

# Sturing van behandeling en aanvullende therapie van een buiten het ziekenhuis verworven longontsteking

Guiding therapy and adjunctive treatment in community-acquired pneumonia

Mw. dr. S.M.C. Spoorenberg

## SAMENVATTING

Op 8 februari 2018 promoveerde Simone Spoorenberg aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift getiteld: 'Guiding therapy and adjunctive treatment in community-acquired pneumonia'. Het onderzoek werd verricht onder leiding van promotoren prof. dr.

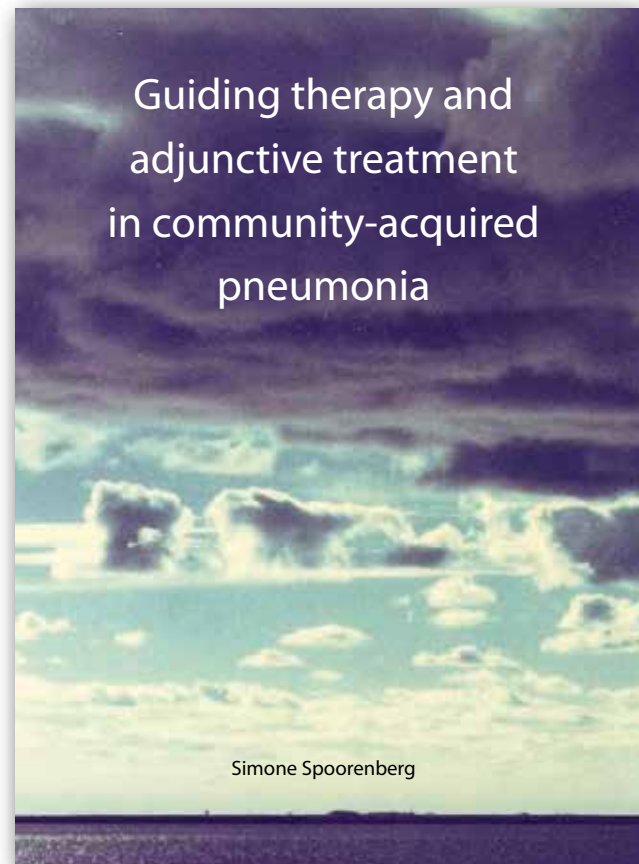
J.C. Grutters (longarts) en prof. dr. ir. G.T. Rijkers (medisch immunoloog) en copromotoren dr. W.J.W. Bos (internist-nefroloog) en dr. E.M.W. van de Garde (ziekenhuisapotheker). In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen besproken. (TIJDSCHR INFECT 2018;13(4):165-8)

## INLEIDING

Ondanks de beschikbaarheid van effectieve antibiotica en vaccinaties blijft 'community-acquired'-pneumonie (CAP) een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit wereldwijd. Een groot probleem is een gebrek aan snelle, microbiologische diagnostische tests, waardoor initiële therapie empirisch is. Als gevolg hiervan wordt een deel van de patiënten inadequaat behandeld. Het doel van het promotie-onderzoek was om kennis toe te voegen over de optimale behandeling van CAP, waarbij gefocust is op etiologie, biomarkers en aanvullende behandeling met corticosteroïden.

## ETIOLOGIE

In de meeste onderzoeken naar CAP wordt slechts in 35-45% van de gevallen de veroorzakende pathogeen geïdentificeerd. Meestal worden bloedkweken verricht en, indien aanwezig, sputumkweken, urine-antigeentests voor *Legionella*-serogroep 1 en *Streptococcus pneumoniae*, en PCR-tests op sputum of een keelwat voor de detectie van virale verwekkers. Detectie van het atypische pathogeen *Chlamydia psittaci* wordt vrijwel nooit verricht. Atypische pathogenen (zoals ook *Coxiella burnetii*, *Legionella* ssp. en *Mycoplasma pneumoniae*) groeien intracellulair en worden daarom niet



aios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. S.M.C. Spoorenberg, aios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, UMC Utrecht, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, e-mailadres: simonespoorenberg@gmail.com

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Door middel van een beurs van het St. Antonius onderzoeksfonds is 3 maanden onderzoekstijd gefinancierd.

