



STICHTING WERKGROEP ANTIBIOTICABELEID

## **Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland VIII**

### **Herziene SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij thuis-opgelopen pneumonie**

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), April 2005

Vorbereidingscommissie: Prof Dr B.J. Kullberg (voorzitter), Drs J.A. Schouten (coördinator), Dr J.M. Prins (VIZ), Prof Dr M.J. Bonten (VIZ), Prof Dr J.E. Degener (NVMM), Dr R Janknegt (NVZA), Drs J.M.R. Hollander (NVZA), Dr R. E. Jonkers (NVALT), Dr W.J. Wijnands (NVALT), Prof Dr T.J. Verheij (NHG), Dr A.P.E. Sachs (NHG).

© 2005 SWAB  
Secretariaat SWAB  
AMC Afd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en AIDS  
F4-217  
Postbus 22660  
1100 DD AMSTERDAM  
Tel 020 566 43 80  
Fax 020 697 22 86  
secretariaat@swab.nl  
www.swab.nl

## Samenvatting

- De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) ontwikkelt evidence-based richtlijnen om de kwaliteit van het antibioticagebruik te optimaliseren en de resistentieontwikkeling te beperken.
- Een herziening van de SWAB richtlijn voor behandeling van thuis opgelopen pneumonie uit 1998 was noodzakelijk 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 een multidisciplinaire commissie bestaande uit een afvaardiging van experts uit alle relevante 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 empirisch behandeld met therapie gericht tegen meerdere potentiële pathogenen, waaronder *Legionella spp.*
- Indeling naar “ernst van ziekte” kan gebeuren op basis van een gevalideerd scoresysteem (Pneumonia Severity Index of de AMBU-65 score) of op basis van een pragmatische driedeling: mogelijkheid tot ambulante behandeling, klinische noodzaak tot opname op een verpleegafdeling of noodzaak tot opname op een Intensive Care afdeling
- Een belangrijke rol wordt toegekend aan de Legionella-sneltest in urine: deze test kan belangrijke beleidsbeslissingen bij de initiële behandeling sturen.

## Abstract

### Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy of Community-acquired Pneumonia (CAP)

The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid, SWAB) develops national guidelines to optimize the quality of use of antibiotics and to contribute to the containment of antimicrobial resistance. An update of the SWAB guideline for Community-acquired Pneumonia (1998) was considered necessary due to changing resistance patterns of common pathogens and new developments in epidemiology, diagnostic tests and treatment strategies.

As opposed to the 1998 guideline, the current guideline is applicable to both primary and inpatient care. It was developed by a writing committee, composed of members of all professional organisations involved in the treatment of CAP. In the composition of the guideline, this committee followed Evidence Based Guideline Development recommendations.

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 spp.* Assessment of the severity of illness may be facilitated by the use of (validated) scoring systems like the PSI-score and CURB-65 score. Patients can also be stratified based on their location of treatment: out of hospital, at a normal ward or at 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.

## Inleiding

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (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 in Nederland om de kwaliteit van het antibioticagebruik te optimaliseren, de resistentie-ontwikkeling te beheersen en de kosten van antibioticagebruik te beperken. Door evidence-based richtlijnontwikkeling wil de SWAB lokale antibiotica- of geneesmiddelen-commissies een leidraad bieden bij het ontwikkelen van een op de lokale situatie afgestemd antibioticabeleid.

Onder thuis opgelopen of “community-acquired” pneumonie (CAP) wordt een acute, symptomatische infectie van de lagere luchtwegen verstaan die buiten het ziekenhuis of verpleegtehuis is ontstaan, waarbij op de thoraxfoto een nieuw infiltraat wordt aangetoond. In de eerste lijn wordt de diagnose veelal op klinische criteria gesteld, zoals omschreven in de NHG standaard “Acuut hoesten”<sup>1</sup>. De huidige richtlijn thuis opgelopen pneumonie is een herziening van de SWAB richtlijn uit 1998<sup>2</sup>. Een herziening werd noodzakelijk geacht wegens belangrijke nieuwe ontwikkelingen, o.a. toegenomen penicilline- en macrolide-resistentie van pneumokokken, ontwikkeling van nieuwe chinolonen en nieuwe inzichten in de epidemiologie en diagnostiek, mede naar aanleiding van de Legionella-epidemie op de Westfriese flora in 1999.

Anders dan in de eerste versie is deze richtlijn transmuraal en bedoeld voor de behandeling van zowel ambulante patiënten (in de huisartspraktijk of polikliniek) als voor opgenomen patiënten tot 72 uur na ziekenhuisopname. De richtlijn sluit dan ook aan op de NHG standaard “Acuut hoesten”. De richtlijn is van toepassing op volwassen patiënten met een community-acquired pneumonie in Nederland met uitzondering van immuun-gecompromitteerde patiënten zoals patiënten na orgaantransplantatie, HIV-positieve patiënten en patiënten die behandeld worden met immuunsuppressiva zoals cytostatica of hoge dosis corticosteroiden. De richtlijn beperkt zich met nadruk tot adviezen ten aanzien van de antibiotische behandeling van CAP. Andere aspecten van zorg omtrent patiënten met een thuis opgelopen pneumonie worden uitgebreid beschreven in de NVALT richtlijn CAP<sup>3,4</sup>

## Methoden

Deze richtlijn werd opgesteld volgens de aanbevelingen voor evidence based richtlijn-ontwikkeling<sup>5</sup> (EBRO) en werd getoetst aan het AGREE instrument ([www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)). De richtlijnen zijn gebaseerd op een review van literatuur op basis van 6 essentiële onderzoeksvragen betreffende de behandeling van thuis opgelopen pneumonie. Aanbevelingen in de richtlijn werden voorzien van graad van bewijskracht volgens de door het CBO opgestelde handleiding<sup>6</sup>. Niveau 1 betekent dat de conclusie of aanbeveling ondersteund wordt door tenminste twee onafhankelijke gerandomiseerde onderzoeken van goede kwaliteit of door een meta-analyse. Niveau 2 betekent dat aanbevelingen worden ondersteund door tenminste twee gerandomiseerde trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of door ander vergelijkend onderzoek (niet gerandomiseerd, cohort studies, patiënt controle studies). Niveau 3: aanbevelingen worden niet ondersteund door onderzoek van bovenvermelde niveaus. Niveau 4: aanbevelingen zijn gebaseerd op grond van de mening van werkgroepleden. Voor elk van de vragen werd door de hoofdauteur (JS) literatuuronderzoek verricht, waarbij oriënterend bestaande richtlijnen<sup>7-12</sup> werden bestudeerd. Ter uitdieping werd op -voor elke onderzoeksvraag specifieke- Mesh termen gezocht in de PubMed database (van januari 1966 tot januari 2005). Daarnaast werd gebruik gemaakt van het Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), Clinical Evidence<sup>®</sup> en Sumsearch<sup>®</sup> zoekmachine. Waar geen wetenschappelijk bewijs te vinden was werd de richtlijntekst geformuleerd op basis van meningen en ervaringen van de leden van de werkgroep. Bij de onderzoeksvraag naar optimale therapie keuze (vraag 5, zie verder) werd aanvullend een zogenaamde Informatrix<sup>®</sup> sessie (een interactieve consensusprocedure, geleid door Dr. R. Janknegt) gehouden onder de leden van de richtlijn commissie.<sup>13</sup> De voorbereiding vond plaats door een multidisciplinaire commissie bestaande uit een afvaardiging 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 via een web-based module werd de definitieve richtlijn vastgesteld door de afgevaardigde vertegenwoordigers en de SWAB.

## Review van de literatuur op grond van 6 relevante onderzoeksvragen

Om tot een optimaal behandelingsadvies voor CAP te komen, is het noodzakelijk een antwoord te formuleren op de hieronder genoemde kernvragen. De beantwoording ervan vormt het theoretisch kader voor een rationele behandeling.

1. Welke zijn de meest frequent voorkomende verwekkers van CAP in Nederland en wat is hun gevoeligheid voor de meest gebruikte antibiotica?
2. Is het mogelijk om verwekkers van CAP te voorspellen op basis van eenvoudige klinische gegevens bij eerste presentatie?
3. Welke prognostische factoren (o.a. co-morbiditeit, leeftijd, medische voorgeschiedenis) zijn van belang bij de keuze van initiële behandeling?
4. Is de ernst van ziekte bij presentatie van belang bij de keuze van initiële behandeling?
5. Wat is de optimale initiële behandeling van patiënten met CAP?
6. Welke is de rol van (snel)diagnostiek bij de initiële behandeling van patiënten met CAP?

### 1a. Wat is de etiologie van CAP in Nederland?

Er is veel onderzoek gedaan naar de verwekkers van pneumonieën in verschillende patiënten-populaties en in verschillende landen. Er zijn echter maar weinig gegevens over de eerstelijns populatie voor handen<sup>14-22</sup>. In het beperkte aantal studies dat verricht werd is de meest aangetoonde verwekker in de eerste lijn *S. pneumoniae*, gevolgd door *H. influenzae* en *M. pneumoniae* (tabel 1). Slechts in enkele studies werden zowel serologie, kweken als PCR testen gebruikt om virale en bacteriële verwekkers te detecteren<sup>23;24</sup>. Macfarlane vond *S. pneumoniae* als meest frequente bacteriële verwekker bij 54 van de 173 patiënten bij wie een pathogeen werd geïsoleerd. In 55 van de 173 was er sprake van *Chlamydia pneumoniae* en in 23 van *Mycoplasma pneumoniae* als verwekker. In een Nederlandse eerstelijnsstudie<sup>24</sup> met 145 patiënten met lage luchtweginfecties werd in 53 patiënten (37%) een virale (vooral *Influenza A*) en in 43 patiënten (30%) een bacteriële verwekker aangetroffen (*H. influenzae* in 9%, *M. pneumoniae* in 9% en *S. pneumoniae* in 6%). In de groep patiënten met een infiltraat op X-thorax (28 patiënten) werd bij 10 patiënten een bacteriële, bij 5 een virale en bij 11 patiënten geen verwekker gevonden. Er kan sprake zijn van een overschatting vanwege fout-positieve serologie voor Chlamydia bij asymptomatisch dragerschap en bovenste luchtweginfecties<sup>25;26</sup>. Ook bij bacteriële verwekkers (bijv. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*) kan sprake zijn van kolonisatie: de aangetoonde verwekker in het sputum is niet noodzakelijk ook de oorzakelijke verwekker. Vergelijking van de relatieve frequentie van verwekkers is afhankelijk van de sensitiviteit en specificiteit van de in de studies gebruikte testen en het al of niet aanwezig zijn van een epidemie (zoals bijvoorbeeld bij *M. pneumoniae*). Er zijn verschillende studies waar een hoog percentage atypische verwekkers wordt gevonden, er is hier echter vaak geen informatie over “klassieke” bacteriële verwekkers beschikbaar: er werd bijvoorbeeld geen sputumkweek afgenomen<sup>17</sup>.

