. infantum* (Middellandse-Zeegebied) 1 à 2 jaar in beslag kan nemen. Na genezing blijven er littekens op de huid achter.

*Mucocutane leishmaniasis.* Hierbij treden vergelijkbare laesies op als bij huidleishmaniasis. Lange tijd na genezing ontstaan echter laesies van de slijmvliezen van neus, mond, keel, farynx, larynx, trachea en bronchiën. Deze veroorzaken destructie en mutilatie, met soms levensbedreigend beloop.

**Diagnostiek.** *Viscerale leishmaniasis* kenmerkt zich bij laboratoriumonderzoek door pancytopenie, verhoogde BSE, hypergammaglobulinemie, hypoalbuminemie, leverfunctiestoornissen en proteïnurie. Voor de diagnose moet de parasiet zijn aangetoond in aspiraat van beenmerg, lever, milt of lymfeklieren; eventueel in ander materiaal, zoals darmmucosa. Van het afgenomen materiaal maakt men directe preparaten; verder zet men kweken in op speciale voedingsbodems. Met serologisch onderzoek kan de diagnose waarschijnlijk worden gemaakt. Met PCR en NASBA kan typering van de parasieten plaatsvinden, wat bruikbare informatie voor de therapie kan geven. Differentiaaldiagnostisch komen lymfomen, andere lymforeticulaire ziekten en bloedziekten in aanmerking. Anderzijds moet men, als bij een kind met koorts, hepatosplenomegalie en pancytopenie gedacht wordt aan lymfoom of bloedziekte, ook altijd nagaan of het kind in het Middellandse-Zeegebied is geweest en dus viscerale leishmaniasis kan hebben opgelopen.

Bij *huidleishmaniasis* worden de parasieten aangetoond in directe preparaten of door aspiraat of biopsiemateriaal uit de wondrand te kweken. Verder verricht men histologisch onderzoek van het biopt en PCR of NASBA. Serologische tests hebben geen aanvullende waarde; wel is er een huidtest beschikbaar. De differentiaaldiagnose omvat lepra, huidtuberculose, infecties met atypische mycobacteriën en schimmelinfecties.

Bij *mucocutane leishmaniasis* lukt het vaak niet om de parasiet aan te tonen, ook niet in biopsiemateriaal. Over de bruikbaarheid van moleculair-biologisch onderzoek is nog onvoldoende bekend. Anamnese, huidtests en serologische reacties (IF) moeten tot de diagnose leiden.

**Therapie.** Deze moet liefst worden uitgevoerd in overleg met (bij huid- en mucocutane leishmaniasis zelfs door) een expert op het gebied van deze infecties. Als *viscerale leishmaniasis* is opgelopen in het Middellandse-Zeegebied, wordt behandeling ingesteld met amfotericine B in liposomen, 10 mg/kg per dag in 1 × i.v. gedurende 2 dagen of 4 mg/kg per dag in 1 × op dag 1 tot 5 en 10, met als alternatieven miltefosine (oraal) en natriumstibogluconaat, 20 mg/kg/dag in 1 × i.v. of i.m. gedurende 20 dagen. Elders opgelopen infecties worden primair behandeld met miltefosine, liposomaal amfotericine of natriumstibogluconaat. Miltefosine is het voorkeursmiddel in India; elders wordt het nog weinig toegepast. Het is nog niet geregistreerd in Nederland, maar wel verkrijgbaar.

**Beloop.** Bij *viscerale leishmaniasis* leidt de behandeling vaak opmerkelijk snel tot klinische verbetering, maar de laboratoriumafwijkingen blijven meer dan een week bestaan en de milt wordt meestal slechts zeer geleidelijk kleiner. Na succesvolle behandeling is ten minste een jaar lang poliklinische follow-up no-

dig. Recidieven treden meestal binnen 6 maanden na het afronden van de therapie op.

*Huidleishmaniasis* en *mucocutane leishmaniasis* zijn vaak mutilerend; onbehandeld ontstaan lelijke littekens, wat kan leiden tot grote sociale problemen. De mucocutane vorm kan bovendien levensbedreigend zijn.

## Schistosomiasis

Schistosomiasis wordt veroorzaakt door schistosomen, in het bloed voorkomende zuigwormen of trematoden. Bij de mens zijn vier soorten schistosomen bekend: *Schistosoma haematobium* in de venulae van blaas en kleine bekken, *S. mansoni* en *S. intercalatum* in het vaatgebied van plexus rectalis en vena mesenterica inferior en *S. japonicum* in gebied van vena mesenterica superior en inferior.

*S. haematobium* komt voor in grote delen van Afrika en het Midden-Oosten en *S. mansoni* in grote delen van Afrika (vaak samen met *S. haematobium*) en Zuid-Amerika. *S. intercalatum* heeft een beperkt verspreidingsgebied in Centraal-Afrika, terwijl *S. japonicum* met name in het Verre Oosten wordt gezien, vooral in Japan, China en de Filippijnen.

**Pathofysiologie.** In water komt uit het *Schistosoma*-ei een larve, die een zoetwaterslak binnendringt. In de slak vinden ontwikkeling en vermenigvuldiging plaats, waarbij cercariën worden geproduceerd die vrij rondzwemmen in het water en de intacte huid van de gastheer kunnen binnendringen. De cercariën worden met het bloed naar de lever verslept, waar uitrijping tot volwassen mannelijke en vrouwelijke wormen en schikking tot paren plaatsvindt. De vrouwtjes produceren eieren, die vanuit de bloedvaten van darm of blaas via de wand van deze organen in het lumen komen, waarna ze worden uitgescheiden met feces of urine.

De eieren kunnen in darmwand, blaas of ureteren blijven steken en daar aanleiding geven tot granulomen. Ze kunnen ook met de bloedstroom worden verslept naar lever en soms longen, nieren of centraal zenuwstelsel. De pathologie van de chronische infectie berust op een reactie op de eieren. Beperkt, eenmalig watercontact geeft geen ernstige lever- of nierschade; deze wordt wel gezien bij mensen in endemisch gebieden.

**Klinische verschijnselen.** Voor alle *Schistosoma*-soorten geldt dat binnen enkele uren tot dagen na het binnendringen van de huid door de cercariën een jeu-kende papuleuze uitslag kan optreden, cercariëndermatitis genoemd. Bij een



deel van de geïnfecteerden ontstaat 2 tot 6 weken later, tijdens de migratie- en maturatiefase van de wormen, een acuut ziektebeeld: het katayamasyndroom. De symptomen kunnen dagen tot weken aanhouden en bestaan uit koorts, huidverschijnselen (oedeem, urticaria) en eosinofilie, soms in combinatie met kortademigheid, hoesten en diarree.

Infecties met *S. haematobium* kunnen verder hematurie, cystitis, oöforitis, cervicitis en salpingitis veroorzaken. Infecties met *S. mansoni* verlopen meestal asymptomatisch; wanneer er klachten optreden, zijn dat bloed en slijm op de ontlasting, diarree, colitisklachten en buikkrampen. Ernstige infecties kunnen gepaard gaan met hepatoliënale schistosomiasis, zich uitend als portale hypertensie met leverfibrose, splenomegalie en oesofagusvarices. Infecties met *S. intercalatum* verlopen als *S. mansoni*-infecties, maar dan milder. Ook de verschijnselen van infectie met *S. japonicum* zijn vergelijkbaar met die van *S. mansoni*-infecties, maar vaak juist ernstiger. Vaker dan bij de andere soorten komt daar echter cerebrale schistosomiasis bij voor, zich uitend als meningo-encefalitis. Chronische infectie kan leiden tot epilepsie.

**Diagnostiek.** Voor het onderzoek naar schistosomiasis wordt verwezen naar Hoofdstuk 3.

**Therapie.** Schistosomiasis reageert goed op behandeling met praziquantel, 40 mg/kg in 1×, bij voorkeur na de avondmaaltijd; bij infectie met *S. japonicum* wordt de dosis verhoogd tot 60 mg/kg. Patiënten met het katayamasyndroom worden eveneens behandeld met praziquantel, 40 mg/kg per dag in 2× gedurende 3 dagen, in combinatie met prednison, 1 mg/kg per dag in 2× gedurende 2 dagen. Omdat praziquantel niet goed werkzaam is tegen jonge wormen, moet de behandeling na 3 tot 6 maanden worden herhaald. Bij neurologische verschijnselen wordt praziquantel gegeven in een dosering van 60 mg/kg per dag in 2× gedurende 14 dagen, in combinatie met prednison, 2 mg/kg per dag gedurende 14 dagen.

## Strongyloidiasis

*Strongyloides stercoralis* is een ronde worm (nematode) die wijd verbreid voorkomt in tropen en subtropen. De larven ontwikkelen zich in warme, vochtige aarde tot infectieuze larven, die de intacte huid kunnen binnendringen. Met de bloedstroom worden zij naar de longen vervoerd. Zij dringen door de wanden van de alveoli heen, bereiken de keel, worden ingeslikt en komen zo uiteinde-

lijk in de dunne darm terecht. Het wijfje, 2 mm lang, leeft in de mucosa van duodenum en jejunum.

Infectieuze larven kunnen al in de darm ontstaan. Ze kunnen de darmwand of de huid bij de anus binnendringen (auto-infectie), waardoor de patiënt tientallen jaren geïnfecteerd kan blijven en het aantal volwassen wormen verder kan toenemen. Een dergelijke hyperinfectie komt vooral voor bij verminderde weerstand, bijvoorbeeld als gevolg van chemotherapie. Een deel van de larven wordt met de ontlasting uitgescheiden; eieren vindt men zelden in de ontlasting.

**Klinische verschijnselen.** Strongyloidiasis verloopt vaak zonder ziekteverschijnselen. Er kunnen klachten optreden van een onaangenaam gevoel in de bovenbuik, diarree, urticaria die zich verplaatsen over buik, bilstreek en bovenbenen (larva currens) en pseudo-ulcus duodeni. Bij een hyperinfectie is de patiënt septicisch met bloederige diarree; soms ontstaat ileus of meningitis. Larva currens is pathognomonisch voor infectie met *S. stercoralis*.

**Diagnostiek.** 10 tot 30% van de patiënten heeft eosinofilie, maar bij hyperinfectie kan die ontbreken. Bij hyperinfectie kunnen ook larven in urine, sputum, maagvocht, bloed en liquor aanwezig zijn. Voor de specifieke diagnostiek wordt verwezen naar Hoofdstuk 3.

**Therapie.** De voorkeursbehandeling is ivermectine, 200 µg/kg in 1×, bij hyperinfectie of immunosuppressie op 3 opeenvolgende dagen, bij recidief op 2 opeenvolgende dagen. Als alternatief kan bij kinderen boven 2 jaar albendazol worden gegeven, 400 mg oraal in 1× gedurende 3 dagen. Bij hyperinfectie of immunosuppressie wordt overleg met een deskundige geadviseerd; onderhoudsbehandeling of “secundaire profylaxe” kan dan aangewezen zijn.

## Taeniasis

Vier lintwormen kunnen de mens infecteren: *Taenia saginata*, de runderlintworm of ongewapende lintworm, *T. solium*, de varkenslintworm of gewapende lintworm, *Diphyllobothrium latum*, de vislintworm en *Hymenolepis nana*, de dwerglintworm.

*Taenia saginata* komt ook in Nederland voor. De volwassen worm leeft in de dunne darm, waar de kop zich hecht aan het slijmvlies. *T. saginata* kan 5 tot 12 m lang worden. Met de feces worden met eieren beladen geledingen van de

worm uitgescheiden, de proglottiden. Het larvestadium (cysticerci) vindt men in de spieren van de tussengastheer, het rund.

*Taenia solium*. De varkenslintworm komt in Nederland niet en in Noord-west-Europa zelden voor, maar wordt wel gevonden in Oost-Europa, Azië, Afrika en Midden- en Zuid-Amerika. Het varken is de tussengastheer. De volwassen worm is 2 tot 7 m lang. Het inslikken van eieren kan leiden tot cysticercose, waarbij de uit de eieren afkomstige larven de dunne darm penetreren, door het lichaam zwerven en blaasjes (cysticerci) vormen. Deze blaasjes komen vooral subcutaan en in spieren en hersenen voor.

*Diphyllobothrium latum* komt voor in Noord-Europa en in het Zwitserse merengebied. De tussengastheer is een zoetwatervis.

