

COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIE (CAP) BIJ IMMUNOCOMPETENTE ADOLESCENTEN EN VOLWASSENEN: VOORAFGAANDELIJKE OPMERKINGEN

• Aanbevelingen en relevante literatuur

- De aanbevelingen in IGGI maken gebruik van de CAP subgroep classificatie (subgroepen I, II, III en IV) gebaseerd op een aantal geïdentificeerde risicofactoren voor mortaliteit en gecompliceerd verloop. Verder werd ook rekening gehouden met de Belgische epidemiologie.
- **Huidige consensus** (empirische behandeling).
 - Alle subgroepen (I tot en met IV): dekking van *Streptococcus pneumoniae*.
 - Subgroepen II tot en met IV: dekking van andere (potentieel bètalactamase producerende) gram-positieve en -negatieve pathogenen.
 - Subgroep IV: dekking van atypische pathogenen (niet bij andere subgroepen).
- **Relevante literatuur**.
 - *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:142, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1109, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:473, *Postgrad Med* 2015;127:607, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1065, *N Engl J Med* 2014;371:1619, *N Engl J Med* 2014;370:543, *Thorax* 2009;64:iii1, *Clin Infect Dis* 2007;44(suppl. 2):S27.
 - British Thoracic Society (2015): *Annotated BTS guideline for the management of CAP in adults*.
 - European Respiratory Society (2014): *Community acquired Pneumonia*.
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline 191 (2014): *Pneumonia in adults, diagnosis and management*.

• Diagnose

- Een rx thorax is nodig ter bevestiging van de diagnose, ook bij ambulante patiënten.
- Het is onmogelijk, enkel en alleen op basis van de klinische tekens en symptomen, zekerheid te verwerven omtrent de betrokken pathogeen (hoogstens kan een gok worden gewaagd).
- **Diagnostische methodes** [*Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;86:102, *Clin Infect Dis* 2016;62:817, *Clin Chest Med* 2017;38:21, *Clin Infect Dis* 2011;52(suppl. 4):S296, *Scand J Infect Dis* 2008;40:131, *Clin Infect Dis* 2010;50:202, *Med Mal Infect* 2011;41(suppl. 1):H2] voor de identificatie van de pathogenen [staal: bloed, sputum, endotracheaal aspiraats, stalen bekomen via invasieve procedures (BAL), urine].
 - Ambulante patiënten (CAP subgroepen I en II): gramkleuring, bacteriële cultuur en opzoeken van biomarkers voor de identificatie van bepaalde pathogenen zijn niet routinematig noodzakelijk.
 - Gehospitaliseerde patiënten (CAP subgroepen III en IV).
 - 2 bloedstalen voor hemocultuur (*J Paediatr Child Health* 2017;53:232, *Hosp Pediatr* 2015;5:324).
 - Sputumevaluatie.
 - ▲ Gramkleuring en cultuur indien purulent sputum beschikbaar is en tijdig kan verwerkt worden. De predominante aanwezigheid van een bepaald morfologisch type van bacteriën bij een gramkleuring laat toe bepaalde gevolgen te trekken omtrent de etiologie.
 - ▲ Cultuur voor identificatie en gevoeligheidsbepalingen.
 - Opsporen van *Streptococcus pneumoniae* antigen in de urine is aangewezen bij patiënten die worden gehospitaliseerd omwille van de ernst van de pneumonie [*Respirology* 2014;19:936, *Clin Infect Dis* 2003;36:286, *Eur Respir J* 2003;21:209, *J Clin Microbiol* 2013;51:2303, *J Microbiol Methods* 2016;121:24, *Clin Microbiol Infect* 2011;17(suppl. 3):1].
 - Opsporen van *Legionella* spp. antigen in de urine [uitstekende gevoeligheid en specificiteit voor het opsporen van *Legionella pneumophila* serotype 1 (meerderheid van de pneumonieën door *Legionella* spp.)]:
 - ▲ aangewezen bij hospitalisatie omwille van de ernst van de pneumonie (CAP IV)
 - ▲ bij vermoeden van infectie door *Legionella* spp. op basis van klinische of epidemiologische gronden.
 - Serologie voor infecties door *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* en *Legionella* spp. wordt niet aanbevolen als een test voor individuele patiënten (IgM detectie voor atypische pathogenen is te weinig specifiek). Voor de identificatie van een atypische bacteriële pathogeen geniet een PCR op een respiratoir staal de voorkeur.
 - Moleculaire testen voor de detectie van respiratoire virussen zoals *influenzavirussen*, *Humaan orthopneumovirus* [*Humaan respiratoir syncytiaal virus* (hRSV)], *humane metapneumovirussen*, ... kunnen worden overwogen tijdens de winterperiode bij zwaar zieke, gehospitaliseerde patiënten.
 - **Procalcitonine** geleide antibiotherapie wordt niet bepleit voor de dagelijkse praktijk (*Ann Emerg Med* 2019; *epub ahead of print*, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16:555).