Het etiologisch spectrum van verwekkers van CAP voor patiënten die worden opgenomen op een verpleegafdeling in het ziekenhuis is wereldwijd vergelijkbaar<sup>19;27-59</sup> en komt goed overeen met de gegevens uit twee Nederlandse studies<sup>53;60</sup> uit begin en midden jaren 90 (tabel 2). Het betreft studies met relatief weinig patiënten en minder gevoelige diagnostische methoden voor atypische ziekteverwekkers. In ongeveer 40% van de patiënten werd met deze methoden geen verwekker aangetroffen. In drie recentere Nederlandse studies wordt de relatieve verdeling van ziekteverwekkers uit de oudere studies bevestigd (van der Eerden in een abstract ATS 2002; Braun<sup>61</sup> en Oosterheert<sup>62</sup>) *S. pneumoniae* is in Europese studies de meest frequent aangetroffen verwekker (aangetoond in 18,4% - 41,8%), *H. influenzae* (3,4%-8%) en *Mycoplasma pneumoniae* (5,4% - 12,6%) komen op de tweede plaats. Recente studies geven *Legionella spp.* en *Chlamydia pneumoniae* een groter aandeel in het spectrum van verwekkers. Dit heeft waarschijnlijk vooral te maken met de ontwikkeling van een antigeendetectie

methode voor *Legionella spp* (type 1) en het gebruik van serologie voor diagnose van *Chlamydia spp*. In Nederland is het aantal aangegeven Legionella infecties toegenomen van ca. 40 per jaar vóór 1999 tot 222 per jaar in 2003.<sup>63,64</sup> In een Spaanse studie<sup>4</sup> werd gebruik gemaakt van transthoracale naaldaspiratie om de etiologie te onderzoeken van CAP waarbij de verwekker met non-invasieve diagnostiek niet kon worden gedetecteerd. In ongeveer 1/3 van deze pneumonieën werd *S. pneumoniae* als mogelijke verwekker gedetecteerd. Dit suggereert dat ook in de groep waar de verwekker met conventionele methodes niet wordt gevonden de pneumokok ook de belangrijkste verwekker is.

Bij patiënten met CAP die worden opgenomen op een Intensive Care worden wereldwijd naast *S. pneumoniae* (16% -28%), *Legionella* (4%-24%), *S. aureus* (5%-14%) en enterobacteriaceae (0-10%) meer frequent aangetroffen<sup>29,65-79</sup> (tabel 3). Met name de incidentie van enterobacteriaceae wordt waarschijnlijk overschat door kolonisatie. Bovendien is het in een aantal etiologische studies onduidelijk of een onderscheid gemaakt werd tussen CAP en een pneumonie bij een verpleeghuispatiënt, die in Nederland in etiologisch opzicht wordt beschouwd als een nosocomiale pneumonie. In een kleinschalige Nederlandse retrospectieve serie naar ernstige CAP<sup>80</sup> was *S. pneumoniae* de meest frequent aangetoonde verwekker (35%). In 5% (3/62) werd *Legionella spp* aangetroffen. Een Spaanse studie bevestigt dat bij patiënten die met CAP op de IC opgenomen worden *S. pneumoniae*, *Legionella spp* en *H. influenzae* het meest frequent worden aangetroffen. *Pseudomonas* (6,6% vs 1,0%,  $p < 0.05$ ) en *Legionella spp*. (15,1% vs 7,1%,  $p < 0.05$ ) kwamen bij patiënten die zo ziek waren dat ze geïntubeerd moesten worden significant meer voor dan bij patiënten bij wie dat niet noodzakelijk bleek<sup>81</sup>. Een aantal studies relateert het belang van deze specifieke verwekkers bij ernstige CAP.<sup>82-84</sup> Park et al. konden geen verschil in incidentie van *Legionella spp*. aantonen in een studie waarbij patiënten met ernstige CAP met patiënten met milde CAP werden vergeleken.

	Groot Britannië <sup>14</sup> (1 onderzoek, n=236)		Rest van Europa <sup>16,19-22;85</sup> (6 studies, n=654)		Noord Amerika <sup>17</sup> (1 studie, n=149)	
	Gem (%)	95% BI	Gem (%)	95% BI	Gem (%)	95% BI
<i>S pneumoniae</i>	36,0	29,9 – 42,1	8,4	6,4 - 10,8	?	?
<i>H influenzae</i>	10,2	6,3 – 14,0	1,1	0,4 - 2,2	?	?
<i>Legionella spp</i>	0,4	0,01 - 2,3	2,8	1,6 - 4,3	0,7	0,01 – 3,7
<i>S aureus</i>	0,8	0,1 – 3,0	0	0,0 - 0,7	?	?
<i>M catarrhalis</i>	?		0	0,0 - 0,6	?	?
<i>Enterobacteriaceae</i>	1,3	0,3 – 3,7	0,2	0,0 - 1,0	?	?
<i>M pneumoniae</i>	1,3	0,3 -3,7	13,3	10,7 - 15,9	26,2	19,3 - 34,0
<i>C pneumoniae</i>	?	?	8,7	6,5 - 11,3	14,8	9,5 - 21,5
<i>C psittaci</i>	?	?	2,0	1,1 - 3,4	14,8	9,5 - 21,5
<i>C burnetii</i>	0	0 - 1,6	0,8	0,3 - 1,9	2,7	0,7 - 6,7
<i>Virussen</i>	13,1	8,8 – 17,4	12,4	9,9 - 14,9	8,1	4,2 - 13,6
<i>Influenza A &amp; B</i>	8,1	4,9 – 12,3	6,3	4,5 - 8,4	6,0	2,8 - 11,2
<i>Gemengd</i>	11,0	7,0 – 15,0	4,7	2,8 - 7,3	4,7	1,9 - 9,4
<i>Overigen</i>	1,7	0,5 – 4,3	2,0	1,1 - 3,4	0	0 - 2,5
<i>Geen verwekker</i>	45,3	39,0 – 51,7	53,7	49,8 - 57,5	50,3	42,0 - 58,6

Tabel 1 Verwekkers van CAP in ambulante populatie

	Boersma <sup>60</sup> n = 90	Bohte <sup>53</sup> n = 334	vanEerden (ATS 2002) n = 260	Oosterheert <sup>62</sup> n = 302	Braun <sup>61</sup> n = 157
<i>S. pneumoniae</i>	38%	27%	37%	25%	34%
<i>H. influenzae</i>	2%	8%	10%	2%	12%
<i>M. catarrhalis</i>	1%	1%	2%	2%	1%
<i>S. aureus</i>	1%	1%	5%	4%	3%
<i>Legionella spp.</i>	0%	2%	5%	3%	8%
<i>Enterobacteriaceae</i>	2%	0%	2% ( <i>E. coli</i> )	-	2%
<i>M. pneumoniae</i>	4%	6%	8%	3%	24%
<i>Chlamydia spp</i>	6%	3%	< 1%	5%	4%
<i>Coxiella burnetii</i>	0%	0%	0%	-	1%
<i>Influenza A/B, parainfluenza</i>	7%	4%	2%	-	22%
<i>Andere virussen</i>	4%	3%	2%	-	10%
<i>M. tuberculosis</i>	1%	0%	0%	-	1%
<i>Bordetella pertussis</i>	-	-	-	-	18%
<i>Other</i>	0%	0%	3%	14%	10%
<i>None</i>	38%	45%	24%	51%	13%

Tabel 2 Verwekkers van CAP in Nederlandse onderzoeken (patiënten opgenomen op verpleegafdeling)

	Groot Britannië <sup>8</sup> (4 studies, n=185)		Nederland <sup>80</sup> (1 studie, n=62)		Europa <sup>8</sup> (10 studies, n=1148)	
	Gem (%)	95% BI	Gem (%)	95% BI	Gem (%)	95% BI
<i>S pneumoniae</i>	21,6	15,9 - 28,3	35	-	21,8	19,4 - 24,2
<i>H influenzae</i>	3,8	1,5 - 7,6	11	-	5,3	4,1 - 6,8
<i>Legionella spp</i>	17,8	12,6 - 24,1	5	-	5,5	4,2 - 7,2
<i>S aureus</i>	8,7	5,0 - 13,7	7	-	7,0	5,6 - 8,6
<i>M catarrhalis</i>	?	?	-	-	3,8	2,4 - 5,9
<i>Enterobacteriaceae</i>	1,6	0,3 - 4,7	11	-	8,6	7,1 - 10,4
<i>M pneumoniae</i>	2,7	0,9 - 6,2	0	-	2,0	1,3 - 3,0
<i>C pneumoniae</i>	?	?	-	-	6,6	2,5 - 13,8
<i>C psittaci</i>	2,2	0,6 - 5,4	-	-	0,9	0,4 - 1,9
<i>C burnetii</i>	0	0 - 2,0	-	-	0,7	0,3 - 1,4
<i>Virussen</i>	9,7	5,9 - 14,9	-	-	4,0	2,7 - 5,6
<i>Influenza A &amp; B</i>	5,4	2,6 - 9,7	-	-	2,3	1,1 - 4,2
<i>Mixed infections</i>	6,0	3,0 - 10,4	-	-	5,0	2,4 - 9,1
<i>Others</i>	4,9	2,3 - 9,0	14	-	8,4	6,8 - 10,1
<i>None</i>	32,4	25,7 - 39,7	34	-	43,3	40,4 - 46,2

Tabel 3 Verwekkers van ernstige CAP (opgenomen patiënten op Intensive Care)

## 1b. Wat is de gevoeligheid van de meest voorkomende verwekkers van CAP in Nederland?

### *S. pneumoniae*

Wereldwijd bestaat er toenemende resistentie van pneumokokken tegen penicilline. In Nederland is dit effect vooral nog zeer beperkt (0,5%-1,0%)<sup>86</sup>. Op longafdelingen steeg de resistentie wel tot 3,6% in 2002. De mate van resistentie lijkt iets hoger voor de tetracyclines en duidelijk hoger voor de macroliden. Grootschalig gebruik van macroliden heeft in andere landen tot een toename van macrolide resistente Streptococci geleid<sup>87;88</sup>. Macrolideresistentie is in Nederland wijdverbreid: RIVM surveillance vermeldt bij ziekenhuisisolaten resistentie percentages van 6,5%-7% tegen macroliden in 2002 ten opzichte van 2%-3% in 1996<sup>89</sup>. Op longafdelingen loopt deze zelfs op tot 10%. In de Duell<sup>90</sup> en Duell2 studie bedraagt dit percentage in 2001 ongeveer 9%, maar dit lijkt niet toegenomen t.o.v. 1999. In België toonden studies 28,5% resistentie van pneumokokken tegen macroliden aan<sup>91</sup>. Tetracycline-resistentie voor pneumokokken in Nederland bedroeg in 2001 4,2% en dit blijft stabiel sinds 1996. Valide gegevens uit de eerste lijn in Nederland ontbreken. Prevalentie van de ciprofloxacin-resistentie was in 2003 10-24% met grote fluctuaties. In het begin van de jaren '90 zijn chinolonen veelvuldig voor bestrijden van LWI gebruikt. In de Duell 2 studie werd naar de resistentie van pneumokokken tegen de nieuwe generatie chinolonen zoals levofloxacin en moxifloxacin gekeken, hier was in 2001 (nog) nauwelijks resistentie tegen.

### *H. influenzae*

De prevalentie van amoxicilline-resistentie onder *H. influenzae* is stabiel gebleven tussen 1996 en 2001 en bedraagt ongeveer 9%-14% bij isolaten afgenomen op longafdelingen (7% op ongeselecteerde afdelingen)<sup>89</sup>. Claritromycine-resistentie voor *H. influenzae* bedroeg over de jaren 18%-23%. Er is sprake van een toename van resistentie tegen doxycycline (van 2% tot ongeveer 6% in 2001, 4% in 2002) bij isolaten afgenomen op longafdelingen. De gevoeligheid van *H. influenzae* hangt in sterke mate af van het gehanteerde breekpunt in vitro. Er is hierover in Nederland geen consensus.

