

PERSPECTIEF

ZORG

Polymicrobiële infecties: ecosystemen met bijzondere eigenschappen

Marjon G.J. de Vos, J.A.G.M. (Arjan) de Visser, John W.A. Rossen en Bas J. Zwaan

Bacteriën leven vaak samen in complexe gemeenschappen. Inzicht in deze microbiële ecosystemen is essentieel om ingrijpen mogelijk te maken als deze ecosystemen leiden tot ziekte. Bacteriën reageren niet alleen op invloeden van de gastheer, maar beïnvloeden ook elkaar, wat mogelijk verstrekkende gevolgen heeft voor het verloop van de ziekte. Hier beschrijven we dat klinische isolaten in een polymicrobiële infectie kunnen worden beschouwd als ecosystemen. Vaak hebben deze ecosystemen eigenschappen die de isolaten in afzondering niet hebben; zo kunnen ze virulenter zijn of resistentier tegen antibiotica. We benadrukken daarom dat ook voor infecties geldt: het geheel is meer dan de som der delen.

Een infectie bevat vaak meerdere soorten bacteriën.¹ Deze bacteriën leven hier samen in microbiële ecosystemen. Net als andere organismen, reageren microben op veranderingen in hun omgeving, zoals een wisselende voedselbeschikbaarheid of de aanwezigheid van antibiotica. Bacteriën reageren niet alleen op invloeden van de gastheer, maar beïnvloeden ook elkaar en dat kan potentieel verstrekkende gevolgen hebben voor het verloop van de ziekte of infectie. Dit is bijvoorbeeld het geval als interacties tussen bacteriën leiden tot dysbiose,² of als infecties niet goed kunnen worden behandeld door een verminderde gevoeligheid voor antibiotica.

De vraag hoe klinische bacteriën uit een polymicrobiële infectie met elkaar omgaan en op welke wijze ze bijdragen aan een infectie, is dus relevant voor onze gezondheid. Belangrijker nog, hoe beïnvloeden dergelijke gemeenschappen het succes van de behandeling van infecties? Op dit moment is dit een open vraag, zonder directe behandelconsequenties, omdat het onderzoek hiernaar nog in de kinderschoenen staat.

We beschrijven in dit artikel enkele gangbare hypothesen voor de vorming van microbiële ecosystemen.³ Hoewel deze hypothesen elkaar niet uitsluiten en er nog veel andere open vragen zijn, onderschrijven ze het belang van de interacties tussen bacteriën. Deze interacties vóór, tijdens en na een infectie zijn dus essentieel voor het verloop van die infectie en mogelijk bepalen ze vervolgens de waarschijnlijkheid van nieuwe infecties.

VORMING VAN MICROBIËLE ECOSYSTEMEN

De huidige hypothesen voor de vorming van microbiële ecosystemen zijn:

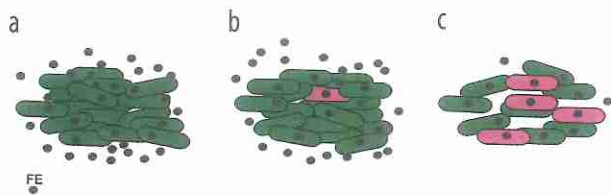
- Het klassieke perspectief: microbiële gemeenschappen vormen zich volgens regels die gedicteerd worden door het lokale milieu, zoals het beschikbare voedsel, de pH en de temperatuur.^{4,5}
- Kolonisatiegeschiedenis: bacteriesoorten die het eerst

Wageningen Universiteit, Laboratorium van Erfelijkheidsleer, Wageningen.

Dr.ir. M.G.J. de Vos, microbioloog en eco-evolutiebioloog (tevens: Rijksuniversiteit Groningen, GELIFES); prof.dr. J.A.G.M. de Visser, evolutionair geneticus; prof.dr. B.J. Zwaan, evolutiebioloog, Rijksuniversiteit Groningen-UMCG, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groningen.

Dr. J.W.A. Rossen, medisch moleculair microbioloog

Contactpersoon: dr.ir. M.G.J. de Vos (m.g.j.de.vos@rug.nl).



FIGUUR 1 Ecologische interacties tussen bacteriën kunnen de virulentie en gevoeligheid voor antibiotica beïnvloeden. (a) *Pseudomonas aeruginosa* (groen) produceert ijzervangende moleculen (FE). Deze moleculen helpen om de longen van patiënten met cystische fibrose, waarin de ijzerconcentratie laag is, te koloniseren. (b) Door mutaties in het DNA van *P. aeruginosa* kunnen er mutanten (paars) ontstaan die deze ijzervangende moleculen niet hoeven te produceren, maar er wel gebruik van kunnen maken. (c) Deze *P. aeruginosa*-mutanten kunnen zich daardoor relatief snel vermeerderen. Omdat wild-type *P. aeruginosa* de ijzervangende moleculen voor de gehele populatie moet produceren, zal de populatie als geheel minder snel groeien dan een populatie zonder mutanten, waardoor de virulentie afneemt.