**Trefwoorden:** biomarkers, CAP, 'community-acquired'-pneumonie, corticosteroïden, etiologie.

**Keywords:** aetiology, biomarkers, CAP, community-acquired pneumonia, corticosteroids.

gedetecteerd met reguliere kweekmethoden. PCR op sputum of een keelwat is de snelste manier om deze pathogenen aan te tonen. Als routinematig diagnostiek naar *C. psittaci* wordt verricht (serologie en/of PCR) blijkt de incidentie van *C. psittaci* bij CAP in Nederland 4,8% te zijn; veel hoger dan verwacht.<sup>1</sup> Derhalve lijkt het van toegevoegde waarde om diagnostiek naar *C. psittaci* routinematig te verrichten, om zo de etiologie van CAP meer inzichtelijk te maken. Of het identificeren van *C. psittaci* als verwekker de morbiditeit en/of mortaliteit zal verlagen is de vraag, aangezien de meeste door *C. psittaci* veroorzaakte CAP's niet ernstig verlopen.

Naast het verrichten van moderne microbiologische diagnostiek werd ook onderzocht of specifieke epidemiologische karakteristieken voorspellend zijn voor het hebben van een CAP die werd veroorzaakt door een atypische verwekker. Hieruit bleek dat in CAP's van mei tot oktober (het niet-respiratoire seizoen) vaker een atypische verwekker wordt gevonden, met name bij patiënten onder de 60 jaar: in dat seizoen werd twee derde van de CAP's veroorzaakt door een atypische verwekker.<sup>2</sup> Gerichte diagnostiek naar atypische pathogenen, met name in die periode, kan dus de kans verhogen op het vinden van een verwekker en geeft daarmee de mogelijkheid om antibiotische therapie beter te richten. Zelfs kan worden overwogen de betreffende patiënten empirisch te behandelen met atypische antibiotische dekking. Of dit de mortaliteit reduceert, valt te betwijfelen, gezien de lage mortaliteit bij de meeste atypische pathogenen.

## BIOMARKERS

De biomarker chemokine ligand (CCL)18 kan helpen bij de beslissing of er wel of geen diagnostiek naar atypische verwekkers moet worden ingezet en of wel of niet empirisch moet worden gestart met atypische dekking.<sup>3</sup> CCL18 is betrokken bij het aantrekken van naïeve T-cellen, T-helpercellen, T-helpercellen 2, dendritische cellen, basofielen en B-cellen, en heeft een rol bij weefselherstel. De concentratie van deze voornamelijk pulmonale biomarker is significant lager bij patiënten met een CAP die wordt veroorzaakt door een atypische verwekker (AUC bij cut-offwaarde van 60 ng/ml 0,77, 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,70-0,84). Alvorens deze biomarker in de praktijk kan worden geïmplementeerd, zullen de bevindingen moeten worden bevestigd in een ander CAP-cohort.

Verder is aangetoond dat een verhoogde concentratie troponine T bij opname van patiënten met CAP significant is geassocieerd met een verhoogde mortaliteit op de korte en lange termijn ('odds ratio' van respectievelijk 21,9 en 10,7).<sup>4</sup> Eerder onderzoek toonde aan dat cardiovasculaire complicaties, zoals acuut coronair syndroom en atriumfibrilleren, vaak voorkomen bij een CAP (respectievelijk 14% en 18%).

