



Casuïstiek Bijeenkomsten

Infecties en afweer (Universiteit Utrecht)

FABA 201 Infectie en afweer

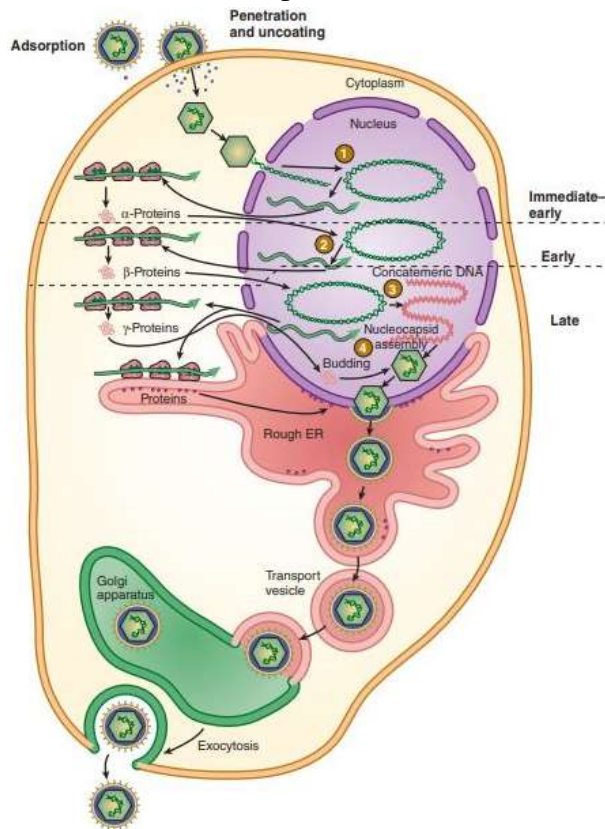
CASUÏSTIEK BIJEENKOMSTEN

CB 1

- Hoe vaak komen koortslippen voor in Nederland?
50-70% van de Nederlandse bevolking heeft koortslip. Het komt het meest voor bij vrouwen.
- Hoe ontstaat een koortslip en waarom komt deze af en toe terug?
Herpes labialis wordt veroorzaakt door het herpes-simplexvirus type 1 (HSV-1). Besmetting met type 2 (HSV-2) kan ook een koortslip geven, maar veroorzaakt zelden een recidief (reactivatie; in de meeste gevallen kortdurend). Besmetting kan optreden via mondcontact of gecontamineerde voorwerpen. Incubatietijd is 1-2 dagen.
Na een eerste infectie blijft het virus aanwezig in het ganglion van de sensibele zenuw van het aangedane huidgebied. Van hieruit kan het reacteren. De persoon blijft levenslang drager.
Factoren die mogelijk een recidief kunnen uitlokken zijn uv-straling (zonlicht, hoogtezon, zonnebank), koorts, een operatie, een bovensteluchtweginfectie, immunosuppressieve therapie, stress en vermoeidheid, menstruatie en lokaal mechanisch trauma.
- Wat zijn de belangrijkste (uiterlijke) kenmerken van een koortslip?
Rond de lippen of het mondslijmvlies in groepjes gelegen blaasjes (vesikels) met helder vocht op een erythematuze ondergrond die na een paar dagen (na indroging) overgaan in met korstjes bedekte zweertjes (crustae).
- Wat voor type virus is het herpes virus?
Herpes simplexvirussen zijn dubbelstrengs DNA-virussen. De officiële benaming van herpesvirussen die infecties veroorzaken bij de mens is humaan herpesvirus (HHV), waarbij elk type een nummer heeft gekregen. Herpes labialis wordt veroorzaakt door het herpes-simplexvirus type 1 (HSV-1). Besmetting met type 2 (HSV-2) kan ook een koortslip geven, maar minder frequent omdat het vooral een seksueel overdraagbare aandoening betreft.

Herpes virus bestaat uit een dubbel streng DNA omgegeven door capside, capside is ook omgegeven door 15 eiwitten die samen teguments heten. Tegument is ook omgegeven door envelop. envelop bevat spike proteïnen. Herpes virus kan binden aan een aantal receptoren op de gastheercel en hierdoor fuseert de envelop met plasmamembraan van gastheercel. Capside komt vrij in de cytoplasma. Capside gaat via de microtubulus naar de kern. tegelijkertijd een tegument eiwit genaamt VHS breekt mRNA van gastheercel af om competitie voor de ribosoom en andere virale cellulaire mechanismen te elimineren. VP16 beschermt virale DNA en act als transcriptie activator van virale gen. VP16 zorgt voor activatie van immediate gene

- Hoe is het herpes virus in staat een cel te infecteren en zich te repliceren?



1: Het virus versmelt met plasmamembraan na binding aan specifieke cellulaire receptoren via envelopglycoproteïnen. Virusaanhechting omvat ook binding aan een van de verschillende coreceptoren (bijvoorbeeld leden van de immunoglobulinesuperfamilie).

Na fusie wordt het **capside** door het cytoplasma naar een nucleaire porie getransporteerd, uncoating vindt plaats en het DNA wordt **geassocieerd** met de kern.

Plasmide

2: Het virale DNA vormt een cirkel onmiddellijk na het vrijkomen uit de capsid. Immediate-early genes worden tot expressie gebracht, wat " α "-eiwitten oplevert. Deze eiwitten stimuleren de transcriptie van early genes.

3: β -proteïnen, producten van early genes, functioneren bij DNA-replicatie en leveren **concatemeer** DNA op. Late genes worden getranscribeerd.

4: γ -proteïnen, producten van late genes en voornamelijk bestaande uit virale structurele proteïnen, nemen deel aan **virion assembly**. Viraal DNA van eenheidslengte wordt afgesplitst van concatemeren en verpakt in capsiden. Omhulde virale deeltjes hopen zich op in het endoplasmatisch reticulum (ER) en worden vanuit de cel getransporteerd.

- Wat zijn de mogelijke behandelingen? En wanneer wordt welke behandeling toegepast?

Indifferente crèmes, zinksulfaat en zinkoxide

- Blaasjes: door zinksulfaat of zinkoxide kunnen de blaasjes sneller indrogen.
- Korstjes: een patiënt kan indifferente crème of gel proberen om de korsten te verzachten, bv. vaseline-cetomacrogolcrème. Desgewenst kan patiënt hydrocolloïdpleister proberen. Adviseer de patiënt crème of gel voorzichtig op de blaasjes aan te brengen en niet uit te smeren om verspreiding van het virus te voorkomen.

