

## Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. VIII. Herziene SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij thuis opgelopen pneumonie

J.A.Schouten, J.M.Prins, M.Bonten, J.E.Degener, R.Janknegt, J.M.R.Hollander, R.Jonkers, W.Wijnands, T.Verheij, A.Sachs en B.J.Kullberg\*

Zie ook de artikelen op bl. 2492 en 2501.

- De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) heeft de richtlijn voor behandeling van thuis opgelopen pneumonie uit 1998 herzien vanwege veranderde resistentiepatronen en nieuwe inzichten in de epidemiologie, diagnostiek en behandeling.
- In tegenstelling tot de oude versie is deze richtlijn transmuraal en opgesteld volgens de aanbevelingen voor evidence-based richtlijnontwikkeling, door afgevaardigden uit alle betrokken beroepsverenigingen.
- De ‘ernst van ziekte’ bij de patiënt met een pneumonie wordt belangrijk geacht bij het kiezen van de optimale initiële behandelstrategie.
- Ernstig zieke patiënten worden initieel behandeld met therapie gericht tegen meerdere potentiële pathogenen, waaronder *Legionella*.
- Indeling naar ernst van ziekte kan gebeuren op basis van een gevalideerd scoresysteem (met de ‘pneumonia severity index’ en de ‘ademhaling, mentale toestand, bloeddruk, ureum, 65 jaar’(AMBU-65)-score) of op basis van een pragmatische driedeling naar plaats van behandeling: thuis, op een verpleegafdeling of op een Intensive Care.
- Een belangrijke rol wordt toegekend aan de *Legionella*-snelttest in urine: deze test kan belangrijke beleidsbeslissingen bij de initiële behandeling sturen.
- Bij een bekende verwekker wordt de therapie gewijzigd in een gerichte antibiotische behandeling.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149:2495-500

\* Dit artikel wordt afgedrukt met meer dan 6 auteurs; naar het oordeel van de redactie voldoen allen aan de criteria voor auteurschap.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmeegs Universitair Centrum voor Infectieziekten, afd. Algemeen Interne Geneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Hr.J.A.Schouten, assistent-geneeskundige; hr.prof.dr.B.J.Kullberg, internist-infectioloog.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

Afd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en AIDS: hr.dr.J.M.Prins, internist.

Afd. Longziekten: hr.dr.R.Jonkers, longarts.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Afd. Infectieziekten: hr.prof.dr.M.Bonten, internist-infectioloog.

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns-geneeskunde: hr.prof.dr.T.Verheij en hr.dr.A.Sachs, huisartsen.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Medische Microbiologie, Groningen.

Hr.prof.dr.J.E.Degener, arts-microbioloog.

Maaslandziekenhuis, Ziekenhuisapotheek, Sittard.

Hr.dr.R.Janknegt, ziekenhuisapotheeker.

Rijnland Ziekenhuis, Ziekenhuisapotheek, Leiderdorp.

Hr.dr.J.M.R.Hollander, ziekenhuisapotheeker.

Deventer Ziekenhuis, afd. Longziekten, Deventer.