Het verhoogde cardiovasculaire risico bij CAP wordt waarschijnlijk veroorzaakt door verschillende factoren. Allereerst kan CAP worden gezien als een stresstest, waarbij de tachycardie en perifere vasodilatatie, door het vrijkomen van catecholaminen, de vraag naar zuurstof van het hart verhogen. De hypoxische staat zelf leidt ook tot een belasting van het hart. Pro-inflammatoire cytokinen zoals TNF- $\alpha$  en interleukine-6 kunnen daarnaast direct de functie van de hartspiercellen onderdrukken, wat tot celdood leidt. Daarnaast kan CAP bij patiënten met reeds bestaande atherosclerose leiden tot plaque-instabiliteit, wat ook weer kan leiden tot acuut coronair syndroom. Ten slotte toont onderzoek bij dieren aan dat *S. pneumoniae* kan leiden tot microaësiën in het myocardium, wat kan resulteren in myocardiale fibrose. Dit leidt tot de vraag of een tijdelijk gebruik van plaatjesremmers als aanvullende therapie bij CAP kan leiden tot een daling van het percentage cardiovasculaire complicaties. Aanvullend onderzoek zal dit moeten uitwijzen.

## AANVULLENDE BEHANDELING MET CORTICOSTEROÏDEN

Meerdere gerandomiseerde klinische onderzoeken zijn verricht naar de aanvullende behandeling van corticosteroiden bij CAP. Dit heeft tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Derhalve is een meta-analyse verricht met data van individuele patiënten, om te onderzoeken of aanvullende behandeling met corticosteroiden de mortaliteit van CAP verlaagt en of specifieke subgroepen meer baat hebben bij deze aanvullende behandeling.<sup>5</sup> Uit de meta-analyse blijkt dat een aanvullende behandeling met corticosteroiden de 30-dagenmortaliteit niet reduceert. Wel werd een afname van 1 opnamedag en 1 dag snellere klinische stabiliteit van de patiënt geconstateerd. Dit is interessant voor de patiënt en is ook interessant vanuit kostenperspectief. Tevens bleek uit de meta-analyse dat 5% van de patiënten in de corticosteroidengroep heropgenomen moest worden, versus 2,7% in de placebogroep ('number needed to harm': 45). Ook bleek meer hyperglykemie met noodzaak tot (tijdelijke) insulinetherapie ('number needed to harm': 9) voor te komen. In *Tabel 1* op pagina 167 staan alle uitkomsten. De conclusie is dat er onvoldoende bewijs is om corticosteroiden standaard toe te voegen bij de behandeling van CAP. Gezocht zal moeten worden naar subgroepen waarin de voordelen van corticosteroiden de nadelen overtreffen. Een mogelijke subgroep zijn de patiënten met een ernstige CAP. De meta-analyse toonde een trend naar een groter effect bij die patiëntengroep: van de patiënten met een ernstige CAP (PSI 4-5) overleden in de placebogroep 43 patiënten (11,6%) ten opzichte van 34 patiënten (8,4%) in de corticosteroidengroep. In de groep met patiënten met minder ernstige CAP's

**TABEL 1.** Overzicht van de resultaten van de meta-analyse van aanvullende therapie met corticosteroïden bij de behandeling van 'community-acquired'-pneumonie.