Lidocaïne

- Overweeg lidocaïne/zinkoxide 5% smeersel (witte kleur) of lidocaïne-vaselinecrème, indien (hevige) pijnklachten op de voorgrond staan en een pijnstillend en (bij blaasjes) indrogend effect gewenst wordt.

Antivirale crèmes

- Bij recidieven in de vroege fase, zodra de branderigheid optreedt en voordat er blaasjes- en korstvorming optreden, lokale antivirale middelen, zoals aciclovircrème (5%) proberen. Aciclovircrème moet 5x daags met tussenpozen van ongeveer 4 uur tot de blaasjes indrogen, worden aangebracht. In het crusteuze stadium is aciclovircrème niet

meer zinvol en volstaat een indifferente crème.

Antivirale middelen (oraal)

- Orale antivirale middelen worden bij **immuuncompetente** volwassenen en kinderen niet aanbevolen.
- Orale behandeling met **valaciclovir** uitsluitend indien een patiënt bij eerdere episodes zeer ernstige klachten had, lokale behandeling onvoldoende effect gaf en zodra branderigheid optreedt of uiterlijk binnen 48 uur na het verschijnen van de huiduitslag

Preventie recidieven

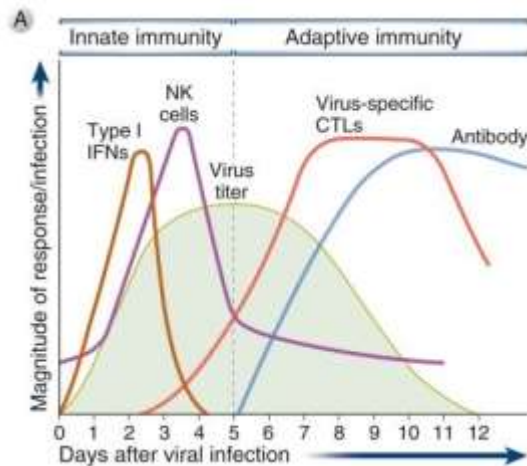
- Vermijd zo mogelijk uitlokkende factoren, zoals zonlicht, stress en vermoeidheid.
- Overweeg bij zonlicht-geïnduceerde herpes labialis preventief gebruik van een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor.
- Overweeg een lange preventieve kuur (3-4 maanden) alleen bij zeer frequente (meermaals per maand) en hinderlijke of uitgebreide recidieven in overleg met de patiënt, na voorlichting over de bijwerkingen (vaak: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid, koorts, huiduitslag inclusief fotosensibilisatie, jeuk). Geef dan bij patiënten ≥ 18 jaar aciclovir (off-label) tweemaal daags 400 mg of valaciclovir eenmaal daags 500 mg of zoek een dosering die effectief lijkt te zijn.

- Maak een schema met het werkingsmechanisme van aciclovir crème?

Aciclovir is een synthetisch acyclisch purinenucleoside-analoog met remmende in vitro- en in vivo-werking tegen herpesvirussen bij de mens, inclusief herpes-simplex-virus types 1 en 2.

De remmende werking van aciclovir tegen HSV-1, HSV-2, VZV en EBV is bijzonder selectief. Voor het enzym thymidinekinase (TK) van normale, niet-geïnfecteerde cellen betekent aciclovir geen effectief substraat; vandaar dat de toxiciteit voor gastheercellen van zoogdieren gering is. Door HSV, VZV en EBV gecodeerd TK zet echter aciclovir om in aciclovirmonofosfaat, een nucleoside-analoog dat door cellulaire enzymen verder in difosfaat en uiteindelijk in trifosfaat wordt omgezet. Om tegen het virus actief te kunnen worden, moet aciclovir gefosforyleerd worden tot aciclovirtrifosfaat. Aciclovirtrifosfaat treedt op als remmer van en substraat voor de **herpes-specifieke DNA-polymerase** en verhindert zo verdere virale DNA-synthese.

- Welke cellen en factoren van het immuunsysteem zijn betrokken bij de bestrijding van virale infecties? En hoe gebeurt dat dan?



De belangrijkste mechanismen van aangeboren immuniteit tegen virussen zijn remming van infectie door type I interferonen en door NK-cellen gemedieerde doding van geïnfekteerde cellen.

Verschillende biochemische routes triggeren *IFN-productie*. Deze omvatten herkenning van viraal RNA en DNA door endosomale TLR's en activering van cytoplasmatische RIG-like receptoren en de STING-route door respectievelijk viraal RNA en DNA. Deze routes komen samen bij de activering van proteïnekinasen, die op hun beurt de IRF-transcriptiefactoren activeren die IFN-gentranscriptie stimuleren. Type I IFN's werken om virale replicatie in zowel geïnfekteerde als niet-geïnfekteerde cellen te remmen.

NK-cellen doden met virus geïnfekteerde cellen en zijn een belangrijk immuniteitsmechanisme tegen virussen in het begin van de infectie, voordat zich adaptieve immunresponsen hebben ontwikkeld.

Adaptieve immuniteit tegen virale infecties wordt gemedieerd door antilichamen, die virusbinding en toegang tot gastheercellen blokkeren, en door CTL's, die de infectie elimineren door geïnfekteerde cellen te doden

Hoe veranderd de aanpak van behandeling indien:

