

De duur van antibiotische therapie en symptoomverbetering bij patiënten met 'community-acquired' pneumonie

Auteur R. El Moussaoui

Trefwoorden CAP-score, 'community-acquired' pneumonie, duur antibiotische behandeling, symptoomverbetering

Samenvatting

Op 24 november 2006 promoveerde mw. drs. R. El Moussaoui aan de Universiteit van Amsterdam op het promotieonderzoek 'Duration of antibiotic treatment and symptom recovery in community-acquired pneumonia'. Zij deed dit onder begeleiding van de promotoren prof. dr.

P. Speelman en prof. dr. P.M.M. Bossuyt (afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek). Copromotor was dr. J.M. Prins. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(*Tijdschr Infect* 2006;1:254-6)

Inleiding

Elke antibiotische kuur gaat gepaard met het advies om de gehele kuur af te maken. De argumenten om een kuur af te maken zijn dat de patiënt zodoende beschermd wordt tegen een recidief van de ziekte, en dat er een kleiner risico zou zijn op het ontstaan van antibioticaresistentie van het veroorzakende micro-organisme. De veronderstelling dat door het afmaken van de kuur resistentie voorkomen wordt, is echter niet geheel juist: het optreden van resistentie van het betreffende organisme gedurende de behandeling is ongewoon. Resistentie van pathogenen vindt meestal haar oorsprong in de commensale flora.¹ Bij een langere kuur neemt het risico op het optreden van resistentie daarom toe.

In dit proefschrift werd onderzocht of de antibiotische behandelingsduur bij acute exacerbaties van chronische bronchitis en COPD en lichte tot matig ernstige 'community-acquired' pneumonie korter kan dan momenteel gebruikelijk is.

Meta-analyse van korte antibiotische therapie bij acute exacerbaties van chronische bronchitis en COPD

Chronische bronchitis treft 3 tot 17% van de volwassen populatie in ontwikkelde landen. Acute exacer-

baties van chronische bronchitis komen vaak voor. De meest voorkomende verwekker is *Haemophilus influenzae*. Antibiotische therapie blijkt effectief te zijn bij patiënten met een acute exacerbatie van COPD die gekarakteriseerd wordt door ten minste 2 van de volgende criteria: toegenomen hoest en/of dyspneu, een toegenomen sputumvolume en toegenomen purulentie van het sputum.

In een meta-analyse werden 21 dubbelblinde studies geïncludeerd waarin een korte (gedefinieerd als maximaal 5 dagen) en een lange therapieduur vergeleken werden. In deze studies werden in totaal 10.698 patiënten die aan bovengenoemde criteria voor een exacerbatie voldeden, geïncludeerd. Er werd geen verschil gevonden tussen de korte en de conventionele behandelingsduur in de kans op klinisch falen tijdens de vroege (<25 dagen) of de late follow-up ('summary odds ratio' (OR) respectievelijk 1,01 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,92-1,11) en 1,0 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,91-1,10)) of in de kans op bacteriologisch falen (OR 0,96; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,80-1,15). Evenmin werd een verschil gevonden in de 'summary' OR's van de kans op klinisch falen als de studies werden gegroepeerd naar antibiotische klasse in de korte arm.

Duur van de antibiotische therapie bij patiënten met lichte tot matig ernstige 'community-acquired' pneumonie

'Community-acquired' pneumonie (CAP) is een veel voorkomende aandoening met een incidentie bij volwassenen die varieert tussen 5 en 11 gevallen per 1.000 volwassenen per jaar. De meest voorkomende verwekkers zijn *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* en *Mycoplasma pneumoniae*.

Pneumokokkenpneumonie wordt over het algemeen gedurende 7 tot 10 dagen behandeld. In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie is de effectiviteit van het staken van de behandeling met amoxicilline na 3 of na 8 dagen vergeleken bij patiënten met lichte tot matig ernstige CAP die voldoende waren opgeknapt na een behandeling van 3 dagen.² 119 patiënten werden gerandomiseerd. Een significant verschil in het klinische succespercentage tussen beide behandelingsgroepen werd uitgesloten. Dit bleek na 10 dagen in de perprotocolanalyse en tijdens de late follow-up in zowel de perprotocol- als de intention-to-treatanalyse. Beide groepen lieten een vergelijkbare verbetering zien van de symptomen en de radiologische uitkomsten, en hadden een vergelijkbare mediane opnameduur.