1. Welke zijn de meest frequent voorkomende verwekkers van CAP en wat is hun gevoeligheid voor de meest gebruikte antibiotica?	Indeling bewijsniveau
Wegens het gebruik van verschillende diagnostische methodes en onderzoekspopulaties, het lage percentage van aangetoonde verwekkers, asymptomatisch dragerschap, invloed van epidemieën en het al of niet voorbehandeld zijn van de patiëntenpopulatie is de incidentie van verwekkers van CAP in de 1 <sup>e</sup> als 2 <sup>e</sup> lijn niet goed vast te stellen. <i>S. pneumoniae</i> is echter in vrijwel al deze studies de meest frequent aangetoonde verwekker in Nederland (27-38%)	2
Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met ernstige CAP of patiënten die op IC moeten worden opgenomen naast <i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp</i> (4-24%) en <i>S. aureus</i> (5-14%) meer frequent aangetroffen worden	2
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (1,3 %-34%) en <i>Chlamydia spp</i> (1,3%-21.5%) komen in een belangrijk percentage voor in de niet-opgenomen populatie met CAP. De validiteit van de diagnostische methodes voor deze verwekkers is omstreden evenals het belang van co-infecties met atypische en klassieke bacteriële verwekkers	2
Anno 2005 hoeft in Nederland bij behandeling van CAP geen rekening te worden gehouden met verminderde gevoeligheid van <i>S. pneumoniae</i> voor penicilline, tenzij bij behandeling van patiënten die recent in het buitenland verbleven. Er is sprake van een toename van resistentie van pneumokokken tegen macroliden	2

## 2. Welke co-morbiditeit en/of risicofactoren zijn van belang bij de keuze van initiële behandeling?

De verwekkers van CAP kunnen verschillen in populaties met specifieke risicofactoren. Er zijn hierover geen Nederlandse studies beschikbaar.

De frequentie van de meeste verwekkers bij ouderen is niet significant verschillend met die bij jongere patiënten zowel bij milde als bij ernstige CAP. Wel komen bij ouderen komen *Legionella spp.*, *M. pneumoniae* en *C. pneumoniae* verwekkers waarschijnlijk minder vaak voor<sup>29;42;43;57;92</sup> In 2 kleine studies werd een incidentie van ongeveer 16% bij ouderen vs. 27-40% bij patiënten < 65 jaar gesuggereerd<sup>29;43</sup> In een van deze studies wordt een odds ratio van 5.3 voor het krijgen van een Mycoplasma pneumonie beschreven voor patiënten onder de 60 jaar<sup>29</sup>.

Een Deense vergelijkende studie vond geen ander patroon van verwekkers bij COPD-patiënten met CAP dan bij de algemene populatie maar had onvoldoende power.<sup>32</sup> Een Spaanse studie vond een hogere frequentie *S. pneumoniae*, enterobacteriaceae en *P. aeruginosa* en meer gemengde infecties bij patiënten met chronisch longlijden.<sup>29</sup> Er bestaat discussie over de ware incidentie van Gram-negatieve verwekkers bij COPD-patiënten met CAP, daar diagnostiek op basis van sputumkweken geen onderscheid kan maken tussen kolonisatie van de luchtwegen en daadwerkelijke ziekteverwekkers. Er zijn geen studies die bevestigen dat CAP bij COPD meer frequent wordt veroorzaakt door *H. influenzae* of *Moraxella catarrhalis* dan bij patiënten zonder COPD<sup>93</sup>. *Pseudomonas aeruginosa* is een zeldzame verwekker van CAP en mag alleen verwacht worden bij patiënten met ernstig structureel longlijden zoals cystic fibrosis en bronchiectasieën.<sup>94</sup>

Patiënten met diabetes mellitus hebben hetzelfde spectrum van verwekkers van CAP als de normale populatie, wel gaat een pneumokokkenpneumonie vaker gepaard met een bacteriëmie<sup>95</sup>.

Enterobacteriaceae<sup>42</sup> en anaeroben<sup>29</sup>, passende bij aspiratie<sup>96</sup> komen meer voor bij alcoholici, echter andere studies vermelden frequenter voorkomen van pneumokokkenbacteriëmie<sup>29;95</sup>, *Legionella spp*<sup>97</sup>, atypische verwekkers en *Chlamydia pneumoniae*. Er worden in verschillende onafhankelijke studies associaties aangetoond tussen enerzijds alcoholisme en anderzijds bepaalde specifieke verwekkers. De resultaten van deze studies zijn niet eenduidig noch consistent in het voordeel van een of meer specifieke verwekkers.

In de meeste CAP-studies worden geen patiënten met een aspiratiepneumonie opgenomen. In deze groep komen enterobacteriaceae en anaeroben meer voor<sup>96;98</sup>.

Wanneer *S. aureus* als verwekker werd geïsoleerd, werd bij 39% (op verpleegafdeling opgenomen patiënten) tot 50 % (op Intensive care opgenomen patiënten) een gelijktijdige influenzavirusinfectie vastgesteld.<sup>27;38;40;65-68;99</sup>

In sommige omstandigheden waarin CAP ontstaat is er een duidelijke relatie beschreven met specifieke verwekkers. Uit de anamnese kunnen specifieke gegevens verkregen worden, waardoor de verwekker van CAP aannemelijker kan worden gemaakt<sup>8</sup>.

*Legionella spp.*: geassocieerd met reizen in 52% (95 % CI 49-54), waarvan 91% naar buitenland (95 % CI 87-94). Clusters slechts in 23% (95 % CI 19-26). Epidemieën komen voor, gerelateerd aan watersystemen.

*Chlamydia psittaci*: contact met zieke vogels en dieren, maar ook via mens-mens contact: in UK was maar in 20% bewezen vogel gerelateerd. Epidemieën zijn beschreven, gerelateerd aan een geïnfecteerde bron op het werkk bijvoorbeeld in de pluimveehouderij.

*Coxiella burnetii*: epidemieën gerelateerd aan dieren (vooral schapen-) contact. In 7.7% maar bewezen contact.

Penicilline resistente *S. pneumoniae*: geassocieerd met verblijf in het buitenland.

2. Welke factoren (zoals co-morbiditeit, leeftijd, medische voorgeschiedenis) zijn van belang bij de keuze van empirische behandeling?	Indeling bewijsniveau
Bij aspiratie komen enterobacteriaceae en anaeroben meer voor	2
CAP veroorzaakt door <i>S. aureus</i> wordt vaak voorafgegaan door een influenzavirusinfectie, doch de incidentie van een <i>S. aureus</i> pneumonie is zeer laag bij van thuis opgenomen patiënten	2
<i>P. aeruginosa</i> als verwekker van CAP wordt alleen verwacht bij patiënten met ernstig structureel longlijden zoals cystic fibrosis en bronchiectasieën. Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat <i>H. influenzae</i> en <i>M. catarrhalis</i> meer frequente veroorzakers zijn van CAP bij patiënten met COPD	2
Bij patiënten met CAP die recent verbleven in landen met een hoge prevalentie penicilline-resistente pneumokokken (PRSP) dient hiermee rekening te worden gehouden bij de keuze van de empirische therapie	4
Anamnestic verkregen informatie met betrekking tot geografische enomgevingsfactoren kan zinvol zijn bij het aannemelijk maken van een bepaalde verwekker van CAP, maar is in het algemeen te weinig sensitief en specifiek om de empirische therapiekeuze te sturen.	2

### 3. Is de verwekker op basis van klinische gegevens bij presentatie voorspelbaar?

Bepaalde specifieke verwekkers zijn in beschrijvingen geassocieerd met karakteristieke klinische symptomen, maar de kernvraag is of het mogelijk is om aan de hand van die symptomen de verwekker ook bij presentatie te voorspellen. Bohte et al.<sup>100</sup> beschreven een algoritme op basis van een aantal klinische parameters waarmee men bij 80% van de patiënten met CAP kan differentiëren tussen de pneumokok en “andere” verwekkers, uitgaande van een bepaalde prevalentie van *S. pneumoniae* in die patiëntengroep (pre-test probability). Een van de gegevens die noodzakelijk zijn voor een correcte voorspelling, een Gramkleuring van het sputum, is bij opname echter frequent niet te verkrijgen (patiënt hoest niet op) of onbetrouwbaar door voorafgaand antibioticagebruik. Eerdere studies van Farr<sup>101</sup> kunnen het voorspellen van de oorzakelijke verwekker op basis van klinische parameters evenmin waarmaken. Bij patiënten die met een CAP op de IC worden opgenomen blijken klinische parameters van weinig waarde bij het voorspellen van het etiologisch agens<sup>78</sup>. Sopena<sup>97</sup> onderzocht of *Legionella spp* op basis van klinische tekenen betrouwbaar kon worden voorspeld als verwekker. In een multivariate analyse werd slechts op voor één symptoom (diarree) een significant verschil in voorkomen gezien bij *Legionella* pneumonie ten opzichte van de overige verwekkers. Resultaten uit andere studies<sup>97;102-105</sup> lieten evenmin een consistent patroon van klinische symptomen zien bij *Legionella* als verwekker van CAP.

Tenslotte blijkt de verwekker vooral bij oudere patiënten en patiënten met co-morbiditeit nog moeilijker te voorspellen dan in de normale populatie<sup>106-108</sup>

3. Is het mogelijk om verwekkers van CAP te voorspellen op basis van klinische gegevens bij eerste presentatie?	Indeling bewijsniveau
Klinische presentatie bij opname laat onvoldoende voorspelling toe over de oorzakelijke verwekker van CAP. Begrippen als “typische” en “atypische” pneumonie dienen niet meer te worden gebruikt	2

#### 4. Is de ernst van ziekte of de plaats waar patiënt behandeld wordt van belang bij de keuze van initiële behandeling?

Er zijn theoretische argumenten om patiënten met CAP in te delen naar ernst van ziekte, en deze indeling te koppelen aan een specifieke initiële therapiekeuze. Op basis van initiële anamnese en onderzoek alleen is het onmogelijk om op betrouwbare wijze te differentiëren naar oorzakelijke verwekkers: de verwekker kan onvoldoende worden voorspeld op basis van de bij opname beschikbare gegevens (anamnese, lichamelijk-, laboratorium-, radiologisch- en initiële microbiologisch onderzoek). Bij ernstig zieke patiënten is initiële monotherapie, gericht op één bepaalde verwekker met de overweging om het beleid later bij te sturen (“wait and see”) klinisch niet verantwoord. Een duidelijk voorbeeld hiervan was de Legionella epidemie op de Westfriese flora waarbij de mortaliteit sterk geassocieerd was met initiële initiële therapie gericht op een onjuiste verwachte verwekker. Er zijn daarnaast meerdere studies die suggereren dat afwijken van richtlijnen, lees dus onjuiste dekking, hogere sterfte en langere opnameduur geven.<sup>109-118</sup>

De kernvraag is bij welke graad van “ernst van ziekte” antibiotische therapie die dekking geeft voor zowel atypische als klassieke verwekkers geïndiceerd is, er vanuitgaande dat bij ernstige CAP initiële smalspectrumtherapie voorschrijven en later bijsturen (“wait and see”) klinisch niet verantwoord is. Er bestaan verschillende scores die de kans op overlijden (30 dagen mortaliteit) en/of IC opname van patiënten met CAP kunnen voorspellen.