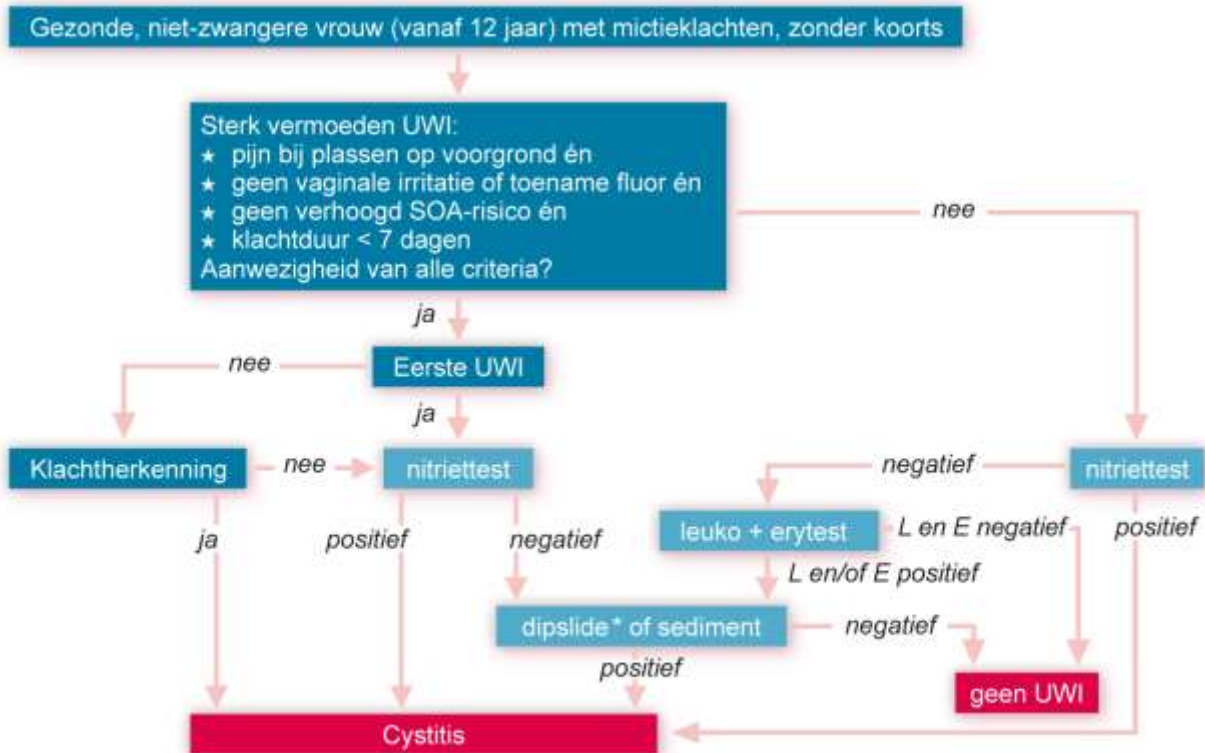
- De patiënt net een chemokuur heeft ontvangen?
Door chemokuur heeft de patiënt verlaagde weerstand, waardoor het risico op een koortslip groter is. Men kan dan preventief al aciclovir gebruiken. Het gebruik van aciclovir is veilig bij mensen met verminderde weerstand. Aciclovir kan dan eventueel ook via een IV toegediend worden voor een effectievere werking.
- De patiënt de diagnose herpes encefalitis heeft?
Behandeling via IV toediening, 3 dd 14 dagen, daarnaast ondersteunende behandeling met bijnierschors hormonen ivm nefrotoxiciteit. Hierbij speelt gewicht ook een rol. Bij obese patienten dosis verlagen. Kan in hersenvocht komen, ong 50% tov het plasma.

- De patiënt systemische behandeling nodig heeft maar ook een sterk verminderde nierfunctie heeft?
Klaring van de nieren is verlaagd, dus de dosis (doseringsfrequentie) moet aangepast worden. Er geldt een normale oplaaddosis en erna aangepaste onderhoudsdoseringen. Creatineklaring moet hierbij worden bepaald.
Bij ouderen met een verminderde nierfunctie neemt de kans op neurologische bijwerkingen toe: hierop nauwkeurig controleren.
- De patiënt borstvoeding geeft en ook aciclovir zelf gebruikt?
Lokale behandeling met aciclovir: resorptie via de huid is gering. Overgang in moedermelk is in geringe mate na orale toediening. De baby krijgt tot 0.3 mg/kg via de moedermelk binnen → Dit is slechts een kleine percentage van de toegestane zuigelingendosering; dus kan veilig oraal worden gebruikt.

CB 2

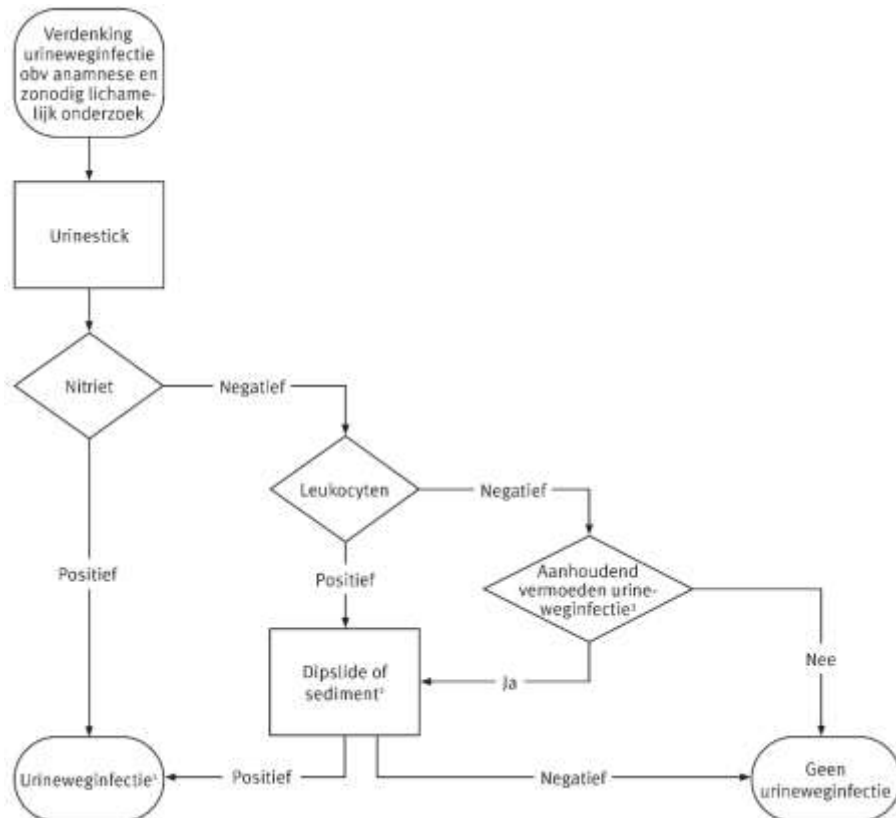
- Hoe vaak komen urineweginfecties voor in Nederland en hoe ontstaan ze in de meerderheid van de gevallen?
In de Nedrelandse huisartsenpraktijk bedraagt de incidentie 30 tot 40 per 1000 personen per jaar. 124 per 1000 bij vrouwen en 19 op 1000 bij mannen. Urineweginfecties kunnen zowel in- als buiten het ziekenhuis ontstaan. Acute infecties in de thuissituatie komen veel voor bij jonge vrouwen en met de toename van leeftijd en ontwikkeling van seksuele activiteit neemt het aantal toe. Bij bejaarde vrouwen zijn er vaak geen klachten merkbaar, zodat er dan sprake is van asymptomatische bacteriurie. Urineweginfecties zijn bij mannen zeldzaam (maar niet bij bejaarde mannen), maar als zij eenmaal hebben, gebruiken zij **langer de antibiotica** vanwege een **langere urinebuis**.
- Wat is de belangrijkste verwekker van urineweginfecties en welke pathogene eigenschappen bezit dit micro-organisme?
De belangrijkste verwekker van urineweginfecties is de uropathogene E. coli (80%).
Pathogene eigenschappen E. coli:
 - endotoxine
 - kapsel
 - exotoxineproductie, bv ETEC; enterotoxigenic E. coli → aanleiding tot reizigersdiarree
 - expressie van adhesiefactoren (pili of fimbriae)
 - groeibevorderende factoren
 - resistentie tegen het dodende vermogen van serum
 - antibioticumresistentie
 - invasie en lyse van cellen (hemolysine)
- Wat zijn belangrijke risicofactoren voor het krijgen van een urineweginfectie?
 - patiënten met DM of een verminderde weerstand zijn een risicogroep
 - afwijkingen aan de nieren of urinewegen (ernstige nierfunctiestoornissen, cystenieren, nierstenen, een neurogene blaas, een bemoeilijkte mictie of bekend blaasresidu)
 - patiënten met neurologische blaasfunctiestoornissen
 - ouderdom
 - zwangerschap
 - katheter
 - seksuele activiteit
 - kinderen < 12 jaar
 - bepaalde antibiotica (bacteriën die je nodig hebt kunnen doodgaan)
 - condoom- of pessariumgebruik en gebruik van spermadodende middelen

