



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Strategies to optimise the treatment of community-acquired pneumonia

Wittermans, E.

Citation

Wittermans, E. (2023, September 28). *Strategies to optimise the treatment of community-acquired pneumonia*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3642455>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3642455>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).





Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Curriculum vitae

List of publications

NEDERLANDSE SAMENVATTING

INLEIDING

Community-acquired pneumonia, afgekort CAP, is de Engelse term voor een longontsteking die buiten het ziekenhuis wordt opgelopen. Een bacteriële longontsteking komt het vaakst voor, waarbij *Streptococcus Pneumoniae* in Nederland de meest voorkomende verwekker is. Een longontsteking door een virus (zoals het influenzavirus) komt veel minder vaak voor (<5%). In de periode waarin het onderzoek voor dit proefschrift werd uitgevoerd, deed het coronavirus (SARS-CoV-2) zijn intrede als nieuwe verwekker van CAP. Dit leidde tot de COVID-19 pandemie. COVID-19 wordt in dit proefschrift apart besproken. Voor CAP die niet wordt veroorzaakt door het coronavirus, het hoofdonderwerp van dit proefschrift, zal de term CAP gebruikt worden. Voor een infectie met het coronavirus zal de term COVID-19 worden gebruikt.

Antibiotica zijn de hoeksteen van de behandeling van CAP. Twee belangrijke onderdelen van een adequaat antibioticabeleid zijn het zo snel mogelijk starten van antibiotica gericht op de meest waarschijnlijke verwekker (empirische therapie) en het aanpassen van deze empirische therapie zodra de oorzakelijke ziekteverwekker wordt geïdentificeerd (gerichte therapie). In Nederland bestaat de empirische therapie vaak uit een β -lactam antibioticum (bijv. amoxicilline). Bij zieke patiënten kan deze gecombineerd worden met een antibioticum dat atypische bacteriën (bijv. legionella) dekt. Dit wordt duotherapie genoemd. Om de ziekteverwekker te achterhalen wordt bij opname materiaal, zoals sputum of een keeluitstrijk, voor microbiële diagnostiek afgenomen. Een adequate antibiotische behandeling zorgt voor betere klinische uitkomsten en vermindert het risico op antibioticaresistentie.

De behandeling van CAP kent uitdagingen. Ten eerste wordt bij 60% van de patiënten geen oorzakelijke verwekker gevonden waardoor antibiotica niet aangepast kunnen worden. Daarnaast wordt een deel van de CAP-patiënten toch ernstig ziek ondanks adequate behandeling met antibiotica. Zij ontwikkelen een sepsis, moeten op de Intensive Care (IC) worden opgenomen of komen te overlijden. Er wordt gedacht dat een overmatige reactie van het immuunsysteem (immuunrespons) hier mogelijk de oorzaak van is. Het is van belang dat de immuunrespons gebalanceerd is. Bij een gebalanceerd respons wordt de ziekteverwekker effectief opgeruimd met zo min mogelijk schade aan het longweefsel. Echter, als de immuunrespons te sterk of ongebalanceerd is, kan er schade ontstaan aan het longweefsel en andere organen. Het toevoegen van corticosteroiden, krachtige ontstekingsremmende medicijnen, zou door het remmen van de immuunrespons deze schade aan de long mogelijk kunnen verminderen of voorkomen. Toch laten studies naar corticosteroiden bij CAP tot nu toe wisselende resultaten zien. Het is de vraag of de voordelen van een aanvullende behandeling met

corticosteroïden opwegen tegen de nadelen ervan. Daarom wordt behandeling met corticosteroïden bij CAP momenteel niet aanbevolen in de behandelrichtlijnen.

Anders dan bij CAP toonde onderzoek al snel na de uitbraak van de COVID-19 pandemie aan dat corticosteroïden een effectieve behandeling zijn voor COVID-19. Dexamethason, een type corticosteroid, is sindsdien de standaardbehandeling voor patiënten die met ernstige COVID-19 in het ziekenhuis worden opgenomen. Echter is het onduidelijk of de standaarddosering van 6mg voor elke patiënt even effectief is.