De meest eenvoudig toepasbare score is de zogenaamde gemodificeerde BTS-rule, die gebruik maakt van een eenvoudig systeem: Ademhalingsfrequentie, Mentale toestand, Bloeddruk, Ureum en leeftijd > 65 jaar (oftewel de de AMBU-65 score) De AMBU-65 score is een vertaling van de CURB-65 score: Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, Age >65 years of age) werd onlangs gepubliceerd (figuur 1).<sup>119</sup> In de herziene richtlijn CAP van de Britse vereniging voor longartsen (British Thoracic Society) uit 2004 wordt de AMBU-65 reeds geadviseerd ([www.brit-thoracic.org.uk/guidelines](http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines)). Voor patiënten bij wie geen van de criteria aanwezig zijn is opname meestal niet noodzakelijk: zij kunnen veilig thuis worden behandeld of indien dat onmogelijk is worden opgenomen op een normale ziekenhuisafdeling als niet-ernstige CAP (mortaliteitsrisico 0.7%). De groep met 1 of 2 criteria wordt beschouwd als een groep waarbij verwijzing naar de tweede lijn voor opname meestal noodzakelijk is (mortaliteitsrisico 3.2%-13%). Bij patiënten met 3 of meer criteria is het mortaliteitsrisico hoog. De AMBU-65 regel beschouwt deze patiënten als ernstige CAP (mortaliteitsrisico 17%-57%).

Fine introduceerde de zogenaamde “Pneumonia Severity Index” (PSI) om de ernst van CAP vast te stellen. Deze studie werd gevalideerd bij 2287 patiënten.<sup>120</sup> Via een tweetal stappen, waarbij tijdens de tweede stap een scoringssysteem wordt toegepast, wordt het risicoprofiel vastgesteld. Daarbij wordt een patiënt afhankelijk van de totale score in één van de 5 risicoklassen ingedeeld (figuur 2). In deze studie varieerde de 30 dagen mortaliteit van 0,1% in klasse 1 tot 27% in klasse 5. Vanaf klasse 4 neemt het risico op overlijden met tenminste het tienvoudige toe ten opzichte van klasse 3. In de studie werd gevonden dat patiënten met een laag overlijdensrisico (dus klasse 1 en 2) veilig poliklinisch behandeld konden worden. In de praktijk blijkt dit scoringssysteem goed te voldoen<sup>121</sup>. Al deze scores werden gevalideerd in nationale en supranationale databases, doch nooit in de eerste lijn<sup>119;122</sup>.

4. Is de ernst van ziekte bij presentatie of de plaats waar patiënt behandeld wordt van belang bij de keuze van empirische behandeling?	Indeling bewijsniveau
Bij ernstig zieke patiënten is initiële monotherapie, gericht op één bepaalde verwekker met de overweging om het beleid later bij te sturen (“wait and see”) klinisch niet verantwoord.	2
Het is zinvol de aanbevolen empirische antibiotische therapie te kiezen op grond van ernst van ziekte bij presentatie.	4
Een goed gevalideerde score die de kans op overlijden kan voorspellen is waardevol voor de vaststelling van de ernst van CAP. Van de scoresystemen is de Pneumonia Severity Index (Fine score) de best gevalideerde en wereldwijd meest toegepaste score	1
De CURB- (AMBU)-65 score is eveneens bruikbaar voor de vaststelling van de ernst van CAP	2

#### Kerncriteria AMBU-65:

- Ademhalingsfrequentie  $\geq 30$  per minuut
- Mentale toestand bij presentatie (recent ontstane desoriëntatie in persoon, plaats of tijd)
- Bloeddruk systolisch  $< 90$  mmHg en/of diastolisch  $\leq 60$  mmHg
- Ureum  $> 7$  mmol/l
- Leeftijd  $\geq 65$

Aantal criteria aanwezig	Score AMBU-65	Voorspelde 30-dagen mortaliteit
Geen	0	0,7%
1	1	3,6%
2	2	13%
3	3	17%
4	4	41,5%
5	5	57%

Figuur 1: AMBU-65 score<sup>119</sup>

Stap 1: Patiënt met thuis opgelopen pneumonie					
Ouder dan 50 jaar?	nee →	Onderliggende ziekten?	nee →	Afwijkingen bij lichamelijk onderzoek?	nee, patiënt in risicoklasse I
↓ ja		<ul style="list-style-type: none"> <li>• maligniteit</li> <li>• leverziekte</li> <li>• hartfalen</li> <li>• cerebrovasculaire ziekte</li> <li>• nierziekte</li> </ul> ↓ ja		<ul style="list-style-type: none"> <li>• veranderd bewustzijn</li> <li>• ademfrequentie <math>\geq 30</math> per minuut</li> <li>• systolische bloeddruk <math>&lt; 90</math> mm Hg</li> <li>• temperatuur <math>&lt; 35^{\circ}\text{C}</math> of <math>\geq 40^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• polsfrequentie <math>\geq 125</math> per minuut</li> </ul> ↓ ja	
risico klasse II – V, afhankelijk van de score bij stap 2					
Stap 2: optellen punten risico score					
Variabele			Toegekende punten risico score		
• leeftijd			leeftijd in jaren (man)		
			leeftijd in jaren $-10$ (vrouw)		
Onderliggende ziekten					
• maligniteit			+30		
• leverziekte			+20		
• hartfalen			+10		
• cerebrovasculaire ziekte			+10		
• nierziekte			+10		
Lichamelijk onderzoek					
• veranderd bewustzijn			+20		
• ademfrequentie $\geq 30$ per minuut			+20		
• systolische bloeddruk $< 90$ mm Hg			+20		
• temperatuur $< 35^{\circ}\text{C}$ of $\geq 40^{\circ}\text{C}$			+15		
• polsfrequentie $\geq 125$ per minuut			+10		
Onderzoek					
• arteriële pH $< 7.35$			+30		
• ureum $\geq 11,0$ mmol/L			+20		
• natrium $< 130$ mmol/L			+20		
• glucose $\geq 14,0$ mmol/L			+10		
• hematocriet $< 30\%$			+10		
• PaO <sub>2</sub> $< 60$ mm Hg of O <sub>2</sub> saturatie $< 90\%$			+10		
• Pleuravocht			+10		
Mortaliteit binnen 30 dagen per PSI risico klasse					
Risico klasse	Totaal score		Mortaliteit		
I	Score niet berekend		0.1%		
II	$\leq 70$		0.6%		
III	71-90		0.9%		
IV	91-130		9.3%		
V	$> 130$		27.0%		

Figuur 2: Pneumonia Severity Index<sup>120</sup>

## 5. Wat is de optimale behandeling van patiënten met CAP ?

### *Nieuwe ontwikkelingen*

In de recente literatuur zijn er aanwijzingen dat behandeling met een combinatie van een macrolide plus een bèta-lactam antibioticum of monotherapie met een 4e generatie chinolon bij patiënten met milde tot matig ernstige CAP een overlevingsvoordeel en een opnameduurverkortung geeft ten opzichte van referentie monotherapie 3e generatie cefalosporine.<sup>111</sup> De verschillen in het voordeel van combinatietherapie of monotherapie met 4e generatie chinolon versus monotherapie met bètalactams kunnen in ongecontroleerde, grotendeels retrospectieve studies<sup>111;115;116;123-125</sup> deels verklaard worden door selectiebias: prescriptiebias op basis van de ernst van ziekte bij eerste klinische presentatie. Tevens kan het resistentiepatroon van pneumokokken in de V.S. (waar de meeste van de grote retrospectieve studies werden gedaan) er in een aantal studies de oorzaak van zijn dat combinatietherapie in deze studies beter scoort dan monotherapie. In Nederland bestaat echter weinig penicillineresistentie. Een aantal retrospectieve onderzoeken suggereert dat óók bij bewezen penicilline-gevoelige pneumokokkenpneumoniën betere resultaten worden bereikt met combinatietherapie.<sup>113;116;123</sup> Een recente prospectieve studie bevestigt dit, maar aan dit onderzoek kleven belangrijke methodologische bezwaren: het betreft een niet gerandomiseerd onderzoek, met 10% nosocomiale pneumonie patiënten, HIV patiënten en slechts 20 % patiënten ouder dan 65 jaar.<sup>126</sup> Verschillende (nog niet bewezen) hypothesen zijn geopperd om dit effect te verklaren: synergisme tussen antibiotica, een anti-inflammatoir effect van macroliden, aanwezigheid van (gemaskeerde) menginfecties.<sup>127</sup>

Er zijn verschillende prospectieve trials verricht die de effectiviteit van 4<sup>e</sup> generatie chinolonen vergelijken met bètalactam antibiotica, al of niet in combinatie met macroliden. De resultaten uit deze trials zijn niet eenduidig. File et al vergeleken levofloxacin met een 2e of 3e generatie cefalosporine, al of niet gecombineerd met erytromycine (naar inzicht van de behandelaar) in een ongeblindeerde trial.<sup>128</sup> Het genezingspercentage was 96% in de levofloxacinogroep, 90% in de bèta-lactamgroep. Finch et al. verrichtten een soortgelijke ongeblindeerde multicentre trial waarin moxifloxacin werd vergeleken met amoxicilline-clavulaanzuur, al of niet gecombineerd met claritromycine, met als resultaat respectievelijk een genezingspercentage van 93,4% en 85,4% ( $p = 0.004$ ).<sup>129</sup> Deze resultaten bleken onafhankelijk van de ernst van de pneumonie en van het al of niet combineren van het bèta-lactam met een macrolide. Vergelijkbare onderzoeken laten echter geen behandelingsvoordeel zien van levofloxacin vs. ceftriaxon (Norrby<sup>130</sup>) in een studie met 6% patiënten met een nosocomiale pneumonie, moxifloxacin vs. amoxicilline (Petitpretz<sup>131</sup>) waarin 79% van de patiënten werd gehospitaliseerd of sparfloxacine vs amoxicilline (Aubier<sup>132</sup>). In een studie van Frank was de combinatie ceftriaxon en azitromycine even effectief als monotherapie met levofloxacin (92,3% vs 94,1%).<sup>133</sup>

Een recente meta-analyse, waarin enkel dubbel blind gerandomiseerde trials van bèta-lactams versus antibiotica die actief zijn tegen atypische pathogenen werden opgenomen, laat bij patiënten met een milde tot matig ernstige pneumonie geen verschil zien in patiënt outcome tussen beide regimes (relatief risico op falen van therapie 0.97; CI 0.87-1.07).<sup>134</sup> In het merendeel van de trials in deze analyse is sprake van zowel ambulante als opgenomen patiënten. Patiënten met belangrijke co-morbiditeit of ernstige ziekte werden vaak uitgesloten. Shefet et al. konden in een systematische review van opgenomen patiënten geen verschil in overleving of genezingskans voor initiële antibiotische regimes met of zonder dekking van “atypische” microorganismen aantonen. Het betrof meestal een vergelijking tussen chinolon monotherapie en bèta-lactam monotherapie. In 7 van de 24 geïnccludeerde trials waren er onvoldoende mortaliteitsdata. Er werd geen enkele trial gevonden die een bèta-lactam versus een bèta-lactam in combinatie met een macrolide of chinolon bestudeerd heeft.<sup>135</sup>

Vrijwel alle trials werden verricht in regio's waar veel penicillineresistentie van pneumokokken bestaat (Frankrijk, Zwitserland, Zuid-Afrika, V.S.) en zijn dus niet toepasbaar op de Nederlandse situatie. De enige Nederlandse trial (Bohte<sup>136</sup>) heeft onvoldoende power om significante verschillen aan te tonen tussen de behandelgroepen, ofschoon er een trend was naar hogere effectiviteit van azitromycine ten opzichte van penicilline. Twee geran-

domiseerde trials<sup>137;138</sup> laten zien dat doxycycline als initiële monotherapie bij milde CAP gelijkwaardig is aan een bèta-lactam of een chinolon (fleroxacin).