- Hoe wordt de diagnose gesteld bij jonge niet zwangere vrouwen?



UWI=Urinerweginfectie; L=leukotest; E=erytest

* Bij veel klachten direct antibioticumkuur starten ná afname urine voor dipslide.



- Waarom is **nitrofurantoïne** eerste keus antibioticum?
Nitrofurantoïne is eerste keus omdat er nog weinig resistentie van E. coli voor nitrofurantoïne is waargenomen in de open populatie. Wordt renaal geklaard en dringt bijna niet in het weefsel → niet veel onnodige schade.
- Waarom is een slechte nierfunctie een contra-indicatie voor gebruik van nitrofurantoïne?
Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan nitrofurantoïne **cumuleren** in bloed en weefsel, waardoor ernstige neuropathie kan optreden.
- Waarom is **fosfomycine** effectief bij een 1-malige toediening en is het toch geen 1st keus?
Bij een verminderde nierfunctie neemt de halfwaardetijd van fosfomycine toe.
In de literatuur ontbreekt bewijs voor het daadwerkelijk afnemen van het effect dan wel toenemen van de bijwerkingen. Aanpassing van de dosering wordt dan niet geadviseerd.
- Wat zijn de werkingsmechanismen van de bij UWI gebruikte antibiotica?
- nitrofurantoïne:
Nitrofurantoïne behoort tot de nitrofuranen. Het wordt in de bacteriële cel gereduceerd tot reactieve tussenproducten. Deze remmen enzymen die een rol spelen in het energiemetabolisme van de bacterie, zoals de Krebs-cyclus.
Hierdoor onderbreken ze de energievoer die nodig is voor normale groei en instandhouding van de bacterie. Ook binden tussenproducten zich op diverse plaatsen van de ribosomen, wat leidt tot een verstoring van de bacteriële eiwitsynthese.
Therapeutisch actieve concentraties worden alleen bereikt in de urine; de meeste activiteit is in zure urine, bij een pH van > 8 gaat het grootste deel van de antibacteriële activiteit verloren. Het antibacteriële spectrum omvat het merendeel van de urinewegpathogenen, waaronder zowel Gram-positieve als Gram-negatieve bacteriën. **Resistentie kan voorkomen bij langdurige behandeling met nitrofurantoïne.**
Het in de capsule met gereguleerde afgifte aanwezige nitrofurantoïnemonohydraat vormt bij blootstelling aan maag- en darmsappen een gel, waaruit het actieve bestanddeel geleidelijk vrijkomt.

- fosfomycine:
Fosfomycine is een actericide antimicrobieel middel. Fosfomycine remt het enzym **fosfo-enol-pyruvyltransferase**, dat betrokken is bij de eerste stap van de synthese van de bacteriecelwand. Het is werkzaam tegen zowel Gram-positieve als Gram-negatieve bacteriën. Fosfomycine remt de eerste fase van intracellulaire synthese van de bacteriële celwand door het blokkeren van de peptidoglycaansynthese.
Fosfomycine wordt actief tot in de bacteriële cel getransporteerd via twee verschillende transportsystemen (het **sn-glycerol-3-fosfaat-** en het **hexose-6-transportstelsel**).

- trimethoprim:

De bacteriostatische werking van trimethoprim berust op blokkering van het enzym dihydrofoliumzuurreductase (DHFR), waardoor de reductie van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur wordt voorkomen met als gevolg een remming van de biosynthese van nucleïnezuren en eiwitten.

- ciprofloxacin:

Gefluorideerde chinolonverbinding. Ciprofloxacin werkt bactericide door remming van het bacteriële topo-isomerase II (DNA-gyrase) en topo-isomerase IV, die noodzakelijk zijn voor bacteriële DNA-replicatie, -transcriptie, -herstel en -recombinatie.

- amoxicilline/clavulaanzuur:

Amoxicilline behoort tot de penicilline-antibiotica. Penicilline-antibiotica werken tegen infecties met bacteriën. Sommige bacteriën kunnen amoxicilline afbreken, zodat het zijn werking niet meer kan doen. Clavulaanzuur gaat dit tegen en verbetert zo het effect van amoxicilline. Amoxicilline remt de crosslinking van peptidoglycanen in de celwand, wat uiteindelijk leidt tot lysis en celdood. Het werkingsspectrum is relatief breed en omvat Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën.

- cotrimoxazol:

Cotrimoxazol is een mengsel van de bacteriostatische componenten trimethoprim en sulfamethoxazol in een verhouding van 1:5, dat gecombineerd bactericide werkt door remming van de synthese van tetrahydrofoliumzuur in het micro-organisme. Beide componenten zijn synergistisch werkzaam door opeenvolgende blokkade van twee enzymen die een vitale rol spelen in het folaatmetabolisme van micro-organismen. In pus, waarin een relatief hoge concentratie p-aminobenzoëzuur aanwezig is, is sulfamethoxazol onwerkzaam. Het werkingsspectrum omvat de meeste aerobe Gram-positieve en aerobe Gram-negatieve micro-organismen.

