

NOSOCOMIALE PNEUMONIE [MET INBEGRIJF VAN VENTILATOR GEASSOCIEERDE PNEUMONIE (HAP, VAP) EN NOSOCOMIALE ASPIRATIEPNEUMONIE] BIJ IMMUUNCOMPETENTE ADOLESCENTEN EN VOLWASSENEN

VOORAFGAANDELIJKE OPMERKINGEN BETREFFENDE HAP/VAP BIJ IMMUUNCOMPETENTE ADOLESCENTEN EN VOLWASSENEN

• *Klinische aspecten en commentaren*

- 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.

- **Empirische anti-infectieuze behandeling.**

- Algemene principes [([Eur Respir J 2017;50:1700582](#)) op basis van de richtlijnen van de “European Respiratory Society” (ERS), de “European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases” (ESCMID) en de “European Society of Intensive Care Medicine” (ESICM)].
 - Patiënten zonder risicofactoren voor infecties door multidrug resistente pathogenen (MDRO) en een laag mortaliteitsrisico ($\leq 15\%$) kunnen empirisch behandeld worden met één enkel antibioticum dat normaal gevoelige grampositieve en gramnegatieve pathogenen dekt. In de regel gaat het hier om vroegtijdige infecties die zich voordoen binnen de 5 dagen na de hospitalisatie.
 - Bij patiënten met risicofactoren voor infecties door multidrug resistente pathogenen (MDRO) en/of een hoog mortaliteitsrisico ($> 15\%$) wordt de empirische antibiotherapie bepaald door de aan- of afwezigheid van sepsis of septische shock.
 - ▲ Geen sepsis of septische shock: empirische behandeling met één enkel antibioticum dat actief moet zijn tegen $> 90\%$ van de vermoedelijke gramnegatieve pathogenen in de afdeling.
 - ▲ Sepsis of septische shock: combinatietherapie om het gramnegatief spectrum te verbreden. Bij voorkeur combinatie van een bètalactam antibioticum (cefepime, ceftazidime, meropenem of piperacilline-tazobactam) + een antibioticum van een andere klasse [een aminoside (amikacine) of een fluoroquinolone (ciprofloxacine of levofloxacine)].

Empirische dekking van MRSA (vancomycine, teicoplanine, linezolid of ceftaroline) wordt voorbehouden voor patiënten met een voorgeschiedenis van infectie door MRSA of een gekende kolonisatie door MRSA.

De combinatietherapie moet eventueel aangepast worden wanneer de prevalentie van multidrug resistente pathogenen (VRE, ESBL producerende *Enterobacteriaceae*, CPE, ...) in de afdeling hoog is (op grond van recente, lokale epidemiologische gegevens).

- 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 van bepaalde pathogenen ($> 25\%$) in de afdeling waar de patiënt verblijft.
 - Voorafgaandelijke kolonisatie met (multi)resistente pathogenen.

De simultane aanwezigheid van HAP/VAP enerzijds en sepsis of septische shock anderzijds wordt per definitie beschouwd als een hoog risicofactor en gelijkgeschakeld 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 en moeten de lagervermelde antibiotherapieën worden vervangen of aangevuld (zie [voorafgaandelijke opmerkingen betreffende HAP/VAP bij immuuncompetente adolescenten en volwas-](#)

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. Cefuroxime en ceftriaxone: normalerwijze niet aangewezen bij patiënten met [IgE gemedieerde allergie voor penicillines](#), maar kunnen in deze indicatie gebruikt worden mits toegediend in gecontroleerde omstandigheden omwille van het risico op allergische kruisreacties tussen penicilline en deze cefalosporines.
3. Borstvoeding incompatibel met deze infectie.
4. Amikacine: normalerwijze niet aangewezen bij zwangere¹ patiënten, maar kan in deze indicatie gebruikt worden gezien de voordelen voor de patiënte opwegen tegen de potentiële risico's voor het embryo/de foetus.
5. Ciprofloxacine en levofloxacine.
 - Mogen indien de klinische toestand van de patiënt dat toelaat, steeds per os toegediend worden.
 - Niet aangewezen bij zwangere¹ patiënten en, bij borstvoedende¹ patiënten, tijdelijke stopzetting van de borstvoeding tijdens de anti-infectieuze behandeling.