Doel van het proefschrift

Het doel van dit proefschrift was het identificeren van strategieën om de behandeling van opgenomen CAP-patiënten te optimaliseren. In dit proefschrift werd enerzijds onderzocht of het toevoegen van orale corticosteroïden aan de behandeling van CAP leidt tot betere klinische uitkomsten en of er een subgroep met CAP-patiënten bestaat voor wie de voordelen van corticosteroidbehandeling opwegen tegen de nadelen ervan. Anderzijds werd onderzocht of het inzetten van uitgebreidere microbiële diagnostiek leidt tot frequentere identificatie van een verwekker en frequentere aanpassing van het antibioticabeleid. Tot slot onderzocht dit proefschrift of het effect van de standaarddosering dexamethason bij COVID-19 patiënten wordt beïnvloed door overgewicht of obesitas. De onderzoeken in dit proefschrift richtten zich alleen op patiënten die op een reguliere verpleegafdeling (dus niet op de intensive care) werden opgenomen.

CORTICOSTEROÏDEN VOOR CAP

Hoofdstuk 2 beschrijft de Santeon-CAP studie. In deze studie werd onderzocht of aanvullende behandeling met orale dexamethason de opnameduur van CAP-patiënten in het ziekenhuis verkort. Er werd gekozen voor orale medicatie omdat toediening van studiemedicatie via het infuus mogelijk leidt tot een langere opnameduur door het vertragen van de overstap van intraveneuze antibiotica naar orale antibiotica. Daarnaast werd de Santeon-CAP studie op zo'n manier opgezet dat ook onderzocht kon worden of het effect van dexamethason afhankelijk is van de ernst van de longontsteking. De hypothese was dat patiënten die ernstiger ziek zijn een hevigere immunrespons hebben en daardoor meer baat zouden hebben van dexamethason dan patiënten met een mildere longontsteking.

Aan de Santeon-CAP studie namen CAP-patiënten uit vier Nederlandse ziekenhuizen deel. Patiënten werden willekeurig verdeeld in een placebogroep en een dexamethasongroep. Patiënten in de dexamethasongroep werden behandeld met 1 tablet (6 mg) dexamethason voor 4 dagen, patiënten in de placebogroep werden behandeld met 1 placebotablet per dag voor 4 dagen. Deze behandelgroepen werden verder onderverdeeld naar ernst van de longontsteking. Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen milde tot matige CAP en ernstige CAP. Deze indeling werd gemaakt

op basis van de pneumonia severity index (PSI) score. De PSI-score is ontwikkeld om op basis van patiëntkenmerken en klinische gegevens het risico op overlijden te voorspellen. De PSI-score wordt gebruikt om ziekte-ernst in te schatten.

De uitkomsten van de Santeon-CAP studie lieten zowel positieve als negatieve effecten van dexamethason zien. Het belangrijkste positieve effect van dexamethason was dat dexamethason de opnameduur met 0,5 dag (10%) verkortte. De mediane opnameduur was 4,5 dagen in de dexamethasongroep en 5,0 dagen in de placebogroep. Daarnaast was de kans op IC-opname in de dexamethasongroep kleiner dan in de placebogroep (3% vs. 7%). Een negatief effect van dexamethason was dat het percentage heropnames hoger was in de dexamethasongroep vergeleken met de placebogroep (10% vs. 5%). Verder was het risico op overlijden gelijk tussen de placebogroep en de dexamethasongroep. Er werd geen verschil gevonden in het effect van dexamethason tussen patiënten met ernstige CAP en met patiënten met milde tot matige CAP.