*Hymenolepis nana*, de slechts 2 cm kleine dwerglintworm, vindt men frequent in tropen en subtropen, maar zelden in West-Europa, tenzij als geïmporteerde parasiet. De eieren komen al in de darm uit en zijn direct infectieus; er is geen tussengastheer. Besmetting vindt plaats langs feco-orale weg.

**Klinische verschijnselen.** Taeniasis verloopt vaak asymptomatisch. Soms bestaan er klachten van misselijkheid, buikpijn, diarree en anorexie. Cysticercose kan epilepsie en meningitis veroorzaken. Bij infectie met *D. latum* vindt men soms macrocytaire anemie als gevolg van vitamine B<sub>12</sub>-tekort. *H. nana* kan diarree veroorzaken.

**Diagnose.** Proglottiden en eieren kunnen in de feces worden aangetoond; eieren vindt men ook op de huid rond de anus. Bij cysticercose kan men een subcutane nodulus histologisch onderzoeken; verder onderzoek bestaat uit röntgenonderzoek van spierweefsel (met name dijen) en MRI van de hersenen, waarmee (verkalkte) cysticerci kunnen worden opgespoord. In de liquor vindt men bij cysticercose pleocytose met eosinofilie.

**Therapie.** Het voorkeursmiddel bij ongecompliceerde infecties met *T. saginata* en *T. solium* is praziquantel, 10 mg/kg in 1× oraal. De behandeling van cysticercose bestaat uit albendazol, 15 mg/kg per dag gedurende 10 tot 28 dagen, in combinatie met dexamethason, 6 mg/m<sup>2</sup> per dag in 3× gedurende 3 dagen, en een anti-epilepticum. Overleg met een deskundige wordt geadviseerd.

Infecties met *D. latum* en *H. nana* kunnen eveneens worden behandeld met praziquantel, respectievelijk 10 mg/kg en 25 mg/kg, in 1× oraal.

## Darmnematoden

Gastro-intestinale klachten kunnen worden veroorzaakt door de spoelworm *Ascaris lumbricoides*, de mijnwormen *Ancylostoma duodenale*, en *Necator americanus* en de zweepworm *Trichuris trichiura*.

*A. lumbricoides* is 30 tot 40 cm lang en komt vooral voor in tropen en subtropen. De worm leeft vrij in het dunnedarmlumen. Besmetting vindt plaats langs feco-orale weg. De met de feces uitgescheiden eieren moeten vier weken in de grond rijpen om infectieus te worden. Uit de ingeslikte eieren komen larven vrij, die de darmwand penetreren en vervolgens naar de lever en de longen worden vervoerd. Na de migratiefase worden de larven opnieuw ingeslikt en belanden ze via de maag in de dunne darm, het eindstation. Ongeveer 2 maanden na infectie zijn de wormen volwassen; zij leven ongeveer 2 jaar.

Ook *A. duodenale* en *N. americanus* komen voor in tropen en subtropen. De volwassen wormen hechten zich aan het slijmvlies van duodenum en proximale jejunum. De eieren worden met de ontlasting uitgescheiden, waarna ze zich in vochtige, warme grond ontwikkelen tot infectieuze larven, die de intacte huid kunnen binnendringen. Hierna volgt een migratiefase, waarin de larven via de long de dunne darm bereiken, op eenzelfde wijze als bij ascariasis.

*Trichuris trichiura* is een 4 cm lange worm die over de hele wereld voorkomt. De eieren worden met de feces uitgescheiden, waarna ze zich verder ontwikkelen in vochtige grond. Met eieren verontreinigde vingers en voedsel vormen de bron van besmetting. De worm graaft zich in in de mucosa van de dikke darm. Er vindt geen migratie door het lichaam plaats.

**Klinische verschijnselen.** Bij *ascariasis* ontstaan tijdens de migratiefase door de longen soms longklachten. Volwassen wormen kunnen anorexie, buikpijn, diarree en vermagering veroorzaken als ze in overmaat aanwezig zijn. Afsluiting van het darmlumen door een kluwen wormen kan ileus veroorzaken. *Ancylostomiasis* kenmerkt zich door bloedverlies; als er veel wormen aanwezig zijn kan hierdoor ferripriev anemie ontstaan. Verder kunnen klachten optreden van maagpijn, anorexie en soms diarree. Het migratiestadium van de worm kan gepaard gaan met hoestklachten. *Trichuriasis* veroorzaakt alleen klachten bij grote hoeveelheden wormen. Dan kunnen zich buikpijn, diarree en een enkele keer dysenterie of een rectumprolaps voordoen.

**Diagnose.** Tijdens het migratiestadium van ascariasis en ancylostomiasis kunnen op de thoraxfoto longinfiltraten zichtbaar zijn, wat in combinatie met de eosinofilie in het perifere bloed leidt tot het löfflersyndroom. Infecties met darm-

nematoden worden vastgesteld door het aantonen van de eieren in de ontlasting; het onderzoek wordt eventueel driemaal herhaald.

**Therapie.** Behandeling bestaat uit de toediening van mebendazol, 200 mg per dag in 2× oraal gedurende 3 dagen.

## Draadwormen

Tot de *Filarioidea* of orde van draadwormen behoren de nematoden *Loa loa*, *Wuchereria bancrofti* en *Onchocerca volvulus*. De volwassen wormen zijn enkele cm lang. De larfjes (microfilariën) vindt men, afhankelijk van de soort, in bloed, huid, lymfe of weefselvocht. De infecties worden overgebracht door muggen of vliegen. Als importziekte is filariasis zeldzaam.

Loiasis komt voor in West- en Centraal Afrika. De volwassen worm zwerft door de subcutis; de microfilariën vindt men overdag in het bloed. Infectie met *W. bancrofti*, (lymfatische) filariasis, komt voor in Midden- en Zuid-Amerika, Afrika en Azië. Klinische verschijnselen doen zich bij Europeanen zelden voor, zelfs niet na lang verblijf in de tropen. Volwassen wormen bevinden zich in de lymfwegen, microfilariën in het bloed. Onchocerciasis, rivierblindheid, komt voor in West- en Centraal-Afrika en in beperkte mate op het Arabisch schiereiland en in Midden- en Zuid-Amerika. Volwassen wormen leven in subcutis en subcutane knobbels, microfilariën in de huid. Door aantasting van conjunctiva en cornea ontstaat in endemische gebieden blindheid.

**Klinische verschijnselen.** *Loiasis* geeft vaak geen klachten. Passage van de worm door de huid kan leiden tot calabarzwelling, een niet pijnlijk, vast aanvoelend oedeem rond de gewrichten. De zwelling ontstaat vrij plotseling blijft enkele dagen tot weken aanwezig. De passage van de worm door het oog is soms zichtbaar.

Door *W. bancrofti* veroorzaakte *filariasis* verloopt meestal asymptomatisch. Er kunnen zich acute symptomen voordoen van lymfadenitis, lymfangitis, funiculitis, epididymitis en orchitis. Door de obstructie van lymfwegen kunnen lymfoedeem, hydrokèle en chylurie ontstaan.

*Onchocerciasis* kenmerkt zich door een maculopapuleuze uitslag op rug, billen en dijen. Jeuk treedt pas op vanaf een jaar na de infectie. Soms zijn subcutane noduli, onchocercomen, aanwezig, waarin de volwassen wormen leven. De ooginfectie kan leiden tot keratitis punctata, iridocyclitis en chorioretinitis. Bij Europeanen veroorzaakt de infectie vooral jeuk en huidafwijkingen, maar geen blindheid.

**Diagnostiek.** Alle draadworminfecties gaan gepaard met perifere eosinofilie. Voor de diagnostiek wordt verwezen naar Hoofdstuk 3.

**Therapie.** Gezien de zeldzaamheid van deze aandoeningen moet de behandeling altijd worden uitgevoerd in nauw overleg met een deskundige.

## Rickettsiose

*Rickettsiae* zijn intracellulaire gramnegatieve bacteriën die worden overgedragen door teken, luizen, vlooien of mijten. De incubatietijd varieert van 3 tot 14 dagen. De rickettsiosen kunnen worden ingedeeld in drie groepen: de “tyfusgroep”, de “tekenkoortsgroep” en een restgroep. Van de hieronder genoemde ziekten worden in Nederland alleen *African tick bite fever* (ATBF), *fièvre boutonneuse*, muriene vlektyfus en soms *scrub typhus* gezien.

In de tyfusgroep vallen epidemische en endemische vlektyfus. Epidemische vlektyfus wordt veroorzaakt door *Rickettsia prowazekii*, overgebracht door de klerluis. Het is een ziekte van oorlogen, concentratiekampen en slechte leefomstandigheden, die nu nog wordt gevonden in de hooglanden van Afrika (Ethiopië, Burundi). Endemische of muriene vlektyfus wordt veroorzaakt door *R. typhi*, overgebracht door vlooien. Ratten vormen het natuurlijke reservoir. De aandoening komt overal in de wereld voor, vooral in stedelijke agglomeraties en havensteden.

De tekenkoortsgroep wordt ook wel “*spotted fever*-groep” genoemd vanwege de erbij optredende huiduitslag. De aandoeningen worden overgebracht door teken. *Fièvre boutonneuse*, veroorzaakt door *R. conorii*, komt voor in het Middellandse-Zeegebied, Afrika en Azië. ATBF wordt veroorzaakt door *R. africae* en komt voor in Afrika bezuiden de Sahara, vooral in de wildparken van Zuid-Afrika. *Rocky Mountain spotted fever* wordt veroorzaakt door *R. rickettsii* en komt voor in de Verenigde Staten en Midden- en Zuid-Amerika. Daarnaast kent deze groep nog enkele andere, in Australië, Siberië en elders voorkomende aandoeningen.

Tot de restgroep behoort *scrub typhus*, veroorzaakt door *Orientia tsutsugamushi*. Het is een door mijten overgebrachte ziekte die voorkomt in Zuidoost-Azië.

**Klinische verschijnselen.** *Fièvre boutonneuse* en ATBF lijken op elkaar. Op de plaats van de tekenbeet ontstaat een donker verkleurende huidlesie, eschar genoemd. Na een korte prodromale periode met malaise, hoofdpijn en spierpijn ontstaat hoge koorts en na 2 tot 4 dagen een perifeer gelokaliseerde maculopa-

puleuze huiduitslag. Aanvankelijk zijn de laesies wegdrukbaar, later niet meer, hetgeen past bij vasculitis. Complicaties zijn hepatitis, myocarditis en encefalitis. *Rocky mountain spotted fever* is een vergelijkbare, maar ernstiger verlopende ziekte met meer complicaties en een hoger sterfterisico (4%).

Endemische vlektyfus is een milde vorm van vlektyfus. Het exantheem wordt vaak niet opgemerkt en de ziekte blijft waarschijnlijk nogal eens onge-diagnosticeerd ("koorts met onbekende oorzaak").

**Diagnostiek.** De diagnose is gebaseerd op de reisanamnese en het klinische beeld. Serologisch onderzoek geeft aanwijzingen voor rickettsiose; een viervou-dige titerstijging vormt de bevestiging. PCR en IF zijn alleen beschikbaar in re-searchlaboratoria.

**Therapie.** De behandeling bestaat uit doxycycline, 200 mg per dag in 2× gedurende 7 dagen. Aangezien doxycycline is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 8 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg, geeft men hen claritromycine, 15 mg/kg per dag in 2× gedurende 7 dagen.

## Literatuur

- Committee of Infectious Diseases. *Red Book*. 27e druk. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2006.
- Garcia HH, Pretell EJ, Gilman RH, et al. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med* 2004;350:249-58.
- Hartwig NG, Laats PCJ de, Hanff LM. *Vademecum pediatrisch antimicrobiële therapie*. 3e druk. Rotterdam: ErasmusMC, 2005.
- Kager PA. Drie nieuwe middelen in Nederland voor behandeling en chemoprofylaxe van malaria: atovaquon-proguanil, artemeter-lumefantrine en artemotil. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:291-5.
- Rahamat-Langendoen JC, Vliet JA van, Reusken CBEM. Klimaatverandering beïnvloedt het vóórkomen in Nederland van ziekten overgebracht door teken, muggen en zand-vliegen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:863-8.
- Syriopoulou V, Daikos GL, Theodoridou M, et al. Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2003;36:560-6.