- senen).
- Het sturen van de empirische behandeling van nosocomiale pneumonieën op basis van systematische surveillancetekenen is controversieel. De gevoeligheid van surveillancetekenen voor het voorspellen van de verwekker(s) van deze infectie bij individuele patiënten neemt significant toe wanneer men zich kan baseren op recent afgenomen stalen [< 48 uur voor de aanvang van de pneumonie (*Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:184, *Chest* 2013;144:63, *Burns* 2012;38:364, *Intensive Care Med* 2013;39:365)].
- **Relevante literatuur.**
 - Zie [voorafgaandelijke opmerkingen betreffende HAP/VAP bij immunocompetente adolescenten en volwassenen](#).
 - ERS/ESICM/ESCMID/ALAT (2017): [International guidelines for the management of hospital acquired pneumonia and ventilator associated pneumonia](#).
 - IDSA/ATS (2016): [Clinical Practice guidelines for the management of adults with hospital acquired and ventilator associated pneumonia](#)

• Pathogenen

- **Betrokken pathogenen.**
 - Gramnegatieve bacillen.
 - Grampositieve kokken.
 - Respiratoire virussen.
 - *Legionella pneumophila* (bij signaal van risico op basis van monitoring).
- **Identificatie:** noodzakelijk.
 - Staal: sputum, endotracheaal aspiraat, stalen bekomen via BAL, bloed.
 - Diagnostische methodes: gramkleuring (sputum), bacteriële cultuur.
- **Gevoeligheidsbepalingen:** noodzakelijk.

• Empirische anti-infectieuze behandeling

- **Voorkeursgeneesmiddelen.**
 - Patiënten zonder **IgE gemedieerde allergie voor penicillines**.
 - Laag mortaliteitsrisico ($\leq 15\%$), geen **sepsis of septische shock**, geen **risicofactoren voor infecties door (multi)resistente pathogenen**.
 - ▲ Adolescenten, volwassenen, zwangere¹ patiënten: **amoxicilline-clavulanaat of ceftriaxone² of cefuroxime²**.
 - ▲ Borstvoedende¹ patiënten: niet van toepassing³.
 - Hoog mortaliteitsrisico ($> 15\%$) en/of **risicofactoren voor infecties door (multi)resistente pathogenen**.
 - ▲ Geen **sepsis of septische shock**.
 - △ Adolescenten, volwassenen, zwangere¹ patiënten: **cefepime of ceftazidime of meropenem of piperacilline-tazobactam**.
 - △ Borstvoedende¹ patiënten: niet van toepassing³.
 - ▲ **Sepsis of septische shock**.
 - △ Adolescenten, volwassenen: **(cefepime of ceftazidime of meropenem of piperacilline-tazobactam) + (amikacine⁴ of ciprofloxacin⁵ of levofloxacin⁵)**.
 - △ Zwangere¹ patiënten: **(cefepime of ceftazidime of meropenem of piperacilline-tazobactam) + amikacine⁴**.
 - △ Borstvoedende¹ patiënten: niet van toepassing³.
 - Combinatietherapie aanpassen bij vermoeden van/risico voor infecties door MRSA, VRE, CPE of ESBL producerende *Enterobacteriaceae* (zie [voorafgaandelijke opmerkingen betreffende HAP/VAP bij immunocompetente adolescenten en volwassenen](#)).
 - Patiënten met **IgE gemedieerde allergie voor penicillines**.
 - Laag mortaliteitsrisico ($\leq 15\%$), geen **sepsis of septische shock**, geen **risicofactoren voor infecties door (multi)resistente pathogenen**.
 - ▲ Adolescenten, volwassenen, zwangere patiënten: **ceftriaxone² of cefuroxime²**.

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. Cefuroxime en ceftriaxone: normalerwijze niet aangewezen bij patiënten met **IgE gemedieerde allergie voor penicillines**, maar kunnen in deze indicatie gebruikt worden mits toegediend in gecontroleerde omstandigheden omwille van het risico op allergische kruisreacties tussen penicilline en deze cefalosporines.

3. Borstvoeding incompatibel met deze infectie.

4. Amikacine: normalerwijze niet aangewezen bij zwangere¹ patiënten, maar kan in deze indicatie gebruikt worden gezien de voordelen voor de patiënte opwegen tegen de potentiële risico's voor het embryo/de foetus.