aanwezig zijn, veranderen de fysisch-chemische omgeving ('niche') en bepalen daarmee welke andere bacteriën eveneens stabiel kunnen leven in dit ecosysteem.³

- In-situ-evolutie: het vormen van gemeenschappen is een continu proces, waarin zowel de niches als de 'bacteriële bewoners' voortdurend veranderen. Zowel nieuwe als oude 'bewoners' kunnen gevormde niches bezetten.⁶

Hieronder bespreken we enige bevindingen die deze hypothesen ondersteunen aan de hand van cystische fibrose en urineweginfecties (UWI's), en hun relevantie voor deze polymicrobiële ecosystemen.

EERSTE HYPOTHESE: HET LOKALE MILIEU

Volgens de eerste hypothese, die van het klassieke perspectief, is het milieu van essentieel belang voor de vorming van een ecosysteem; het bepaalt waar een organisme kan leven. *Escherichia coli* en de genera *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* en *Staphylococcus* maken deel uit van het commensale bacteriële repertoire in de darmen, maar in een andere omgeving, de urinewegen, kunnen zij verantwoordelijk zijn voor UWI's. Bij gezonde jonge mensen, vooral vrouwen, worden UWI's met name veroorzaakt door *E. coli*. Het is bekend dat *E. coli* zich kan handhaven in de darm en in de urinewegen.⁷ In polymicrobiële UWI's kunnen *E. coli* en *Proteus mirabilis* samenleven, omdat ze andere nutriënten gebruiken om te groeien.⁸ Ze bezetten dus elk een andere niche binnen de urinewegen.

TWEDE HYPOTHESE: KOLONISATIEGESCHIEDENIS

Bacteriën kunnen ook elkaars groei beïnvloeden door de uitscheiding van nutriënten en andere stoffen. Zo creëren bacteriën niches voor elkaar, wat bepaalt of en welke bacteriesoort zich kan vestigen (tweede hypothese).

Een lage ijzerconcentratie beperkt bijvoorbeeld de groei van bacteriën in het menselijk lichaam. *Pseudomonas aeruginosa* produceert echter ijzervangende moleculen in de longen van patiënten met cystische fibrose, die helpen bij de ijzerinname in de ijzerarme omgeving van de long (figuur a). Dit ijzermetabolisme speelt mogelijk een belangrijke rol in de interactie tussen *P. aeruginosa* en *Staphylococcus aureus*, die vaak aanwezig zijn in de longen van deze patiënten.⁹ *P. aeruginosa* kan het ijzer wegvangen voor *S. aureus*, waardoor de laatste slechter in de populatie kan binnendringen en de long dus slechter kan koloniseren.

Vervolgens kunnen in de bestaande *P. aeruginosa*-populatie mutanten van deze bacterie ontstaan die deze ijzervangende moleculen niet produceren, maar er wel gebruik van kunnen maken (figuur b). Deze mutanten kunnen wél in deze populatie binnendringen, waardoor zij dus de voordelen van de daar aanwezige ijzervangende moleculen genieten, zonder de 'kosten' van de productie van deze moleculen te betalen.¹⁰ Doordat deze *P. aeruginosa*-'valspleler-mutant' beslag leggen op de middelen van de gehele *P. aeruginosa*-populatie, groeit de populatie als geheel minder (figuur c). Infecties met zowel 'valsplelers' als producenten zijn daardoor minder virulent dan infecties waarin alleen producenten aanwezig zijn.¹⁰ Interacties tussen bacteriën zijn ook belangrijk voor bacteriële groei in urinewegen. Zo kan *Enterococcus faecalis* de groei van *E. coli* bevorderen via de uitscheiding van bepaalde metabolieten die ook een rol spelen in het ijzermetabolisme.¹¹ *E. faecalis* moduleert hiermee de niche van *E. coli*. Verder kunnen interacties tussen verschillende bacteriën die in een UWI aanwezig zijn, de stabiliteit van het UWI-ecosysteem bepalen.¹² Dit gebeurt bijvoorbeeld door nutriënten-competitie als verschillende soorten dezelfde nutriënten consumeren, of juist door 'cross-feeding', wanneer de ene bacteriënsoort nutriënten consumeert die een andere soort uitscheidt. Bacteriële interacties kunnen op deze manier bepalen welke bacteriën waar koloniseren en hoe goed ze er overleven, en kunnen zo dus het verloop van infecties beïnvloeden.