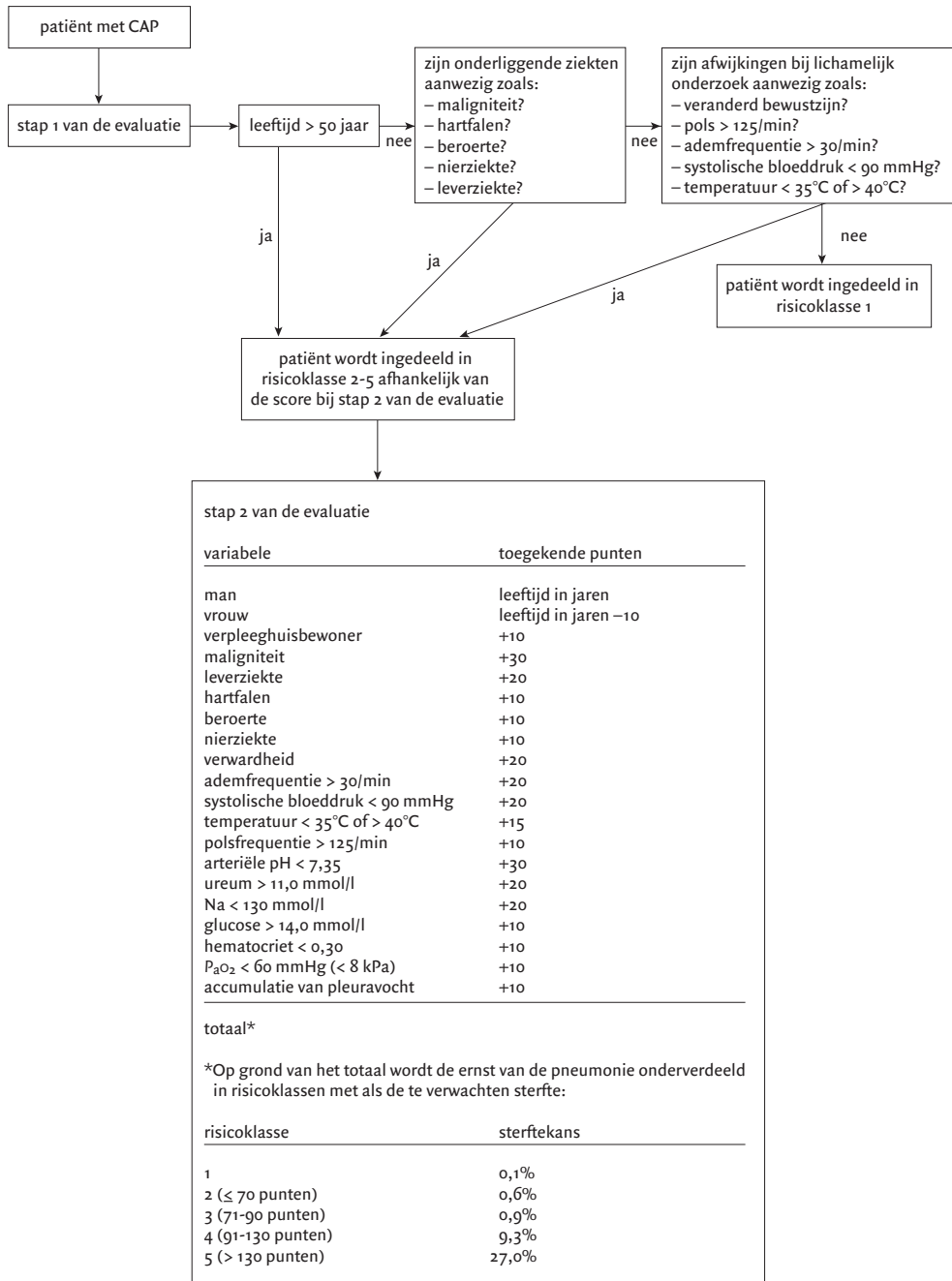
Hr.dr.W.Wijnands, longarts.

Correspondentieadres: hr.prof.dr.B.J.Kullberg (b.kullberg@aig.umcn.nl).

Onder thuis opgelopen pneumonie, ook wel niet-nosocomiale pneumonie of ‘community-acquired’ pneumonie (CAP) genoemd, wordt een acute, symptomatische infectie van de lagere luchtwegen verstaan die buiten het ziekenhuis of het verpleeghuis is ontstaan, met een nieuw infiltraat op de thoraxröntgenfoto. In de eerste lijn wordt de diagnose veelal op klinische criteria gesteld, zoals omschreven in de NHG-standaard ‘Acuut hoesten’.<sup>1</sup>

In dit artikel bespreken wij de herziene versie van de richtlijn betreffende thuis opgelopen pneumonie<sup>2</sup> van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB); deze dateerde uit 1998.<sup>3</sup> Deze herziening was nodig omdat er belangrijke nieuwe ontwikkelingen zijn, onder andere toegenomen penicilline- en macrolideresistentie van pneumokokken, beschikbaarheid van nieuwe chinolonen en nieuwe inzichten in de epidemiologie en diagnostiek van CAP. Anders dan de eerste versie is deze SWAB-richtlijn transmuraal en sluit hij aan bij de NHG-standaard ‘Acuut hoesten’.<sup>1</sup>

De SWAB, opgericht door de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ), de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA), coördineert de activiteiten



FIGUUR 1. Stroomschema om te komen tot inschatting van de ernst van de ziekte bij een patiënt met een thuis opgelopen pneumonie ('community-acquired' pneumonie; CAP); de ernst wordt geschat met de 'pneumonia severity index'.<sup>9</sup>

in Nederland om de kwaliteit van het antibioticagebruik te optimaliseren, de resistentieontwikkeling te beheersen en de kosten van antibioticagebruik te beperken. Door evidence-based richtlijnontwikkeling biedt de SWAB lokale antibiotica- of geneesmiddelencommissies een leidraad bij het ontwikkelen van een lokaal antibioticabeleid.