5. Ciprofloxacin en levofloxacin.

- Mogen indien de klinische toestand van de patiënt dat toelaat, steeds per os toegediend worden.
- Niet aangewezen bij zwangere¹ patiënten en, bij borstvoedende¹ patiënten, tijdelijke stopzetting van de borstvoeding tijdens de anti-infectieuze behandeling.

- ▲ Borstvoedende¹ patiënten: niet van toepassing³.
- Hoog mortaliteitsrisico (> 15%) en/of **risicofactoren voor infecties door (multi)resistente pathogenen**.
 - ▲ Geen **sepsis of septische shock**.
 - △ Adolescenten, volwassenen, zwangere¹ patiënten.
 - ◆ **Meropenem**.
 - ◆ **Aztreonam + vancomycine**.
 - △ Borstvoedende¹ patiënten: niet van toepassing³.
 - ▲ **Sepsis of septische shock**.
 - △ Adolescenten, volwassenen: **meropenem + (amikacine⁴ of ciprofloxacine⁵ of levofloxacine⁵)**.
 - △ Zwangere¹ patiënten: **meropenem + amikacine⁴**.
 - △ Borstvoedende¹ patiënten: niet van toepassing³.

Combinatietherapie aan passen bij vermoeden van/risico voor infecties door MRSA, VRE, CPE of ESBL producerende *Enterobacteriaceae* (zie **voorafgaandelijke opmerkingen betreffende HAP/VAP bij immuuncompetente adolescenten en volwassenen**).

- **Standaard posologieën.**
 - Amikacine⁴: 25 mg/kg iv q24h (**therapeutische drug monitoring** aangewezen).
 - Amoxicilline-clavulanaat: (2 g amoxicilline + 200 mg clavulanaat) iv q8h of (1 g amoxicilline + 200 mg clavulanaat) iv q6h.
 - Aztreonam: 2 g iv q6h.
 - Cefepime: 2 g iv q8h.
 - Cefprozidime: 2 g iv q8h.
 - Ceftriaxone²: 2 g iv q24h.
 - Cefuroxime²: 1,5 g iv q8h.
 - Ciprofloxacine⁵: 400 mg iv q8-12h of 750 mg po q12h of 500 mg po q8-12h.
 - Levofloxacine⁵: 500 mg iv of po q12-24h.
 - Meropenem: 2 g iv q8h.
 - Piperacilline-tazobactam: (4 g piperacilline + 500 mg tazobactam) iv q6h.
 - Vancomycine (**therapeutische drug monitoring** aangewezen).
- **Duur van de (empirische + gedocumenteerde) anti-infectieuze behandeling.**
 - Patiënten met een laag mortaliteitsrisico ($\leq 15\%$), zonder **sepsis of septische shock** en zonder **risicofactoren voor infecties door (multi)resistente pathogenen**: 5 tot 7 dagen bij ongecompliceerd verloop.
 - Andere patiënten.
 - 7 tot 8 dagen is standaard in geval van bewezen gevoeligheid van de pathogenen voor de ingestelde antibiotische therapie en goede klinische respons.
 - Bij suppuratieve complicaties of in geval van een infectie veroorzaakt door een niet fermenterende gramnegatieve pathogeen, kan een langere behandelingsduur noodzakelijk zijn (*Chest* 2013;144:1759, *Ann Intern Med* 2014;160:JC3, *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8: CD007577, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:861).

● **Profylactische anti-infectieuze behandeling**

- **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.

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. Cefuroxime en ceftriaxone: normalerwijze niet aangewezen bij patiënten met **IgE gemedieerde allergie voor penicillines**, maar kunnen in deze indicatie gebruikt worden mits toegediend in gecontroleerde omstandigheden omwille van het risico op allergische kruisreacties tussen penicilline en deze cefalosporines.

3. Borstvoeding incompatibel met deze infectie.

4. Amikacine: normalerwijze niet aangewezen bij zwangere¹ patiënten, maar kan in deze indicatie gebruikt worden gezien de voordelen voor de patiënte opwegen tegen de potentiële risico's voor het embryo/de foetus.

5. Ciprofloxacine en levofloxacine.

- Mogen indien de klinische toestand van de patiënt dat toelaat, steeds per os toegediend worden.
- Niet aangewezen bij zwangere¹ patiënten en, bij borstvoedende¹ patiënten, tijdelijke stopzetting van de borstvoeding tijdens de anti-infectieuze behandeling.