

NOSOCOMIALE PNEUMONIE [MET INBEGRIJ VAN VENTILATOR GEASSOCIEERDE PNEUMONIE (HAP, VAP) EN NOSOCOMIALE ASPIRATIEPNEUMONIE] BIJ IMMUNOCOMPETENTE ADOLESCENTEN EN VOLWASSENEN: VOORAFGAANDELIJKE OPMERKINGEN

• Algemene opmerkingen

- Het concept nosocomiale of “hospital acquired” pneumonie (HAP) verwijst naar een pneumonie die ≥ 48 uur na de ziekenhuisopname optreedt. Deze entiteit omvat eveneens:
 - de aspiratiepneumonie die ≥ 48 uur na hospitalisatie optreedt.
 - de ventilator geassocieerde pneumonie (VAP) die ≥ 48 uur na endotracheale intubatie optreedt.
- HAP en VAP ontstaan meestal als gevolg van micro-aspiratie van pathogenen uit de orofaryngeale flora. Bij macro-aspiratie (na braken) is er meestal ook bijkomende chemische longschade. In dit geval wordt meestal ook anaërobe dekking gegeven, alhoewel sluitend bewijs voor de noodzaak daarvan ontbreekt.
- Vaak zijn longinfiltraten bij geventileerde patiënten niet infectieus. Gramkleuring en cultuur van sputum en hemoculturen is essentieel. Diagnostische procedures zoals BAL of endotracheale aspiratie moeten worden overwogen (en uitgevoerd voor het starten van de anti-infectieuze behandeling).
- Kennis van de lokale epidemiologie met informatie over de resistentiepatronen is een sleutelement bij de keuze van de antibiotherapie.
- Inadequate initiële behandeling is geassocieerd met hogere mortaliteit.
- De-escalatie van de behandeling is aangewezen (gebaseerd op de klinische respons op de initiële behandeling, de identificatie van pathogeen en de gevoeligheidsbepalingen).
- Is er geen bevestiging van de diagnose na 2 tot 3 dagen (geen infiltraten op rx thorax, klinisch beeld niet supportief voor HAP of VAP, geen significante culturen, geen ernstige sepsis of septische shock), dan moet de situatie opnieuw beoordeeld worden en moet het stopzetten van de initiële antibiotherapie ernstig worden overwogen.
- Gezien de aanwezigheid van *Candida spp.* in stalen afkomstig uit de luchtwegen (inclusief die bekomen via BAL) waarschijnlijk eerder wijst op kolonisatie dan op een echte infectie, is er geen nood aan antimycotica in deze setting. Bovendien is een pneumonie door *Candida spp.* een bijzonder zeldzame klinische entiteit die histopathologische bevestiging vraagt ter ondersteuning van de diagnose.
- Nosocomiale pneumonie kan ook veroorzaakt worden door *Legionella spp.* (*Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:57, *J Infect* 2008;56:1, *BMC Infect Dis* 2010;10:124).
- 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 breedspectrumantibiotica (*Clin Infect Dis* 2016;63:e61, *Clin Microbiol Infect* 2019, *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1173).

• Infecties door multiresistente pathogenen

- **Risicofactoren:** het is belangrijk, bij de keuze van de empirische antibiotherapie, bij elke patiënt rekening te houden met de aanwezigheid van bepaalde risicofactoren voor infecties door resistente pathogenen.
 - Recente hospitalisatie [hospitalisatie gedurende minstens 5 van de 90 dagen die voorafgaan aan het begin van de huidige symptomatologie (de huidige hospitalisatieperiode dient eveneens in aanmerking te worden genomen)].
 - Recente blootstelling aan antibiotica (blootstelling binnen de 90 dagen die voorafgaan aan het begin van de huidige symptomatologie).
 - Hoge mate van resistentie ($> 25\%$) in de afdeling waar de patiënt verblijft.
 - Voorafgaandelijke kolonisatie met (multi)resistente pathogenen.

De presentatie met simultane HAP/VAP en sepsis of septische shock wordt per definitie beschouwd als een hoog risicofactor en gelijk geschakeld met de aanwezigheid van één van de hogervermelde risicofactoren.

Voor infecties door specifieke pathogenen [carbapenemase (CPE) of ESBL producerende *Enterobacteriaceae*, MRSA, vancomycine resistente enterokokken (VRE)] zijn [specifieke risicofactoren](#) beschreven (blootstelling aan specifieke antibiotica).

1. Om het even welk anti-infectieus geneesmiddel kan gebruikt worden tijdens de zwangerschap op voorwaarde dat de therapeutische voordelen voor de patiënte overwegen op de potentiële risico's voor het embryo/de foetus en er geen veiliger en doeltreffender alternatieven beschikbaar zijn. Meer gedetailleerde informatie betreffende het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en de borstvoeding is beschikbaar bij het [Centre de Référence sur les Agents Tératogènes](#) [CRAT (Frankrijk)], de [Teratologie Informatie Service van het Bijwerkingencentrum Lareb](#) (Nederland), de [United Kingdom Teratology Information Service](#) [UKTIS (Verenigd Koninkrijk)] en [Cybele](#) (KU Leuven).

2. Fosfomycine³, meropenem en vancomycine: ook aangewezen bij zwangere¹ en borstvoedende¹ patiënten.

3. Fosfomycine²: iv formulatie niet beschikbaar in België ([kan worden ingevoerd](#)).

4. Amikacine, colistimethaat en gentamicine: niet aangewezen bij zwangere¹ patiënten, de borstvoeding¹ kan worden verdergezet tijdens de behandeling met deze antibiotica.

5. Ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam⁷, linezolid⁶ en tigecycline: niet aangewezen bij zwangere¹ patiënten, en, bij borstvoedende¹ patiënten, stopzetting van de borstvoeding tijdens de anti-infectieuze behandeling.