De richtlijn is niet van toepassing op immuungecompromitteerde patiënten en beperkt zich tot de antibiotische behandeling van CAP. Voor andere aspecten van de zorg verwijzen wij naar de NHG-standaard 'Acuut hoesten' en de richtlijn over CAP van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).<sup>1 4 5</sup>

#### TOTSTANDKOMING VAN DE RICHTLIJN

Deze richtlijn werd opgesteld volgens de aanbevelingen voor evidence-based richtlijnontwikkeling<sup>6</sup> (EBRO) en werd getoetst aan het 'Appraisal of guidelines for research & evaluation' (AGREE)-instrument ([www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)). De richtlijn is gebaseerd op een systematische review van literatuur op basis van 6 essentiële onderzoeksvragen betreffende de behandeling van thuis opgelopen pneumonie.<sup>2</sup> De richtlijntekst werd voorbereid door een commissie van experts uit de beroepsverenigingen voor infectieziekten (VIZ), medische microbiologie (NVMM), ziekenhuisfarmacie (NVZA), longziekten (NVALT) en huisartsgeneeskunde (NHG). Na raadpleging van de leden van de betrokken beroepsverenigingen werd de definitieve richtlijn vastgesteld door de vertegenwoordigers van de beroepsverenigingen en door de SWAB.

De volledige richtlijn en de systematische review zijn elders gepubliceerd en zijn beschikbaar op [www.swab.nl](http://www.swab.nl) (doorklikken op 'bent u professional' en dan op 'richtlijnen' en op 'SWAB richtlijnen').<sup>2</sup>

#### INITIËLE THERAPIE BIJ THUIS OPGELOPEN PNEUMONIE

De volgende principes werden op grond van de beschikbare evidence doorslaggevend bevonden bij de keuze van initiële behandeling:

– De 'ernst van ziekte' bij de patiënt met een pneumonie is belangrijk bij het kiezen van de optimale initiële behandelstrategie. Bij ernstig zieke patiënten is initiële monotherapie, gericht op één bepaalde verwekker en met de overweging om het beleid later bij te sturen ('wait and see') niet verantwoord. Een duidelijk voorbeeld hiervan was de *Legionella*-epidemie op de West-Friese Flora, waarbij de sterfte sterk verband hield met onjuiste initiële therapie.<sup>7</sup> Daarnaast werd in meerdere studies gesuggereerd dat het afwijken van richtlijnen voor antibioticakeuze (lees: het maken van een onjuiste antibioticakeuze) leidt tot hogere sterfte en langere opnameduur, in het bijzonder bij ernstige CAP.<sup>8</sup>

In de SWAB-richtlijn werd gekozen voor een indeling in 3 categorieën: lichte, matig ernstige en ernstige pneumonie.

– Indeling naar ernst van ziekte op basis van een gevalideerd scoresysteem is wenselijk. Hiervoor kan de 'pneumonia severity index' (PSI)<sup>9</sup> of de zogenaamde 'ademhaling, mentale toestand, bloeddruk, ureum, 65 jaar' (AMBU-65)-score<sup>10</sup> worden gebruikt (figuur 1 en tabel 1). Ook kan gekozen worden voor de pragmatischer driedeling: 'mogelijkheid tot ambulante behandeling', 'klinische noodzaak tot opname op een verpleegafdeling' of 'noodzaak tot opname op de Intensive Care'. Het wordt aan de gebruiker van de richtlijn overgelaten welk scoresysteem men hanteert.

– Een belangrijke rol wordt toegekend aan de *Legionella*-sneltest in urine: deze test kan belangrijke beleidsbeslissingen bij de initiële behandeling sturen.

Op grond van deze overwegingen is de huidige richtlijn vastgesteld (figuur 2); wij geven hieronder de hoofdzaken hieruit weer.