Vragen

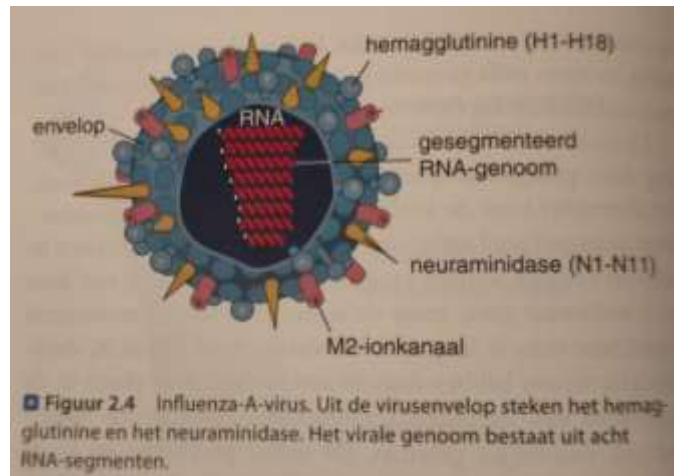
Wat is er aan de hand en hoe verandert de aanpak van behandeling indien:

- De patiënt een man is met ook koorts?
Bij een urineweginfectie met koorts of andere tekenen van weefselinvasie is een antibioticum nodig dat voldoende weefselpenetratie geeft, zoals ciprofloxacin, amoxicilline/clavulaanzuur en cotrimoxazol.
Nitrofurantoïne, fosfomycine en norfloxacin zijn om deze reden niet geschikt voor deze indicatie, ondanks een gunstig resistentiepatroon.

- De vrouw in kwestie zwanger is?
1^{ste} keus: een 7-daagse kuur nitrofurantoïne (2 maal daags 100 mg met gereguleerde afgifte of 4 maal daags 50 mg; niet in de periode rond de uitgerekende datum);
2^e keus: een 5-daagse kuur amoxicilline/clavulaanzuur (3 maal daags 500/125 mg).
- Er een ESBL wordt gevonden in de urinekweek?
Nitrofurantoïne voorschrijven, omdat er weinig resistentie is.
- De patiënt advies vraagt over chronisch cranberry sap drinken ter profylaxe?
Cranberry sap lijkt te helpen bij het voorkomen van een recidiverende urineweginfectie, en er zijn geen negatieve effecten gevonden. Er is echter niks vastgesteld over optimale dosering en toedieningsvorm.

CB 3

- Hoe vaak komen verkoudheid en griep voor in Nederland? Wat is er bekend over seizoensvariatie en oorzaken hiervoor?
Afgelopen week (5 t/m 11 oktober) bezochten 36 op de 100.000 mensen de huisarts met griepachtige klachten.
Griep komt in Nederland elk jaar voor, meestal in de wintermaanden → seizoensgriep. Omdat er verschillende soorten griepvirussen zijn die steeds veranderen, kan iemand telkens opnieuw griep krijgen. Er zijn twee typen influenzavirussen die de meeste griep bij mensen veroorzaken: **influenzavirus type A en B**.
Het begint vaak zeer plotseling met:
 - hoge koorts en koude rillingen
 - hoofdpijn
 - spierpijn in het hele lichaam
 - keelpijn en droge hoest
- Hoe leidt een infectie met het influenzavirus tot symptomen en hoe lang houden deze (in de regel) aan?
De algemene symptomen van influenza worden veroorzaakt door het vrijkomen van **cytokinen zoals interferonen (IFN), tumornecrosefactor (TNF) en interleukinen (ILN)** uit geïnfecteerde cellen en lymfocyten als onderdeel van de innate immuunreactie.
Aantoonbare virusvermenigvuldiging en –uitscheiding beginnen gewoonlijk een dag voor het ontstaan van ziekteverschijnselen, bereikt 1-2 dagen later een hoogtepunt en vermindert daarna geleidelijk. Er bestaat een relatie tussen de hoeveelheid aantoonbaar virus in de luchtwegen en de ernst van de symptomen. Na 5-7 dagen is bij patiënten met ongecompliceerde griep meestal **geen virus** meer aantoonbaar.
Langduriger uitscheiding van grotere hoeveelheden virus wordt gezien bij mensen met een gestoorde afweer en bij jonge kinderen. **De reden voor langduriger virusuitscheiding bij kinderen is het feit dat deze veelal een eerste (primaire) infectie doormaken en dus nog geen specifieke immuniteit tegen influenzavirussen hebben ontwikkeld. Om deze reden spelen kinderen een belangrijke rol in de verspreiding van influenzavirussen.**
- Wat voor een type virus is het influenza virus en hoe is dit virus opgebouwd?
Influenzavirussen behoren tot de familie van de Orthomyxoviridae en worden op basis van antigene, genetische en structurele verschillen onderverdeeld in 3 typen: Influenza A, B en C. Ze bevatten een gesegmenteerd genoom bestaande uit 7 (Influenza C) of 8 (Influenza A en B) **enkelstrengs RNA-segmenten** (ssRNA) die coderen voor 9-11 eiwitten. Kenmerkend voor de influenzavirussen zijn **2 glycoproteïnen** die uit de virale **envelop** steken: **hemagglutinine (HA)** en **neuraminidase (NA)**. Influenza A virussen hebben ook een **M2-ionkanaal**.



- Influenzavirussen worden aangeduid met een H_xN_y code. Wat is de functie van H en van N?

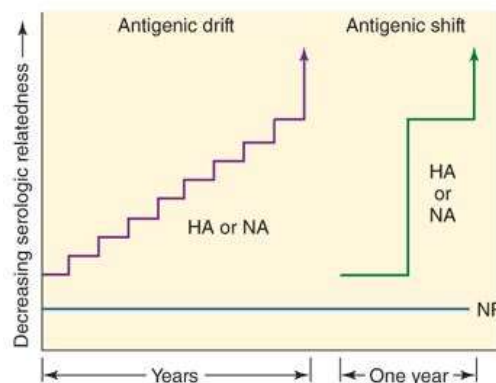
H → bindt aan cellulaire receptoren van het respiratoire epitheel, waardoor het virus de cel kan binnendringen om zich te vermenigvuldigen.

N → klieft dezelfde cellulaire receptoren, waardoor nieuwgevormde viruspartikels die aan het celoppervlak verschijnen, niet aan de cellulaire receptoren gehecht blijven, maar zich kunnen verspreiden om andere cellen te infecteren.

Een functionele balans tussen deze tegengestelde functies van de 2 oppervlakteglycoproteïnen is van essentieel belang voor een efficiënte virusvermenigvuldiging. Het HA en in mindere mate het NA zijn tevens voornaamste determinanten waartegen neutraliserende antilichamen worden opgewekt.
- Wat is het verschil tussen antigenic drift en antigenic shift?