De uitkomsten van de Santeon-CAP studie komen grotendeels overeen met de resultaten van eerdere onderzoeken naar corticosteroiden bij CAP. Een gecombineerde analyse van deze onderzoeken liet zien dat het toevoegen van corticosteroiden aan de behandeling van CAP de opnameduur met 1 dag (+/- 10%) verkort, maar het risico op overlijden of IC-opname niet vermindert en het risico op heropname mogelijk vergroot. Een opnameduurverkortening van 0,5-1,0 dag (+/- 10%) lijkt niet op te wegen tegen een hoger risico op heropname. De vraag is of er een specifieke subgroep met CAP-patiënten bestaat voor wie de positieve effecten van behandeling met corticosteroiden wel opwegen tegen de risico's ervan. De PSI-score bleek in de Santeon-CAP studie in ieder geval geen onderscheid te kunnen maken tussen patiënten die wel en die geen baat hebben van behandeling met corticosteroiden. Omdat de PSI-score ontwikkeld is om het risico op overlijden te voorspellen, wordt deze score flink beïnvloed door leeftijd en de aanwezigheid van andere (chronische) aandoeningen. Klinische aanwijzingen voor inflammatie tellen minder zwaar mee. Daarom werden in de volgende hoofdstukken van dit proefschrift twee methoden gebruikt om CAP-patiënten in inflammatoire subgroepen in te delen.

CAP-subgroepen op basis van aantal witte bloedcellen

In **Hoofdstuk 3** werden CAP-patiënten in inflammatoire subgroepen verdeeld op basis van het aantal witte bloedcellen (leukocyten) in het bloed bij opname. Er bestaan verschillende soorten leukocyten. Het aantal leukocyten en de samenstelling van de leukocyten in het bloed kan worden bepaald met een leukocytendifferentiatie. Neutrofielen vormen het grootste deel van de leukocyten, zij spelen een belangrijke rol bij de afweerreactie bij CAP. Neutrofielen migreren naar de plek van de ontsteking waar ze bacteriën elimineren. Een toename van het aantal neutrofielen in het bloed duidt op een actieve ontstekingsreactie als reactie op een infectie. Het aantal neutrofielen in het bloed is geassocieerd met de uitgebreidheid van de immunrespons. Een ander

type witte bloedcel is de lymfocyt, deze vormt een veel kleiner deel van het totaal aantal leukocyten. Bij CAP kan er sprake zijn van een normaal, verhoogd of verlaagd lymfocytentetal. Recent is gebleken dat een laag aantal lymfocyten geassocieerd is met ernstigere ziekte en een uitgebreidere immunrespons bij CAP. Daarnaast blijkt de verhouding tussen het aantal neutrofielen en het aantal lymfocyten (neutrofiel-lymfocyt ratio) geassocieerd te zijn met de mate van inflammatie bij verschillende ziekten. Specifiek bij CAP blijkt een hoge neutrofiel-lymfocyt ratio geassocieerd te zijn met slechtere klinische uitkomsten.

In **hoofdstuk 3** werd onderzocht of het aantal leukocyten, neutrofielen, lymfocyten en de neutrofiel-lymfocyt ratio invloed hebben op het effect van dexamethason op klinische uitkomsten bij CAP-patiënten. Hiervoor werden patiënten die hadden deelgenomen aan de Santeon-CAP studie (**hoofdstuk 2**) ingedeeld in subgroepen op basis van de hoogte van het aantal leukocyten, aantal neutrofielen, aantal lymfocyten en de neutrofiel-lymfocyt ratio in het bloed bij opname. Bij patiënten met een hoog totaal aantal leukocyten, een hoog aantal neutrofielen of een hoge neutrofiel-lymfocyt ratio verkortte dexamethason de opnameduur met 2 dagen. Dexamethason had geen effect op de opnameduur van patiënten met een laag aantal leukocyten, laag aantal neutrofielen of een lage neutrofiel-lymfocyt ratio. Het aantal lymfocyten leek geen invloed te hebben op het effect van dexamethason. In alle subgroepen was het percentage heropnames hoger bij patiënten die met dexamethason werden behandeld dan bij patiënten die met placebo werden behandeld. Bij de subgroepen met een hoog aantal leukocyten, hoog aantal neutrofielen en hoge neutrofiel-lymfocyt ratio zal een vermindering van de opnameduur van 2 dagen dus afgewogen moeten worden tegen een hoger risico op heropname.