| Uitkomst behandeling  | Onderzoeksresultaten   | 'Absolute effect estimates'                                |   | 'Certainty in effect estimates' | Samenvattend   |
|---|--|--|---|---------------------------------|--|
|   |  | placebogroep   | groep met aanvullende corticosteroïdenbehandeling |                                 |  |
| 30-dagen-mortaliteit  | odds ratio: 0,75 [95%-BI, 0,46-1,21], gebaseerd op data van 1.506 patiënten in 6 onderzoeken | 59 per 1.000   | 45 per 1.000                                      | matig <sup>a</sup>              | Corticosteroïden hebben waarschijnlijk weinig of geen effect op de 30-dagenmortaliteit.        |
|   |  | verschil: 14 minder per 1.000 [95%-BI, 31 minder-12 meer]  |   |                                 |  |
| Secundaire intensivere-opname binnen 30 dagen                       | odds ratio: 0,74 [95%-BI, 0,45-1,21], gebaseerd op data van 1.359 patiënten in 6 onderzoeken | 63 per 1.000   | 47 per 1.000                                      | matig <sup>a</sup>              | Corticosteroïden hebben waarschijnlijk weinig of geen effect op secundaire intensivere-opname. |
|   |  | verschil: 16 minder per 1.000 [95%-BI, 34 minder-12 meer]  |   |                                 |  |
| CAP-gerelateerde heropnames binnen 30 dagen na ontslag              | odds ratio: 1,85 [95%-BI, 1,03-3,32], gebaseerd op data van 1.386 patiënten in 5 onderzoeken | 27 per 1.000   | 49 per 1.000                                      | matig <sup>a</sup>              | Corticosteroïden verhogen waarschijnlijk CAP-gerelateerde heropnames.                          |
|   |  | verschil: 22 meer per 1.000 [95%-BI, 1 meer-57 meer]       |   |                                 |  |
| Hyperglykemie met noodzaak tot insuline-behandeling binnen 30 dagen | odds ratio: 2,15 [95%-BI, 1,6-2,9], gebaseerd op data van 1.460 patiënten in 5 onderzoeken   | 120 per 1.000  | 227 per 1.000                                     | hoog                            | Corticosteroïden verhogen het risico op hyperglykemie waarvoor insuline-behandeling nodig is.  |
|   |  | Verschil: 107 meer per 1.000 [95%-BI, 59 meer-163 meer]    |   |                                 |  |
| Nosocomiale infecties binnen 30 dagen                               | odds ratio: 1,31 [95%-BI, 0,77-2,24], gebaseerd op data van 1.506 patiënten in 6 onderzoeken | 33 per 1.000   | 43 per 1.000                                      | matig <sup>a</sup>              | Corticosteroïden hebben waarschijnlijk weinig of geen effect op nosocomiale infecties.         |
|   |  | verschil: 10 meer per 1.000 [95%-BI, 7 minder-38 meer]     |   |                                 |  |
| Opnameduur in dagen   | gebaseerd op data van 1.506 patiënten in 6 onderzoeken                                       | 8,0 (mediaan)  | 7,0 (mediaan)                                     | hoog                            | Corticosteroïden verkorten de opnameduur.  |
|   |  | verschil: MD 1,15 minder [95%-BI 1,75 minder-0,21 minder]  |   |                                 |  |
| Tijd tot klinische stabiliteit in dagen                             | gebaseerd op data van 1.158 patiënten in 4 onderzoeken                                       | 4,0 (mediaan)  | 3,0 (mediaan)                                     | hoog                            | Corticosteroïden verkorten de tijd tot klinische stabiliteit.                                  |
|   |  | verschil: MD 1,03 minder [95%-BI, 1,62 minder-0,43 minder] |   |                                 |  |

<sup>a</sup>=uitkomsten met matige zekerheid door onnauwkeurigheid en laag aantal 'events', BI=betrouwbaarheidsinterval.

(PSI 1-3) overleed 0,5% van de patiënten in de placebogroep en 0,9% in de corticosteroidengroep.

## CONCLUSIE

In het niet-respiratoire seizoen lijkt het merendeel van de CAP's te worden veroorzaakt door een atypische verwekker, met name bij patiënten jonger dan 60 jaar. Onderzoek naar aanvullende behandeling met corticosteroïden bij CAP-

patiënten moet focussen op het vinden van subgroepen met een ideale verhouding tussen voordelen en risico's. Bij patiënten met een ernstige CAP is het vooruitzicht het meest belovend. Wat betreft biomarkers is troponine T veelbelovend voor de prognostische waarde en CCL18 in etiologisch opzicht. De rol van beide markers bij CAP zal echter eerst verder moeten worden onderzocht alvorens ze in de klinische praktijk kunnen worden toegepast.

**AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK**

- 1 Bij een 'community-acquired'-pneumonie in de periode mei-oktober (het niet-respiratoire seizoen) wordt vaker een atypische verwekker gevonden, met name bij patiënten onder de 60 jaar.**
- 2 Momenteel is er onvoldoende bewijs om corticosteroïden standaard toe te voegen als aanvullende therapie bij 'community-acquired'-pneumonie. Gezocht moet worden naar subgroepen met een ideale verhouding tussen voordelen en risico's.**

**REFERENTIES**

1. Spoorenberg SM, Bos WJ, Van Hanne EJ, et al. Chlamydia psittaci: a relevant cause of community-acquired pneumonia in two Dutch hospitals. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2016;74:75-81.
2. Raeven VM, Spoorenberg SM, Boersma WG, et al. Atypical aetiology in patients hospitalised with community-acquired pneumonia is associated with age, gender and season; a data-analysis on four Dutch cohorts. *BMC Inf Dis* 2016;16:299.
3. Spoorenberg SM, Vestjens SM, Voorn GP, et al. Course of SP-D, YKL-40, CCL18 and CA 15-3 in adult patients hospitalised with community-acquired

pneumonia and their association with disease severity and aetiology; a post-hoc analysis. *Plos One* 2018;13:e0190575.

4. Vestjens SM, Spoorenberg SM, Rijkers GT, et al. High-sensitivity cardiac troponin T predict mortality after hospitalisation for community-acquired pneumonia. *Respirology* 2017;22:1000-6.
5. Briel M, Spoorenberg SM, Snijders D, et al. Corticosteroids in patients hospitalised with community-acquired pneumonia: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Clin Inf Dis* 2018;66:346-54.

ONTVANGEN 19 JUNI 2018, GEACCEPTEERD 26 JUNI 2018.

**Verkorte productinformatie (februari 2018)** ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL:** Zavicefta 2 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke injectieflacon bevat ceftazidim-pentahydraat equivalent aan 2 g ceftazidim en avibactam-natrium equivalent aan 0,5 g avibactam. Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 167,3 mg ceftazidim en 41,8 mg avibactam. **Hulpstoffen met bekend effect:** Elke injectieflacon bevat 6,44 mmol natrium (ongeveer 148 mg). **FARMACEUTISCHE VORM:** Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat). Een wit tot geel poeder. **KLINISCHE GEGEVENS: Therapeutische indicaties:** Zavicefta is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen: Gecompliceerde intra-abdominale infecties (*complicated Intra-Abdominal Infection*, cIAI); Gecompliceerde urineweginfecties (*complicated Urinary Tract Infection*, cUTI), waaronder pyelonephritis; In het ziekenhuis opgelopen pneumonie (*hospital-acquired pneumonia*, HAP), waaronder ventilator-geassocieerde pneumonie (*ventilator associated pneumonia*, VAP). Zavicefta is ook geïndiceerd voor de behandeling van infecties als gevolg van aerobe, Gram-negatieve organismen bij volwassen patiënten met beperkte behandelopties. Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het adequate gebruik van antibacteriële middelen. **Dosering en wijze van toediening:** Het wordt aanbevolen om Zavicefta, alleen na overleg met een arts die adequate ervaring heeft in de behandeling van infectieuze aandoeningen, te gebruiken voor de behandeling van infecties als gevolg van aerobe, Gram-negatieve organismen bij volwassen patiënten met beperkte behandelopties. **Dosering:** Tabel 1

**Tabel 1. Aanbevolen intraveneuze dosering voor patiënten met een geschatte CrCL ≥ 51 ml/min<sup>1</sup>**

| Infectietype  | Dosis     | Frequentie | Infusietijd | Behandelingsduur   |
|---|-----------|------------|-------------|--|
| Gecompliceerde IAI <sup>2,3</sup>   | 2 g/0,5 g | Elke 8 uur | 2 uur       | 5-14 dagen   |
| Gecompliceerde UTI, waaronder pyelonefritis <sup>3</sup>  | 2 g/0,5 g | Elke 8 uur | 2 uur       | 5-10 dagen <sup>4</sup>  |
| In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder VAP <sup>3</sup>   | 2 g/0,5 g | Elke 8 uur | 2 uur       | 7-14 dagen   |
| Infecties als gevolg van aerobe, Gram-negatieve organismen bij patiënten met beperkte behandelingsopties <sup>2,3</sup> | 2 g/0,5 g | Elke 8 uur | 2 uur       | Op basis van de ernst van de infectie, de pathogenen en de klinische en bacteriologische vooruitgang van de patiënt <sup>5</sup> |

