

Pneumocystis-profylaxe bij glucocorticoïdgebruik?

Quirijn de Mast, Rogier Thurlings en Jaap ten Oever

Het gebruik van immuunsuppressieve medicatie voor ontstekingsziekten neemt gestaag toe en het is de verwachting dat deze toename de komende jaren zal doorzetten. Immunosuppressiva verhogen de kans op infecties en een ernstig beloop hiervan. In een artikel door Minderhoud en collega's elders in dit tijdschrift wordt het belang van infectieuze complicaties bij het gebruik van glucocorticoïden in hoge doseringen geïllustreerd aan de hand van een casus waarbij een patiënt overlijdt aan een opportunistische infectie.¹ De auteurs geven vervolgens een overzicht van preventieve maatregelen ter voorkoming van infecties bij glucocorticoïdgebruik.

Screening, vaccinaties en medicamenteuze profylaxe vormen de hoeksteen van infectiepreventie bij immuun-gecompromitteerde patiënten. Welke patiënten precies in aanmerking komen voor profylaxe vormt vaak een dilemma. Momenteel wordt de laatste hand gelegd aan landelijke handleidingen voor vaccinatieaanbevelingen bij patiënten die immuunsuppressiva gebruiken en voor screening op en behandeling van latente tuberculose. Voor de preventie van verschillende opportunistische infecties bij het gebruik van glucocorticoïden zijn echter geen richtlijnen beschikbaar. Vooral de indicaties voor profylaxe tegen *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PJP) leidt in de dagelijkse praktijk tot discussie. Minderhoud et al. besteden in hun artikel ook kort aandacht aan deze indicaties. De afweging wel of geen PJP-profylaxe voor te schrijven aan patiënten die behandeld worden met glucocorticoïden blijft echter lastig. In dit artikel geven wij daarom extra achtergronden die kunnen helpen bij het maken van deze afweging.

NNT versus NNH

PJP is een potentieel levensbedreigende opportunistische schimmelinfectie. Profylaxe door middel van cotrimoxazol is zeer effectief.² Patiënten met een ernstig gestoorde afweer, zoals bij een vergevorderde hiv-infectie met een CD4-celaantal < 200/μl of na recente allogene stamcel- of orgaantransplantatie hebben een duidelijk verhoogd risico op PJP (> 6%) en bij hen is PJP-profylaxe geïndiceerd.²

Het dilemma zit vooral bij patiënten met een intermediair verhoogd PJP-risico (2-6%). Patiënten met een reumatische ziekte die behandeld worden met glucocorticoïden in een gemiddelde tot hoge dosering (prednisolonequivalente dosering (PED): > 20 mg/dag) behoren tot deze groep. De keuze wel of geen profylaxe voor te schrijven wordt bij hen vooral bepaald door de verhouding tussen het aantal patiënten dat profylaxe moet ontvangen om één geval van PJP te voorkomen ('number needed to treat', NNT) en het aantal patiënten dat moet worden behandeld om bij één patiënt een schadelijk effect te bewerkstelligen ('number needed to harm', NNH).

Recentelijk is een grote retrospectieve cohortstudie verschenen uit Zuid-Korea die meer inzicht geeft in deze getallen.³ In deze studie zijn de gegevens van 1522 patiënten geanalyseerd die gedurende minimaal 4 weken met glucocorticoïden in een gemiddelde tot hoge dosering (PED: ≥ 30 mg/dag) zijn behandeld voor een reumatische ziekte; 262 van hen ontvingen cotrimoxazol als PJP-profylaxe. Profylaxe werd vooral voorgeschreven aan patiënten die wat sterkere immuunsuppressieve behandeling kregen, maar werd bij deze patiënten ook vaak niet voorgeschreven. In totaal werden 30 PJP's gediagnostiseerd, en 37% van de patiënten met een PJP overleed hieraan. Cotrimoxazol was zeer effectief in de preventie van PJP; de enige infectie in de profylaxegroep trad op bij een patiënt die vanwege bijwerkingen was gestopt met cotrimoxazol. In de gehele groep was de NNT om één geval van PJP te voorkomen 52 en om één overlijden te voorkomen 114. Het aantal ernstige bijwerkingen van cotrimoxazol was laag: bij één patiënt trad een pancytopenie op en bij een andere patiënt het Stevens-Johnson-syndroom, maar beide verdwenen nadat de medicatie was gestopt. Geen van de patiënten overleed aan een bijwerking. De NNH om een ernstige bijwerking te voorkomen was 131 en de NNH om een overlijden te voorkomen kon niet worden berekend. Factoren die van invloed waren op het PJP-risico waren: de cumulatieve dosis glucocorticoïden, het gebruik van andere immuunsuppressieve medicatie en de aard van de onderliggende ziekte. Zo was de NNT voor systemische lupus erythematoses 43 en de NNT voor microscopische polyangiitis slechts 3. De NNT's voor andere risicofactoren, zoals het gebruik van andere immuunsuppressieve medicatie, longbetrokkenheid of comorbiditeit, werden niet gemeten of geanalyseerd.