Antigenic drift → frequent optredende kleine veranderingen in de antigenische structuur van het HA en het NA kunnen virusvarianten ontstaan die ontsnappen aan de tegen een eerdere variant opgewekte immuunrespons.

Antigenic shift → ingrijpende verandering van de antigenische structuur; komt alleen voor bij Influenza A virussen. Door antigenic shift ontstaat, door uitwisseling van genen tussen influenzavirussen van humane en dierlijke oorsprong, een virusvariant met voor de mens nieuwe (dierlijke) HA – en/of NA-eiwitten.



- Wat is de aanbevolen standaardbehandeling van de griep?
Omdat influenza bij tevoren gezonde personen meestal een onschuldige aandoening is die vanzelf geneest, hoeft het in het algemeen geen behandeling. Een koorts- en pijnverlagend middel kan gebruikt worden om de symptomen te verlichten. Daarnaast kan herstelgerichte reactiverende verpleging toegepast worden, zoals voldoende vocht- en voedselinname, bekorten van bedlegerigheid, maar vermijden van inspanning en decubituspreventie. Tegen niet-productieve hoest kan noscapine of codeïne worden voorgeschreven. Ook neusdruppels kunnen de symptomen verlichten.
- Wat zijn risicofactoren voor een ongunstig beloop?
 - een leeftijd van 60 jaar en ouder
 - jonge kinderen → jonge zuigelingen
- Wat is en doet het *C-reactive protein* (CRP) en hoe kan dit bijdragen aan de behandeling?
CRP is een eiwit dat door uw lever wordt aangemaakt. Het wordt in uw bloedbaan gestuurd als reactie op een ontsteking. Ontsteking is de manier waarop uw lichaam uw weefsels beschermt als u gewond bent geraakt of een infectie heeft gehad. Het kan pijn, roodheid en zwelling in het gewonde of getroffen gebied veroorzaken. Normaal gesproken heeft u een laag gehalte aan c-reactief proteïne in uw bloed. Hoge concentraties kunnen een teken zijn van een ernstige infectie of een andere aandoening.
- Waarom verandert de samenstelling van de griepvrij ieder jaar?
Griep wordt veroorzaakt door een infectie met een griepvirus type A, B of C. De typen A en B veroorzaken vooral ziekte bij de mens. De A-virussen worden ingedeeld op basis van verschillen in hun 2 oppervlakteantigenen: hemagglutinine (H) & neuraminidase (N). 16 hemagglutininesubtypen (H1-H16) en 9 neuraminidasesubtypen (N1-N9) zijn bekend. Dat leidt tot subtypen A-virussen met verschillende antigenen die omschreven worden als H1N1, H2N3, enzovoort. Een grote verandering, zoals van H1N1 naar H5N1, wordt een antigene shift genoemd; een kleine wijziging binnen een H1N1-subtype noemen we een antigene drift. Deze kleine veranderingen zorgen ieder jaar voor nieuwe virusstammen, waarvoor een uitgebreid internationaal signaleringssysteem is opgezet.
- Wie komen in aanmerking voor een griepvrij?
 - een leeftijd van 60 jaar en ouder
 - longziekten en aandoeningen aan de luchtwegen, zoals astma, chronische bronchitis of longemfyseem
 - hartziekten, zoals mensen die een hartaanval gehad hebben, mensen die hartklachten hebben zoals hartritmestoornissen, of mensen die een hartoperatie hebben ondergaan
 - diabetes (suikerziekte); niet alleen mensen die insuline spuiten, maar ook de mensen die tabletten met bloedsuikerverlagende middelen slikken of een diabetesdieet volgen

- een nieraandoening; vooral als de nieren door een ziekte niet goed werken (dus niet bij nierstenen); chronische nierinsufficiëntie
- een leeftijd vanaf 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken (bijvoorbeeld bij chronische darmaandoeningen)
- weinig weerstand door andere ziekten of door een medische behandeling, bijvoorbeeld mensen die recent een beenmergtransplantatie hebben ondergaan, mensen die met hiv (humaan immunodeficientievirus) zijn geïnfecteerd, mensen waarbij de milt is verwijderd (asplenie), mensen met een auto-immuunziekte met verminderde weerstand, mensen met leukemie (bloedkanker) en mensen die chemotherapie of bestraling ondergaan
- een verstandelijke handicap die in een instelling wonen (intramurale voorziening)
- een verminderde weerstand tegen infecties, bijvoorbeeld door levercirrose
- personeel in verpleeghuizen, verzorgingshuizen en ziekenhuizen; gezondheidszorgpersoneel met direct patientencontact
- gezinsleden van personen met een zeer hoog risico op ernstige ziekte en sterfte bij griep
- verpleeghuibewoners, die niet vallen onder bovengenoemde categorieën

Als u tot één van deze groepen hoort, is het belangrijk dat u jaarlijks tussen half oktober en half november de griepvaccinatie haalt. Ook bij gezond gevoel, kunt u ernstig ziek worden van de griep. Mensen van 60 jaar en ouder krijgen een griepvaccinatie aangeboden omdat zij vanwege hun leeftijd een minder actief afweersysteem hebben. Hierdoor kunnen zij sneller en erger ziek worden door griep en bijvoorbeeld een longontsteking krijgen.