### *Ernstige CAP*

Er zijn geen gerandomiseerde dubbelblind placebo-gecontroleerde trials beschikbaar voor initiële behandeling van patiëntgroepen met een ernstige CAP. Sommige retrospectieve studies suggereren een mortaliteitsreductie bij behandeling van ernstige CAP met combinatietherapie van een bèta-lactam antibioticum en een macrolide of chinolon<sup>111;139</sup>. Een recent prospectief onderzoek vergeleek een 4e generatie chinolon (gemifloxacin) met een 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> generatie cefalosporine bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige CAP.<sup>140</sup> In de subset van patiënten met ernstige CAP (Fine risico classificatie IV and V), was de klinische genezingskans 87.0% (20/23) voor gemifloxacin versus 83.3% (20/24) voor ceftriaxone/cefuroxim (NS). In Finch's studie had ongeveer de helft van de patiënten ernstige CAP (265/538).<sup>129</sup> In deze subgroep was de klinische genezingskans met moxifloxacin 92.2% versus 84.7% in de controle groep (amoxicilline-clavulaanzuur, al of niet gecombineerd met claritromycine). Frank et al. toonden aan dat ceftriaxon en erytromycine even effectief zijn als monotherapie met levofloxacin (92.3% vs 94.1%) bij matig-ernstige en ernstige CAP.<sup>133</sup> In een vergelijkende Franse studie naar ernstige CAP had initiële behandeling met penicilline plus ofloxacin identieke resultaten als amoxicilline-clavulaanzuur met erytromycine.<sup>141</sup>

Gezien het hoge mortaliteitsrisico bij patiënten die zich presenteren met ernstige CAP en het mortaliteitsreducerend effect van vroegtijdige causale therapie bij infectie met *Legionella* spp lijkt het klinisch onverantwoord om het effect van initiële monotherapie met bèta-lactam antibiotica af te wachten.

### *Voorkeur chinolonen*

Er zijn voldoende aanwijzingen dat *S. pneumoniae* resistent kan worden tegen chinolonen gedurende monotherapie met deze middelen<sup>142-145</sup>. Er bestaat bezorgdheid omtrent ontwikkeling van resistentie en kruisresistentie door het grootschalig gebruik van de nieuwere fluoroquinolonen<sup>146</sup>. Van resistentieontwikkeling lijkt met name sprake van bij systematische onderdosering (zoals gebeurd is in ZO-Azië). In de USA en Europa is het resistentiepercentage tegen levofloxacin nog vrijwel nihil, tegen 7-8% in ZO-Azië. Er zijn theoretische argumenten om een voorkeur uit te spreken voor moxifloxacin op grond van hoge intrinsieke activiteit tegen pneumokokken<sup>147</sup> (ten gevolge van de hoge activiteit tegen DNA gyrase en topoisomerase IV, de noodzaak tot het verwerven van 2 mutaties voordat de MIC omhoog gaat en de verminderde efflux vanuit de bacteriële cel), en de gunstige farmacodynamische eigenschappen (AUC<sub>0-24</sub> /MIC ratio >100<sup>148</sup>, geassocieerd met verminderde selectie van antimicrobiële resistentie), een gunstig MPC (Mutant Prevention Concentration) profiel<sup>149</sup> en goede penetratie in weefsels<sup>150-152</sup>. Meer QT verlenging is beschreven voor moxifloxacin, dit kan van betekenis zijn voor patiënt met ernstige CAP en cardiaal onderliggend lijden of gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de QT tijd verlengen<sup>153</sup>.

5. Wat is de optimale empirische behandeling van patiënten met CAP?	Indeling bewijs-niveau
Er zijn aanwijzingen dat doxycycline als empirische therapie gelijkwaardig is aan monotherapie met een bètalactam bij milde pneumonie	2
Er zijn geen goede prospectieve studies bij patiënten met CAP waarbij monotherapie met een bèta-lactam antibioticum wordt vergeleken met therapie van een bèta-lactam in combinatie met een macrolide of in combinatie met een chinolon	1
Macroliden zijn -bij gevoeligheid van de verwekkers- als behandeling van CAP gelijkwaardig aan bèta-lactam antibiotica, maar door het toenemend risico op resistentie van pneumokokken voor macroliden dienen macroliden te worden ontraden als empirische therapie.	2
Monotherapie met een 4 <sup>e</sup> generatie chinolon is in prospectieve gerandomiseerde studies ten minste gelijkwaardig aan een bèta-lactam antibioticum (al dan niet gecombineerd met een macrolide) bij patiënten met een milde tot ernstige pneumonie.	1
Bij patiënten met een milde tot matig ernstige pneumonie is behandeling met een bèta-lactam antibioticum gelijkwaardig aan een antibioticum met activiteit tegen atypische verwekkers.	1
Bij opgenomen patiënten met CAP is er geen verschil in overleving of genezingskans tussen initiële antibiotische behandeling met of zonder dekking van “atypische” verwekkers	1
Retrospectieve studies suggereren dat empirische behandeling met een combinatie van een macrolide plus een bèta-lactam antibioticum of monotherapie met een 4e generatie chinolon bij patiënten met milde tot matig ernstige CAP een overlevingsvoordeel en een opnameduur verkorting geeft t.o.v. monotherapie met beta-lactams	2
Vroegtijdige causale therapie bij infectie met <i>Legionella spp.</i> vermindert de mortaliteit. Het is derhalve wenselijk om een patiënt met ernstige CAP te behandelen met empirische combinatie therapie die gericht is tegen zowel <i>S. pneumoniae</i> als <i>Legionella spp.</i>	2
Er zijn theoretische argumenten om—indien bij CAP gekozen wordt voor therapie met een 4e generatie chinolon— een voorkeur uit te spreken voor moxifloxacin	3

## 6. Wat is de rol van sneldiagnostiek bij de initiële behandeling van patiënten met CAP?

### *Grampreparaat van het sputum*

Het verrichten van een cito Gramkleuring op sputum kan bijdragen tot snellere determinatie van de oorzakelijke verwekker en mogelijk dus tot vroegtijdige stroomlijning van de initiële therapie<sup>154</sup>. Er bestaan geen prospectief vergelijkende studies die de uitslag van een cito Gramkleuring als enige criterium voor het al of niet onmiddellijk kunnen stroomlijnen naar smalspectrumtherapie bestuderen.

### *Legionella urine-antigeentest*

Antigeendetectie van *L. pneumophila* in urine is vrijwel overal in Nederland ingevoerd. Opgemerkt dient te worden dat met de huidige test (immunochromatographic assay, Binax Now<sup>®</sup>) alleen *L. pneumophila* type 1 kan worden gedetecteerd.<sup>155</sup> In de beginfase van de ziekte kan de test foutnegatief zijn. In de meeste onderzoeken wordt antigeendetectie in de urine vergeleken met gouden standaarden als positieve kweek en serologie. De meest onderzochte test (Binax Now<sup>®</sup>) heeft een sensitiviteit van ongeveer 70-80% voor de detectie van *L. pneumophila* serogroep 1. De specificiteit is ongeveer 95-100%.<sup>155;156</sup> De sensitiviteit van de urinetest stijgt tot 88-100% (voor serogroep 1) bij patiënten met een ernstige CAP<sup>157</sup>. Een negatieve antigeen test sluit een Legionellose dus niet uit.

In de Nederlandse Bovenkarspelstudie bleek een positieve antigeentest bij presentatie geassocieerd met een hogere mortaliteit en hoger percentage IC opname.<sup>118</sup> In deze groep werd verder vastgesteld dat therapie met dekking van *Legionella* spp -binnen de eerste 24 uur toegediend- bijdraagt aan een risicoreductie van 38% voor overlijden of IC opname.

De immunochromatografische antigeentest kan binnen 15 minuten in ongeconcentreerde urine worden uitgevoerd. In geconcentreerde urine (zoals geadviseerd) duurt dit ongeveer 2 uur. Antigeentesten worden niet beïnvloed door voorafgaande antimicrobiële therapie.<sup>158</sup>

### *Pneumokokken urine antigeentest*

De pneumokokken-antigeentest is een immunochromatografische membraan test (ICT) die de polysaccharide celwand van de pneumokok in urine kan detecteren. De test kan eenvoudig en snel (<15 minuten) worden uitgevoerd. Vergeleken met conventionele diagnostische methodes voor pneumokokkenpneumonie varieert de sensitiviteit tussen 50 en 80%<sup>159-163</sup>. Guttierrez et al<sup>163</sup> verrichtten ICT op geconcentreerde urine bij 452 patiënten met CAP. In 19/27 patiënten met een positieve bloedkweek met pneumokokken was ook de antigeentest positief (70%). In 26% van de 269 patiënten bij wie geen etiologische diagnose werd gesteld was de test positief, echter in 16/156 (10%) patiënten was de test positief ondanks de aanwezigheid van een bewezen andere verwekker. Het verrichten van een pneumokokken antigeentest kan bijdragen tot snellere determinatie van de oorzakelijke verwekker en mogelijk dus tot vroegtijdige stroomlijning van de initiële therapie. Het is een beloftevolle test maar nog onvoldoende gevalideerd om het gebruik als besliscriterium voor te stellen.