## Hoofdstuk 20

### VACCINATIES

*H.C. Rümke*

#### Inleiding

De prevalentie van een aantal veelvoorkomende besmettelijke ziekten is in Nederland op indrukwekkende wijze teruggedrongen door de introductie van vaccinaties. Dit geldt sinds de jaren 50 voor difterie, kinkhoest, tetanus en kinderverlamming en recent ook voor mazelen, rodehond, bof, infecties met Hib, meningokokken van groep C en pneumokokken. In Nederland worden de meeste vaccinaties gegeven in het kader van het RVP. Ouderen en patiënten met specifieke risicoaandoeningen worden eenmaal per jaar ingeënt tegen influenza; met ruim 3,5 miljoen doses per jaar is het vaccinatiebereik onder de risicogroepen in de laatste jaren ongeveer 75%. BCG-vaccinatie wordt gegeven aan kinderen met frequente of intensieve contacten met landen waar tuberculose nog veel voorkomt, zoals kinderen uit allochtone gezinnen. De overige vaccinaties zijn bedoeld voor andere risicogroepen, zoals reizigers naar landen waar een reële kans op blootstelling bestaat aan ziekten die met vaccinatie te voorkomen zijn en personen bij wie door beroep of leeftijd de kans op het oplopen van een besmettelijke ziekte verhoogd is.

Met de afschaffing van de vaccinatie tegen pokken bestaat in Nederland sinds 1976 geen wettelijk voorgeschreven inenting meer; dit geldt ook als men vanuit het buitenland naar Nederland komt. Het beleid van de preventieve gezondheidszorg in Nederland is gebaseerd op vrijwilligheid en uitgebreide voorlichting. Dit is naar aanleiding van de polio-epidemie van 1992 en 1993 nogmaals bevestigd.



## Immuniteit en vaccinatie

**Vormen van immuniteit.** Het doormaken van een besmettelijke ziekte levert vaak specifieke immuniteit op, waardoor het individu voor een bepaalde tijd is beschermd tegen deze ziekte. Met vaccinatie (actieve immunisatie) wordt getracht hetzelfde te bereiken, maar dan zonder dat het individu hiervan noemenswaardige last heeft. De opgebouwde immuniteit is meestal humoraal en, zeker als de vaccinatie plaatsvindt met levend virus, vaak ook cellulair. Als parameter voor immuniteit wordt meestal de antistoftiter gebruikt; cellulaire immuniteit is in de praktijk minder gemakkelijk te meten.

Voor optimale afweer is het samenspel van specifieke antistoffen en niet-specifieke bij de afweer betrokken factoren en systemen, zoals het complementsysteem en het fagocytair systeem, uiterst belangrijk. Ook T-lymfocyten werken op meerdere manieren samen met het niet-specifieke afweersysteem, zowel in de fase van antigeenpresentatie als bij de effectorfuncties. Al vóór de geboorte is het lichaam in staat tot een immunorespons. Meestal begint de opbouw van het immunorepertoire echter na de geboorte, waarbij het kind in de loop van de tijd in contact komt met steeds nieuwe antigenen. Bij de aanvang van deze periode van actieve immuniteitsopbouw wordt het kind gedurende enkele maanden beschermd door moederlijk IgG, dat via de placenta in de circulatie is gekomen (passieve immunisatie).

Zowel actieve als passieve immunisatie kan kunstmatig worden bereikt, het eerste door vaccinatie, het tweede door de toediening van serum of immunoglobulinen. Tegenover het voordeel van vrijwel onmiddellijk intredende bescherming, ook nog in de eerste periode na besmetting, staat bij passieve immunisatie het nadeel van de korte beschermingsduur. Passieve immunisatie wordt daarom meestal gecombineerd met actieve immunisatie. De immunoglobulinen die bij passieve immunisatie worden gebruikt, zijn te verdelen in normale immunoglobulinen, afkomstig van volwassen donoren, en specifieke immunoglobulinen, afkomstig van reconvalescenten of gevaccineerden. De immunoglobulinepreparaten die voor intramusculaire toediening zijn bedoeld, mogen nooit intraveneus worden gegeven, omdat dat tot levensbedreigende aggregaatvorming kan leiden; wel zijn enkele specifieke immunoglobulinen voor intraveneus gebruik geschikt gemaakt.

Behalve als profylaxe tegen hepatitis A en B, tetanus, difterie, rubella en rabiës bij gezonde personen worden immunoglobulinen ook profylactisch ingezet bij kinderen met immunodeficiënties: normaal immunoglobuline tegen mazelen en antivaricella-zosterimmunoglobuline tegen waterpokken. Uiteraard worden immunoglobulinen ook toegepast bij de behandeling van immunodeficiënties en sommige auto-immuunziekten. In toenemende mate komen mono-

klonale antilichamen beschikbaar met immunomodulerend of anti-inflammatoir effect voor de behandeling van uiteenlopende ontstekingsbeelden. De rol daarvan bij de infectiepreventie is (nog) klein; een uitzondering vormt palivizumab, gebruikt voor de preventie van RSV-infectie.

**Vaccinatieschema's.** Het doel van vaccinatie is om in zo kort mogelijke tijd en met zo weinig mogelijk bijwerkingen goede bescherming tegen een besmettelijke ziekte op te bouwen die lang, bij voorkeur levenslang, aanhoudt. Dit doel is niet met elk vaccin door eenmalige toediening te realiseren. Voor de vaccins die meermalen moeten worden gegeven, hanteert men vaste schema's voor aantal doses, tijdsinterval en leeftijd. Voor een bepaald vaccin wordt het vaccinatieschema vastgesteld op basis van uitgebreid veldonderzoek. De producent van een vaccin vermeldt in de bijsluiters het volgens zijn gegevens meest effectieve schema. Vaste vaccinatieschema's bieden het voordeel dat het effect van vaccinatie redelijk voorspelbaar is. Als van het geadviseerde schema wordt afgeweken, gaat dat meestal ten koste van de kwaliteit van de bescherming. Dit geldt vooral als de dosis per enting wordt verlaagd of als de tijdsintervallen tussen de opeenvolgende entingen worden verkort. Soms kan worden besloten om eerder met een vaccinatieserie te starten, zodat de beoogde bescherming eerder wordt bereikt.

Met *levend vaccin* kan na eenmalige enting in principe goede immuniteit worden bereikt, mits de kiemen in het vaccin zich na toediening vermenigvuldigen. Om het afweersysteem te activeren is namelijk een minimaal aantal vaccinorganismen noodzakelijk. Herhaling van de vaccinatie met levend vaccin, zoals de tweede vaccinatie tegen bof, mazelen en rodehond in het RVP, dient dan ook vooral als tweede kans ingeval de vereiste vermenigvuldiging en de daaropvolgende immunoreactie om een of andere reden achterwege is gebleven. Dit kan het geval zijn als het vaccin voor of tijdens de enting onjuist is behandeld.

Bij een *dood vaccin* treedt na enting geen vermeerdering op van het antigeen. Voor optimaal resultaat moet de hoeveelheid antigeen in dood vaccin dan ook groter zijn dan in een levend vaccin en moet de vaccinatie enige keren worden herhaald. Een voorbeeld is de tetanusimmunisatie, waarvoor dode entstoffen worden gebruikt. In het vaccinatieschema voor volwassenen worden drie entingen gegeven, de tweede een maand na de eerste en de derde weer 6 maanden later. De eerste twee entingen dienen om zoveel mogelijk cellen van het immuunapparaat te activeren, het opwekken van de zogenaamde primaire immuniteit. De antistofproductie is dan nog gering en als al een beschermend niveau wordt bereikt, dan is dat van korte duur. In deze periode vormt zich echter wel het immunologisch geheugen voor het tetanusantigeen, een eigenschap

van T- en B-lymfocyten. De derde enting, zes maanden later, zet aan tot grotere antistofvorming en zorgt in enkele dagen voor een hoog antistofniveau dat langere tijd stand houdt, het boostereffect. De derde enting is dus noodzakelijk om langdurige bescherming te bereiken. Bij hernieuwde confrontatie met het antigeen, ook jaren later nog, kan het immuunapparaat dankzij het immunologisch geheugen reageren met een boosterreactie. Het voltooien van de vaccinatieserie is dan ook van groot belang.

## Vaccins

De algemene definitie van vaccinatie is: het op voorgeschreven wijze aan een gezond individu toedienen van een standaarddosis vaccin, met de bedoeling specifieke immuniteit op te wekken tegen de in het vaccin aanwezige antigenen. Een vaccin is een biologisch of biotechnologisch product bedoeld voor actieve immunisatie. De antigene componenten zijn opgelost of gesuspendeerd in een (gebufferde) fysiologischzoutoplossing of een ander medium, waaraan adjuvans, conserveermiddel en stabilisator kunnen zijn toegevoegd. De immunologisch actieve stof kan bestaan uit levende, verzwakte aan de ziekteverwekker verwante micro-organismen, uit gedode micro-organismen, uit geïnactiveerde exotoxinen (“toxoiden”) en uit bacterie- of virusbestanddelen, eventueel in veranderde vorm (*subunit*-vaccin).

**Indeling van vaccins.** Het onderscheid tussen dode en levende vaccins is belangrijk, omdat de in levende vaccins gebruikte verzwakte stammen van micro-organismen bij patiënten met immunodeficiënties levensbedreigende infecties kunnen veroorzaken, zoals vaccinia generalisata en BCG-itis. Bovendien vereisen dode en levende vaccins wezenlijk andere toedieningsschema’s. De verschillende soorten vaccins staan vermeld in Tabel 20-1.

Entstoffen zijn ook in te delen naar de wijze van bereiding. Naast de op klassieke wijze bereide *eerstegeneratievaccins* worden sommige entstoffen tegenwoordig ook met moderne biotechnologische technieken gemaakt: recombinanttechnieken, peptidesynthese en geavanceerde antigeenisolatie- en -werkingstechnieken. Bij *tweedegeneratievaccins* worden “beschermende antigenen” geïsoleerd uit het micro-organisme. Van *derdegeneratievaccins* spreekt men bij vaccins die langs biotechnologische weg zijn bereid. Met dergelijke methoden kunnen in het algemeen zuiverder en mogelijk ook effectievere vaccins worden geproduceerd. Nieuwere typen vaccin zijn de sacharide-eiwitconjugaten, waarbij poly- of oligosachariden uit het kapsel van *H. influenzae*, pneumokokken, meningokokken en andere bacteriën worden geconjugueerd

met dragereiwitten als tetanus- of difterietoxoïd of met bacteriële buitenmembraaneiwitten. In tegenstelling tot de ongeconjugeerde vaccins, die meestal pas vanaf de leeftijd van 18 tot 24 maanden effectief zijn, geven deze geconjugeerde vaccins reeds bij zeer jonge kinderen bescherming.

**Tabel 20-1. Vaccins: indeling**

---

TYPE VERWEKKER	VACCIN
----------------	--------

---

**Dode, geïnactiveerde vaccins**

---

Bacterieel	Anthrax Cholera Difterietoxoïd <i>Haemophilus influenzae</i> -conjugaat Kinkhoest Meningokokkenpolysacharide en -conjugaat Pneumokokkenpolysacharide en -conjugaat Tetanustoxoïd Tyfus (klassiek) en Vi-antigeen
Viraal	Frühsommermeningo-encefalitis Hepatitis A Hepatitis B Influenza Japanse encefalitis Poliomyelitis (geïnactiveerd: Salk) Rabiës

---

**Levende, verzwakte vaccins**

---

Bacterieel	<i>Bilivaccin Calmette-Guérain</i> Tyfus (oraal)
Viraal	Bof Gele koorts Influenza (intranasaal) Mazelen Pokken Poliomyelitis (oraal: Sabin) Rotavirus Rubella Varicella

---

**Productie van vaccins.** Bacteriële vaccins worden gemaakt door bepaalde stammen van het betreffende micro-organisme op grote schaal te kweken, waarna men micro-organismen of antigenen zuivert en eventueel inactieveert. De tetanus- en difterievaccins worden bereid door de geproduceerde toxinen in grote culturen te isoleren uit het kweekmedium en vervolgens te ontgiften. Inactivering en ontgifting vinden plaats langs chemische (formaline, glutaraaldehyde) of fysische weg (verhitting).

*Virussen* kunnen zich uitsluitend vermeerderen in gastheercellen. Voor de productie van virusvaccins worden diverse celtypen gebruikt: apenniercellen voor poliovirussen, kippenembryofibroblasten voor mazelen- en bofvirus, humane diploïde cellen voor rubellavirus, niercellen van honden of babyhamsters voor rabiësvirus. In de toekomst zullen in plaats van cellen uit dierlijke organen in toenemende mate continue cellijnen als vero- of MRC-5-cellen worden gebruikt. Voor dood polio-, hepatitis A- en rabiesvaccin wordt wild virulent virus gekweekt en vervolgens geïnactiveerd. Voor de levendvirusvaccins worden verzwakte virusstammen gebruikt, verkregen door herhaalde passage van uit patiënten verkregen isolaten, die hun virulentie zo verliezen.