<sup>1</sup> CrCL is geschat aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule.  
<sup>2</sup> Dient te worden gebruikt in combinatie met metronidazol wanneer anaerobe pathogenen bekend zijn of worden verdacht bij te dragen aan het infectieproces.  
<sup>3</sup> Dient te worden gebruikt in combinatie met een antibacterieel middel actief tegen Gram-positieve pathogenen wanneer deze bekend zijn of worden verdacht bij te dragen aan het infectieproces.  
<sup>4</sup> De getoonde totale duur kan bestaan uit intraveneus toegediende Zavicefta gevolgd door een geschikte orale therapie.  
<sup>5</sup> Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van Zavicefta gedurende meer dan 14 dagen.

geeft de aanbevelen intraveneuze dosering weer voor patiënten met een geschatte creatinineklaring (CrCL) ≥ 51 ml/min. **Speciale patiëntengroepen: ouderen:** aanpassing van de dosis is niet nodig voor oudere patiënten. **Nierinsufficiëntie:** aanpassing van de dosis is niet nodig voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (geschatte CrCL ≥ 51 - ≤ 80 ml/min). Voor patiënten met een geschatte CrCL ≤ 50 ml/min; zie SmpC.Ceftazidim en avibactam worden via hemodialyse verwijderd. Toediening van Zavicefta moet op dagen van hemodialyse plaatsvinden ná voltooiing van de hemodialyse. **Leverinsufficiëntie:** aanpassing van de dosis is niet nodig voor patiënten met leverinsufficiëntie. **Pediatrische patiënten:** de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Wijze van toediening:** Zavicefta wordt via intraveneuze infusie gedurende 120 minuten toegediend met een infusievolume van 100 ml. Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de vermelde hulpstoffen. Overgevoeligheid voor antibacteriële middelen uit de cefalosporine-klasse. Ernstige overgevoeligheid (bijvoorbeeld anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor antibacteriële middelen uit andere β-lactam-classes (bijvoorbeeld penicillines, monobactams of carbapenems). **Bijwerkingen: Frequentie van bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse: Infecties en parasitaire aandoeningen:** vaak: candidiasis (waaronder vulvovaginale candidiasis en orale candidiasis); Soms: colitis door *clostridium difficile*, pseudomembraneuze colitis. **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** zeer vaak: positieve directe Coombs-test; Vaak: eosinofilie, trombocytose, trombocytopenie; soms: neutropenie, leukopenie, lymfocytose; niet bekend: agranulocytose, hemolytische anemie. **Immuunsysteemaandoeningen:** niet bekend: anafylactische reactie. **Zenuwstelselaandoeningen:** vaak: hoofdpijn, duizeligheid; soms: paresthesie. **Maagdarmsstelselaandoeningen:** vaak: diarree, buikpijn, misselijkheid, braken; soms: dysgeusie. **Lever- en galaandoeningen:** vaak: verhoogde waarde van alanineaminotransferase, verhoogde waarde van aspartaataminotransferase, verhoogde waarde van alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde waarde van gammaglutamyltransferase, verhoogde waarde van lactaatdehydrogenase in het bloed; niet bekend: geelzucht. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** vaak: maculopapulaire rash, urticaria, pruritus; niet bekend: toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme, angio-oedeem, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS). **Nier- en urinewegaandoeningen:** soms: verhoogde creatininewaarde in het bloed, verhoogde ureumwaarde in het bloed, acuut nierletsel; zeer zelden: tubulo-interstitiële nefritis. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** vaak: trombose op de infuusplaats, flebitis op de infuusplaats, pyrexie.

**FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE:** J01DD52 **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Operations Services Group, Ringaskiddy, County Cork, Ireland. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/16/1109/001. **Afleveringsstatus:** Receptplichtig.

**DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 06/2016. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636). Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met: Pfizer, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel. Raadpleeg vóór prescriptie eerst de volledige tekst van de Samenvatting van de Productkenmerken van Zavicefta. PP-ERA-NLD-0147.**