In het tweede deel van het proefschrift werden de patiënt- en ziektekenmerken als potentiële voorspelers van symptoomverbetering tijdens de behandeling onderzocht en is gekeken naar de langetermijneffecten bij CAP met behulp van een zelf ontworpen en gevalideerde symptoomscore, de CAP-score.³

Determinanten van vroegesymptoombetering bij CAP

Het is bekend dat de symptomen van een longontsteking lang kunnen aanhouden, ook na een succesvolle behandeling. Inzicht in de factoren die de vroege- en langetermijnverbetering bij patiënten met CAP beïnvloeden, helpt om het natuurlijke beloop van CAP beter te begrijpen. Met de CAP-score werden de patiënt- en ziektekenmerken als potentiële voorspelers van een verbetering van de symptomen na het krijgen van de pneumonie onderzocht bij de patiënten uit de eerder besproken studie. De leeftijd bleek de enige significante determinant van de prepneumonie-CAP-score. Het hebben van meer symptomen op prepneumonieniveau was een significante voorspeller van de ernst van de symptomen bij de opname. Patiënten met meer prepneumoniesymptomen of meer symptomen bij de opname hadden echter niet meer tijd nodig om op hun oude gezondheidsniveau terug te komen.

Langetermijneffecten bij CAP

Op de langere termijn bleek dat respiratoire symptomen bij lichte tot matig ernstige CAP binnen 14 dagen verdwenen, terwijl de symptomen op het gebied van het algemene welbevinden langzamer verdwenen.⁴ Patiënten met comorbiditeit hadden significant meer symptomen op prepneumonieniveau en gedurende de follow-up dan patiënten zonder comorbiditeit. Het percentage patiënten dat 80% of meer bereikte van de prepneumoniestatus was echter niet afhankelijk van comorbiditeit, de leeftijd of de verwekker van de pneumonie. De kwaliteit van leven, gemeten met de SF-36-score, was na 18 maanden significant lager in 4 van de 8 domeinen bij de patiënten met comorbiditeit, maar er was geen verschil in de kwaliteit van leven tussen de referentiepopulatie en de patiënten zonder comorbiditeit. Met andere woorden, als rekening wordt gehouden met de prepneumoniestatus, dan zijn de patiënten na 6 maanden volledig hersteld van de pneumonie. De aanwezigheid van symptomen na 28 dagen en de langetermijnbeperkingen in de kwaliteit van leven zijn eerder te verklaren door leeftijd en comorbiditeit dan door een persistent effect van de pneumonie.

Conclusie

Een antibiotische behandeling van 5 dagen is voldoende bij de behandeling van een acute exacerbatie van chronische bronchitis en COPD. Voor patiënten die worden opgenomen met een lichte tot matig ernstige CAP en die voldoende opgeknapt zijn na 3 dagen antibiotische behandeling, is een 3-daagse kuur niet minder effectief als een 8-daagse kuur.

De mate van antibioticaresistentie in de bevolking is sterk gecorreleerd met de totale antibioticacconsumptie in diezelfde bevolking. Hoewel in Nederland de resistentie onder respiratoire pathogenen over het algemeen laag is, is het zaak om zeer strikt om te gaan met het antibioticagebruik om deze lage cijfers te handhaven. Het terugdringen van de gemiddelde behandelingsduur kan een aanzienlijke invloed hebben op de totale antibioticacconsumptie.

Referenties

1. Lambert HP. Don't keep taking the tablets? *Lancet* 1999;354:943-5.
2. El Moussaoui R, De Borgie CA, Van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, Van den Berk GE, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006;332:1355.

3. El Moussaoui R, Opmeer BC, Bossuyt PM, Speelman P, De Borgie CA, Prins JM. Development and validation of a short questionnaire in community acquired pneumonia. *Thorax* 2004;59:591-5.

4. El Moussaoui R, Opmeer BC, De Borgie CA, Nieuwkerk P, Lettinga KD, Bossuyt PM, et al. Long-term symptom recovery and health-related quality of life in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2006;130:1165-72.

Ontvangen 19 november 2006, geaccepteerd 21 november 2006.

Correspondentieadres

Mw. dr. R. El Moussaoui, AIOS Interne Geneeskunde

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Inwendige Geneeskunde, onderafdeling Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
E-mailadres: r.elmoussaoui@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: het onderzoek is ondersteund met een bijdrage van het College voor zorgverzekering (OG99/38).