DERDE HYPOTHESE: EVOLUTIE

De derde hypothese gaat uit van de veronderstelling dat niches niet constant zijn. Ze kunnen veranderen door de evolutie van aanwezige bacteriën of door een verandering in de omgeving, bijvoorbeeld door behandeling met antibiotica. Als niches veranderen, kan dit een effect hebben

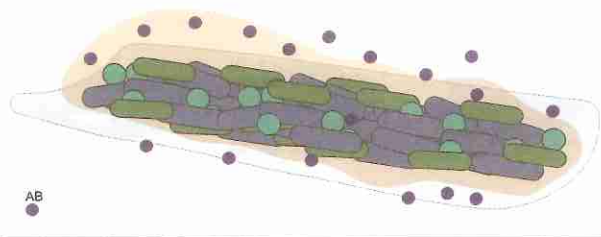
op de mate waarin bacteriën een gastheer koloniseren. Na het beëindigen van de antimicrobiële therapie krijgt tot wel 50% van de patiënten met een UWI een recidief.¹³ Dit kan worden veroorzaakt door zowel al aanwezige als nieuwe bacteriën. *E. coli* kan zich hebben schuilgehouden in of onder de epitheelcellen, waardoor deze bacterie niet gevoelig is voor antibiotica, of ze infecteert de urinewegen opnieuw vanuit de darmen. Daarnaast kunnen *E. coli*-stammen die zijn geïsoleerd uit een polymicrobiële UWI, zich beter hechten aan de blaasepitheelcellen.¹⁴ Verder faciliteert *E. faecalis* een *E. coli*-UWI door het inhiberen van een gedeelte van het immuunsysteem, zoals werd aangetoond in een muismodel.¹⁵

Ook gisten kunnen betrokken zijn bij polymicrobiële infecties. *E. faecalis* en de gist *Candida albicans* beïnvloeden bijvoorbeeld elkaars virulentie.¹⁶ Dus ecologische interacties tussen micro-organismen uit verschillende biologische rijken kunnen eveneens een rol spelen in een polymicrobiële infectie. Een beter begrip van interacties tussen de bewoners in deze microbiële gemeenschappen en tussen die gemeenschappen en de gastheer is dus niet alleen relevant vanuit ecologisch, maar juist ook vanuit medisch oogpunt.

BACTERIËLE INTERACTIES EN ANTIBIOTICABEHANDELING

Elk van bovengenoemde hypothesen speelt mogelijk niet alleen een rol in de vorming en het verloop van polymicrobiële infecties, maar ook in de effectiviteit van antibiotica. Bacteriële interacties in polymicrobiële infecties kunnen de gevoeligheid van bacteriën voor antibiotica veranderen. Zo blijken bacteriën van polymicrobiële UWI's elkaars tolerantie voor antibiotica te kunnen beïnvloeden volgens een nog onbekend mechanisme.¹⁷ Verder breken sommige resistente bacteriën antibiotica af.¹⁷ Door de lokaal verlaagde concentratie van het antibioticum kunnen andere bacteriën die in principe gevoelig zijn voor dit antibioticum, toch overleven.¹⁸ Bovendien kunnen bacteriën door signaalmoleculen van andere bacteriën worden aangezet om biofilms te vormen, bijvoorbeeld op katheters. Zo'n biofilm, een gemeenschap van verschillende bacteriesoorten ingebed in een matrix van suikerpolymeren, biedt bacteriën eveneens bescherming tegen antibiotica (figuur 2).

Als de groei van bacteriën in mindere mate wordt belemmerd door antibiotica, is er een grotere kans dat deze bacteriën uiteindelijk ook genetisch resistent worden, wat de behandeling nog verder bemoeilijkt. Een recent



FIGUUR 2 Een biofilm van een polymicrobiële populatie, bijvoorbeeld op een katheter, heeft een extracellulaire laag die de cellen beschermt tegen invloeden van buitenaf, zoals antibiotica (AB).

voorbeeld betreft resistentie tegen ampicilline. *E. coli*-bacteriën, waaronder een enteropathogene stam (EPEC), werden in vitro blootgesteld aan dit antibioticum.¹⁹ Door het vertragen van hun groeitempo werden deze stammen eerst tolerant, waarna genetische resistentie volgde. Daarnaast kunnen bacteriën resistent worden door opname van mobiele genetische elementen die resistentiegenen bevatten, zoals plasmiden afkomstig uit andere bacteriën.²⁰

CONCLUSIE

Polymicrobiële infecties hebben op meerdere manieren een belangrijk effect op onze gezondheid. De hypothese is dat ecologische processen een rol spelen bij de vorming en handhaving van deze polymicrobiële infecties. Naast de invloeden vanuit de gastheer, is de microbiële context belangrijk voor de vorming en het verloop van een bacteriële infectie. Deze microbiële context is waarschijnlijk ook belangrijk voor interventies, zoals antibiotische behandeling. Het is daarom klinisch relevant om problemen als virulentie en antibioticumresistentie te gaan beschouwen vanuit een ecologisch en evolutionair perspectief.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 13 december 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D2224

+ LITERATUUR OP WWW.NTVG.NL/D2224