

Antibioticagebruik voor ziekenhuisopname voorspelt microbiologische etiologie van pneumonie

Ewoudt M.W. van de Garde^{a*}, Henrik Endeman^b,
Remco N. van Hemert^c, G. Paul Voorn^d, Vera H.M. Deneer^a,
Hubert G.M. Leufkens^e, Jules M.M. van den Bosch^f en
Douwe H. Biesma^g

^a Ziekenhuisapotheker, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

^b Internist, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

^c Student farmacie, Universiteit Utrecht.

^d Arts microbioloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

^e Apotheker, Universiteit Utrecht.

^f Longarts, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein.

^g Internist, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

* Correspondentie: e.van.de.garde@antoniusmesosgroep.nl.

Kernpunten

- Bijna een kwart van de patiënten die worden opgenomen vanwege pneumonie is eerst thuis met antibiotica behandeld.
- Gebruik van betalactam-antibiotica voor opname is geassocieerd met een drievoudig verhoogde kans op een atypische verwekker.
- Informatie over antibioticagebruik voor opname levert relevante informatie voor diagnostiek en planning van de behandeling.

Sinds de toepassing van antibiotica is de sterfte aan luchtweg-infecties afgenomen, maar desondanks blijven infecties van de onderste luchtwegen, zoals een pneumonie, in Nederland nog altijd een belangrijke oorzaak van sterfte. Pneumonie bezet de zevende plaats op de ranglijst van meest voorkomende oorzaken van overlijden in ons land [1]. Doorgaans maakt men onderscheid tussen buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie en in het ziekenhuis opgelopen pneumonie. Een buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie wordt in ongeveer tweederde van de gevallen thuis behandeld, de overige patiënten worden in het ziekenhuis behandeld [2]. Hiernaast komt het voor dat patiënten in eerste instantie thuis worden behandeld maar dat later alsnog ziekenhuisopname noodzakelijk is.

Omdat het verantwoordelijke micro-organisme vaak niet direct bekend is, is de antibiotische behandeling van een pneumonie in de meeste gevallen empirisch. Een juiste antibiotische therapie is echter essentieel voor een goede uitkomst. Daarom hebben veel studies zich gericht op parameters die indicatief zijn voor de verwekker van de pneumonie. Het meest bestudeerd in dit kader zijn leeftijd, comorbiditeiten en klinische symptomen [3]. Ook zou het niet-reageren op antibiotische behandeling een voorspellende waarde kunnen hebben. Hoewel vaak gesuggereerd, is dit laatste nooit expliciet bestudeerd en gekwantificeerd. Doel van dit onder-

Abstract

Prior outpatient antibiotic use as predictor for microbial aetiology of community-acquired pneumonia: hospital-based study

Objective

To assess whether prior outpatient antimicrobial treatment is predictive for determining the microbial aetiology of community-acquired pneumonia (CAP). The causative micro-organism in CAP is often difficult to predict. Different studies have examined chronic morbidity and clinical symptoms as predictors for microbial aetiology of pneumonia.

Design and methods

This was a hospital-based prospective observational study including all patients admitted with CAP between 1 October 2004 and 1 August 2006. Microbial investigations included sputum, blood culture, sputum PCR, antigen testing and serology. Exposure to antimicrobial drugs prior to hospital admission was ascertained through community pharmacy dispensing records. Multivariate logistic regression analysis was conducted to assess whether prior outpatient antimicrobial treatment is a predictor of microbial aetiology. Patient demographics, co-morbidities and pneumonia severity were considered to be other potential predictors.

Results

Overall, 201 patients were included in the study. The microbial aetiology was determined in 64% of the patients. The five most prevalent pathogens were *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae* and influenza virus A and B. 47 patients (23%) had received initial antimicrobial treatment as outpatients. Multivariate analyses revealed that initial outpatient beta-lactam treatment was associated with a threefold increased chance of finding atypical pathogens and a threefold decreased probability of pneumococcal infection; the corresponding odds ratios were 3.51 (CI95 1.25-9.99) and 0.30 (CI95 0.10-0.90), respectively. Patients who received macrolides prior to hospitalisation had an increased probability of viral pneumonia.

Conclusion

Prior outpatient antimicrobial therapy has a predictive value in the diagnostic workup aimed at identifying the causative pathogen and planning corresponding antimicrobial treatment in patients hospitalised for pneumonia.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(5):109-111

zoek is vaststellen of bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen vanwege een pneumonie, het eerdere gebruik van

Tabel 1**Patiëntkarakteristieken, comorbiditeiten en ernst van de pneumonie van 201 patiënten**

Karakteristiek	n (%)
Leeftijd (jaren)	
• <60	74 (37)
• 60-69	39 (19)
• 70-79	50 (25)
• ≥80	38 (19)
Geslacht	
• man	124 (62)
• vrouw	77 (38)
Comorbiditeiten	
• longziekten	71 (35)
• hartfalen	18 (9)
• diabetes	35 (17)
• beroerte in de voorgeschiedenis	17 (9)
• nierfalen	10 (5)
• woonachtig in verpleegtehuis	3 (1)
Comedicatie	
• orale corticosteroïden	58 (29)
• maagzuurremmers	61 (30)
Pneumonia Severity Index*	
• I	30 (15)
• II	34 (17)
• III	53 (26)
• IV	56 (28)
• V	28 (14)

* Bepaald op moment van ziekenhuisopname.

antibiotica indicatief is voor de uiteindelijke microbiologische etiologie van de pneumonie.