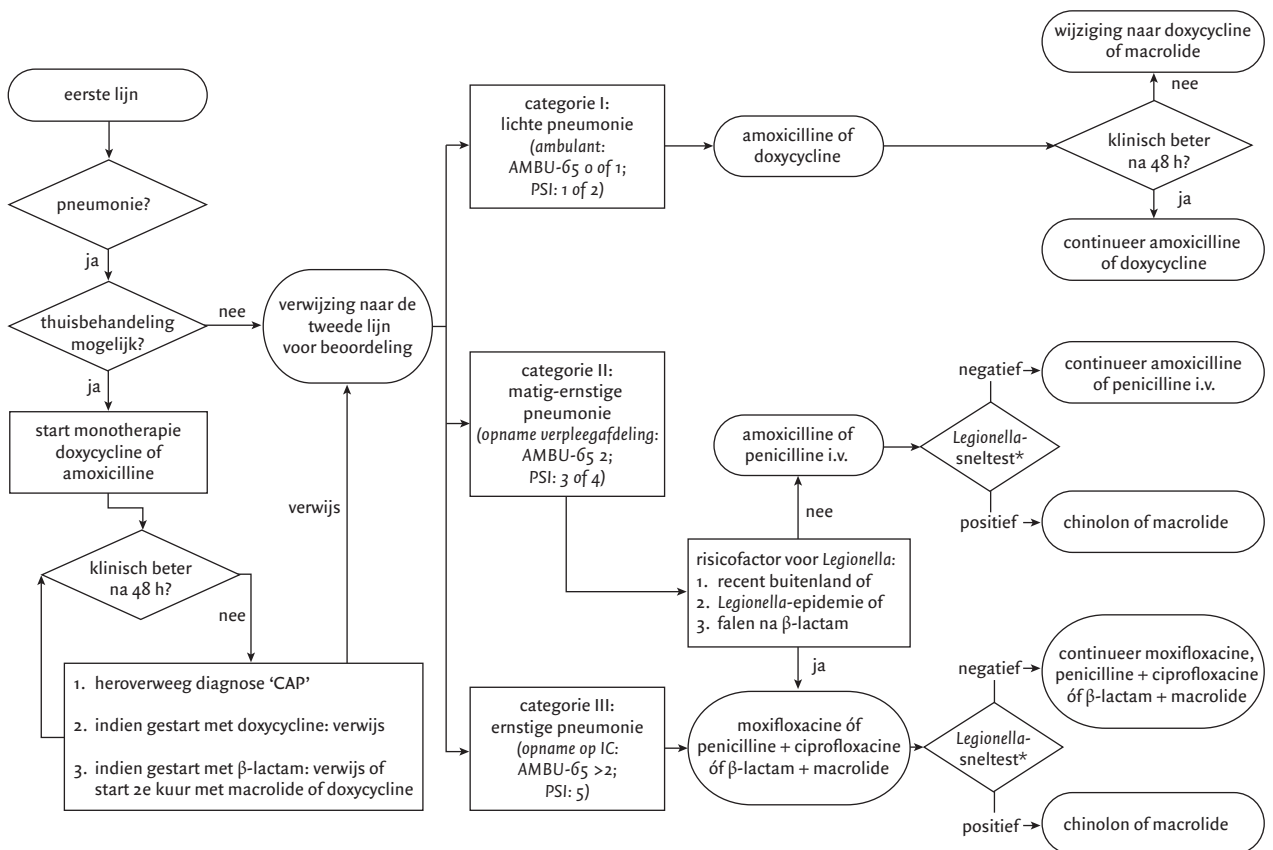
#### LICHTE ('MILDE') PNEUMONIE (CATEGORIE I)

Bij een patiënt met lichte CAP (PSI-score van 1 of 2 óf de aanwezigheid van 0 of 1 AMBU-65-kenmerken óf behandeling thuis) volgt initiële therapie met doxycycline of amoxicilline; deze middelen hebben een gelijke voorkeur. De keuze van een middel met activiteit tegen de frequentst voorkomende verwekker (*Streptococcus pneumoniae*) is hierbij essentieel. Vanwege de toenemende resistentie van pneumokokken voor macroliden<sup>11</sup> (6,5-10% in 2002 versus 2-3% in 1996) wordt therapie met macroliden ontraden.