Na bereiding van een grote hoeveelheid geconcentreerd basismateriaal voor een vaccin, het bulkpreparaat, worden de componenten zo nodig gemengd en op de vereiste eindconcentratie gebracht. Eventueel worden adjuvantia, conserveermiddelen en stabilisatoren toegevoegd. Na farmaceutische afwerking wordt iedere batch vaccins uitvoerig in het laboratorium gecontroleerd; pas daarna wordt het vaccin voor gebruik vrijgegeven.

## Rijksvaccinatieprogramma

Het RVP voorziet in de enting van zuigelingen en schoolkinderen tegen difterie, kinkhoest, tetanus en poliomyelitis (DKTP), tegen infecties met Hib en meningokokken van groep C en tegen bof, mazelen en rodehond (BMR). In juni 2006 is daar vaccinatie tegen pneumokokken aan toegevoegd, dat wil zeggen tegen de 7 serotypen die bij jonge kinderen de meeste invasieve infecties veroorzaken. Het programma wordt jaarlijks opnieuw vastgesteld en wordt sinds 2006 uitgevoerd onder supervisie van het RIVM. Het huidige schema staat vermeld in Tabel 20-2. DKTP-Hib en pneumokokkenvaccin worden simultaan toegediend op verschillende plaatsen. Sinds 2005 bevatten de DKTP-Hib-vaccins een acellulaire kinkhoestcomponent; het klassieke *whole cell*-vaccin wordt niet meer gebruikt. Sinds 2002 worden kinderen op de leeftijd van ongeveer 14 maanden ook gevaccineerd tegen meningokokken van groep C, net als bij Hib met een geconjugeerd vaccin. Mogelijk wordt het RVP uitgebreid met HBV-vaccinatie

voor alle kinderen, door combinatievaccinatie met DKTP-Hib-HBV bij 2, 3, 4 en 11 maanden of door aparte HBV-vaccinatie rond 12 jaar. In dit laatste geval zou combinatie mogelijk zijn met de vaccinatie tegen humaan papillomavirus bij meisjes, die in september 2009 wordt ingevoerd.

Het RVP kan met enige variatie worden uitgevoerd, waarbij voor de dode vaccins twee basisprincipes gelden. De eerste regel is, dat elke prik telt, dat wil zeggen dat een onderbroken vaccinatieschema niet telkens opnieuw hoeft te worden gestart. Uitstel leidt uiteraard tot latere bescherming; anderzijds is het waarschijnlijk zo dat een vaccinatieserie die over een lange periode is uitgespreid, duurzamer immuniteit geeft dan een serie met korte intervallen. Het streven is dat ieder kind op de leeftijd van 6 maanden de primaire serie heeft ontvangen. De tweede regel is, dat er minimaal een interval van 6 maanden moet bestaan tussen de eerste twee of drie vaccinaties en de laatste vaccinatie van de primaire serie. Hetzelfde interval geldt tussen de laatste vaccinatie van de primaire serie en revaccinatie.

**Tabel 20-2. Het Rijksvaccinatieprogramma in 2008**

FASE	LEEFTIJD	EERSTE INJECTIE	TWEEDE INJECTIE
1	0 maanden	(HepB) <sup>1</sup>	
	2 maanden	DKTP Hib-(HepB) <sup>2</sup> (1)	Pneumokokken (1)
	3 maanden	DKTP Hib-(HepB) <sup>2</sup> (2)	Pneumokokken (2)
	4 maanden	DKTP Hib-(HepB) <sup>2</sup> (3)	Pneumokokken (3)
	11 maanden	DKTP Hib-(HepB) <sup>2</sup> (4)	Pneumokokken (4)
	14 maanden	BMR (1)	Meningokokken van groep C
2	4 jaar	DKTP (5)	
3	9 jaar	DTP (6)	BMR (2)

<sup>1</sup>: Hepatitis B-vaccin, bestemd voor kinderen van wie de moeder HBV-draagster is. Wordt binnen 48 uur na de geboorte toegediend in combinatie met immunoglobulinen.

<sup>2</sup>: Combinatievaccin met HepB bestemd voor kinderen van wie de moeder HBV-draagster is, voor kinderen van wie een van de ouders afkomstig is uit een land waar hepatitis B veel voorkomt en voor kinderen met downsyndroom die zijn geboren na 2007.

## Overige vaccinaties

**Tetanus.** Tetanusprofylaxe wordt gegeven bij suspecte verwondingen, dat wil zeggen bij straat-, tuin-, brand- en bijtwonden. In het klassieke geval ontstaat tetanus vanuit een verontreinigde wond. Goed wondtoilet is de belangrijkste therapie. Tetanus is echter vaak het gevolg van wonden die zo onbeduidend zijn dat er geen medische hulp voor werd gezocht; in 30% van de gevallen was zelfs geen verwonding bekend. Bij tetanusprofylaxe worden tetanustoxoïd en zo nodig menselijk antitetanusimmunoglobuline (MATIG) gegeven volgens het schema in Tabel 20-3. Tetanustoxine is zelfs bij een toxische dosis nauwelijks immunogeen en leidt daarom niet tot een boosterrespons.

**Tabel 20-3. Tetanusprofylaxe bij verwondingen**

VACCINATIESTATUS <sup>1</sup>	PROFYLAXE	VERVOLG RVP
Ongevaccineerd	DKTP-Hib (1) + MATIG <sup>2</sup>	Vanaf 3 maanden DKTP-Hib (2)
DKTP-Hib (1)	DKTP-Hib (2) + MATIG	Vanaf 4 maanden DKTP-Hib (3)
DKTP-Hib (2)	DKTP-Hib (3) + MATIG	6 maanden later DKTP-Hib (4)
<4 maanden na DKTP-Hib (3)	Geen	Volgens schema
>4 maanden na DKTP-Hib (3)	Alleen DKTP-Hib (4)	DKTP (5) op kleuterleeftijd
<1 jaar na DKTP-Hib (4)	Geen	DKTP (5) op kleuterleeftijd
>1 jaar na DKTP-Hib (4)	Alleen DKTP (5)	DTP (6) op schoolleeftijd
<1 jaar na DKTP (5)	Geen	DTP (6) op schoolleeftijd
>1 jaar na DKTP (5)	Alleen DTP (6)	Voltooid
<5 jaar na DTP (6)	Geen	Voltooid
5-10 jaar na DTP (6)	Tetanustoxoïd of DTP	Voltooid
>10 jaar na DTP (6)	Tetanustoxoïd of DTP + MATIG	Geen revaccinatie nodig

<sup>1</sup>: Zie Tabel 20-2.

<sup>2</sup>: MATIG wordt tegelijk met de eerste toxoïdinjectie toegediend, in een aparte spuit en op een andere plaats.

**Rabiës.** Mensen die in contact zijn geweest met een (mogelijk) hondsol dier, moeten zo spoedig mogelijk profylactisch worden behandeld met gecombineerde actieve en passieve immunisatie tegen rabiës. Deze postexpositiebehandeling gebeurt, conform de richtlijnen van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding van het RIVM, bij voorkeur in overleg met de afdeling infectieziektenbestrijding van de lokale of regionale Geneeskundige en Gezondheidsdienst. Postexpositiebehandeling voor rabiës wordt altijd gecombineerd met tetanusprofylaxe. Het bij passieve immunisatie gebruikte menselijk antirabiësimmunoglobuline is afkomstig van donoren die pre-expositievaccinatie ondergingen.

**Pneumokokken.** Patiënten met risicofactoren als anatomische en functionele asplenie, status na splenectomie, chronische ziekten en immunodeficiëntie kunnen worden gevaccineerd met een pneumokokkenvaccin bestaande uit de kapselpolysachariden van 23 verschillende pneumokokkentypen. Bij kinderen jonger dan 10 jaar met nefrotisch syndroom, asplenie en sikkelcelanemie moet revaccinatie na 3 tot 5 jaar worden overwogen. Pneumokokkenvaccinatie is geen vervanging voor profylactische behandeling met antibiotica.

Sinds juni 2006 wordt bij zuigelingen een pneumokokkenvaccin gebruikt waarvan de kapselpolysachariden zijn geconjugeerd met een dragereiwit. De immunogeniciteit van deze geconjugeerde vaccins is groter, vooral bij jonge kinderen en bij bepaalde groepen van patiënten met immunestoornissen. Kinderen die geboren zijn vóór 1 april 2006 krijgen de pneumokokkenvaccinatie niet standaard, maar de ouders kunnen hun kind door huisarts of kinderarts laten vaccineren. Het vaccinatieschema is afhankelijk van de leeftijd van het kind ten tijde van de eerste prik: tot en met 6 maanden worden 4 doses gegeven op de leeftijden 2, 3, 4 en 11 maanden; tussen 6 en 12 maanden krijgt het kind 3 doses, waarvan de eerste twee doses met 1 maand tussentijd en de derde minstens 6 maanden na de tweede; tussen 12 en 24 maanden worden 2 doses gegeven met twee maanden tussentijd; vanaf 2 jaar wordt volstaan met één dosis. De meerwaarde van het 7-valente vaccin neemt af met de leeftijd. Het is gemaakt voor zeer jonge kinderen. Bij oudere kinderen is de diversiteit van de pneumokokkentypen die de invasieve (en ook niet-invasieve) infecties veroorzaken, groter, waardoor de dekking van het vaccin afneemt. Bovendien is in het eerste levensjaar de incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties het hoogst.

**Hepatitis B.** Sinds 1988 worden kinderen geboren uit moeders die bij zwangerschapsscreening hepatitis B-draagster bleken te zijn, passief en actief geïmmuniseerd tegen hepatitis B (zie ook hoofdstuk 10). Sinds 2006 krijgen deze kinderen de passieve en de eerste actieve immunisatie kort na de geboorte. De



resterende vier vaccinaties worden gegeven op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden in de vorm van een gecombineerd DKTP-Hib-HepB-vaccin, zodat zij samen met de pneumokokkenvaccinatie maar twee injecties tegelijk hoeven te hebben (zie Tabel 20-2). Een tweede groep die voor hepatitis B-vaccinatie in aanmerking komt, zijn de kinderen van wie een of beide ouders geboren zijn in een land waar hepatitis B middel- of hoogendemisch voorkomt. Ook zij krijgen het hexavalente DKTP-Hib-HepB-vaccin op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden. In de toekomst worden misschien alle kinderen standaard tegen hepatitis B ingeënt, zoals in de meeste andere landen.

## Effecten van vaccinatie

**Individuele immuniteit.** De resistentie tegen ziekten als tetanus, difterie, polio en Hib-infectie berust op de aanwezigheid van antistoffen. De antistoftiter is een maat voor de bescherming tegen de ziekte. De aanwezigheid van antistoffen tegen een micro-organisme betekent niet automatisch dat men beschermd is tegen infectie ermee, want niet alle antistoffen zijn beschermende antistoffen. Moederlijke antimazelenantistoffen beschermen het kind wel tegen mazelen, maar moederlijke antikinkhoestantistoffen niet tegen kinkhoest. De immuniteit tegen polio, difterie en tetanus wordt bij immunisatie volgens het RVP reeds na de eerste enting opgebouwd, terwijl de meeste kinderen dan nog passief beschermd zijn door moederlijke antistoffen. Antistoffen tegen difterie, kinkhoest, tetanus en poliomyelitis zijn op de kleuterleeftijd nog aantoonbaar.

**Groepsimmuniteit en epidemiologische effecten.** Men spreekt van groepsimmuniteit als een zeker percentage individuen in een groep immuun is voor een bepaalde infectieziekte. Dat percentage is voor elke infectieziekte verschillend. Door groepsimmuniteit worden ook niet-immune individuen lange tijd beschermd. Een hoog gemiddeld landelijk entpercentage, zoals in Nederland voor DKTP (meer dan 95%), sluit niet uit dat in bepaalde gebieden of groepen de vaccinatiegraad laag is. Wanneer de niet-immune subpopulatie een bepaalde omvang heeft en binnen die subpopulatie bovendien intensief sociaal verkeer bestaat, dan wordt die subpopulatie niet meer beschermd door de groepsimmuniteit. Dit fenomeen wordt geïllustreerd door de polio-epidemieën die Nederland in 1978 en 1992 troffen, met respectievelijk 110 en 71 patiënten die allen om religieuze redenen niet waren gevaccineerd.