Het aantal neutrofielen en de neutrofiel-lymfocyt ratio in het bloed lijken mogelijk dus veelbelovende waarden om CAP-patiënten te identificeren voor wie behandeling met corticosteroïden zinvol is. Het voordeel van een leukocytendifferentiatie is dat het goedkoop en makkelijk uit te voeren is. Daarnaast wordt deze vaak standaard uitgevoerd bij CAP-patiënten op de spoedeisende hulp. Toch moeten de resultaten uit **hoofdstuk 3** met een slag om de arm worden geïnterpreteerd vanwege de retrospectieve aard van de studie en het feit dat de studie slechts in één ziekenhuis is uitgevoerd. De bevindingen uit **hoofdstuk 3** moeten eerst bevestigd worden in een ander cohort met CAP-patiënten.

CAP-subgroepen op basis van latente klasse analyse

In **hoofdstuk 2** en **hoofdstuk 3** werden losse variabelen gebruikt om patiënten in subgroepen te verdelen (PSI-score, aantal witte bloedcellen). Echter, de immunrespons is een complexe interactie tussen de vele onderdelen van het immuunsysteem. Er bestaan dan ook veel verschillende stoffen in het bloed die gerelateerd zijn aan inflammatie (inflammatoire markers). Daarnaast zijn er ook meerdere klinische verschijnselen (zoals een lage bloeddruk of een laag zuurstofgehalte in het bloed) die

duiden op inflammatie of ernstige ziekte. Daarom werd in **hoofdstuk 4** en **hoofdstuk 5** een combinatie van patiëntkenmerken, klinische verschijnselen, bloedwaarden en inflammatoire markers gebruikt om inflammatoire subgroepen te identificeren. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een latente klasse analyse (afgekort LCA). Een LCA is een statistische methode die wordt gebruikt om patiënten te groeperen op basis van vergelijkbare eigenschappen of kenmerken, ook als die groepen niet direct zichtbaar zijn. Hierdoor kunnen verborgen subgroepen in een populatie of groep worden ontdekt. Subgroepen die door LCA worden geïdentificeerd worden klassen genoemd. In **hoofdstuk 4** en **hoofdstuk 5** werden in totaal drie LCAs uitgevoerd, elk in een ander cohort met CAP-patiënten.

In **hoofdstuk 4** werden twee LCAs uitgevoerd. Eén in het Ovidius-TripleP cohort en één in het Zwitserse STEP cohort. In het Ovidius-TripleP cohort zaten CAP-patiënten uit de Triple-P studie en de Ovidius studie. In de Ovidius studie werden patiënten behandeld met dexamethason of een placebo. De Triple-P studie was een observationeel onderzoek, er vond dus geen interventie plaats naast de reguliere behandeling van CAP. In het STEP cohort zaten patiënten uit de STEP studie die in meerdere Zwitserse ziekenhuizen werd uitgevoerd. In de STEP studie werden patiënten behandeld met prednison (een type corticosteroid) of een placebo.

In zowel het Ovidius-TripleP cohort als het STEP-cohort bleek LCA in staat om CAP-patiënten in twee klinisch relevante CAP-subgroepen (klassen) in te delen, klasse 1 en klasse 2. Patiënten in klasse 1 hadden minder tekenen van inflammatie en waren minder ernstig ziek. Patiënten in klasse 2 waren ernstiger ziek en hadden meer tekenen van inflammatie. De klinische uitkomsten van patiënten in klasse 2 waren slechter dan die van patiënten in klasse 1. Patiënten in klasse 2 hadden een langere opnameduur en hadden een hoger risico op overlijden. Analyse van de patiënten uit het Ovidius-TripleP cohort die deelgenomen hadden aan de Ovidius studie liet zien dat het effect van dexamethason op de opnameduur groter was in klasse 2 dan in klasse 1. In het STEP cohort werd geen verschil waargenomen tussen de klassen wat betreft het effect van prednison op klinische uitkomsten. In **hoofdstuk 5** werd een derde LCA uitgevoerd in het Santeon-CAP cohort (**hoofdstuk 2**). Voor de LCA in het Santeon-CAP cohort werden, waar mogelijk, dezelfde patiëntkenmerken, klinische verschijnselen, bloedwaarden en inflammatoire markers gebruikt als in de LCA van het Ovidius-TripleP cohort. In het Santeon-CAP cohort werden dezelfde twee klassen geïdentificeerd als in de Ovidius-TripleP cohort. Echter, het effect van dexamethason op klinische uitkomsten verschilde niet tussen beide klassen.