Bij patiënten in categorie I die als initiële therapie amoxicilline of penicilline kregen, wordt bij uitblijven van verbetering van de klinische toestand na 48 h de therapie gewijzigd

TABEL 1. Score van 'ademhaling, mentale toestand, bloeddruk, ureum, 65 jaar' (AMBU-65-score)<sup>10</sup>

| aantal kerncriteria aanwezig | AMBU-65-score | voorspelde 30-dagensterfte |
|------------------------------|---------------|----------------------------|
| geen                         | 0             | 0,7%                       |
| 1                            | 1             | 3,6%                       |
| 2                            | 2             | 13,0%                      |
| 3                            | 3             | 17,0%                      |
| 4                            | 4             | 41,5%                      |
| 5                            | 5             | 57,0%                      |



FIGUUR 2. Beslisschema voor de behandeling van een patiënt met een thuis opgelopen pneumonie ('community-acquired' pneumonie; CAP); AMBU-65 = 'ademhaling, mentale toestand, bloeddruk, ureum, 65 jaar'; PSI = 'pneumonia severity index'; \* = verricht een *Legionella*-sneltest ten eerste bij patiënten met een PSI-score 1-3 en een AMBU-65-score 0-1 alleen in geval van klinische aanwijzingen; ten tweede altijd bij een PSI-score 4 of 5, een AMBU-65-score  $\geq 2$  of bij noodzaak tot opname op een intensivere afdeling.

in monotherapie met een macrolide of doxycycline. Wanneer reeds werd gestart met doxycycline is bij falen van de therapie geen plaats voor macroliden. In dat geval dient de patiënt te worden verwezen naar het ziekenhuis. Indien er klinische aanwijzingen zijn voor een *Legionella*-pneumonie dient een *Legionella*-sneltest in urine te worden uitgevoerd.

#### MATIG ERNSTIGE PNEUMONIE (CATEGORIE II)

Matig ernstige CAP (PSI-score van 3 of 4 óf 2 AMBU-65-kenmerken óf opname op een verpleegafdeling) wordt behandeld met monotherapie met een  $\beta$ -lactamantibioticum. Hierbij is de eerste keuze penicilline i.v. of amoxicilline i.v. Doxycycline is in deze categorie geen eerste keuze: de 4-5% resistentie van *S. pneumoniae* tegen doxycycline is daarbij bepalend. Breedspectrumantibiotica zoals amoxicilline-clavulaanzuur of cefotaxim zijn ongewenst, omdat het bredere spectrum niet overeenkomt met de te verwachte pathogenen.

Bij patiënten in categorie II met een PSI-score van 4 of met 2 AMBU-65-kenmerken dient binnen 12 h na opname een *Legionella*-sneltest op urine te worden verricht. Indien een patiënt in categorie II voldoet aan één of meer van de 3 onderstaande risicofactoren óf opgenomen dient te worden op de Intensive Care, wordt onmiddellijk met therapie gestart die ook een dekking van *Legionella* omvat (als in categorie III): (a) recent verblijf in het buitenland, (b) afkomstig uit epidemische setting met *Legionella*-infectie, (c) in de eerste lijn reeds meer dan 48 h zonder verbetering behandeld met  $\beta$ -lactamantibioticum in de juiste dosering en zonder aanwijzingen voor gestoorde enterale resorptie of therapieontrouw.

Bij een patiënt met ernstige CAP (PSI-score van 5 óf  $\geq 3$  AMBU-65-kenmerken óf opname op de Intensive Care) wordt altijd gestart met therapie gericht tegen *S. pneumoniae* en tegen *Legionella*. Er bestaan hiervoor 4 gelijkwaardige keuzemogelijkheden (tabel 2). Bij de keuze speelt de afweging tussen enerzijds het risico op resistentievorming op populatieniveau en anderzijds de kosten, het toedieningsgemak en het bijwerkingenprofiel een belangrijke rol. Op grond van bewezen effectiviteit tegen alle verwachte verwekkers, het gebruiksgemak en beperkte bijwerkingen is monotherapie met een 4e-generatiechinolon (levofloxacin of moxifloxacin) te verdedigen. Op grond van hoge intrinsieke activiteit tegen pneumokokken, gunstige farmacodynamische eigenschappen en goede penetratie in weefsels gaat de voorkeur uit naar moxifloxacin. Gelijkwaardige alternatieven staan vermeld in tabel 2.

Bij alle patiënten in categorie III wordt routinematig een urine-*Legionella*-antigeentest verricht binnen 12 h na opname. Indien de uitslag positief is, wordt monotherapie gericht op *Legionella* voorgeschreven. Indien deze (matig sensitieve) test negatief uitvalt, wordt de patiënt toch met initiële combinatietherapie (tegen zowel *S. pneumoniae* als *Legionella*) verder behandeld.