Wanneer een bepaalde besmettelijke ziekte niet meer voorkomt en men toch een indruk wil hebben van de groepsimmuniteit, kan men onder de bevolking serologisch onderzoek laten verrichten.

## Postvaccinatieverschijnselen en bijwerkingen

Het ideale vaccin wekt immuniteit op zonder begeleidende ziekteverschijnselen. In de praktijk moet men echter accepteren dat bijwerkingen kunnen optreden, ook al voldoen de vaccins aan de strengste eisen van werkzaamheid en veiligheid. Deze bijwerkingen zijn vrijwel altijd minder ernstig dan de ziekte waartegen wordt gevaccineerd. Niet alle reacties die na een vaccinatie optreden, zijn bijwerkingen. Het onderscheid tussen het neutrale begrip *adverse events* en de echte bijwerkingen, *adverse reactions*, is belangrijk.

Postvaccinatieverschijnselen kunnen berusten op intrinsieke effecten van het vaccin (de echte bijwerkingen, toe te schrijven aan bepaalde bestanddelen van het vaccin), op door vaccin of vaccinatie geïmproviseerde gebeurtenissen (verschijnselen die bij daarvoor gevoelige kinderen door de vaccinatie worden uitgelokt, zoals koortsconvulsies), op verschijnselen veroorzaakt door fouten in de uitvoering van de vaccinatie en op coïncidentele gebeurtenissen (niet gerelateerd aan de entstof, maar gezien het tijdstip van optreden wel met de toediening ervan in verband gebracht).

**Postvaccinatie reacties bij dode vaccins.** Na enting kunnen op of rond de entplaats ontstekingsverschijnselen (tumor, calor, dolor, rubor, functio laesa) optreden. Deze worden meestal veroorzaakt door het adjuvans of door de LPS van vaccins van complete bacteriën, zoals het klassieke *whole cell*-kinkhoestvaccin. Als regel zijn de symptomen binnen 48 uur verdwenen. Sporadisch worden (steriele) abscessen gezien.

De algemene verschijnselen na vaccinatie met DTP en Hib zijn meestal mild. Na DKTP-vaccinatie kunnen malaise en koorts optreden. Ook huidverschijnselen als urticaria, petechiën en exantheem komen voor, maar deze zijn zelden ernstig. Veel minder vaak ziet men ontoestbaar huilen, collaps en convulsies. In zeldzame gevallen kan de kinkhoestvaccinatie worden gevolgd door encefalopathie. Symptomen als ontoestbaar huilen en convulsies worden aan de kinkhoestcomponent van het DKTP-vaccin toegeschreven. Het is echter de vraag of deze symptomen werkelijk oorzakelijk met de vaccinatie zijn verbonden. De nieuwe, acellulaire kinkhoestvaccins die vanaf 2005 worden gebruikt, geven minder bijwerkingen.

**Postvaccinatie reacties bij levende vaccins.** Bijwerkingen van levende vaccins worden overwegend bepaald door de infectieverschijnselen die het vaccinavirus kan veroorzaken. In vergelijking met de infectie door de "wilde" virusstam veroorzaakt vaccinatie een minder ernstige vorm van de infectieziekte ("vaccinatie"). Levende vaccins moeten aanslaan en er is tijd nodig voor vermeerdering

van de ziektekiemen. De incubatieperiode van de op viremie berustende symptomen na BMR-vaccinatie bedraagt tussen 6 en 21 dagen; ze treden meestal op in de tweede week. De complicaties van de natuurlijk voorkomende infectieziekten komen na BMR-vaccinatie niet of uiterst zelden voor.

Tijdens de injectie geeft het BMR-vaccin een stekend, branderig gevoel, dat slechts enkele minuten duurt. Het wordt veroorzaakt door de hoge zuurgraad en de hoge concentratie van het vaccin. Acute allergische reacties en anderszins bedreigende verschijnselen worden slechts sporadisch gemeld.

**Melding van postvaccinatieverschijnselen.** De overheid heeft de plicht om veiligheid en kwaliteit van het RVP continu te bewaken. Postvaccinatieverschijnselen kunnen de acceptatie van het RVP nadelig beïnvloeden, ook als het gaat om coïncidentele gebeurtenissen. De intrinsieke effecten van het vaccin moeten worden onderkend. Dit kan leiden tot kwaliteitsverbetering van de vaccins of tot aanpassing van de vaccinatie-richtlijnen. Als het gaat om onafhankelijke, coïncidentele gebeurtenissen, mag dit niet ten koste van de acceptatie van vaccinatie gaan. Het RIVM evalueert de bijwerkingen van vaccins die in het RVP worden gebruikt. Ernstige en onverwachte verschijnselen moeten altijd aan het RIVM worden gemeld via telefoonnummer 030-2742424. Naast de ernst kunnen ook andere omstandigheden een goede reden voor melding of overleg zijn, zoals onzekerheid over volgende entingen of publieke onrust aangaande een (vermeende) reactie.

## Contra-indicaties

Men onderscheidt absolute en relatieve contra-indicaties (Tabel 20-4). Het onderscheid daartussen is enigszins kunstmatig. Bij het negeren van een absolute contra-indicatie ontstaat groot gevaar voor de ontvanger; men mag in deze situatie niet zonder meer enten. Absolute contra-indicaties komen echter uitermate zelden voor en zijn op zeer weinig ontvangers van toepassing. Bij relatieve contra-indicaties moet men het gevaar van vaccineren afwegen tegen het gevaar van niet vaccineren. In veel gevallen weegt de vaccinatie-indicatie zwaarder en kan de vaccinatie toch worden uitgevoerd. Relatieve contra-indicaties zijn bovendien vaak van tijdelijke aard. De contra-indicaties voor specifieke vaccins staan in de bijsluiters vermeld.

**Tabel 20-4. Vaccinaties: contra-indicaties**

ABSOLUTE CONTRA-INDICATIE	RELATIEVE CONTRA-INDICATIE	GEEN CONTRA-INDICATIE
<b>Alle vaccins</b>		
<p>Zeer ernstige overgevoeligheid voor een component van het vaccin</p> <p>Zeer ernstige reactie na eerdere vaccinatie met hetzelfde vaccin</p> <p>Lokale corticosteroiden</p>	<p>Acute (infectie)ziekte of koorts &gt;38,5 °C</p> <p>Mogelijk in de incubatieperiode van een ernstige ziekte</p>	<p>Bovensteluchtweginfectie, diarree</p> <p>Astma, allergie, eczeem</p> <p>Chronische ziekten</p> <p>Antibiotica</p>
<b>Levende vaccins</b>		
<p>Als boven</p>	<p>Aangeboren of verworven immunodeficiëntie (overleg met deskundige)</p> <p>Recente (&lt;3 mnd) toediening van bloed, plasma of immunoglobulinen</p> <p>Systemische toediening van corticosteroiden<sup>1</sup> of immunosuppressiva</p>	<p>Syndroom van Down</p> <p>Allergie voor kippenei eiwit (BMR)</p> <p>Ondervoeding</p> <p>Prematuriteit</p> <p>Convulsies in familieanamnese</p> <p>Borstvoeding</p> <p>Icterus neonatorum</p>
<b>Kinkhoestcomponent van het DK(a)TP-vaccin</b>		
<p>Als boven</p>	<p>Goed ingestelde epilepsie</p> <p>Convulsies in anamnese met onbekende oorzaak</p> <p>Progressieve neurologische aandoening</p>	<p>Koortsconvulsie, collaps</p> <p>Convulsie na metabole ontregeling of meningitis</p> <p>Ontroostbaar huilen</p>

<sup>1</sup>: Bij behandeling met prednison in een dosering >2 mg/kg/dag gedurende >14 dagen wordt de vaccinatie ten minste 2 weken uitgesteld tot de dosis is verlaagd.

## Vaccinatie bij met hiv geïnfekteerde kinderen

Recent hebben de Wereldgezondheidsorganisatie en het Amerikaanse *Advisory Committee on Immunization Practices* richtlijnen uitgegeven voor de vaccinatie van kinderen die besmet zijn met hiv. Tot nu toe zijn bij hiv-patiënten met lichte tot matige immunodeficiënties geen nadelige gevolgen gezien van vaccinatie tegen bof, mazelen of rode hond. Mazelen zelf kan voor deze patiënten levensbedreigend zijn, reden waarom vaccinatie wordt aangeraden. De volgende vaccinaties worden geadviseerd: DKTP, DTP, inactief poliovaccin, Hib, BMR (bij lichte tot matige immunodeficiëntie), influenza, pneumokokken, hepatitis A, hepatitis B, rabiës en tyfus (gedood vaccin). Vaccinaties die niet moeten worden gegeven zijn BCG, oraal poliovaccin, gele koorts, tyfus (levend vaccin) en bij ernstige immunodeficiëntie BMR. Bij immunodeficiënties kunnen niet-levende vaccins veilig worden toegediend, maar men moet rekening houden met geringere werkzaamheid.

## Literatuur

Burgmeijer RJF, Hoppenbrouwers K, Bolscher DJA. *Handboek vaccinaties. Deel A: Theorie en uitvoeringspraktijk, deel B: Infectieziekten en vaccinaties*. Assen: Van Gorcum, 2007.

Plotkin SA, Orenstein WA (red). *Vaccines*. 4e druk. Philadelphia: Saunders, 2004.

# Hoofdstuk 21

## AFWEERSTOORNISSEN

*A. Warris en E. de Vries*

### Inleiding

Als een infectie recidiveert, ongebruikelijk ernstig verloopt of blijkt te zijn veroorzaakt door een opportunistische verwekker, kan dat wijzen op een afweerstoornis (Tabel 21-1). Afweerstoornissen kunnen ook ten grondslag liggen aan meer algemene symptomen als slecht gedijen, chronische diarree en eczeem en aan auto-immuunaandoeningen. Sommige afweerstoornissen hebben een genetische basis. Voor de herkenning daarvan is een adequate familieanamnese van groot belang, al kan er ook een de-novomutatie aan ten grondslag liggen. De meeste afweerstoornissen zijn echter verworven, met een infectie of maligniteit als oorzaak of als complicatie van de behandeling van auto-immuunziekten en bij beenmerg- en orgaantransplantaties. Doordat de immunosuppressieve medicatie het afweersysteem onderdrukt, neemt het risico van infecties toe.

#### **Tabel 21-1. Wanneer kunnen infecties op een afweerstoornis wijzen?**

---

Als (bewezen) bacteriële infecties blijven recidiveren  
Bij (meerdere) ernstige infecties als meningitis, osteomyelitis, pneumonie  
Bij infecties met een atypische (ongewone of ongewoon ernstige) presentatie of een atypisch beloop  
Bij infecties veroorzaakt door een onverwachte of opportunistische verwekker  
Bij zeer uitgebreide infecties met wratten  
Bij zeer uitgebreide candidiasis  
Bij ongewone complicaties van vaccinatie, zoals BCG-itis, vaccinia generalisata, paralytische polio  
Bij abscessen van inwendige organen en recidiverende subcutane abscessen

---

Wanneer recidiverende infecties beperkt blijven tot één lokalisatie of orgaan, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een anatomische of functionele afwijking. Een aparte groep aandoeningen vormen de periodieke-kortssyndromen.

## Relatie tussen afweerstoornis en ziekteverwekker

Micro-organismen kunnen gebruik maken van lacunes in de afweer. Er is een verband tussen het micro-organisme dat de infectie veroorzaakt en de onderliggende afweerstoornis (Tabel 21-2). KNO-infecties en luchtweginfecties worden vooral veroorzaakt door extracellulaire gekapselde bacteriën. Deze worden normaliter geklaard met behulp van opsonisatie met specifieke antistoffen en complement, gevolgd door fagocytose. De uitgroei van schimmels en bacteriën die normaal voorkomen op huid en slijmvliezen, wordt beperkt door lokale fagocytose. Geactiveerde T-lymfocyten gaan een interactie aan met macrofagen, zodat deze beter in staat zijn om intracellulaire en langzaam groeiende micro-organismen te elimineren. Specifieke immunologische afwijkingen leiden dus tot een bepaald patroon van infecties. Herkenning van die patronen vergemakkelijkt de differentiatie tussen de verschillende afweerstoornissen.