6. Linezolid⁶: mag, indien de klinische toestand van de patiënt dat toelaat, steeds per os toegediend worden.

7. Ceftolozane-tazobactam: nog niet gecommercialiseerd in België.

- **Voorkeursgeneesmiddelen en standaard posologieën** voor patiënten met of zonder **IgE gemedieerde allergie voor penicillines** (adolescenten, volwassenen, zwangere¹ en borstvoedende¹ patiënten).
 - Patiënten met **risicofactoren voor infecties door of gekoloniseerd door MRSA**: vancomycine² [oplaaddosis van 20 tot 25 mg/kg iv gevolgd door een **continu infuus** of van 15 tot 20 mg/kg iv of door een **intermittent infuus** (**therapeutische drug monitoring** aangewezen)].
 - Patiënten met **risicofactoren voor infecties door of gekoloniseerd door VRE**: linezolid^{5,6} (600 mg iv of po q12h).
 - Patiënten met **risicofactoren voor infecties door of gekoloniseerd door ESBL producerende *Enterobacteriaceae***: meropenem² (2 g iv q8h).
 - Patiënten met **risicofactoren voor infecties door of gekoloniseerd door CPE**: combinatie met 2 of 3 van de volgende antibiotica.
 - Amikacine⁴: 25 mg/kg iv q24h (**therapeutische drug monitoring** aangewezen).
 - Colistimethaat⁴: oplaaddosis van 9 miljoen IE, gevolgd door 3 miljoen IE iv q8h.
 - Gentamicine⁴: 4,5 tot 7,5 mg/kg iv q24h (**therapeutische drug monitoring** aangewezen).
 - Fosfomycine^{2,3}: 4 tot 8 g iv q8h.
 - Meropenem² (niet te gebruiken indien de MIC van de betrokken pathogeen > 8 µg/ml): 2 g iv q8h.
 - Tigecycline⁵: 100 tot 150 mg iv q12h.

Enkel te gebruiken bij ontstentenis van alternatieven voor de gedocumenteerde behandeling (op antibiogram).

 - Ceftazidime-avibactam⁵: (2 g ceftazidime + 500 mg avibactam) iv q8h.
 - Ceftolozane-tazobactam^{5,7}: (2 g ceftolozane + 1 g tazobactam) iv q8h.
- △ Posologieën in geval van:
 - **nierinsufficiëntie**.
 - **leverinsufficiëntie**.
 - **obesitas**.

• **Profylactische behandeling (primaire profylaxe)**

- **Selectieve darmdecontaminatie (SDD)** blijft controversieel omwille van de potentiële selectie van (multi)-resistente pathogenen, vooral in ziekenhuizen met een hoge endemische resistentiegraad.
- De implementatie van “VAP bundels” [gegroepeerde maatregelen (*J Microbiol Immunol Infect* 2015;48:316, *Am J Infect Control* 2016;44:320, *Am J Infect Control* 2014;42:34, *Clin Microbiol Infect* 2013;19:363, *Curr Opin Crit Care* 2012;18:86, *J Crit Care* 2011;26:3, *Clin Chest Med* 2011;32:591, *Intensive Care Med* 2010;36:773, *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:159)] vermindert de incidentie van VAP.

• **Relevante literatuur**

- *Curr Opin Infect Dis* 2017;23:211, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1999, *Eur Respir J* 2017;50:1700582, *Adv Ther* 2016;33:151, *Clin Infect Dis* 2016;63:e61, *Lancet Infect Dis* 2016;16:e139, *Crit Care Clin* 2013;29:521, *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:216, *Infect Drug Resist* 2013;7:1, *Br Med J* 2012;344:e3325, *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:395, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:585, *Expert Rev Respir Med* 2012;6:533, *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2145, *Clin Infect Dis* 2010;51(suppl. 1):S48, *Clin Infect Dis* 2010;51(suppl. 1):S42, *Intensive Care Med* 2009;35:9, *Pediatrics* 2009;123:1108, *Surg Clin North Am* 2009;89:439, *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:19, *J Antimicrob Chemother* 2008;62:5, *Clin Microbiol Rev* 2007;20:409.
- UpToDate: Hospital acquired pneumonia.

1. Om het even welk anti-infectieus geneesmiddel kan gebruikt worden tijdens de zwangerschap op voorwaarde dat de therapeutische voordelen voor de patiënte overwegen op de potentiële risico's voor het embryo/de foetus en er geen veiliger en doeltreffender alternatieven beschikbaar zijn. Meer gedetailleerde informatie betreffende het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en de borstvoeding is beschikbaar bij het *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes* [CRAT (Frankrijk)], de *Teratologie Informatie Service van het Bijwerkingencentrum Lareb* (Nederland), de *United Kingdom Teratology Information Service* [UKTIS (Verenigd Koninkrijk)] en *Cybele* (KU Leuven).

2. Fosfomycine³, meropenem en vancomycine: ook aangewezen bij zwangere¹ en borstvoedende¹ patiënten.

3. Fosfomycine²: iv formulatie niet beschikbaar in België (**kan worden ingevoerd**).

4. Amikacine, colistimethaat en gentamicine: niet aangewezen bij zwangere¹ patiënten, de borstvoeding¹ kan worden verdergezet tijdens de behandeling met deze antibiotica.

5. Ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam⁷, linezolid⁶ en tigecycline: niet aangewezen bij zwangere¹ patiënten, en, bij borstvoedende¹ patiënten, stopzetting van de borstvoeding tijdens de anti-infectieuze behandeling.

6. Linezolid⁵: mag, indien de klinische toestand van de patiënt dat toelaat, steeds per os toegediend worden.

7. Ceftolozane-tazobactam: nog niet gecommercialiseerd in België.