Hoewel LCA in elk cohort dezelfde twee (klinisch relevante) klassen vond, werd er maar in één van de drie cohorten een verschil gevonden in het effect van corticosteroiden tussen deze klassen. Echter, de steekproefgrootte in **hoofdstuk 5** was mogelijk te klein om een verschil aan te tonen. Daarom zou de LCA herhaald moeten worden in een groter

cohort met CAP-patiënten. Voor deze LCA dienen dan dezelfde variabelen gebruikt te worden als in het Ovidius-TripleP cohort en het Santeon-CAP cohort.

Conclusie

Op basis van de resultaten van de Santeon-CAP studie (**hoofdstuk 2**) gecombineerd met de resultaten van eerder onderzoek naar corticosteroiden bij CAP, wordt het niet aanbevolen om corticosteroiden te gebruiken als aanvullende behandeling voor CAP-patiënten die op een reguliere verpleegafdeling worden opgenomen. Omdat er ook geen duidelijk gedefinieerde en gevalideerde CAP-subgroep is voor wie de voordelen van corticosteroiden opwegen tegen de nadelen ervan, wordt behandeling met corticosteroiden ook niet voor een specifieke CAP-subgroep aanbevolen. Het is mogelijk dat er alsnog een CAP-subgroep bestaat die wel baat zou hebben bij aanvullende behandeling met corticosteroiden. Echter, er is verder onderzoek nodig om deze groepen te definiëren en te valideren. Een mogelijkheid voor toekomstig onderzoek zou het uitvoeren van een LCA in groter cohort zijn, zoals hierboven besproken. Op basis van de resultaten in **hoofdstuk 3** lijkt het aantal neutrofielen of de neutrofiel-lymfocyt ratio veelbelovend als hulpmiddel bij de beslissing om corticosteroiden wel of niet toe te passen. Verder onderzoek zou nodig zijn om deze bevindingen te bevestigen. Tot slot zou het interessant zijn om meer inzicht te krijgen in hoe de functie van neutrofielen wordt beïnvloed door corticosteroiden.

DEXAMETHASON VOOR COVID-19

Binnen enkele maanden na het uitroepen van de COVID-19 pandemie lieten studies zien dat behandeling met corticosteroiden het risico op invasieve beademing en het risico op overlijden verminderde. Op basis van deze studies werd een dagelijkse dosis van 6 mg dexamethason gedurende 10 dagen (of tot ontslag) de standaardbehandeling voor opgenomen COVID-19-patiënten. Vanwege de eigenschappen van dexamethason is het mogelijk dat de concentratie van dexamethason in het bloed lager is bij patiënten met overgewicht of obesitas in vergelijking met patiënten met een normaal gewicht bij dezelfde dexamethason dosering. De vraag is of de standaarddosering van 6 mg even effectief is bij patiënten met overgewicht of obesitas in vergelijking met patiënten met een normaal gewicht. Daarom werd in **hoofdstuk 6** een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd onder patiënten die met COVID-19 in het St. Antonius ziekenhuis werden opgenomen op een reguliere verpleegafdeling én met de standaarddosering dexamethason werden behandeld. Het risico op intensive care opname en het risico op overlijden werd vergeleken tussen patiënten met een normaal gewicht, overgewicht en obesitas. Het bleek dat patiënten met overgewicht of obesitas geen hoger risico hadden op intensive care opname en overlijden vergeleken met patiënten met een normaal gewicht. Er waren dus geen aanwijzing dat 6 mg dexamethason minder effectief zou zijn bij patiënten met overgewicht of obesitas.