## Herkenning van afweerstoornissen

De herkenning van afweerstoornissen kan lastig zijn, zeker voor niet-immunologen die onvoldoende kennis hebben van de onderliggende immunologische mechanismen. Ter vergemakkelijking van de screening op afweerstoornissen is, uitgaande van acht verschillende klinische presentaties van gestoorde afweer (Tabel 21-3), een diagnostisch protocol ontwikkeld (Tabel 21-4). Aan de hand van de uitkomsten van het onderzoek kan verdere diagnostiek naar specifieke afweerstoornissen worden ingezet.

Het protocol combineert de klinische presentatie met de overige bevindingen en gegevens over de ziekteverwekkers bij de patiënt, die leiden tot een drietal beslisbomen die in feite de traditionele indeling van de stoornissen van humorale (immunoglobulinen en complementfactoren), cellulaire en fagocytair afweer vertegenwoordigen. Elke beslisboom is gefaseerd opgebouwd. Ernstige stoornissen kunnen snel worden uitgesloten met algemeen beschikbare

**Tabel 21-2. Relatie tussen verwekker en afweerstoornis**

VERWEKKER	ZIEKTEBEELD	AFWEERSTOORNIS
<b>Bacteriën</b>		
Anaerobe bacteriën	Stomatitis, faryngitis	Neutropenie
<i>Bartonella henselae</i>	Huidlaesies	Gestoorde cellulaire immuniteit
<i>Campylobacter jejuni</i>	Diarree	Agammaglobulinemie
<i>Haemophilus influenzae</i>	Otitis, sinusitis, bronchitis, pneumonie	IgA-deficiëntie, IgG-subklassedeficiëntie, antipolysaccharideantistofdeficiëntie, complementdeficiëntie, agammaglobulinemie
Gramnegatieve bacteriën	Pneumonie, sepsis	Gestoorde gastro intestinale barrière, neutropenie
<i>Legionella</i> spp.	Pneumonie	Gestoorde cellulaire immuniteit
<i>Listeria monocytogenes</i>	Meningitis, (meningo)encefalitis, hersenabces, sepsis	Gestoorde cellulaire immuniteit
<i>Mycoplasma, Ureaplasma</i>	Urineweginfectie, sepsis	Agammaglobulinemie
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Pneumonie	Gestoorde cellulaire immuniteit
Atypische mycobacteriën	Lymfadenitis, pneumonie, huidlaesies	Stoomis interferon of interleukine-12, gestoorde cellulaire immuniteit
<i>Neisseria</i> spp.	Meningitis, gegeneraliseerde infectie	Complementdeficiëntie
<i>Nocardia</i> spp.	Pneumonie, hersenabces	Fagocytenstoornis, gestoorde cellulaire immuniteit
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Huidlaesies	Neutropenie
<i>Salmonella</i> spp.	Sepsis	Stoomis interferon of interleukine-12, gestoorde cellulaire immuniteit
<i>Staphylococcus aureus</i>	Huidlaesies, (lijn)sepsis, abces	Neutropenie, fagocytenstoornis
<i>Streptococcus epidermidis</i>	(Lijn)sepsis	Neutropenie
Streptokokken	Stomatitis, faryngitis, sepsis	Gestoorde gastro intestinale barrière, neutropenie



**Tabel 21-2. (vervolg)**

VERWEKKER	ZIEKTEBEELD	AFWEERSTOORNIS
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Otitis, sinusitis, bronchitis, pneumonie	IgA-deficiëntie, IgG-subklassedeficiëntie, antipolysaccharideantistofdeficiëntie, complementdeficiëntie, agammaglobulinemie
<b>Virussen</b>		
Enterovirussen	Diarree, encefalitis	Agammaglobulinemie
Cytomegalovirus	Faryngitis, oesofagitis, interstitiële pneumonie	Gestoorde cellulaire immuniteit
Herpes simplexvirus	Stomatitis, faryngitis, oesofagitis, huidlaesies	Gestoorde cellulaire immuniteit, neutropenie, NK-celdeficiëntie
JC-virus	Interstitiële pneumonie, encefalitis	Gestoorde cellulaire immuniteit
Varicella-zostervirus	Encefalitis	Gestoorde cellulaire immuniteit
	Huidlaesies, interstitiële pneumonie	Gestoorde cellulaire immuniteit
<b>Gisten, schimmels en parasieten</b>		
<i>Aspergillus</i> spp.	Pneumonie	Fagocytenstoornissen, neutropenie
<i>Candida</i> spp.	Stomatitis, faryngitis, oesofagitis, huidlaesies, (lijn )sepsis	Gestoorde cellulaire immuniteit, neutropenie
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningitis, (meningo)encefalitis	Gestoorde cellulaire immuniteit
<i>Giardia lamblia</i>	Diarree, encefalitis	Agammaglobulinemie
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Interstitiële pneumonie	Gestoorde cellulaire immuniteit
<i>Strongyloides stercoralis</i>	meningitis, (meningo)encefalitis, hersenabces	Gestoorde cellulaire immuniteit
<i>Toxoplasma gondii</i>	Encefalitis, hersenabces	Gestoorde cellulaire immuniteit

screeningstests. Minder ernstige afweerstoornissen kunnen in vervolgstappen worden gediagnosticeerd na het uitsluiten van vaker voorkomende niet-immunologische oorzaken. Voor de definitieve classificatie van een aangeboren afweerstoornis is hulp van een gespecialiseerd immunologisch laboratorium noodzakelijk. Ook in het diagnostische traject is advies van een infectioloog-immunoloog al belangrijk. Tabel 21-4 geeft de eerste stappen van de beslisbomen; de verdere uitwerking van het evaluatietraject kan worden gevonden in het oorspronkelijke artikel in *Clinical and Experimental Immunology*.

**Tabel 21-3. Klinische presentatie van gestoorde afweer**

KLINISCHE PRESENTATIE	PROTOCOL <sup>1</sup>
Recidiverende infecties van luchtwegen en KNO-gebied	A
Niet gedijen (“ <i>failure to thrive</i> ”) in het eerste levensjaar	B
Recidiverende ernstige infecties met pusvorming	C
Ongewone of ongewoon ernstig verlopende infecties	B
Recidiverende infecties met eenzelfde soort pathogeen	A, B of C <sup>2</sup>
Auto-immuunziekte, chronische inflammatoire ziekte of lymfoproliferatieve aandoening	A, B of C <sup>3</sup>
Karakteristieke combinaties van klinische verschijnselen bij bepaalde syndromen	A, B of C <sup>3</sup>
Angio-oedeem	A

<sup>1</sup>: Zie Tabel 21-4.

<sup>2</sup>: Afhankelijk van soort pathogeen.

<sup>3</sup>: Afhankelijk van oriënterend onderzoek (bloedbeeld met differentiatie, immunoglobulinen, lymfocytensubpopulaties, auto-antistoffen, acutefase-eiwitten).

## Literatuur

- Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:677-87.
- Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds.). *Immunologic disorders in infants & children*. 5e druk. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004:289-355.
- Vries E de, Kuijpers TW, Tol MJD van, Meer JWM van der, Weemaes CMR, Dongen JJM van. Immunologie in de medische praktijk. XXXIV. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: inleiding. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2192-6.

**Tabel 21-4. Diagnostische protocollen bij gestoorde afweer**

STAP	ONDERZOEK
<b>Protocol A</b>	
1	Bloedbeeld met differentiatie, immunoglobulinen
2	Vaccinatierespons, CH50, AP50 Eventueel IgG-subklassen, M-proteïne, mannosebindend lectine C1-inhibitor (bij angio-oedeem)
3	Eventueel lymfocytensubpopulaties, lymfocytenstimulatie tests Eventueel genetische classificatie
<b>Protocol B</b>	
1	Bloedbeeld met differentiatie, immunoglobulinen Hiv-test, lymfocytensubpopulaties
2	Lymfocytenproliferatie tests
3	Eventueel functie tests
4	Eventueel aanvullend onderzoek en genetische classificatie
<b>Protocol C</b>	
1	Bloedbeeld met differentiatie
2	Eventueel hematologisch onderzoek
3	Eventueel fagocytenfunctie tests
4	Eventueel genetische classificatie

Vries E de, Kuijpers TW, Tol MJD van, Meer JWM van der, Weemaes CMR, Dongen JJM van. Immunologie in de medische praktijk. XXXV. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: onderzoeksprotocollen voor patiënten met opportunistische of recidiverende ernstige infecties, sterke vermagering en niet-gedijen ('failure to thrive'). *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2197-203.

Vries E de; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol* 2006;145:204-14.



## DEEL III: APPENDICES



# Appendix I

## ENDOCARDITISPROFYLAXE

De Nederlandse Hartstichting heeft richtlijnen opgesteld voor de profylaxe van endocarditis. Tabel I-1 geeft een overzicht van de hartaandoeningen die aanleiding geven tot het toepassen van profylaxe, Tabel I-2 geeft een overzicht van de ingrepen waarbij dan profylaxe moet worden toegepast en in Tabel I-3 worden de te gebruiken antibiotica en doseringen gegeven.

### **Tabel I-1. Indicaties voor endocarditisprofylaxe**

---

#### **Indicaties**

---

Eerder doorgemaakte endocarditis  
Klepafwijkingen, inclusief bicuspide aortaklep  
Mitralisklepprolaps met mitralisinsufficiëntie  
Aangeboren hartafwijkingen anders dan atriumseptumdefect type II  
Coarctatio aortae  
Persisterende ductus arteriosus  
Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie

---

#### **Overleg met kindercardioloog**

---

Geimplanteerd lichaamsvreemd materiaal

---

#### **Geen indicatie**

---

Onschuldig hartgeruis  
Atriumseptumdefect type II  
Mitralisklepprolaps zonder mitralisinsufficiëntie  
Verkalking van de anulus mitralis  
Ischemische hartziekten  
Perifere vaatziekten  
Pacemaker of cardiodefibrillator

---

**Tabel I-2. Ingrepen waarbij endocarditisprofylaxe noodzakelijk is**

---

**Ia: Mondholte**

---

Tandvleesmanipulaties met kans op bloeding  
Wortelkanaalbehandelingen  
Extracties, verwijdering van wortelresten  
Operatieve ingrepen in de mond  
Traumatische luxaties en avulsies van gebitselementen (direct na trauma)

---

**Ib: Bovenste luchtwegen**

---

Tonsillectomie, adenotomie  
Incisie peritonsillair abces  
Sinusspoeling  
Operaties aan het middenoor

---

**II: Maag-darmkanaal en urinewegen**

---

Operatieve ingrepen  
Diagnostische ingrepen met biopsie in het maag-darmkanaal  
Diagnostische ingrepen en instrumentatie in de tractus urogenitalis

---

**III: Overige**

---

Ingrepen in geïnfecteerd weefsel (incisie huidabces, ontlasten furunkel)

---



Tabel I-3. Antibiotica voor endocarditisprofylaxe

GENEESMIDDEL	DOSERING	MAXIMAAL	TIJDSTIP	BIJZONDERHEDEN
<b>Ia, Ib: Ingrepen aan mondholte of bovenste luchtwegen</b>				
Amoxicilline	50 mg/kg oraal	3 g	1 uur voor ingreep	Eerste keuze
Clindamycine	<10 kg: 150 mg oraal		1 uur voor ingreep	Bij penicillinegebruik
	10-30 kg: 300 mg oraal			in voorgaande week of
	>30 kg: 450 mg oraal			penicillineallergie
of clindamycine	20 mg/kg i.v.	600 mg	30 min voor ingreep	Alternatief
<b>II: Ingrepen aan maag-darmkanaal of urinewegen</b>				
Amoxicilline	50 mg/kg i.v.	2 g	30 min voor ingreep	Eerste keuze
<i>plus aminoglycoside</i> <sup>1</sup>	3 mg/kg i.v. of i.m.	100 mg		
Vancomycine	10 mg/kg in 1-2 uur i.v.	600 mg	1-2 uur voor ingreep	Bij penicillineallergie
<b>III: Overige ingrepen</b>				
Flucloxacilline	50 mg/kg oraal (zo nodig i.v. of i.m.)	2 g	30 min voor ingreep	Eerste keuze
Clindamycine	<10 kg: 150 mg oraal		1 uur voor ingreep	Bij penicillineallergie
	10-30 kg: 300 mg oraal			
	>30 kg: 450 mg oraal			

<sup>1</sup>: Geldt niet voor amikacine.