• Prognose en noodzaak voor hospitalisatie

- Geïntegreerde klinische benadering om een onderscheid te kunnen maken tussen de verschillende CAP subgroepen (*Biomed Res Int* 2013;2013:504136, *Thorax* 2010;65:884, *Thorax* 2003;58:377).
- De inschatting van het risico is gebaseerd op de **CRB 65 score** in de eerste lijn en op de **CURB 65 score** in de tweede lijn.
 - **C**onfusie: 1 punt indien aanwezig.
 - **U**reumconcentratie in het bloed: 1 punt indien > 19 mg/dl of > 7 mmol/liter (enkel te gebruiken in de tweede lijn).
 - **R**espiratoire frequentie: 1 punt indien ≥ 30 /minuut.
 - **B**loeddruk: 1 punt indien de systolische druk < 90 mm Hg of de diastolische druk ≤ 60 mm Hg.
 - Leeftijd: 1 punt indien de patiënt ≥ 65 jaar.

Bij een CRB 65 score van 1 of 2 en een CURB 65 score van ≥ 2 is de mortaliteit substantieel hoger en moet hospitalisatie overwogen worden.

• Pathogenen en gevoeligheden

- **Bacteriële pathogenen** [gevoeligheidsgegevens kunnen worden geraadpleegd bij het “European Antimicrobial Resistance Surveillance Network” (EARS)].
 - *Streptococcus pneumoniae*.
 - Is verantwoordelijk voor minstens de helft van de gevallen met gekende etiologie (*Pathol Biol* 2010;58:147, *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:208, *Infect Dis Clin North Am* 2013;27:87).
 - Moet bij alle patiënten gedekt worden.
 - Reizigers met pneumonie: cave infectie door resistente stammen (*Int J Antimicrob Agents* 2010;36:197).
 - *Haemophilus influenzae*.
 - Incidentie is laag in subgroep I, de pathogeen moet bij deze subgroep niet ingedekt worden.
 - Moet daarentegen bij alle andere patiënten (CAP subgroepen II tot en met IV) ingedekt worden.
 - In België is het aantal bètalactamase producerende stammen de laatste jaren stabiel gebleven ($\pm 17\%$).
 - *Mycoplasma pneumoniae* (*Clin Chest Med* 2017;38:45, *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:57).
 - Aanwezig bij tot 20% van de patiënten met CAP (subgroep I), maar grote geografische en tijdsgebonden verschillen (doet zich voor in epidemische golven).
 - Koorts kan 5 tot 10 dagen aanhouden (ondanks een geschikte behandeling).
 - Bij patiënten met een milde of matige CAP leidt het systematisch, vanaf het begin van de behandeling indekken van atypische pathogenen niet tot een betere uitkomst (*Br Med J* 2005;330:456).
 - *Chlamydia pneumoniae* (*Clin Chest Med* 2017;38:45, *Clin Microbiol Infect* 2009;15:29, *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:61).
 - In verschillende studies was het onmogelijk deze pathogeen terug te vinden.
 - Incidentie van CAP door deze pathogeen is mogelijks overschat.
 - *Chlamydia psittaci*: zie *psittacose*.
 - *Legionella* spp. [hoofdzakelijk serotype 1 (*Infect Dis Clin North Am* 2017;31:81, *Infect Dis Clin North Am* 2017;31:111, *Clin Chest Med* 2017;38:45, *Lancet* 2016;387:367)].
 - CAP veroorzaakt door deze pathogeen blijkt zeldzaam te zijn in België, maar is mogelijks onderschat (outbreaks gerapporteerd), vooral bij subgroep IV (overweldigende pneumonie).
 - Moet in aanmerking genomen worden bij reizigers met pneumonie.
 - *Staphylococcus aureus* [*Clin Infect Dis* 2008;46(suppl. 5):S378, *Minerva Anesthesiol* 2012;78:930, *Infect Dis Clin North Am* 2013;27:177].
 - Er is een verhoogd risico op CAP door deze pathogeen (MSSA) na griep (ook al komt bij deze patiënten CAP door *Streptococcus pneumoniae* nog frequenter voor).
 - MRSA als verwekker van CAP is zeer zeldzaam (*Lancet Infect Dis* 2016;16:1364).
 - Gramnegatieve bacillen: risicofactoren voor CAP door deze pathogenen zijn hogere leeftijd en verblijf in een rusthuis. Dit is hoofdzakelijk en enkel het geval bij zorgafhankelijke patiënten en in geval van recente hospitalisatie, recente behandeling met intraveneuze antibiotica en gekende kolonisatie door gramnegatieve bacteriën (kan niet geëxtrapoleerd worden naar alle rusthuisbewoners).
 - *Pseudomonas aeruginosa* (*Chest* 2011;39:909, *Chest* 2011;139:1172, *J Antimicrob Chemother* 2009;64:229): bij patiënten met structurele longaandoeningen (bronchiëctasieën of ernstige COPD) of overweldigende pneumonie (CAP subgroep IV) wordt deze pathogeen in zeldzame gevallen (2 tot 3%) aangetroffen (*Eur Respir J* 2018;52:1701190).
- **Virale pathogenen** (*Eur J Intern Med* 2019;60:54, *Br Med J* 2017;358:j2471, *Eur Respir Rev* 2016;25:178, *Antivir Ther* 2006;11:351, *Crit Care Clin* 2013;29:1045, *Infect Dis Clin North Am* 2013;27:157, *Clin Infect Dis* 2012;55:107, *Chest* 2010;138:811, *Lancet* 2011;377: 1264, *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:143).