Methoden

Dit betreft een prospectieve observationele studie. Alle patiënten die vanwege een pneumonie zijn opgenomen in het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein kwamen in eerste instantie in aanmerking voor inclusie in de studie. De inclusieperiode liep van 1 oktober 2004 tot 1 augustus 2006. Patiënten met een hematologische maligniteit en/of chronisch gebruik van prednison (>5 mg per dag) zijn geëxcludeerd.

De microbiologische etiologie van de pneumonie is vastgesteld met behulp van speeksel- en bloedkweek (minimaal twee per patiënt), urineantigeentests, polymerasekettingreacties en serologie. Op basis van deze diagnostiek zijn patiënten ingedeeld in zes klassen: pneumokokkenpneumonie, pneumonie met atypische verwekker, virale pneumonie, pneumonie veroorzaakt door een Gram-negatieve bacterie, pneumonie met een andere verwekker en pneumonie met onbekende etiologie.

Met behulp van apotheekaflevergegevens is vastgesteld of patiënten in de twee weken voor ziekenhuisopname een antibioticum

gebruikten. Naast het eerdere gebruik van antibiotica zijn de volgende variabelen geïdentificeerd: leeftijd, geslacht, longziekten (astma en COPD), hartfalen, diabetes, nierziekten, maagzuurremmergebruik en ernst van de pneumonie (vastgesteld met behulp van de *Pneumonia Severity Index* [4]).

Multivariate logistische regressieanalyse is gebruikt bij het opstellen van een predictiemodel dat voorspellend is voor de zes afzonderlijke etiologische klassen. De variabelen bleven in het model als deze significantie vertoonden ($p < 0,05$). De robuustheid van het uiteindelijke model is getest met behulp van de Hosmer-Lemeshow-test en de berekening van de oppervlakte onder de zogenaamde *receiver operator characteristic-curve* (ROC-curve).

Resultaten

In totaal zijn 201 patiënten geïnccludeerd in de studie. Hun gemiddelde leeftijd was 63 jaar en 62% van hen was man. De patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. Bij 128 patiënten kon de microbiologische etiologie worden vastgesteld. De vijf meest voorkomende verwekkers waren *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* en het influenzavirus.

In de periode van twee weken voor ziekenhuisopname hadden 47 patiënten een antibioticum gebruikt. In 61% van de gevallen betrof dit een betalactam-antibioticum. In een univariate analyse is voor patiënten die voor opname een betalactam-antibioticum hebben gebruikt, de kans op een pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* driemaal zo klein en de kans op een pneumonie met atypische verwekker ruim viermaal zo groot. In een multivariate analyse bleven deze associaties significant (tabel 2). Leeftijd en longziekten bleken ook onafhankelijke voorspellers voor microbiologische etiologie.

Jonge patiënten (<60 jaar) hebben meer kans op een atypische etiologie [oddsratio (OR) 4,64; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 95 1,72-12,56] en patiënten met longziekten hebben meer kans op een pneumonie die is veroorzaakt door *H. influenzae* (OR 3,72; BI 95 1,20-11,57). De robuustheid van de predictiemodellen was goed met in de Hosmer-Lemeshow-test een p-waarde van 0,899 voor het model dat voorspellend is voor een pneumokokkenpneumonie en 0,995 voor een pneumonie met atypische verwekker. De oppervlakten onder de ROC-curven waren respectievelijk 0,62 en 0,67 (beide $p < 0,05$). Het gebruik van een macrolide-antibioticum voor ziekenhuisopname was voorspellend voor een virale pneumonie.

Beschouwing en conclusie

Deze studie laat zien dat het gebruik van antibiotica voor ziekenhuisopname de microbiologische etiologie van een pneumonie voorspelt. Deze bevinding geeft aan dat informatie over antibioticagebruik in de eerste lijn relevant is binnen het diagnostische proces en de behandeling in het ziekenhuis.