Vragen

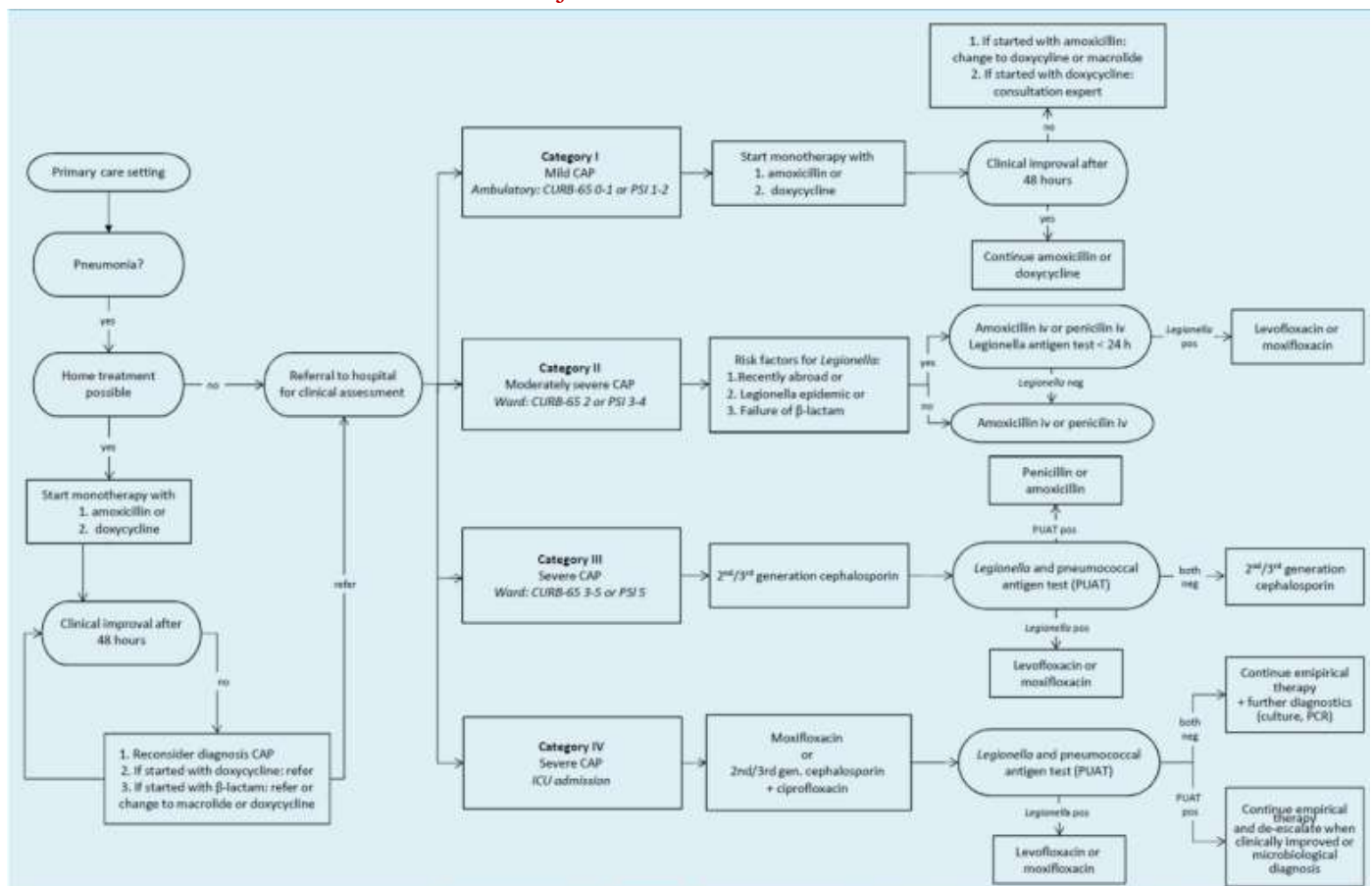
Wat is hier aan de hand en hoe verandert de diagnose/behandeling vanuit de inleidende casus als:

- De patiënt vertelt dat dit al zijn tweede koortsperiode is en hij tussendoor vier dagen koortsvrij is geweest?
Kan duiden op een ernstigere infectie, of een andere virus of bacterie. Je kan een CRP test doen om te kijken of het door een bacterie komt of virus. Bij pneumonie > antibiotica (amoxi)
- De patiënt een transplantatie nier heeft en zich bij de eerste symptomen direct heeft gemeld bij de huisarts?
Mensen met een (recente) transplantatie hebben meer kans op een gecompliceerd verloop van infecties, waaronder griep, omdat ze nog immunosuppressiva tegen afstoting slikken. De huisarts zal de patiënt waarschijnlijk antivirale middelen (NA-remmer, heeft alleen zin in eerste 48 uur van infectie) voorschrijven. De patiënt is er vroeg bij dus zal de infectie niet al te erg verlopen.

- De patiënt geen 35 jaar oud is maar een kind van 6 maanden met dezelfde klachten en influenza is uitgesloten?
Een kind van 6 maanden is vatbaarder voor influenza klachten en kan ook langer en slechter aanhouden, dus zou je meer aandacht moeten besteden. Antivirale middelen en testen zijn dan belangrijk. Bij bacteriële infectie → antibiotica.
Bij jonge kinderen kan dan bronchiolitis voorkomen veroorzaakt door RSV → zit onder in de longen.
- De patiënt vraagt om een griep prik in plaats van een antibioticum?
Een griep prik duurt twee weken voordat het begint te werken. Daarom het is niet nuttig wanneer de patiënt de ziekte al heeft. Als de patiënt een bacteriële infectie heeft kun je behandelen met antibioticum. Antibiotica is niet werkzaam tegen virussen.

CB 4

- Welke symptomen en andere criteria maken de diagnose pneumonie waarschijnlijk?
Versnelde ademhalingsfrequentie en verhoogde hartslag, koorts, aanhoudend hoesten, malaise en pijn op de borst, lobair infiltraat (longfoto), CRP is 120 mg/L
- Welke bacteriën veroorzaken meestal dit syndroom?
De belangrijkste verwekker van de thuis opgelopen pneumonie is de **pneumokok (S. pneumoniae)**. Bij jongeren van schoolgaande leeftijd is **Mycoplasma pneumoniae** eveneens een frequente verwekker van de niet al te ernstig verloopende pneumonie. Bij patiënten opgenomen in het komen ook vaak **gramnegatieve bacteriën en Staphylococcus aureus** voor. Bij volwassen patiënten die uit het buitenland komen, niet reageren op therapie met bètalactamantibiotica en/of zeer ernstig ziek zijn, moet men rekening houden met **Legionella pneumophila**. Corona virus → ook longontseking veroorzaken.
- Hoe wordt beslist welk antibioticum je moet kiezen als empirische therapie?
Op basis van bepaalde klachten of waarden → curb 65 score.
Risicofactoren bepalen door waarden op te tellen die horen bij bepaalde lab waarden.
Curb 65 criteria: ureum meer dan 7 mmol/l; ademhaling meer 30 per minuut, systolische bloeddruk onder 90 mmHG en leeftijd boven 65.