## Appendix II

### INFECTIEZIEKTENWET

*Tekst zoals deze geldt op 18 januari 2008*

WET van 11 juni 1998, houdende regels ter afwijking van de gevaren van infectieziekten (Infectieziektenwet).

#### Artikel 1

In deze wet en de daarop berustende bepalingen wordt verstaan onder:

[...]

- g. Infectieziekten: de infectieziekten, genoemd in artikel 2;
- h. Groep A: de infectieziekten, genoemd in artikel 2, onder a;
- i. Groep B: de infectieziekten, genoemd in artikel 2, onder b;
- j. Groep C: de infectieziekten, genoemd in artikel 2, onder c;
- k. Pokken: de ziekte bedoeld in artikel 2 van de Quarantainewet;

[...]

#### Artikel 2

Deze wet is van toepassing op de navolgende infectieziekten:

- a. Kinderverlamming; pokken; *severe acute respiratory syndrome*;
- b. Bacillaire dysenterie; botulisme; buiktyfus; cholera; de ziekte van Creutzfeldt-Jakob; difterie; febris recurrens; hepatitis A, B en C; hondsdolheid; kinkhoest; legionellose; mazelen; meningokokkose; paratyfus A, B en C; pest; tuberculose; virale hemorrhagische koorts; vlektyfus; acute voedselvergiftiging of voedselinfectie, voor zover vastgesteld:
  - 1e. Bij een persoon, werkzaam in de levensmiddelen- of horecasector, dan wel bij een persoon, beroepsmatig betrokken bij de behandeling, verpleging of verzorging van andere personen of
  - 2e. Door één arts bij twee of meer personen die binnen een tijdvak van 24 uur hetzelfde gegeten of gedronken hebben;

- c. Brucellose; gele koorts; leptospirose; malaria; miltvuur; ornithose/psittacose; Q-koorts; rodehond, trichinose alsmede ziekte veroorzaakt door enterohemorragische *E. coli*.

## Artikel 4

1. De arts die bij een door hem onderzocht persoon een infectieziekte uit groep A vermoedt of vaststelt, meldt dit zo spoedig mogelijk, maar in ieder geval binnen 24 uur, aan de directeur.
2. De arts die bij een door hem onderzocht persoon een infectieziekte uit groep B vaststelt, meldt dit binnen 24 uur aan de directeur.
3. De arts die gegronde redenen heeft om bij een persoon een infectieziekte uit groep B te vermoeden, meldt dat vermoeden binnen 24 uur aan de directeur, indien
  - a. Die persoon weigert het onderzoek te ondergaan dat noodzakelijk is ter vaststelling van die ziekte en
  - b. Daardoor ernstig gevaar voor de volksgezondheid door de verspreiding van die infectieziekte kan ontstaan.
4. De arts doet de in de voorgaande drie leden bedoelde meldingen aan de directeur van de gemeente waarin hij zijn praktijk heeft.
5. Indien de melding betrekking heeft op een persoon die zijn verblijfplaats heeft in een andere gemeente, geeft de directeur deze melding terstond door aan de directeur van de verblijfplaats van de betrokkene.
6. In afwijking van het eerste en tweede lid treedt de meldingsplicht ten aanzien van bij ministeriële regeling aan te wijzen infectieziekten uit groep A of groep B in of buiten werking met ingang van een daarbij te bepalen tijdstip, met inachtneming van daarbij te stellen regels.

## Artikel 5

De melding, bedoeld in artikel 4, bevat de volgende gegevens:

- a. De naam, de voornaam, het adres, de woonplaats, het geslacht, de geboortedatum en de verblijfplaats van de betrokken persoon;
- b. De infectieziekte, alsmede de eerste ziektedag, de vaccinatioestand, het gebruik van chemoprophylaxe, de mogelijke bron of plaats van besmetting, de datum van vermoeden of vaststelling, de wijze van vaststelling van die infectieziekte en
- c. Zo nodig of de betrokken persoon dan wel een persoon in zijn directe omgeving beroeps- of bedrijfsmatig betrokken is bij de behandeling van eet- of drinkwaren of bij de behandeling, verpleging of verzorging van andere personen.

## Artikel 6

1. Het hoofd van het laboratorium meldt de vaststelling van een verwekker van een infectieziekte uit groep C aan de directeur van de gemeente waarin de arts die het onderzoek bij het laboratorium heeft aangevraagd, zijn praktijk heeft, onder vermelding van de naam van die arts.
2. Op verzoek van de directeur verstrekt de arts die het onderzoek bij het laboratorium heeft aangevraagd, de volgende gegevens omtrent de persoon en de infectieziekte waarop de laboratoriummelding betrekking heeft:
  - a. Het geslacht, het geboortjaar en het beroep van de betrokken persoon;
  - b. De infectieziekte, de vaccinatioestand, het gebruik van chemoprophylaxe en de mogelijke bron of plaats van besmetting.
3. De arts verstrekt andere gegevens uitsluitend indien de betrokkene daarvoor toestemming geeft.
4. Onze Minister kan nadere regels stellen omtrent de wijze waarop en de termijn waarbinnen de melding, bedoeld in het eerste lid, plaatsvindt.

# REGISTER

## A

Aandrangsyndroom 163  
Aanhoestwat 206  
*Acanthamoeba* 56  
Acidose 77  
Acuut reuma 101, 139, 180  
Adenoidhypertrofie 112  
Adenotonsillitis 100  
Adenovirus 143  
Adhesinen 170  
*Adverse events* 274  
*Adverse reactions* 274  
*Aedes aegypti* 243  
Aerogene overdracht 227  
Afname van materiaal 17  
*African tick bite fever* 262  
Afstaande oorschelp 115  
Afweerstoornissen 126, 278  
Amoebabces 242  
Amoebedysenterie 52, 242  
Amoebiasis 241  
Amplicon 20  
*Ancylostoma* 58  
*Ancylostoma duodenale* 260  
aneurysma 136  
*Anopheles* 246  
Anti-retrovirale middelen 214  
Antidiuretisch hormoon, inadequate  
secretie van 98  
Antigeendetectie 18

Antivaricella-zoster-  
immunoglobuline 265  
Antrumgastritis 145  
Apenniercellen 269  
Apneu 125  
APVU-score 78  
Arbovirusinfecties 243  
Artritis  
reactieve 180  
septische 182  
*Ascaris lumbricoides* 51, 260  
Ascites 151  
Ascitespunctie 152  
Atticoantrotomie 115  
Auraminekleuring 127  
Auto-infectie 258

## B

Bacteriële superinfectie 122  
Bacteriëmie 21, 63  
Bacteriologie 17  
Baermann-test 57  
BCG-itis 267  
Bijwerkingen 274  
*Bilivaccin Calmette-Guérin* 126  
Biofilmvorming 77  
Biopsiemateriaal 37  
Blaasfunctiestoornissen 161  
Blaasjesinhoud 37  
*Blastocystis hominis* 52  
Blefaritis 191

- Bloed-hersenbarrière 95  
Bloedkweek 21, 190  
Bloedkweken 132, 178  
BMR 269  
Bof 264  
Bofvirus 150  
Bomberende fontanel 95  
Boostereffect 267  
*Bordetella parapertussis* 124  
*Bordetella pertussis* 124  
Botbiopt 178  
Bradycardie 245  
Bronchiolitis 117  
Bronchoalveolaire lavage 37  
Brudzinski, teken van 95  
Buiktyfus 244  
*Burkholderia cepacia* 207
- C**
- C-reactief proteïne 66  
Calabarzwelling 261  
Candidiasis 211  
Carbunkel 174  
Cardiomyopathie 138  
Cardiovasculair falen 79  
Catarrale fase 125  
CD4<sup>+</sup>-T-celgetal 211  
Cellulitis 172  
    orbitale 106  
Cellulitis orbitae 189  
Cercariëndermatitis 256  
*Cerebral salt wasting* 98  
CF-centra 205  
Chemoprophylaxe 241  
*Chlamydia trachomatis* 121, 187,  
    197  
Cholangiopancreaticografie 150  
Cholangitis 147  
Cholecystitis 147  
Cholelithiasis 150  
Cholesteatoom 113  
Chorioretinitis 56  
*Clostridium difficile* 23, 146  
*Clostridium* spp. 143  
CMV 153, 197  
CNS 74  
Coagulopathie 77  
Cohortisolatie 207  
Colitis, Met antibiotica geassocieerde 146  
Complementfactoren 279  
Conjunctivitis 185  
    neonatale 187, 197  
Contactisolatie 227  
Continuatiefase 128  
Contra-indicaties 275  
Cornea-ulcus 187, 188  
Corticosteroiden 118, 152  
Counterimmuno-elektroforese 18  
Coxitis 182  
Criteria volgens Duke 133  
Cryptosporidiën 59  
Cysticercose 259  
Cystische fibrose 23, 105, 205  
Cytomegalie, congenitale 195  
Cytopathogene effecten 40
- D**
- Dacryocystitis 191  
Darmparasieten 51  
Darmperforatie 152  
Decompensatio cordis 138  
Decompressie, operatieve 180  
*Dengue* 244  
Dexamethason 98  
*Dientamoeba fragilis* 51  
Difterie 264  
Dikkedruppelpreparaat 48

- Diphyllobothrium latum* 258  
Diplokokken 22  
*Dipslide*-methode 23  
Dipsticktest 164  
DKTP 269  
DMSA-scintigrafie 165  
Dood vaccin 266  
Doofheid 197  
Downsyndroom 110, 114, 158  
Draadwormen 261  
Driepootfenomeen 95  
Druppelisolatie 227  
Dysenterie  
    amoëbe 242  
    bacillaire 242  
*dysfunctional voiding* 163
- E**
- E-test 25  
EBV 153  
Echinokkose 54  
Echocardiografie 132  
Echografie 165  
Eiwit 96  
Elektrocardiografie 138  
Elektrolytstoornissen 77  
Elektronenmicroscopie 41  
Embolieën 136  
Empirische therapie 80  
Encefalitis 91, 244  
Endocarditis 21, 131  
Endocarditisprofylaxe 287  
Endoftalmitis 189  
*Entamoeba histolytica* 48, 51, 241  
*Enterobacteriaceae* 88  
Enterobiasis 52  
Enterokokken 131  
Enterovirussen 136  
Enuresis 163
- enzyme-linked immunosorbent assay* 19  
Enzymimmunoassay 19, 41  
Eosinofilie 56  
Epidermolysis bullosa 171  
Epstein-barrvirus 28  
Ernstige bacteriële infectie 63  
Erysipelas 111, 173  
Erytheem 173  
Erythema exudativum multiforme 121  
Erythema nodosum 174  
Eschar 262  
*Escherichia coli* 162  
Etmoïditis 106  
Exotoxinen 82  
Exsudaat 123
- F**
- Facialisparese 113  
Fagocytose 279  
*Fasciola hepatica* 57  
Feces 37  
Feceskweken 23  
fecestest op *H. pylori*-antigeen 145  
*Fièvre boutonneuse* 76, 262  
Filariasis 58, 261  
Fotofobie 185  
Frambozentong 86, 101  
Functieonderzoek 165  
Furunculose 174  
Furunkels 111, 174
- G**
- Galopritme 132, 138  
Galstenen 147  
Gastritis 143  
Gastro-enteritis 142

Gastroduodenoscopie 145  
Gele koorts 244  
Gevoeligheidsbepaling 24  
Gewrichtspunctie 183  
Ghonfocus 126  
*Giardia lamblia* 51, 245  
Glomerulonefritis, acute 102  
Glucose 96  
Gramkleuring 18  
Grampreparaat 97

## H

HAART 195, 210, 214  
*Haemophilus influenzae* 63, 75, 94,  
118, 172, 205  
Halsabcessen 103  
Handhygiëne 227  
Harttamponade 139  
*Helicobacter pylori* 143  
Hepatitis 153, 197  
Hepatitis A 155  
Hepatitis B 156, 272  
Hepatitis C 159  
Hepatitis E 154  
Hepatocellulair carcinoom 157, 159  
Hepatomegalie 154  
Herpesencefalitis 93  
Herpes simplexvirus 188  
Hersenabces 88  
Hib 264  
*Highly active antiretroviral therapy*  
195, 210, 214  
Hiv 59, 126, 182, 189, 210, 277  
Hiv-centra 222  
Hoesten 106, 125  
Hoofdluis 52  
Hordeolum 191  
HSV 188, 194, 195  
Huidinfecties 170

Huidsnippers 53  
Huidulcera 55  
Humaan papillomavirus 270  
Hydrops foetalis 196  
*Hymenolepis nana* 51, 258  
Hyperamylasemie 150  
Hypotensie 86  
Hypothermie 73