Verkorte productinformatie CUBICIN® 350 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Samenstelling: CUBICIN, 350 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Iedere injectieflacon bevat 350 mg daptomycine. Eén ml levert 50 mg daptomycine na aanmaken met 7 ml oplossing van 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of water voor injectie. **Indicaties:** Behandeling van gecompliceerde infecties van huid- en weke delen bij volwassenen. Daptomycine is alleen werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën. Bij gemengde infecties waar het vermoeden bestaat van Gram-negatieve en/of bepaalde types anaërobe bacteriën, dient CUBICIN gelijktijdig te worden toegediend met geschikte antibacteriële middelen. **Dosering:** 4 mg/kg die éénmaal per 24 uur wordt toegediend gedurende 7-14 dagen of totdat de infectie is verdwenen. CUBICIN wordt toegediend middels intraveneuze infusie gedurende een periode van 30 minuten. De dosis dient te worden verlaagd naar 4 mg/kg die als één enkele dosis éénmaal per 48 uur wordt toegediend, voor patiënten met creatinineklaring < 30 ml/min en voor patiënten die hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) nodig hebben. Vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid wordt het gebruik van CUBICIN bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar) niet aangeraden. **Contra-indicaties:** Patiënten die overgevoelig zijn voor daptomycine of de hulpstof. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Omdat er beperkte gegevens beschikbaar zijn, dient daptomycine met extra voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie en uitsluitend wanneer het verwachte klinische voordeel groter wordt geacht dan het mogelijke risico. Tevens is er beperkte ervaring beschikbaar bij de behandeling van patiënten met gelijktijdige bacteremie, aangezien dit een uitsluitcriterium was voor deelname in de klinische onderzoeken. Om die reden wordt het gebruik van daptomycine bij patiënten met gelijktijdige bacteremie niet aangeraden. CUBICIN is niet werkzaam bij de behandeling van pneumonie. Er is tijdens therapie met daptomycine melding gemaakt van verhoogde creatinefosfokinase-spiegels (CPK; MM-isoenzym) in plasma in samenhang met spierpijn en/of spierzwakte en gevallen van myopathie (b.v. HMG-CoA reductaseremmers, fibraten en cyclosporine). In klinische onderzoeken kwamen aanzienlijke verhogingen van plasma-CPK tot > 5x bovengrens van normaal (ULN) zonder spiersymptomen vaker voor bij met CUBICIN behandelde patiënten (1,6%) dan bij patiënten die vergelijkende middelen kregen (0,6%). Derhalve wordt aangeraden plasma-CPK tijdens therapie bij alle patiënten te meten bij aanvang en met regelmatige tussenpozen (ten minste éénmaal per week). Bij patiënten met een CPK-waarde > 5x ULN bij aanvang van daptomycine therapie en bij patiënten die een verhoogd risico lopen om myopathie te krijgen dient CPK vaker dan éénmaal per week te worden gemeten. Deze patiënten omvatten de patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en patiënten die andere medicijnen gebruiken waarvan bekend is dat deze gepaard kunnen gaan met myopathie (b.v. HMG-CoA reductaseremmers, fibraten en cyclosporine). Voor de overige aspecten van CPK-monitoring verwijzen wij naar de volledige productinformatie. Toediening van CUBICIN dient te worden gestopt bij de aanwezigheid van onverklaarbare spiersymptomen, als de CPK-spiegel een waarde bereikt die hoger is dan 5 keer de bovengrens van normaal. **Zwangerschap en borstvoeding:** CUBICIN dient niet te worden toegediend tijdens de zwangerschap tenzij absoluut noodzakelijk. Borstvoeding dient te worden gestopt tijdens behandeling met CUBICIN. **Bijwerkingen:** Vaak (≥ 1/100, < 1/10) zijn gemeld: hoofdpijn, misselijkheid, braken, diarree, spierpijn, schimmelinfecties, uitslag, reactie op de plaats van infusie, verhoogde creatinefosfokinase (CPK)-spiegels en abnormale leverenzymen; glutamaatpyruvaattransaminase (GPT), glutamaatoxalaacetaattransaminase (GOT), alkalische fosfatase. Zie de volledige productinformatie voor de overige bijwerkingen. **Afleverstatus:** U.R. **Registratienummer:** EU/1/05/328/001. **Prijzen:** Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-Index. Voor medische informatie over dit product kunt u contact opnemen met de medische afdeling van Novartis Pharma B.V. (026 3782111). De volledige productinformatie is op aanvraag verkrijgbaar bij de registratiehouder.

Novartis Pharma B.V., Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782111, of via www.novartis.nl

Voor nadere informatie over CUBICIN® wordt verwezen naar de geregistreerde SmPC-tekst.