- CAP kan worden veroorzaakt door een hele waaier aan respiratoire virussen: [humane rhinovirussen](#) (hRV), [humane \(mast\)adenovirussen](#) (hAdV), [humane coronavirussen](#) (hCoV), [leden van het Orthohantavirus genus](#), [humane metapneumovirussen](#) (hMpV), [influenzavirussen](#), [humane para-influenzavirussen](#) (hPiV), [Humaan orthopneumovirus](#) [[Humaan respiratoir syncytiaal virus](#) (hRSV)],
- Frequent gaat het om co-infecties met bacteriën. De detectie van een virus bij een patiënt met een ernstige pneumonie sluit op zich een infectie door een bacteriële pathogeen (in de eerste plaats [Streptococcus pneumoniae](#)) niet uit ([Curr Opin Crit Care 2017;23:385](#)).
- Er zijn weinig of geen efficiënte antivirale middelen beschikbaar [oseltamivir po kan gebruikt worden bij niet geventileerde patiënten en parenterale¹ oseltamivir of zanamivir¹ bij geventileerde patiënten met ernstige (epidemische) pneumonie door influenzavirussen].

Het concept van de “healthcare associated” pneumonie (pneumonie bij patiënten die langdurig verblijven in verzorgings- en revalidatie-instellingen, ...), in 2005 ingevoerd door de American Thoracic Society (ATS) en de Infectious Diseases Society of America (IDSA), werd verlaten gezien het onvoldoende predictief is voor de aanwezigheid van multiresistente pathogenen als verwekker en aanleiding gaf tot overmatig gebruik van breed spectrumantibiotica ([Clin Infect Dis 2016;63:e61](#), [Clin Micro-biol Infect 2019;25:1173](#)).

• **Duur van de (empirische + gedocumenteerde) anti-infectieuze behandeling**

- Bij de meerderheid van de patiënten (die met ernstige CAP inbegrepen) die goed reageren op de ingestelde behandeling, kan die behandeling veilig worden stopgezet na 5 tot 7 dagen ([Am J Med 2007;120:783](#), [J Thorac Dis 2016;8:E1628](#), [Drugs 2008;68:1841](#), [Clin Microbiol Infect 2011;17:1852](#), [Sci World J 2014;2014:759138](#)).
- Indien de patiënt na 5 dagen behandeling minstens 48 uur koortsvrij is kan, volgens een vrij recente studie ([J Am Med Assoc Intern Med 2016;176:1257](#)), bij gehospitaliseerde, niet geventileerde patiënten met een relatief hoge [PSI score](#) de antibiotherapie veilig stopgezet worden.

• **Antibiotica**

- Aanbevelingen zijn bedoeld voor de empirische behandeling van immunocompetente patiënten en moeten, zo nodig, worden aangepast aan de lokale epidemiologie en de onderliggende pathologieën van de patiënt.
- **Selectie van antibiotica.**
 - Bètalactam antibiotica.
 - Adequaat gedoseerde bètalactam antibiotica dekken nog steeds > 99% van de stammen van [Streptococcus pneumoniae](#) die in België worden geïsoleerd.
 - Hoge doses verhogen de T>MIC en verhinderen zo de selectie van intermediair gevoelige of resistente stammen van [Streptococcus pneumoniae](#).
 - (Neo)macroliden, azithromycine: resistentie bij [Streptococcus pneumoniae](#) [\pm 17% van de invasieve stammen tegen erythromycine in 2018 ([gegevens nationaal referentiecentrum](#))] leidt tot therapeutisch falen. Monotherapie met deze antibiotica heeft bijgevolg geen plaats bij de behandeling van CAP.
 - Fluoroquinolonen.
 - Omdat overdreven gebruik van fluoroquinolonen kan leiden tot resistentie, moet het gebruik van deze klasse strikt worden beperkt.
 - Moxifloxacin is de eerste keuze binnen deze klasse omwille van de betere in vitro activiteit tegen [Streptococcus pneumoniae](#), de gunstigere farmacokinetische eigenschappen in vergelijking met andere fluoroquinolonen en omdat er waarschijnlijk minder resistentie is tegen moxifloxacin dan tegen levofloxacin en ciprofloxacin.
 - Therapeutisch falen door resistentie werd gerapporteerd met levofloxacin.
 - Ciprofloxacin, levofloxacin (en ofloxacin) mogen nooit in monotherapie worden gebruikt voor de empirische behandeling van CAP (MIC waarden liggen te dicht bij de breekpunten en doorbraak bacteriëmiëen door [Streptococcus pneumoniae](#) werden gerapporteerd).
- Sequentiële orale therapie (overschakelen van intraveneuze naar orale therapie met antibiotica van dezelfde klasse) is aan te bevelen bij alle patiënten zodra de klinische toestand het toelaat.

1. Oseltamivir (parenterale vorm) en zanamivir: niet beschikbaar in België.