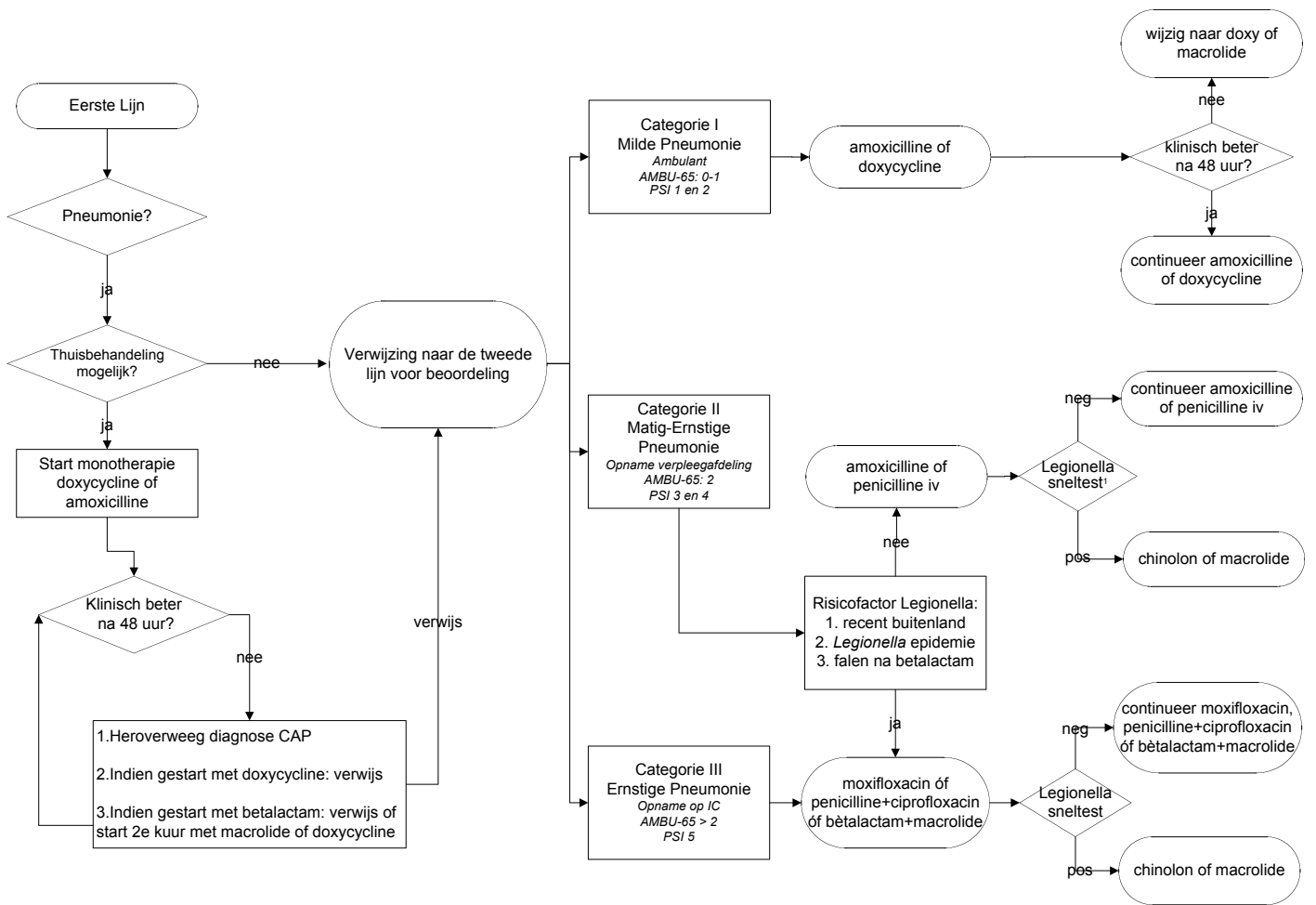
6. Wat is de rol van sneldiagnostiek bij de empirische behandeling van CAP?	Indeling bewijsniveau
Het is zinvol om een urine-antigeentest op <i>Legionella</i> spp (type 1) uit te voeren bij alle patiënten met ernstige CAP, bij verdenking op Legionella-infectie in een epidemische setting en bij onvoldoende respons op empirische behandeling met een beta-lactam antibioticum.	2
In de beginfase van de ziekte kan de urine-antigeentest op <i>Legionella</i> spp (type 1) foutnegatief zijn. De sensitiviteit is niet optimaal (ongeveer 70-80%), vooral bij minder ernstige pneumonie.	2
Het cito Gram preparaat op sputum kan een vroege aanwijzing geven voor de verwekker van CAP. De test is echter onvoldoende gevalideerd om als beslissend diagnosticum toe te passen	3
De pneumokokkenantigeentest in urine heeft een redelijke sensitiviteit en goede specificiteit voor de aanwezigheid van een pneumokokkenpneumonie. De test is echter onvoldoende gevalideerd om als beslissend diagnosticum toe te passen	2

### **Toepassing van de evidence in een praktisch bruikbare richtlijn**

In de voorafgaande tekst werden per onderzoeksvraag de belangrijkste conclusies en hun niveau van bewijs weergegeven. Op grond van deze bevindingen komt de commissie tot de onderstaande uitgangspunten:

1. De “ernst van ziekte” bij de patiënt met een pneumonie is belangrijk bij het kiezen van de optimale empirische behandelstrategie. Bij ernstig zieke patiënten is initiële monotherapie, gericht op één bepaalde verwekker met de overweging om het beleid later bij te sturen (“wait and see”) klinisch niet verantwoord. Een duidelijk voorbeeld hiervan was de Legionella-epidemie op de Westfriese flora waarbij de mortaliteit sterk geassocieerd was met onjuiste initiële therapie<sup>118</sup>. Daarnaast werd in meerdere studies gesuggereerd dat het afwijken van richtlijnen voor antibioticakeuze (lees: onjuiste antibioticakeuze) leidt tot hogere sterfte en langere opnameduur.<sup>109;114</sup> Er wordt gekozen voor een indeling in 3 categorieën: milde, matig ernstige en ernstige pneumonie.
2. Indeling naar “ernst van ziekte” op basis van een gevalideerd scoresysteem is wenselijk. Hiervoor kan de Pneumonia Severity Index<sup>120</sup> of de AMBU-65 score<sup>119</sup> worden gebruikt. Ook kan gekozen worden voor de meer pragmatische driedeling: mogelijkheid tot ambulante behandeling, klinische noodzaak tot opname op een verpleegafdeling of noodzaak tot opname op een Intensive Care afdeling. Het wordt aan de gebruiker van de richtlijn overgelaten welk scoresysteem gehanteerd wordt.
3. 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 komt de commissie tot de onderstaande richtlijn. Figuur 3 toont een flowchart van de richtlijn, tabel 4 een meer gedetailleerd overzicht van de verschillende behandelingsmogelijkheden.



<sup>1</sup>verricht altijd een Legionella-sneltest: bij 2 AMBU-65 criteria of PSI 4

Figuur 3: Flow chart van de herziene SWAB-richtlijn voor behandeling van thuis opgelopen pneumonie

### **Milde pneumonie (Categorie I)**

Milde CAP wordt gedefinieerd als een pneumonie met een PSI score van 1 of 2 of de aanwezigheid van 0 of 1 AMBU-65 criteria. De patiënten kunnen thuis behandeld worden. Patiënten met milde CAP die wegens andere dan strikt medische redenen (sociale omstandigheden, therapieontrouw, onmogelijkheid tot orale therapie, wensen van patiënt of huisarts) worden opgenomen in het ziekenhuis vallen ook binnen categorie I. In deze groep wordt initiële therapie met een smalspectrum bètalactam antibioticum of doxycycline aangeraden, zonodig gewijzigd bij onvoldoende succes. De keuze van een middel met activiteit tegen de meest frequent voorkomende verwekker (*S. pneumoniae*) is hierbij essentieel. Hiervoor komen oraal doxycycline of amoxicilline (gelijke voorkeur) in aanmerking. Feneticilline wordt niet als eerste keuze beschouwd gezien de minder goede resorptie. Co-trimoxazol is niet wenselijk gezien de relatief grote kans op bijwerkingen. Vanwege de toenemende resistentie van pneumokokken voor macroliden<sup>89</sup> (6,5%-10% in 2002 versus 2% -3% in 1996) wordt monotherapie met macroliden ontraden, tenzij er sprake is van penicilline-overgevoeligheid of onmogelijkheid van gebruik van doxycycline bij zwangerschap of lactatie. Wegens de gastro-intestinale bijwerkingen wordt in dat geval gekozen voor claritromycine (niet bij zwangeren) of azitromycine in plaats van erytromycine.

Bij patiënten in categorie I die als initiële therapie een amoxicilline of penicilline kregen wordt bij uitblijven van verbetering van de klinische toestand na 48 uur de therapie gewijzigd 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 sprake is van een klinische verdenking op een Legionellapneumonie dient een Legionella-sneltest in urine te worden uitgevoerd en dient de initiële therapie te worden aangepast.

### **Matig ernstige pneumonie (Categorie II)**

Matig ernstige CAP wordt gedefinieerd als een pneumonie met een PSI-score 3 of 4, of de aanwezigheid van twee AMBU-65 criteria, of CAP waarbij opname op een verpleegafdeling op klinische gronden noodzakelijk is. De initiële therapie in deze categorie bestaat uit monotherapie met een bèta-lactam antibioticum. Hierbij is de eerste keuze penicilline iv of amoxicilline iv. Doxycycline is in deze categorie geen eerste keuze therapie: de 4%-5 % resistentie van *S. pneumoniae* tegen doxycycline is daarbij bepalend. Breedspectrum-antibiotica zoals amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxim, ceftriaxon of cefotaxim zijn ongewenst, omdat het bredere spectrum niet overeenkomt met de te verwachte pathogenen. Macroliden zijn ongewenst als therapie gezien de toenemende resistentie van pneumokokken voor macroliden. Bij penicilline-allergie wordt gekozen voor een 2e of 3e generatie cefalosporine of een 4<sup>e</sup> generatie chinolon.

Bij patiënten in categorie II met een PSI-score 4 of 2 AMBU-65 criteria dient binnen 12 uur na opname een Legionella-sneltest op urine te worden verricht. Indien de test positief is wordt de therapie gewijzigd in monotherapie gericht op *Legionella* spp. Bij een PSI-score 3 hoeft niet routinematig een sneltest te worden verricht. Indien een patiënt in categorie II voldoet aan één of meer van onderstaande risicofactoren óf opgenomen dient te worden op de Intensive Care, wordt vanaf opname onmiddellijk met therapie gestart die ook een dekking van *Legionella* spp. omvat (als in categorie III): 1. recent verblijf in het buitenland, 2. afkomstig uit epidemische setting met *Legionella*-infectie, 3. in de eerste lijn reeds meer dan 48 uur behandeld met bètalactam-antibioticum in juiste dosering en zonder aanwijzingen voor gestoorde resorptie of therapieontrouw, waarbij er geen verbetering is opgetreden in de klinische toestand van de patiënt.

### **Ernstige pneumonie (Categorie III)**

Ernstige CAP kan op verschillende wijzen worden gedefinieerd: als CAP met PSI score 5, of met de aanwezigheid van drie of meer AMBU-65 criteria, of als CAP waarbij opname op een Intensive Care-afdeling op klinische gronden noodzakelijk is. In deze groep wordt altijd gestart met therapie gericht tegen *S. pneumoniae* én tegen *Legionella* spp. Er bestaan hiervoor 4 gelijkwaardige keuzemogelijkheden. Bij de keuze speelt de afwe-

ging tussen enerzijds het risico op resistentievorming op populatieniveau en anderzijds de kosten, het toedieningsgemak en bijwerkingenprofiel een belangrijke rol. Op grond van bewezen effectiviteit tegen alle verwachte verwekkers, het gebruiksgemak en beperkte bijwerkingen is monotherapie met een 4<sup>e</sup> generatie chinolon (levofloxacin of moxifloxacin) goed te verdedigen. Op grond van hoge intrinsieke activiteit tegen pneumokokken, de gunstige farmacodynamische eigenschappen, en goede penetratie in weefsels gaat de voorkeur uit naar moxifloxacin. Met QT-tijd verlenging als bijwerking dient rekening te worden gehouden. Als alternatief kan combinatietherapie penicilline G met ciprofloxacine worden gekozen. De combinatie penicilline G + moxifloxacin wordt niet zinvol geacht gezien de reeds optimale activiteit tegen *S. pneumoniae* van moxifloxacin. De combinaties penicilline + macrolide en (2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> generatie) cefalosporine + macrolide vormen een gelijkwaardige 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> mogelijkheid. Hierbij dienen de ongunstige farmacodynamiek en bijwerkingen van erytromycine iv (waaronder QT-tijd verlenging) afgewogen te worden tegen de potentiële resistentieontwikkeling door het gebruik van chinolonen.

Bij alle patiënten in categorie III wordt routinematig een Legionella urine-antigeentest verricht binnen 12 uur na opname. Indien de test positief is, wordt monotherapie gericht op *Legionella* voorgeschreven. Indien de test negatief uitvalt, wordt de patient toch met initiële combinatietherapie (dekking van zowel *S. pneumoniae* als *Legionella spp*) verder behandeld, vanwege de niet-optimale sensitiviteit van de urineantigeentest.