MICROBIËLE DIAGNOSTIEK EN AANPASSINGEN IN HET ANTIBIOTICABELEID

In hoofdstuk 2 t/m 5 werden corticosteroiden onderzocht als aanvullende behandeling voor CAP. Echter, een adequaat antibioticabeleid blijft de basis van een goede behandeling van CAP. Zoals eerder benoemd, is het aanpassen van antibiotica op basis van de uitslag van microbiële diagnostiek een belangrijk onderdeel van een adequate antibiotische behandeling van CAP. Echter, hiervoor moet eerst een verwekker door middel van diagnostiek worden aangetoond.

In **hoofdstuk 7** wordt een retrospectieve cohortstudie beschreven waarin werd onderzocht of het antibioticabeleid bij CAP-patiënten vaker wordt aangepast als er meer microbiële diagnostiek wordt uitgevoerd. In deze analyse werden de volgende soorten microbiële diagnostiek meegenomen: sputumkweken, bloedkweken, PCR voor respiratoire virussen, PCR voor atypische bacteriële verwekkers en urine antigeentests voor *Legionella* en *S. pneumoniae*. De resultaten lieten zien dat er vaker een verwekker werd gevonden als er meer verschillende tests werden uitgevoerd binnen de eerste twee dagen van opname. Daarnaast lieten de resultaten zien dat hoe meer microbiële diagnostiek er binnen de eerste twee dagen werd ingezet, hoe vaker het antibioticabeleid werd aangepast binnen de eerste drie dagen van opname. Met name het uitvoeren van een PCR voor atypische verwekkers was sterk geassocieerd met aanpassingen in het antibioticabeleid. Dit wordt verklaard door het feit dat zowel een negatieve als een positieve uitslag kan zorgen voor aanpassingen in het antibioticabeleid, met name bij patiënten die met duotherapie worden behandeld. Bij een positieve PCR kan het β -lactam antibioticum gestaakt worden en bij een negatieve PCR kan het antibioticum dat atypische verwekkers dekt gestaakt worden.

CONCLUSIE

Dit proefschrift onderzocht verschillende manieren om de behandeling van patiënten die met CAP op een reguliere verpleegafdeling worden opgenomen te optimaliseren. Dit proefschrift liet zien dat het uitbreiden van de microbiële diagnostiek leidt tot meer aanpassingen in het antibioticabeleid. Een algemene aanbeveling zou zijn om bij patiënten die bij opname starten met duotherapie ten minste een PCR-test voor atypische verwekkers uit te voeren. Verder laat dit proefschrift zien dat de voordelen van corticosteroiden bij CAP niet opwegen tegen de nadelen ervan. Daarom dienen corticosteroiden niet standaard toegevoegd te worden aan de behandeling van CAP-patiënten die op een reguliere verpleegafdeling worden opgenomen. Er kon geen goed gedefinieerde subgroep met CAP-patiënten worden geïdentificeerd voor wie behandeling met corticosteroiden wel gunstig zou zijn. Op basis van de resultaten in **hoofdstuk 3** lijkt het aantal neutrofielen of de neutrofiel-lymfocyt ratio veelbelovend als hulpmiddel bij de beslissing om corticosteroiden wel of niet toe te passen. Echter, eerst

is verder onderzoek nodig om deze bevindingen te bevestigen. Ook zou het herhalen van de LCA uit **hoofdstuk 5** in een groter cohort mogelijk kunnen helpen om in de toekomst een CAP-subgroep te identificeren voor wie behandeling met corticosteroiden zin heeft. Tenslotte werden corticosteroiden voor COVID-19 ook behandeld in dit proefschrift. COVID-19 patiënten met overgewicht of obesitas die werden behandeld met de standaarddosering dexamethason hadden geen hoger risico op intensive care opname of overlijden in vergelijking met COVID-19 patiënten met een normaal gewicht die met de standaarddosering werden behandeld. Er waren dus geen aanwijzingen dat de standaarddosering van 6mg dexamethason minder effectief zou zijn bij patiënten met overgewicht of obesitas in vergelijking met patiënten met een normaal gewicht.