- Wat is de reden dat doxycycline geen eerste keus antibioticum meer is bij een milde pneumonie?
Doxycycline is niet een first choice antibioticum vanwege resistentie van *S. pneumoniae*.
- Na 1 dag wordt bekend dat in het sputum van de patiënt *S. pneumoniae* groeit. Moet de antibiotische behandeling aangepast worden? Waarom wel of niet?
Hoeft niet meteen; de aangetoonde verwekker in het sputum is niet noodzakelijk ook de oorzakelijke verwekker.
- Wat zijn de karakteristieke eigenschappen van *S. pneumoniae*?
Gram positief, vormen paren of kettingen als ze groeien, vormen geen sporen, polysaccharide kapsel. Is ook onderdeel van je normale flora. Streptococci kunnen bloedcellen hemolysen (alfa hemolyse). Virulentiefactoren: kapsel, IgA protease (breekt IgA af waardoor bacterie niet herkend kan worden en beter kan verspreiden), neuraminidase (enzym dat suikers structuren afbreekt, biofilm formatie).
- Wat zijn de werkingsmechanismen van de volgende antibiotica:
 - **Penicilline**
Zijn β -lactamantibiotica en binden zich aan penicilline-bindende eiwitten (PBP's) in de celwand van bacteriën. Hierdoor remmen zij de synthese van peptidoglycaan met als gevolg een verzwakte bacteriële celwand, resulterend in cellysis en celdood. Ook maken ze autolytische enzymen in de bacterie vrij, wat bacteriële autolyse bevordert. Werken bactericide bij snelgroeiende bacteriën. Bactericide; smalle therapeutische breedte.
 - **Amoxicilline**
Bactericide β -lactamantibioticum uit de groep aminopenicillinen. Amoxicilline remt de crosslinking van peptidoglycanen in de celwand, wat uiteindelijk leidt tot lysis en celdood. Het werkingsspectrum is relatief breed en omvat Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën.
 - **Doxycycline**
Bacteriostatisch breedspectrum antibioticum behorend tot de tetracyclinen. Bindt aan het 30S en 50S-gedeelte van de ribosomen in de bacteriële cel waardoor remming optreedt van de ribosomale eiwitsynthese. Het werkingsspectrum bevat een verscheidenheid aan Gram-positieve en Gram-negatieve micro-organismen. Afhankelijk van de bacteriesoort kan het effect ook bactericide zijn
 - **Macroliden**
Hebben op de meeste bacteriën een bacteriostatische werking door remming van de eiwitsynthese. Afhankelijk van onder meer de concentratie van het antibioticum, de bacteriesoort en de groeisnelheid ervan, kunnen ze ook een bactericide werking hebben.

Vragen

Hoe verandert de aanpak van behandeling bij bekend worden van extra informatie?

- Na opname op de verpleegafdeling gaat de patiënt snel achteruit. De patiënt krijgt een lage bloeddruk (80 over 50) en wordt hypoxisch. Wat moet er gebeuren en welke aanpassing van de antibiotica ligt voor de hand?
Achtergrond: Bij pneumonie kan er overmatig vocht zitten in de longen. Hierdoor wordt zuurstof niet goed opgenomen > patiënt wordt kortademig en weefsel krijgt weinig zuurstof. Bloeddrukdaling komt doordat de bloedvaten zodanig verwijden door virulentiefactoren.
Patiënt wordt overgeplaatst naar intensive care en krijgt moxifloxacin behandeling (categorie 3/4). Legionella test bepaalt verdere behandeling.
- In een gesprek tussen de arts en de vrouw van de patiënt wordt duidelijk dat het echtpaar pas is teruggekomen van een vakantie naar Egypte waar ze o.a. in een spa zijn geweest. Welke informatie voor een eventuele diagnose geeft dit?
Bij mensen die recent in het buitenland zijn geweest moet rekening worden gehouden met Legionella. Daarnaast zijn ze in een spa geweest, waar legionella beter groeit door stilstaand en warm water. Ook komt het vaker voor in het buitenland dat bacteriën resistent kunnen zijn. Indien legionella aanwezig → met toxiciline behandelen.
- De patiënt is ook bekend met een sterk verminderde nierfunctie (geschat EGFR <30 ml/min). De dosering amoxicilline zou hierop aangepast moeten worden. Bij normale nierfunctie is de dosering amoxicilline 4 dd 1000 mg. Voor voldoende antibiotisch effect moet de concentratie amoxicilline de gehele dag boven de minimaal inhibitoire concentratie blijven.
Beredeneer of 4 dd 500mg of 2 dd 1000mg dit beide kunnen bereiken. Ga er in dit geval vanuit dat vanwege de verminderde nierfunctie de klaring van de patiënt de helft is van bij patiënten zonder nierfunctiestoornissen. Het antibioticum wordt intraveneus toegediend.
2x daagse toediening van 1000 mg en 4x daagse toediening van 500 mg komen neer op dezelfde dosis, (((maar 4 dd 500 mg heeft minder schommelingen (minder kans op onder de minimaal inhibitoire komen), dus deze zou beter zijn.)))) Je kan niet echt beslissen omdat je de concentratie moet weten.
- Is het zinvol de patiënt te vaccineren met een pneumococcenvaccin?
Welke pneumococcenvaccins zijn er eigenlijk op dit moment in Nederland beschikbaar? Waarin verschillen die onderling in effectiviteit en welke immuuncellen zijn daarbij van belang?
Ja, het PPV23 vaccin wordt gebruikt bij mensen die al geïnfecteerd zijn.

Merknaam	Samenstelling	Overige informatie*	Bijzonderheden
Pneumovax 23® Pneumo 23®	Serotypen 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	SmPC en patiëntenbijsluiter	Polysacharidevaccin
Prevenar 13®	Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	SmPC en patiëntenbijsluiter	Conjugaatvaccin

Vaccins voor ouderen:

- Polysacharidevaccins (PPV23)

Polysacharidevaccins bevatten stukjes van het polysacharidekapsel van de bacterie als antigeen om een afweerrespons op te wekken. De immuunrespons hierop is T-cel onafhankelijk. Daardoor wordt geen immunologisch geheugen opgebouwd en is de beschermingsduur beperkt. T-cel onafhankelijke antigenen zijn slecht immunogeen bij kinderen jonger dan 2 jaar, waarschijnlijk omdat hun immuunsysteem nog niet voldoende gerijpt is. Pas vanaf de leeftijd van 5 jaar is de immuunrespons op polysacharidevaccins voldoende voor de verschillende serotypen. De duur van de bescherming is over het algemeen korter bij jonge kinderen (3 jaar) dan bij ouderen (mogelijk 5 jaar).

- Conjugaatvaccins (PCV13)

Conjugaatvaccins zijn vaccins waarbij de polysacharideantigenen worden gekoppeld aan een dragereiwit (conjugatie). Dit proces zorgt ervoor dat de immuunrespons T-cel afhankelijk wordt. Hierbij wordt ook een immunologisch geheugen opgebouwd. Bij een herhaalde vaccinatie zorgt dit voor een boosterrespons. De conjugaatvaccins zijn vanaf zeer jonge leeftijd immunogeen. De beschermingsduur bij ouderen boven de 65 jaar is niet bekend, maar neemt de eerste 4 jaar niet duidelijk af (5)