

## Strategieën om de behandeling van een longontsteking te verbeteren

Strategies to improve clinical management of community-acquired pneumonia

S.C.A. Meijvis

### Samenvatting

Op 9 februari 2012 promoveerde mw. dr. S.C.A. Meijvis aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift getiteld 'Strategies to improve clinical management of community-acquired pneumonia'. Het onderzoek is verricht onder begeleiding van promotoren prof. dr. D.H. Biesma (UMC Utrecht; St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein) en prof. dr. J.C. Grutters (UMC Utrecht; St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein) en de copromotoren dr. W.J.W. Bos (St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein) en dr. G.T. Rijkers (St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein). Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen beschreven.

*(Tijdschr Infect 2012;7:105-7)*

### Inleiding

De behandeling van een longontsteking wordt de laatste jaren bemoeilijkt door resistentie van bacteriën tegen antibiotica, een steeds ouder wordende bevolking en een toename van het aantal patiënten met een immuunstoornis. Ondanks het feit dat er de laatste jaren nieuwe vaccins, antibiotica en microbiologische testen zijn ontwikkeld, wordt een longontsteking nog steeds gekenmerkt door een hoge ziektelast, een niet te onderschatten overlijdensrisico en significante kosten voor de gemeenschap. In dit proefschrift werd onderzocht welke mogelijkheden er zijn om de kwaliteit van de zorg rondom een longontsteking te verbeteren.

### Risicomodulatie

In de afgelopen jaren zijn er verschillende studies verschenen waarin werd gesuggereerd dat proton

pomp remmers (PPI's) het risico op een longontsteking verhogen.<sup>1</sup> Een verklaring ontbreekt. In dit proefschrift werden 435 pneumonie patiënten gematcht met 1.720 controlepatiënten en werd bevestigd dat het risico op een longontsteking inderdaad verhoogd was tijdens het gebruik van PPIs (Odds Ratio (OR) 1,6 [95% 'confidence interval' (CI) 1,2-2,2]).<sup>2</sup> Ook werd bevestigd dat het risico het hoogst was binnen vijftien dagen na de start van de behandeling (OR 3,1 [95% CI 1,1-8,8]). Omdat het tegenstrijdig lijkt dat het risico hoger is naarmate de patiënt korter PPIs gebruikt, zijn de patiënten die recent gestart waren met PPIs en een longontsteking kregen, verder onderzocht. In de huidige literatuur worden vaak 'protopathic bias' (een patiënt krijgt een PPI voor de eerste verschijnselen van een longontsteking) of een veranderde microbiële flora in de maag genoemd als oorzaken voor dit verschijnsel. Uit ons onderzoek bleek dat 'protopathic bias' niet

**Auteur:** mw. dr. S.C.A. Meijvis, AIOS Interne Geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein en UMC Utrecht, Koekoekslaan 1, 3435 CM Nieuwegein, tel.: 030 609 91 11 sein 913, e-mailadres: sabinemeijvis@hotmail.com.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** CAP, corticosteroiden pneumonie, proton pomp remmers.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, corticosteroids, proton pump inhibitors.

Ontvangen 12 april 2012, geaccepteerd 17 april 2012.

de verklaring kon zijn voor dit effect. Verder kon er aangetoond worden dat bij patiënten die PPIs gebruikten geen andere verwekkers voorkwamen (bijvoorbeeld een micro-organisme dat gastro-intestinaal voorkomt) dan bij de patiënten met een longontsteking zonder PPI-gebruik. Mogelijk hebben PPI's een interactie met het immuunsysteem waardoor micro-organismen minder goed geklaard kunnen worden.

Een andere vorm van preventie is het voorkomen van een pneumonie door vaccinatie. Daarvoor is het van belang om een beter inzicht te hebben in de voorkomende serotypen in Nederland. In dit proefschrift werd daarom de incidentie van pneumokokken pneumonieën onderzocht.<sup>3</sup> Met een kwantitatieve multiplex immunoassay werden serotypespecifieke antilichaamconcentraties op verschillende tijdstippen na het ontstaan van de longontsteking gemeten. Deze assay kan 14 verschillende serotypespecifieke anti-kapsel polysaccharide IgG-antilichamen aantonen. Met deze nieuwe methode werd aangetoond dat het geschatte aantal longontstekingen veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij patiënten waarvan de verwekker niet bekend was, rond de 57% (95% CI 36-86%) ligt. Deze methode is niet geschikt voor gebruik in de dagelijkse praktijk, maar deze bevinding kan bijdragen aan de discussie over vaccinatie van risicopatiënten.