	Naam antibioticum	IV / PO	Dosis	Frequentie	SWAB opmerkingen
<b>Categorie I</b>					
1 <sup>e</sup> keuze	Amoxicilline	PO	500-750 mg	3-4 dd	Bij penicilline-allergie of onmogelijkheid tot doxycycline gebruik bij zwangerschap of lactatie: claritromycine (niet bij zwangeren) of azitromycine
	Doxycycline	PO	100 mg	1 dd	
2 <sup>e</sup> keuze	Feneticilline	PO	500 mg	4 dd	Bij allergie voor penicillines: 2 <sup>e</sup> of 3 <sup>e</sup> generatie cefalosporine of moxifloxacin.
<b>Categorie II</b>					
1 <sup>e</sup> keuze	Penicilline	IV	1 ME	4 dd	Bij aspiratie (o.a. anaëroben en enterobacteriaceae) penicilline vervangen door amoxicilline-clavulaanzuur.
2 <sup>e</sup> keuze	Amoxicilline	IV	1000 mg	4 dd	
<b>Categorie III</b>					
Monotherapie	Moxifloxacin	IV / PO	400 mg	1 dd	Bij fulminante pneumonie in aansluiting op influenza: penicilline vervangen door een bètalactam antibioticum met activiteit tegen <i>S. aureus</i> .
Combinatietherapie	Penicilline	IV	1 ME	6 dd	
Combinatietherapie	Ciprofloxacine	IV / PO	400 mg (per os 500 mg)	2 dd	Bij aangetoonde kolonisatie van de luchtwegen met <i>Pseudomonas spp</i> : penicilline + ceftazidime of ciprofloxacine in categorie II en penicilline + ciprofloxacine in categorie III.
	Penicilline	IV	1 ME	6 dd	
Combinatietherapie	Erytromycine	IV	500 mg	4 dd	Bij patiënten met CAP die recent verbleven in landen met een hoge prevalentie penicilline-resistente <i>S. pneumoniae</i> (PRSP): dosis penicilline verhogen tot 6 dd 2 ME of ceftriaxon 1 dd 2000 mg.
	Ceftriaxon	IV	2000 mg	1 dd	
	Cefotaxim	IV	1000 mg	4 dd	
	Erytromycine	IV	500-1000 mg	4 dd	

Tabel 4 Richtlijn voor de keuze van initiële therapie bij thuis opgelopen pneumonie

### **Co-morbiditeit en risicofactoren**

Bij revisie van de literatuur blijken er geen aanwijzingen te zijn voor een associatie tussen specifieke pathogenen en co-morbiditeiten en/of risicofactoren (COPD, diabetes mellitus, alcoholisme), met uitzondering van hieronder genoemde situaties, en voor aanpassing van de initiële therapie bij deze patiënten is derhalve geen reden.

Bij aspiratie van maaginhoud kan sprake zijn van een infectie met anaëroben en enterobacteriaceae. Dergelijke patiënten worden conform de richtlijn behandeld, met dien verstande dat overwogen kan worden penicilline of amoxicilline te vervangen door amoxicilline-clavulaanzuur. Bij een fulminante pneumonie in aansluiting op een episode van influenza wordt rekening gehouden met *S. aureus* als verwekker. Dergelijke patiënten worden conform de richtlijn behandeld, met dien verstande dat het gekozen bètalactam-antibioticum actief dient te zijn tegen *S. aureus*. Deze aanbeveling is niet van toepassing op de eerste lijn; patiënten zijn meestal zo ziek dat ze moeten worden opgenomen in het ziekenhuis. Patiënten met aangetoonde kolonisatie van de luchtwegen met *Pseudomonas spp* worden conform de aanbevelingen behandeld, met dien verstande dat een antibioticum met anti-pseudomonas activiteit wordt toegevoegd (penicilline + ceftazidime of ciprofloxacine in categorie II; penicilline + ciprofloxacine in categorie III).

Bij patiënten met CAP die recent verbleven in landen met een hoge prevalentie penicilline-resistente *S. pneumoniae* (PRSP) dient hiermee rekening te worden gehouden bij de keuze van de initiële therapie: de dosis van de initiële therapie wordt opgehoogd tot 6 dd 2 miljoen IE penicilline of er wordt gekozen voor cefotaxim of ceftriaxon als bètalactam-antibioticum.

### **Orale therapie**

Vroegtijdige “switch” van intraveneuze naar orale antibiotische therapie bij CAP zodra klinische verbetering is opgetreden (dalen van koorts en ademprequentie, hemodynamische stabiliteit, dalen van leucocytengetal) is veilig en kosten-effectief<sup>164;165</sup>. In dergelijke gevallen lijkt instellen van orale therapie na 2-3 dagen veilig. Als contra-indicaties voor orale therapie gelden *S.aureus* of *P. aeruginosa* pneumonie, een ongedraineerd longempyeem of longabces, en een gestoorde gastro-intestinale resorptie<sup>8</sup>.

### **Optimale behandelduur**

De optimale duur van behandeling is moeilijk te bepalen en waarschijnlijk multifactorieel bepaald. Naar de optimale behandelduur van de verschillende vormen van pneumonie zijn vooralsnog geen gecontroleerde studies verricht. Trend is de duur van de behandeling te verkorten op geleide van de klinische respons.<sup>166</sup> Bij matig ernstige CAP werd geen verschil vastgesteld tussen een behandeling van 7 en 10 dagen.<sup>167</sup> Op grond van ervaring in de praktijk wordt een pneumokokkenpneumonie in Nederland behandeld tot 72 uur na normaliseren van de temperatuur. In geval van complicaties, zoals bijvoorbeeld een empyeem, geldt een langere behandelduur en is primair drainage geïndiceerd.<sup>168</sup> Geadviseerd wordt een pneumonie veroorzaakt door *S. aureus* minstens 14 dagen te behandelen, een pneumonie veroorzaakt door *L. pneumophila*, *M. pneumoniae* of *Chlamydia spp.* 14 tot 21 dagen.<sup>9</sup>

### Behandeling bij bekende verwekker

Bij een aangetoonde verwekker verdient een gerichte antibiotische behandeling te allen tijde de voorkeur. *S. pneumoniae* is het meest gevoelig voor penicilline G. Een penicilline-resistente *S. pneumoniae* (MIC > 2 mg/l) kan doorgaans goed behandeld worden met een hoge dosering penicilline G<sup>169;170</sup>, eventueel via continue infusie, of een 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> generatie cefalosporine of 4<sup>e</sup> generatie fluoroquinolon. De meeste ervaring bij de behandeling van *Legionella spp*-infecties is opgedaan met erytromycine. In verband met de minder sterke activiteit van erytromycine zowel in vitro als in intracellulaire modellen en in dierstudies, worden de nieuwere macroliden en fluoroquinolonen als antibiotica van eerste keuze beschouwd voor de behandeling van infecties met *Legionella spp*.<sup>158;171</sup> (tabel 5)

Verwekker	Oraal	Intraveneus
<i>S. pneumoniae</i>	1. amoxicilline 2. feneticilline 3. macrolide of doxycycline <sup>(1)</sup>	1. penicilline G 2. amoxicilline 3. 2 <sup>e</sup> of 3 <sup>e</sup> generatie cefalosporine of 4 <sup>e</sup> generatie chinolon <sup>(1)</sup>
<i>H. influenzae</i> Bèta-lactamase negatief	1. amoxicilline 2. macrolide of doxycycline <sup>(1)</sup>	1. amoxicilline 2. 2 <sup>e</sup> of 3 <sup>e</sup> generatie cefalosporine <sup>(1)</sup>
Bèta-lactamase positief	1. amoxicilline-clavulaanzuur 2. doxycycline of macrolide <sup>(1)</sup>	1. amoxicilline-clavulaanzuur 2. 2 <sup>e</sup> of 3 <sup>e</sup> generatie cefalosporine
<i>Legionella spp.</i>	1. fluorochinolon 2. azitromycine of claritromycine 3. doxycycline	1. fluorochinolon 2. erytromycine
<i>M. pneumoniae, C. psittaci, C. pneumoniae</i>	1. doxycycline 2. macrolide	1. doxycycline 2. macrolide
<i>S. aureus (non-MRSA)</i>	1. flucloxacilline 2. amoxicilline-clavulaanzuur 3. 1 <sup>e</sup> generatie cefalosporine	1. flucloxacilline 2. amoxicilline-clavulaanzuur 3. 1 <sup>e</sup> generatie cefalosporine 4. vancomycine <sup>(1)</sup> ± aminoglycoside of rifampicine
<i>P. aeruginosa</i>	1. ciprofloxacine	1. ceftazidime 2. ciprofloxacine
<i>K. pneumoniae</i>	1. amoxicilline-clavulaanzuur 2. trimethoprim / sulfamethoxazol	1. amoxicilline-clavulaanzuur 2. 2 <sup>e</sup> of 3 <sup>e</sup> generatie cefalosporine 3. trimethoprim / sulfamethoxazol
Anaërobe bacterieën <sup>(2)</sup>	1. amoxicilline-clavulaanzuur 2. clindamycine 3. metronidazol	1. amoxicilline-clavulaanzuur 2. clindamycine 3. metronidazol

<sup>(1)</sup> bij penicilline-allergie <sup>(2)</sup> doorgaans polymicrobiëel.

Tabel 5 Behandeling bij bekende verwekker (gebaseerd op IDSA, BTS en NVALT richtlijnen<sup>8;9;172</sup>)

### **Kwaliteitsindicatoren**

Kwaliteitsindicatoren kunnen door ziekenhuizen of professionals worden gebruikt om de kwaliteit en -derhalve het verschil in kwaliteit van handelen tussen ziekenhuizen en/of professionals en in de tijd te meten<sup>173</sup>. Gebruik makend van een formele procedure<sup>174;175</sup> werden potentiële indicatoren voor het gebruik van antibiotica bij thuis opgelopen pneumonie geformuleerd, op basis van de SWAB-richtlijn uit 1998 en indicatoren die reeds werden voorgesteld in internationale richtlijnen en literatuur. Om de mate van bewijskracht van deze indicatoren te beoordelen werd voor elke indicator een literatuurstudie verricht en op basis daarvan een graad van bewijskracht toegekend<sup>6</sup>. Indicatoren die niet voldeden aan een graad A niveau, werden voorgelegd aan een expertpanel dat de indicator in een consensusprocedure beoordeelde op (i) klinische relevantie voor de patiënt, (ii) relevantie ter preventie van antimicrobiële resistentie en (iii) relevantie voor kosten-effectiviteit. Experts werden in de mogelijkheid gesteld zelf indicatoren te wijzigen of toe te voegen in een tweede evaluatieronde. Om de toepasbaarheid in de praktijk van deze set indicatoren te testen werd de meetbaarheid, betrouwbaarheid en het discriminerend vermogen van de indicatoren getest in een set van 443 patiënten met een thuisopgelopen pneumonie (*Schouten et al. CID in press*). Op basis van hernieuwd literatuuronderzoek, verricht in het kader van de ontwikkeling van de huidige richtlijn, werd 1 extra indicator toegevoegd (indicator 8: gebruik van een gevalideerd scoresysteem om ernst van ziekte bij opname in te schatten), van een andere indicator werd de inhoud aangepast (indicator 9: verrichten van een urine antigeentest tegen *Legionella spp* bij klinische verdenking *en/of ernstig zieke patiënt*). In totaal worden 9 indicatoren toegevoegd aan de huidige richtlijn.