In een systematische review van de literatuur blijken er geen aanwijzingen te zijn voor een verband tussen specifieke pathogenen en comorbiditeit (chronisch obstructieve longziekte, diabetes mellitus, alcoholisme) en voor aanpassing van de initiële therapie bij deze patiënten is derhalve geen reden.<sup>2</sup> Een uitzondering geldt voor de in de laatste kolom van tabel 2 genoemde situaties.

#### BEHANDELING BIJ BEKENDE VERWEKKER

Bij een aangetoonde verwekker verdient een gerichte antibiotische behandeling te allen tijde de voorkeur. *S. pneumoniae* wordt bij voorkeur behandeld met benzylpenicilline. Penicillineresistente *S. pneumoniae* (minimaal inhiberende concentratie (MIC) > 2 mg/l) wordt behandeld met een hoge dosering benzylpenicilline, eventueel via continue infusie, of met een 2e- of 3e-generatiecefalosporine of een 4e-generatiefluorochinolon. Voor de behandeling van infecties met *Legionella* zijn de nieuwere macroliden en fluorochinolonen de eerste keuze. De adviezen voor de behandeling van infecties met andere verwekkers zijn te vinden in de volledige richtlijntekst.<sup>2</sup>

TABEL 2. Keuze van initiële therapie bij een patiënt met ernstige thuis opgelopen pneumonie

| ziekte-ernst       | antibioticum    | dosis       | frequentie | i.v./p.o. | SWAB-opmerkingen   |  |
|--------------------|-----------------|-------------|------------|-----------|--|--|
| categorie I        |                 |             |            |           |  |  |
| 1e keuze           | amoxicilline    | 500-750 mg  | 3-4 dd     | p.o.      | bij penicillineallergie of onmogelijkheid tot doxycyclinegebruik bij zwangerschap of lactatie: claritromycine (niet bij zwangeren) of azitromycine   |  |
|                    | doxycycline     | 100 mg      | 1 dd       | p.o.      |  |  |
| 2e keuze           | feneticilline   | 500 mg      | 4 dd       | p.o.      |  |  |
| categorie II       |                 |             |            |           |  |  |
| 1e keuze           | penicilline     | 1 ME        | 4 dd       | i.v.      | bij allergie voor penicilline: 2e- of 3e-generatiecefalosporine of moxifloxacin<br>bij aspiratie (onder andere anaëroben en <i>Enterobacteriaceae</i> ): penicilline vervangen door amoxicilline-clavulaanzuur<br>bij fulminante pneumonie in aansluiting op influenza: penicilline vervangen door een $\beta$ -lactamantibioticum met activiteit tegen <i>Staphylococcus aureus</i><br>bij aangetoonde kolonisatie van de luchtwegen met <i>Pseudomonas</i> : penicilline met ceftazidim of met ciprofloxacin bij categorie-II- en penicilline met ciprofloxacin bij categorie-III-patiënten<br>bij patiënten die recent verbleven in landen met een hoge prevalentie van penicillineresistente <i>Streptococcus pneumoniae</i> : dosis penicilline verhogen tot 2 ME 6 dd of ceftriaxon 2000 mg 1 dd |  |
| 2e keuze           | amoxicilline    | 1000 mg     | 4 dd       | i.v.      |  |  |
| categorie III      |                 |             |            |           |  |  |
| monotherapie       | moxifloxacin    | 400 mg      | 1 dd       | i.v./p.o. |  |  |
| combinatietherapie | penicilline     | 1 ME        | 6 dd       | i.v.      |  |  |
|                    | + ciprofloxacin | 400 mg      | 2 dd       | i.v.      |  |  |
|                    | of 500 mg       | 2 dd        | p.o.       |           |  |  |
| combinatietherapie | penicilline     | 1 ME        | 6 dd       | i.v.      |  |  |
|                    | + erytromycine  | 500-1000 mg | 4 dd       | i.v.      |  |  |
|                    | ceftriaxon      | 2000 mg     | 1 dd       | i.v.      |  |  |
|                    | + erytromycine  | 500-1000 mg | 4 dd       | i.v.      |  |  |
| combinatietherapie | cefotaxim       | 1000 mg     | 4 dd       | i.v.      |  |  |
|                    | + erytromycine  | 500-1000 mg | 4 dd       | i.v.      |  |  |

SWAB = Stichting Werkgroep Antibioticabeleid.