PJP-profylaxe, maar bij wie?

De eerdergenoemde resultaten ondersteunen de keuze om laagdrempelig PJP-profylaxe voor te schrijven aan patiënten die langer dan een maand behandeld worden met glucocorticoïden in een hoge dosering (PED: ≥ 30 mg/dag), zeker aan patiënten met bijkomende risicofactoren.⁴ De afweging om PJP-profylaxe voor te schrijven wordt vooral bepaald door het risico op infectie, omdat

het risico om aan PJP te overlijden hoog is en omdat een profylactische dosis cotrimoxazol effectief en relatief veilig is. Minderhoud et al. leggen in hun advies de grens bij een PED van 15-20 mg/dag. Zeker bij lagere doseringen zal de incidentie van infecties veel lager worden en zal de relatief lage kans op bijwerkingen zwaarder gaan wegen. Het besluit om PJP-profylaxe voor te schrijven zal dan afhangen van bijkomende risicofactoren. Dit wordt geïllustreerd door de eerdergenoemde Zuid-Koreaanse studie waarin bij een hoge dosering (PED: ≥ 60 mg/dag) en een gemiddelde dosering (PED: 30-60 mg/dag) de NNT's respectievelijk 32 en 215 waren. PJP-profylaxe moet sneller worden gegeven of langer worden gecontinueerd als er sprake is van bijkomende risicofactoren, zoals een diagnose van granulomatose met polyangiitis of microscopische polyangiitis, gebruik van cyclofosfamide of biologicals of een lymfopenie. Een CD4-celaantal $< 200/\mu\text{l}$ is mogelijk een biomarker voor het identificeren van niet-HIV-gerelateerde immuun-gecompromiteerde patiënten met een hoger risico op PJP.⁵ Het aantal patiënten dat profylaxe bespaard kan blijven – hetgeen de kosteneffectiviteit ten goede komt – zal afhankelijk zijn van het voorkomen van een CD4-celaantal $< 200/\mu\text{l}$. Dit zal per patiëntenpopulatie verschillen.

Conclusie

Het is belangrijk te benadrukken dat de huidige gegevens het niet toelaten goede wetenschappelijk onderbouwde adviezen te geven. Adviezen die in de literatuur gegeven worden zijn dan ook grotendeels gebaseerd op 'expert opinion'.^{4,6} Daar komt bij dat incidentiegegevens uit het buitenland – met mogelijk een andere prevalentie van PJP-kolonisatie – niet klakkeloos vertaald kunnen worden naar de Nederlandse situatie. Vooralsnog zal in de dagelijkse praktijk daarom per patiënt een afweging gemaakt moeten worden of de mate van immuunsuppressie het voorschrijven van PJP-profylaxe rechtvaardigt. Het systematisch bijhouden van de regionale en landelijke PJP-incidentie en mogelijke voorspellende factoren kan ondertussen helpen om een beter inzicht te krijgen in risicogroepen, wat op termijn moet leiden tot een regionaal, of liefst landelijk, protocol.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D2927
- Radboudumc, Nijmegen. Afd. Interne Geneeskunde en Radboud Center for Infectious Diseases: dr. Q. de Mast en dr. J. ten Oever, internisten-infectiologen. Afd. Reumatologie: dr. R. Thurlings, reumatoloog.
- Contact: Q. de Mast (quirijn.demast@radboudumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 16 mei 2018
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2018;162:D2927

Literatuur

1. Minderhoud T, van Meer M, van Thiel R, den Hoed C, van Daele P, Schurink C. [Infecties bij gebruik van glucocorticoiden](#). Ned Tijdschr Geneesk. 2018;162:D2215.
2. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(10):CD005590. [Medline](#).
3. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. Ann Rheum Dis. 2018;77:644-9. [Medline](#).
4. Winthrop KL, Baddley JW. Pneumocystis and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question. Ann Rheum Dis. 2018;77:631-3. [doi:10.1136/annrheumdis-2017-212588](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212588). [Medline](#)
5. Messiaen PE, Cuyx S, Dejagere T, van der Hilst JC. The role of CD4 cell count as discriminatory measure to guide chemoprophylaxis against Pneumocystis jiroveci pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients: a systematic review. Transpl Infect Dis. 2017;19:e12651. [doi:10.1111/tid.12651](https://doi.org/10.1111/tid.12651). [Medline](#)
6. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc. 1996;71:5-13. [doi:10.4065/71.1.5](https://doi.org/10.4065/71.1.5). [Medline](#)