## I

Icterus 148, 154  
Immunisatie  
actieve 265  
passieve 265  
Immuniteit 265, 273  
Immunofluorescentie 19, 41  
Immunoglobulinen 43, 279  
Impetigo bullosa 171  
Impetigo crustosa 171  
Importziekten 241  
Incontinentie 163  
Infecties  
nosocomiale 195  
opportunistische 216  
Initiatiefase 128  
Intraveneus immunoglobuline 138  
Intraveneuze pyelografie 165  
Isolatiemaatregelen 227

## J

Janewayafwijkingen 136  
Jeuk 52

## K

Kala-azar 49, 254  
Kaposisarcroom 213  
Katayamasyndroom 257



- 
- Kattenkrabziekte 139  
 Keeluitstrijk 37  
 Keratitis 56, 188  
 Keratitis punctata 261  
 Kernig, teken van 95  
 Kinderverlamming 264  
 Kinkhoest 124, 264, 269  
 Kippenembryofibroblasten 269  
 Klepdestructie 136  
 Kleuringstechnieken 18  
 Kolonievormende eenheden 23  
 Koorts 45, 73, 247  
 Koorts zonder focus 63  
 Kruisbesmetting 239  
 kwantitatieve *buffy coat*-techniek  
     48  
 Kweekmedium 22
- L**
- Lactobacillus* 143  
*Lactobacillus* GG 146  
 Larva currens 258  
 Larva migrans cutanea 58  
 Larva migrans ocularis 56  
 Larva migrans visceralis 58  
 Larynxoedeem 105  
 Latexagglutinatie 19  
 Latexagglutinatiereactie 41  
*Lazy bladder syndrome* 163  
 LE-test 164  
*Leishmania* 49, 55, 254  
 Leukocytengetal 66  
 Leukocytenscintigrafie 179  
 Leukocytose 73  
 Leukopenie 73  
 Levend vaccin 266  
 Leveramoebiasis 48  
 Levercirrose 157, 159  
 Levercysten 54
- Limulustest 19  
 Lipopolysacharide 76  
 Liquor 37  
     grampreparaat 22  
 Liquorkweek 22  
 Liquoronderzoek 93, 96  
*Listeria monocytogenes* 80, 93, 194  
*Loa loa* 58, 261  
 Löfflersyndroom 260  
 Longabces 124  
 Longoedeem 77  
 Loopoor 115  
 Luchtweginfecties 225  
 Luierpijn 95  
 Lumbale punctie 200  
 Lymfadenitis, cervicale 107  
 Lymfadenopathie 50  
 Lymfeklierziekte 126  
 Lymfomen 110
- M**
- Maag-darmklachten 51  
 Maculopapulaire huiduitslag 76  
*Major histocompatibility complex*  
     83  
 Malaria 45, 246  
 Malaria tropica 248  
*Mansonella perstans* 58  
 Mantoux-test 126  
 Mastocytosis bullosa 171  
 Mastroïdectomie 115  
 Mastroïditis 114  
 MATIG 271  
 Mazelen 264  
 Meningitis 191  
     bacteriële 22, 93  
     neonatale 80  
     tuberculeuze 126  
 Meningo-encefalitis 56
-

Meningokokken 76, 264  
Meningokokkensepsis 80, 81  
Metastatische infecties 136  
Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* 20  
Microcefalie 196  
Microscopisch onderzoek 18  
Microsporidiën 59  
*Microsporium canis* 171  
Mictieanamnese 165  
Mictiecystografie 165  
Mijnwormen 51, 260  
Minimale bactericide concentratie 25  
Minimale remmende concentratie 25  
*Moraxella catarrhalis* 118  
*Mycobacterium tuberculosis* 125  
*Mycoplasma pneumoniae* 117, 121  
Myocarditis 136

## N

Nachtzweeten 126  
*Naegleria fowleri* 56  
NASBA 42  
*Necator americanus* 260  
Necrotiserende pneumonie 124  
*Neisseria gonorrhoeae* 187  
*Neisseria meningitidis* 75, 95  
Nekstijfheid 95  
Nematoden 260  
Neusbijholten 105  
Nierschade 161  
Nitriettest 164  
(Non-)hodgkinlymfoom 108  
Nosocomiale infectie 224  
Nucleïnezuuramplificatietechnieken 26  
Nucleïnezuurdetectie 19, 37

## O

Obstipatie 164, 245  
Onchocerciasis 53  
Ontstekingsmediatoren 77  
Oogaandoeningen 56  
Ooginfecties 185  
Opisthotonus 95  
Opsonisatie 279  
Orale rehydratie 143  
Orgaandisfunctie 77  
Oslernoduli 132, 136  
Osteomyelitis 176  
    chronische recidiverende  
    multifocale 177  
Otitis externa 110  
    maligne 111  
Otitis media acuta 112  
Otitis media met effusie 112

## P

Pancreatitis 150  
Papiloedeem 115  
Parafaryngeaal halsabces 104  
Parasieten op de ontlasting 54  
Paroxismale fase 125  
Pasgeborenen, infecties bij 193  
*Pediculus capitis* 52  
Pericardeffusie 126  
Pericarditis 139  
Pericardpunctie 139  
Pericardwrijven 139  
Periodiekekoortssyndromen 279  
Peritonitis 151  
Peritonsillair abces 103  
Petechiën 76  
Plasmodium 45, 246  
Pleura-empyeem 123  
Pleuraziekte 126

- Pneumocystis jiroveci* 59, 211  
Pneumokokken 264  
Pneumokokkeninfecties 75  
Pneumokokkenvaccin 272  
Pneumonie 118, 197, 225  
    lymfoïde interstitiële 212  
Polymerasekettingreactie 20, 26  
Poncetse ziekte 126  
Positronemissietomografie 179  
*Post-exposure*-profylaxe 215  
Postpericardiotomiesyndroom 139  
Poststreptokokken-reactieve artritis 181  
Poststreptokokkenglomerulonefritis 101  
Postvaccinatieverschijnselen 274  
Pottse ziekte 126  
Preventie  
    primaire 227  
    secundaire 238  
    tertiaire 239  
Primaire ciliaire dyskinesie 105  
Procalcitonine 66  
Profylaxe 265  
Proteaseremmers 214  
Pseudocysten 151  
Pseudomembranen 187  
Pseudomembraneuze colitis 146  
*Pseudomonas aeruginosa* 111, 188, 205, 206  
Pulsus paradoxus 139  
Purpura 80  
Pyelonefritis 161  
    acute 167
- Q**
- QBC 49
- R**
- Rabiës 272  
Radio-immunoassay 18  
*Real-time* PCR 20  
Reconvalescentiefase 125  
Renografie 165  
Resistentiebepaling 43  
Retrofaryngeaal abces 103  
*Reverse transcriptase*-remmers 214  
Rickettsiose 262  
Rijksvaccinatieprogramma 269  
Rinitis 105  
Rivierblindheid 261  
Rochestercriteria 67  
*Rocky Mountain spotted fever* 262  
Rodehond 264  
Roodvonk 86, 101, 172, 180  
Rotavirus 143  
RSV 117, 266  
    sneltest 41
- S**
- Salmonella* spp. 143  
*Salmonella typhi* 244  
Saponinesedimentatietechniek 58  
*Sarcoptes scabiei* 53  
Satellietlaesies 254  
Scabiës 53  
*Schistosoma mansoni* 51  
Schistosomiasis 55, 57, 256  
*Scrub typhus* 262  
Segregatiebeleid 206  
Sepsis 73, 225  
Septische artritis 178  
Septische shock 73  
Sequentieanalyse 21, 42  
Sequesters 178  
Seroconversie 28

- Serologisch onderzoek 28  
Serumamylase 150  
Serumlipase 150  
Shocksyndroom 73  
Sinuscavernosustrombose 191  
Sinusitis 105, 190  
Sinussluiering 123  
Skeletscintigrafie 179  
Splinterbloedingen 132  
Spoelworm 260  
Sputumkweek 23  
Stafylokokken 88, 143, 189  
Stafylokokkendragerschap 174  
*Staphylococcal scalded skin syndrome* 86, 172  
*Staphylococcus aureus* 122, 131, 170, 180, 205  
*Streptococcus agalactiae* 93, 172, 194  
*Streptococcus pneumoniae* 75, 95, 118, 151  
*Streptococcus pyogenes* 170  
*Streptokokken* 63, 88, 100, 131, 189  
Streptokokken van groep A, bètahemolytische 82  
Streptokokken van groep B 74  
*Strongyloides stercoralis* 51  
Strongyloidiasis 57, 257  
Superantigenen 83  
Superinfectie 105  
Surveillance 238  
Syfilis 198  
Synovitis, acute 182  
Systemisch inflammatoir responssyndroom 73
- T**
- Tachycardie 73  
Tachypneu 73  
Taeniasis 258  
Tamponziekte 86  
Tetanus 264, 271  
Therapietrouw 216  
Thoraxdrainage 124  
Tinea corporis 171  
Titerstijging 28  
Tonsillectomie 102  
Tonsillitis 100, 103  
ToRCHeS 198  
Torticollis 104  
Toxisch megacolon 147  
Toxischeshocksyndroom 82  
*Toxocara canis* 58  
Toxoplasmose 50, 60  
Traanbuisobstructie 191  
Transport van materiaal 17  
Transsudaat 123  
*Trichinella spiralis* 57  
Trichinellosis 59  
*Trichuris trichiura* 51, 260  
*Triple feces test* 52  
Trismus 104  
Trypanosomiasis 49  
Tuberculinetest 126  
Tuberculose 125, 139  
    congenitale 196  
Tuberculosebestrijding 128  
Tuberculostatica 127  
Tumornecrosefactor  $\alpha$  76
- U**
- Urine 37  
Urinekweek 23, 164  
Urineonderzoek 66  
Urineweginfecties 161  
Urodynamisch onderzoek 166  
Uroflowmetrie 166

**V**

Vaccinatie 264  
Vaccinaties 241, 264  
Vaccinia generalisata 267  
Varicella, neonatale 195  
Vegetaties 132  
Verticale transmissie 156  
Vesico-ureterale reflux 161  
Viraal syndroom 64  
Virologie 26  
Virulentiefactoren 77, 161  
Virusantigenen 28  
Virusinfecties 26  
Viruskweek 37, 40  
Virusspecifieke antistoffen 28, 42  
Virusspecifieke nucleïne-zuren 42  
Visusstoomissen 197  
Vlektyfus 262  
Vreemd lichaam 186

**W**

Waterpokken 86, 238  
Wekedeleninfectie 170

West-nijlkoorts 243  
Widaltest 143  
Wondroos 173  
Woodlicht 171  
*Wuchereria bancrofti* 58, 261

**X**

Xylomethazoline 107, 113

**Y**

*Yale observation scale* 64  
*Young infant observation scale* 66

**Z**

Zandvliegenkoorts 243  
Ziehl-neelsenkleuring 127  
Ziekenhuisinfectie 224  
Ziekte van Kawasaki 86, 108, 138,  
139  
Zoetwaterslak 256  
Zweepworm 260



## REEKS “WERKBOEKEN KINDERGENEESKUNDE”

Eindredacteur C.M.F. Kneepkens  
VU Uitgeverij, Amsterdam

Werkboek Kindergastro-enterologie (1990; tweede druk 2002)  
Supplement Werkboek Kindergastro-enterologie (1992)  
Werkboek (Enterale en) parenterale voeding bij pasgeborenen  
(1995; tweede druk 2004)

Werkboek Kinderhematologie (1995; tweede druk 2001)

Werkboek Enterale voeding bij kinderen (1997)

Werkboek Thuisbehandeling van kinderen (1998)

Werkboek Infectieziekten bij kinderen (1999; tweede druk 2008)

Werkboek Kindermishandeling (2000)

Werkboek Importziekten bij kinderen (2000)

Werkboek Kinderlongziekten (2001)

Werkboek Kindernefrologie (2002)

Werkboek Kinderradiologie (2003)

Werkboek Kinderimmunologie (2004)

Werkboek Ondersteunende behandeling in de kideroncologie (2005)

Werkboek Kinderallergologie (2006)

Werkboek Kinderreumatologie (tweede druk 2007)

Werkboek Neonatale gehoorscreening (2008)

### *In voorbereiding*

Werkboek Voeding bij zieke kinderen (tweede druk)

Werkboek Kinderendocrinologie