De behandeling van een pneumonie is al decennia onderwerp van studie. Keuze van het antibioticum, tijd tot eerste toediening en toedieningsroute blijken allemaal relevante parameters voor de uitkomst van de behandeling. Wat betreft de keuze van het juiste antibioticum is kennis over de meest voorkomende verwekkers van belang voor de initiële empirische behandeling. In de literatuur zijn *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* en het influenzavirus

Tabel 2

Oddsratio's voor microbiologische etiologie en het gebruik van een betalactam-antibioticum voor de ziekenhuisopname van patiënten met een pneumonie

Etiologie	Gebruik betalactam-antibiotica voor ziekenhuisopname		OR (BI95)
	ja (%)	nee (%)	
Totaal aantal	29 (100)	172 (100)	
Univariaat			
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (14)	56 (33)	0,33 (0,10-0,99)
• atypisch	8 (28)	13 (8)	4,66 (1,72-12,56)
• viraal	2 (7)	14 (8)	0,84 (0,18-3,89)
• Gram-negatieve staaf	2 (7)	21 (12)	0,53 (0,12-2,40)
• anders	1 (3)	7 (4)	0,84 (0,10-7,11)
• onbekend	12 (41)	61 (36)	1,28 (0,58-2,87)
Multivariaat			
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	–	–	0,30 (0,10-0,90) [□]
• atypisch	–	–	3,51 (1,25-9,99) [◇]

OR: oddsratio; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

[□] Gecorrigeerd voor hartfalen en gebruik maagzuurremmer.
[◇] Gecorrigeerd voor longziekten en Pneumonia Severity Index

de meest voorkomende verwekkers. De microbiologische etiologie in deze studie komt hiermee overeen. Omdat *S. pneumoniae* de meest voorkomende verwekker is, zijn betalactam-antibiotica vaak eerste keus. Betalactam-antibiotica dekken atypische verwekkers echter niet. Daarom zullen patiënten met een pneumonie die is veroorzaakt door een atypische verwekker waarschijnlijk niet reageren op de behandeling. Hierdoor kan de situatie verslechteren, wat vervolgens kan leiden tot ziekenhuisopname. De bevindingen uit deze studie (hogere prevalentie van atypische verwekkers bij patiënten met eerdere thuisbehandeling) ondersteunen een dergelijke hypothese. Voor de klinische praktijk kan op basis hiervan worden gesuggereerd dat antibiotica die zijn gericht tegen atypische verwekkers (bijvoorbeeld macroliden) zouden moeten worden voorgeschreven aan alle patiënten die worden opgenomen na initieel thuis te zijn behandeld. Of een dergelijke aanpak ook resulteert in betere uitkomsten moet blijken uit een vervolgstudie. Deze studie is uitgevoerd in een enkel ziekenhuis in Nederland. Dit kan consequenties hebben voor de externe validiteit van de bevindingen. De auteurs zijn echter van mening dat de externe validiteit voldoende hoog is. In de eerste plaats omdat de gevonden percentages verwekkers sterk overeenkomen met die in andere studies met een vergelijkbare mate van microbiologische diagnostiek. Ook komen onze patiëntenkarakteristieken sterk overeen met die van een veel grotere populatie van patiënten met een pneumonie afkomstig uit een grote Nederlandse database [5]. In deze database is gekeken naar de relatie tussen antibioticagebruik voor opname en de uitkomst van de behandeling van een pneumonie. Vanwege de kleine aantallen in de huidige studie hebben we deze vraagstelling niet kunnen herhalen. Een beperking in de huidige studie is dat geen gegevens zijn verzameld over de therapie-

trouw van de patiënten. Daarom is niet bekend of de voorgeschreven antibiotica ook op de juiste wijze zijn ingenomen. Naar mening van de auteurs zou dit echter voornamelijk leiden tot een onderschatting van de werkelijke associatie tussen antibioticagebruik in de eerste lijn en de microbiologische etiologie.

De conclusie van deze studie is dat informatie over antibioticagebruik in de eerste lijn zeer relevant is binnen het diagnostische traject en de behandeling van patiënten die zijn opgenomen in het ziekenhuis vanwege een pneumonie. De bevindingen uit deze studie zijn een argument voor verdere versterking van de informatieuitwisseling tussen de eerste lijn en de tweede lijn. Dit alles ten behoeve van de continuïteit binnen de zorgketen.

Gebaseerd op de registratielezing van E.M.W. van de Garde.

Een uitgebreide versie van dit artikel is gepubliceerd in het European Journal of Clinical Pharmacology [2008;64(4):405-10].

LITERATUUR

- Oosterheert JJ, Bonten MJM, Hak E, et al. Toename van pneumonievergelateerde ziekte en sterfte onder volwassenen in Nederland en mogelijke verklaringen daarvoor. Ned Tijdschr Geneesk. 2004;148(36):1765-9.
- Segreti J, House HR, Siegel RE. Principles of antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in the outpatient setting. Am J Med. 2005;118(Suppl 7A):21S-8S.
- Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(2):397-405.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336(4):243-50.
- van de Garde EM, Souverein PC, van den Bosch JM, et al. Prior outpatient antibacterial therapy as prognostic factor for mortality in hospitalized pneumonia patients. Respir Med. 2006;100(8):1342-8.