Bij patiënten met CAP lijkt vroegtijdige overschakeling van intraveneuze naar orale antibiotische therapie, namelijk zodra na 2-3 dagen klinische verbetering is opgetreden, veilig en kosteneffectief.<sup>12</sup> Als contra-indicaties voor orale therapie gelden pneumonie door *Staphylococcus aureus* of *Pseudomonas aeruginosa*, een ongedraineerd longempeem of longabces, en een gestoorde gastro-intestinale resorptie.

Belangenconflict: M.B. gaf lezingen en adviezen voor Aventis en Pfizer, B.J.K. gaf adviezen voor Pfizer, R.J. kreeg van Bayer een bijdrage voor congresbezoek, A.S. kreeg een onderzoeksbijdrage van Pfizer; de overige auteurs en de leden van de voorbereidingscommissie hebben geen conflicten gemeld. Financiële ondersteuning: de ontwikkeling van de SWAB-richtlijnen wordt gefinancierd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Aanvaard op 14 maart 2005

#### Literatuur

- 1 Verheij TJ, Salome PL, Bindels PJ, Chavannes AW, Ponsioen BP, Sachs AP. NHG-standaard Acut hoesten. Huisarts en Wetenschap. 2003; 46:496-506.
- 2 Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM, Bonten M, Degener JE, Janknegt R, et al. Herziene SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij thuis opgelopen pneumonie. Amsterdam: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid; 2005.
- 3 Kasteren MEE van, Wijnands WJA, Stobberingh EE, Janknegt R, Meer JWM van der. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. II. SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij thuis opgelopen pneumonie en bij nosocomiale pneumonie. Ned Tijdschr Geneeskd. 1998;142:952-6.
- 4 Aleva RM, Boersma WG, Cox AL, Haren EHV van, Schreurs AJM, Wijnands WJA, et al. Diagnostiek en behandeling van 'community-acquired pneumonie' (CAP). Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2003.
- 5 Aleva RM, Boersma WG. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van "community-acquired" pneumonie' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149:2501-7.
- 6 Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, Swinkels JA, Barneveld TA van, Klundert JLM van. Evidence-based richtlijnonwikkeling. Een leidraad voor de praktijk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2004.
- 7 Lettinga KD, Verbon A, Weverling GJ, Schellekens JF, Boer JW den, Yzerman EP, et al. Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. Emerg Infect Dis. 2002;8: 1448-54.
- 8 Barlow GD, Lamping DL, Davey PG, Nathwani D. Evaluation of outcomes in community-acquired pneumonia: a guide for patients, physicians, and policy-makers. Lancet Infect Dis. 2003;3:476-88.
- 9 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243-50.
- 10 Lim WS, Eerden MM van der, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58:377-82.
- 11 Verbrugh HA, Neeling AJ de, editors. SWAB. NethMap 2004. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. Bilthoven: RIVM; 2004.
- 12 Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2001; 161:722-7.

#### Abstract

#### Optimizing the antibiotics policy in the Netherlands. VIII. Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy in adults with community-acquired pneumonia

- The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) has revised the 1998 guideline for community-acquired pneumonia (CAP) in light of changing resistance patterns for common pathogens and new developments in epidemiology, diagnostic testing and treatment strategies.
  - The current guideline is applicable to both primary and inpatient care, and has been developed by delegates of all professional organisations involved in the treatment of CAP, following recommendations for evidence-based guideline development.
  - Assessment of a patient's 'severity of illness' at presentation is considered important when choosing an optimal empirical antibiotic regimen for CAP.
  - Severely-ill patients should be treated with antibiotics covering the most important expected pathogens, including *Legionella*.
  - Assessment of the severity of illness may be facilitated by the use of validated scoring systems like the pneumonia severity index and the 'confusion, urea, respiratory-rate, blood-pressure, 65-years-of-age' (CURB-65) score. Patients can also be stratified based on their location during treatment: in the community, a normal ward or an intensive-care unit.
  - *Legionella* urine antigen testing is considered an important tool in the process of deciding on an optimal antibiotic regimen for CAP.
  - Empirical therapy should be replaced with pathogen-directed therapy if the causative agent is identified.
- Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149:2495-500