CUB/INL/100206

Referenties: 1. SmPC-tekst. 2. Steenberg et al., *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:283-88. 3. LaPlante and Rybak, *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4665-72. 4. Silverman et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2538-44. 5. Rybak, *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 Suppl 1:24-32. 6. Thorne et al., *Clin Micro Newsletter* 2002; 24:33-40. 7. Rybak et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1062-66. 8. Arbeit et al., *Clin Infect Dis.* 2004;38:1673-81. 9. Lipsky and Stoutenburg, *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:240-45. 10. Cubicin EPAR 2006. 11. Chiron: DAP data on file 004.

 **NOVARTIS**
INFECTIOUS DISEASES
TRANSPLANTATION
& IMMUNOLOGY

 **CUBICIN®**
350mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
daptomycine
For the way it works

Verkorte productinformatie Kaletra®

Samenvatting. Kaletra tabletten bevatten 200 mg lopinavir en 50 mg ritonavir. **Indicaties.** Kaletra wordt voorgeschreven bij de behandeling van HIV-1 geïnfecteerde volwassenen en kinderen boven de leeftijd van 2 jaar, in combinatie met andere retrovirale middelen. **Dosering en wijze van toediening.** Gebruik bij volwassenen en adolescenten: de aanbevolen dosering Kaletra is twee tabletten van 200/50 mg tweemaal daags. Inname van Kaletra tabletten kan onafhankelijk van de maaltijd Gebruik bij kinderen (2 jaar en ouder): bij kinderen van 40 kg of zwaarder of bij kinderen met een lichaamsoppervlak (LO) groter dan 1,3 m² kunnen de volwassendoseringen van Kaletra tabletten (400/100 mg tweemaal daags) gebruikt worden. Voor kinderen die minder dan 40 kg wegen of die een LO van minder dan 1,3 m² hebben, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van Kaletra drank. **Contra-indicaties.** Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor lopinavir, ritonavir of één van de hulpstoffen. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Kaletra bevat lopinavir en ritonavir, die beide remmers zijn van de P450 CYP3A. Kaletra mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die sterk afhankelijk zijn van CYP3A voor de klaring en waarbij verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende aandoeningen. Deze geneesmiddelen zijn astemizol, terfenadine, midazolam, triazolam, cisapride, pimozide, amiodaron, ergotalkaloiden, (b.v. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine en methylegonovine). Kaletra kan niet worden gecombineerd met Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) en rifampicine. **Waarschuwingen en voorzorgen.** Lopinavir en ritonavir worden voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever, en toegenomen plasmaconcentraties worden verwacht bij patiënten met verminderde leverfunctie. Er zijn geen gegevens bekend van deze patiënten en specifieke doseringsaanbevelingen kunnen niet worden gegeven. Er bestaat mogelijk een verhoogd risico op transaminaseverhogingen bij patiënten met onderliggende hepatitis B of C, en daarom is voorzichtigheid geboden bij de toediening van Kaletra. Er zijn rapportages geweest van verergerde bloeding, inclusief spontane huidhematomen en haemarthrose bij patiënten met hemofilie type A en B die behandeld werden met protease-remmers. Behandeling met Kaletra heeft geresulteerd in (soms duidelijke) verhogingen van de concentratie van totaal cholesterol en triglyceriden. **Interacties.** Kaletra bevat lopinavir en ritonavir, die beide remmers zijn van de P450-isoform CYP3A in vitro. Gelijktijdige toediening van Kaletra en geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van het andere geneesmiddel, wat zijn therapeutisch effect en bijwerkingen kan versterken of verlengen. **Bijwerkingen.** De volgende bijwerkingen van matige tot ernstige intensiteit met een mogelijke of waarschijnlijke relatie met Kaletra zijn gerapporteerd bij > 2% van de patiënten: diarree 14%, misselijkheid 6%, verhoogde triglyceriden, braken 2%, buikpijn 2,5%, zwakte 4% en hoofdpijn 3%. **Houdbaarheid en bewaarcondities.** De houdbaarheid bedraagt twee jaar. Bewaar Kaletra tabletten bij kamertemperatuur. **Verpakking.** Kaletra tabletten: fles met 120 tabletten. **EU nummer:** EU/1/01/172/004 **Datum laatste herziening.** 6 april 2006

Abbott B.V.,
Siriusdreef 51, 2132 WT Hoofddorp,
telefoon 088-8222222

 **NEW KALETRA®**
(lopinavir/ritonavir) tablets