### Biomarkers

De zorg voor patiënten met een pneumonie kan verbeterd worden als er beter voorspeld kan worden welke patiënten een gecompliceerd beloop van hun pneumonie zullen hebben. In dit proefschrift werd de incidentie en de voorspellende waarde van proteïnurie als biomarker voor het beloop van een longontsteking bestudeerd. Recente literatuur heeft laten zien dat proteïnurie bij patiënten met chronische nierziekten, maar ook in de algemene bevolking een voorspeller is van overlijden.<sup>4,5</sup> De voorspellende waarde van proteïnurie tijdens een acute ziekte-episode is nooit onderzocht. Proteïnurie kan een vroege maat voor nierschade zijn en van nierschade is bekend dat het ongunstig is voor het beloop van de longontsteking. Bij 319 van de 496 longontsteking-patiënten die werden onderzocht was er urine afgenomen en gecontroleerd op de dag van opname. Tweënzestig

procent van de patiënten bleek proteïnurie te hebben. Proteïnurie tijdens opname was geassocieerd met een langere opnameduur en een hogere mortaliteit in het ziekenhuis.

### Additionele behandeling

De ernst van een longontsteking wordt mede bepaald door de hoeveelheid ontstekingscellen die worden gevormd. Daarom is het interessant om te zoeken naar additionele (niet-antibiotische) ontstekingsremmende medicatie voor patiënten met een longontsteking.<sup>6</sup> In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie werd onderzocht wat het effect is van het toevoegen van dexamethason, een corticosteroïd, aan antibiotica op de opnameduur in het ziekenhuis tijdens een longontsteking.<sup>7</sup> Opgenomen, niet immuun-gecompromitteerde patiënten werden willekeurig toegewezen aan een interventiegroep of een placebogroep. De interventiegroep kreeg gedurende vier dagen 5 mg dexamethason eenmaal per dag. De placebogroep kreeg op deze tijdstippen steriel water. Er werden 304 patiënten geïncludeerd (153 in de placebogroep en 151 in de interventiegroep). De mediane opnameduur was 6,5 dagen voor de patiënten in de dexamethasongroep en 7,5 dagen voor de placebogroep ( $p=0,048$ ). Patiënten in de dexamethasongroep lieten een snellere daling van het CRP en het pro-inflammatoire cytokine interleukine-6 zien dan de patiënten in de placebogroep. Patiënten in de interventiegroep hadden vaker last van hyperglycemie, maar ernstige bijwerkingen waren zeldzaam en de frequentie verschilde niet tussen beide groepen. Een post-hoc analyse toonde aan dat het effect van dexamethason groter is bij patiënten met een longontsteking van 'Pneumonia Severity Index' (PSI) klasse-IV of -V. In deze groep is de mediane reductie in opnameduur zelfs drie dagen (7,5 versus 10,5 dagen;  $p=0,023$ ).

Om verder uit te zoeken welke patiënten baat hebben bij extra therapie met dexamethason, werd de cytokinerespons onderzocht in combinatie met het cortisolgehalte.<sup>8,9</sup> Cortisol is een anti-inflammatoir hormoon dat aangemaakt wordt in de bijnierschors. Omdat cortisol nodig is om de ontstekingsreactie onder controle te houden, wordt een inadequate cortisolrespons geassocieerd met een slechter beloop van de longontsteking. In de groep patiënten met hoge cytokinewaarden en daarbij een discrepant laag

cortisolgehalte (laagste 50% van de patiënten met een hoge cytokinerespons) hadden de dexamethason gebruikers geen IC-opname nodig en overleed niemand. Dit was wel het geval bij 31% van de patiënten in de placebogroep. De correlatie van cortisolgehalte aan de cytokinerespons geeft mogelijk beter aan welke patiënten echt baat hebben bij dexamethasontherapie.

## Conclusie

Corticosteroiden kunnen mogelijk in de toekomst een plaats krijgen in de behandeling van een pneumonie. De bevindingen van dit onderzoek moeten echter eerst bevestigd worden in een tweede studie. Verder moet worden onderzocht welke patiënten het meeste baat hebben bij de behandeling met corticosteroiden.

## Referenties

1. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1165-77.
2. Meijvis SC, Cornips MC, Voorn GP, et al. Microbial evaluation of proton-pump inhibitors and the risk of pneumonia. *Eur Respir J* 2011;38:1165-72.
3. van Mens SP, Meijvis SC, Endeman H, et al. Longitudinal analysis of pneumococcal antibodies during community-acquired pneumonia reveals a much higher involvement of *Streptococcus pneumoniae* than estimated by conventional methods alone. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:796-801.
4. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.
5. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010;376:2096-103.
6. Meijvis SC, Grutters JC, Thijsen SF, et al. Therapy in pneumonia: what is beyond antibiotics? *Neth J Med* 2011;69:21-6.
7. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2023-30.
8. Remmelts HH, Meijvis SC, Heijligenberg R, et al. Biomarkers define the clinical response to dexamethasone in community-acquired pneumonia. *J Infect* 2012 (Epub ahead of print)
9. Remmelts HH, Meijvis SC, Kovaleva A, Biesma DH, Rijkers GT, Heijligenberg R. Changes in serum cortisol levels during community-acquired pneumonia: The influence of dexamethasone. *Respir Med* 2012 (Epub ahead of print).