<b>Kwaliteitsindicatoren</b>
1. Tijdige toediening van initiële antibiotische therapie (binnen 4 uur na presentatie op de spoedeisende hulp)
2. Keuze van initiële antibiotische therapie volgens de geldende landelijke richtlijn voor thuis opgelopen pneumonie
3. Aanpassing van dosis en/of doseringsinterval van het antibioticum aan gestoorde nierfunctie
4. Wijzigen van intraveneuze naar orale antibiotische therapie, zodra klinische verbetering is opgetreden (switchtherapie)
5. Wijziging van initiële therapie in gerichte therapie op basis van klinische relevante kweekresultaten (stroomlijnen)
6. Afname van twee bloedkweken vóór start van antibiotische therapie
7. Afname van een sputumkweek voor Gramkleuring en kweek
8. Gebruik van een gevalideerd score systeem (PSI score of AMBU-65 score) om ernst van ziekte bij opname in te schatten
9. Verrichten van een urine-antigeentest tegen <i>Legionella spp</i> bij klinische verdenking en/of ernstig zieke patiënten

Tabel 6. Kwaliteitsindicatoren voor initiële behandeling en microbiologische diagnostiek van thuis opgelopen pneumonie

### **Implementatietraject**

De SWAB richt zich in een apart traject op de implementatie van de eigen richtlijnen, als een integraal onderdeel van de richtlijnontwikkeling. Verschillende studies hebben aangetoond dat implementatie-strategieën meer kans van slagen hebben indien ze voorafgegaan zijn door een analyse van de eigenschappen van de doelgroep van de richtlijnen en van de factoren die een invoering van de richtlijn zouden kunnen belemmeren of juist vergemakkelijken. Tenslotte is inzicht nodig in hoeverre het huidige handelen in de praktijk afwijkt van de aanbevelingen in de richtlijn.<sup>176</sup> Ter voorbereiding van een effectieve implementatie van de huidige richtlijn werd een dergelijk vooronderzoek verricht (*Schouten et al., ongepubliceerd*). Tevens werden ter inventarisatie van belemmerende en bevorderende factoren bij het invoeren van een SWAB-richtlijn de voorzitters van antibioticacommissies in 24 Nederlandse ziekenhuizen geïnterviewd (*Bos et al., SWAB 2003*). De belangrijkste aanbevelingen van deze inventarisatiestudie waren:

1. Richtlijnen moeten systematisch op eenduidige wijze worden verspreid. Versturing per post wordt het meest op prijs wordt gesteld, naast e-mail alerts die verwijzen naar de SWAB-website. De doelgroep wordt niet voldoende bereikt door publicatie van de richtlijnen in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.
2. De procedurele transparantie moet worden vergroot door toepassing van het sinds kort ingevoerde 'evidence based' principe, zoals dat bij opstellen van de voorliggende richtlijn CAP is toegepast.
3. De verschillende landelijke richtlijnen dienen onderling afgestemd te zijn door participatie van de diverse beroepsgroepen, zoals ook bij opstellen van de voorliggende richtlijn heeft plaatsgevonden.

Ook werkt de SWAB aan een 'nationaal antibioticumboekje' gebaseerd op de SWAB-richtlijnen, dat via internet en voor PDA beschikbaar is, en dat door de antibioticacommissies aangepast kan worden aan de lokale voorschriften.

### **Financiering en potentiële belangenconflicten**

De totstandkoming van deze richtlijn werd gefinancierd door subsidie van het Ministerie van VWS aan de SWAB. De leden van de voorbereidingscommissie hebben de volgende potentiële belangenconflicten gemeld: M. Bonten: lezingen en consultancy voor Aventis en Pfizer; BJ Kullberg: consultancy voor Pfizer; R. Jonkers: bijdrage congresbezoek van Bayer; A. Sachs: research grant van Pfizer. De overige auteurs hebben gemeld geen belangenconflicten te hebben.

### **Toepasbaarheid**

De richtlijn is opgesteld en goedgekeurd door vertegenwoordigers van de in de inleiding en methoden genoemde beroepsverenigingen, en verwoordt de geldende professionele standaard in april 2005. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

## Referenties

1. Verheij TJ, Salome PL, Bindels PJ, Chavannes AW, Ponsioen BP, Sachs AP. NHG-standaard Acute hoesten. *Huisarts en Wetenschap* 2003;**46**:496-506.
2. van Kasteren ME, Wijnands WJ, Stobberingh EE, Janknegt R, van der Meer JW. [Optimization of the antibiotics policy in the Netherlands. II. SWAB guidelines for the antimicrobial therapy of pneumonia in patients at home and as nosocomial infections. The Netherlands Antibiotic Policy Foundation]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 1998;**142**:952-6.
3. NVALT (National Society for Respiratory Physicians). Guideline for Diagnosis and Treatment of Community-acquired Pneumonia (CAP). Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2003.
4. Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogues A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999;**106**:385-90.
5. Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, Swinkels JA, Barneveld TA van ea. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Een leidraad voor de praktijk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2004.
6. CBO. Richtlijnontwikkeling binnen het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. handleiding voor werkgroepleden. Utrecht: CBO, 2000.
7. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. *Eur.Respir J* 1998;**11**:986-91.
8. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001;**56 Suppl 4:IV1-64**:IV1-64.
9. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect.Dis.* 2000;**31**:347-82.
10. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Jr., Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin.Infect.Dis.* 2003;**37**:1405-33.
11. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD *et al.* Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:1730-54.
12. van Kasteren ME, Wijnands WJ, Stobberingh EE, Janknegt R, van der Meer JW. [Optimization of the antibiotics policy in the Netherlands. II. SWAB guidelines for the antimicrobial therapy of pneumonia in patients at home and as nosocomial infections. The Netherlands Antibiotic Policy Foundation]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 1998;**142**:952-6.
13. Janknegt R. Using health outcomes data to inform decision-making: formulary committee perspective. *Pharmacoeconomics.* 2001;**19 Suppl 2**:49-52.
14. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;**1**:671-4.
15. Michetti G, Pugliese C, Bamberga M, Ori BM, Villa R, Maggi L *et al.* Community-acquired pneumonia: is there difference in etiology between hospitalized and out-patients? *Minerva Med.* 1995;**86**:341-51.
16. Melbye H, Berdal BP, Straume B, Russell H, Vorland L, Thacker WL. Pneumonia--a clinical or radiographic diagnosis? Etiology and clinical features of lower respiratory tract infection in adults in general practice. *Scand.J.Infect.Dis.* 1992;**24**:647-55.

17. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;**101**:508-15.
18. Hopstaken RM, Nelemans P, Stobberingh EE, Muris JW, Rinkens PE, Dinant GJ. Is roxithromycin better than amoxicillin in the treatment of acute lower respiratory tract infections in primary care? A double-blind randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002;**51**:329-36.
19. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, Nauffal D, Morales P, Menéndez R *et al.* Aetiology of community acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentre prospective study. *Thorax* 1991;**46**:508-11.
20. Berntsson E, Lagergard T, Strannegard O, Trollfors B. Etiology of community-acquired pneumonia in out-patients. *Eur.J.Clin.Microbiol.* 1986;**5**:446-7.
21. Almirall J, Morato I, Riera F, Verdaguer A, Priu R, Coll P *et al.* Incidence of community-acquired pneumonia and Chlamydia pneumoniae infection: a prospective multicentre study. *Eur.Respir J* 1993;**6**:14-8.
22. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B *et al.* Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur.Respir.J.* 2000;**15**:757-63.
23. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V *et al.* Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;**56**:109-14.
24. Graffelman AW, Knuistingh NA, le Cessie S, Kroes AC, Springer MP, van den Broek PJ. Pathogens involved in lower respiratory tract infections in general practice. *Br.J Gen Pract* 2004;**54**:15-9.
25. Gaydos CA, Roblin PM, Hammerschlag MR, Hyman CL, Eiden JJ, Schachter J *et al.* Diagnostic utility of PCR-enzyme immunoassay, culture, and serology for detection of Chlamydia pneumoniae in symptomatic and asymptomatic patients. *J Clin Microbiol.* 1994;**32**:903-5.
26. Hyman CL, Roblin PM, Gaydos CA, Quinn TC, Schachter J, Hammerschlag MR. Prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of Chlamydia pneumoniae in subjectively healthy adults: assessment by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay and culture. *Clin Infect.Dis.* 1995;**20**:1174-8.
27. White RJ, Blainey AD, Harrison KJ, Clarke SK. Causes of pneumonia presenting to a district general hospital. *Thorax* 1981;**36**:566-70.
28. Socan M, Marinic-Fiser N, Kraigher A, Kotnik A, Logar M. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur.J Clin Microbiol.Infect.Dis.* 1999;**18**:777-82.
29. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J *et al.* Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:397-405.
30. Ruf B, Schurmann D, Horbach I, Fehrenbach FJ, Pohle HD. Incidence and clinical features of community-acquired legionellosis in hospitalized patients. *Eur.Respir J* 1989;**2**:257-62.
31. Pareja A, Bernal C, Leyva A, Piedrola G, Maroto MC. Etiologic study of patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1992;**101**:1207-10.
32. Ostergaard L, Andersen PL. Etiology of community-acquired pneumonia. Evaluation by transtracheal aspiration, blood culture, or serology. *Chest* 1993;**104**:1400-7.
33. Ortqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leinonen M *et al.* Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur.Respir J* 1990;**3**:1105-13.

34. Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Cheresky A, Epton MJ *et al.* Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996;**51**:1010-6.
35. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, Warner ML, Burton A, Vance E *et al.* Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:1309-15.
36. Michetti G, Pugliese C, Bamberg M, Ori BM, Villa R, Maggi L *et al.* Community-acquired pneumonia: is there difference in etiology between hospitalized and out-patients? *Minerva Med.* 1995;**86**:341-51.
37. Menendez R, Cordoba J, de La CP, Cremades MJ, Lopez-Hontagas JL, Salavert M *et al.* Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:1868-73.
38. McNabb WR, Shanson DC, Williams TD, Lant AF. Adult community-acquired pneumonia in central London. *J R.Soc.Med* 1984;**77**:550-5.
39. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev.Infect.Dis.* 1989;**11**:586-99.
40. Macfarlane JT, Finch RG, Ward MJ, Macrae AD. Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982;**2**:255-8.
41. Lorente ML, Falguera M, Nogues A, Gonzalez AR, Merino MT, Caballero MR. Diagnosis of pneumococcal pneumonia by polymerase chain reaction (PCR) in whole blood: a prospective clinical study. *Thorax* 2000;**55**:133-7.
42. Logroscino CD, Penza O, Locicero S, Losito G, Nardini S, Bertoli L *et al.* Community-acquired pneumonia in adults: a multicentric observational AIPO study. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1999;**54**:11-7.
43. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M *et al.* Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;**56**:296-301.
44. Lim I, Shaw DR, Stanley DP, Lumb R, McLennan G. A prospective hospital study of the aetiology of community-acquired pneumonia. *Med J Aust* 1989;**151**:87-91.
45. Levy M, Dromer F, Brion N, Leturdu F, Carbon C. Community-acquired pneumonia. Importance of initial noninvasive bacteriologic and radiographic investigations. *Chest* 1988;**93**:43-8.
46. Karalus NC, Cursons RT, Leng RA, Mahood CB, Rothwell RP, Hancock B *et al.* Community acquired pneumonia: aetiology and prognostic index evaluation. *Thorax* 1991;**46**:413-8.
47. Hone R, Haugh C, O'Connor B, Hollingsworth J. Legionella: an infrequent cause of adult community acquired pneumonia in Dublin. *Ir.J Med Sci.* 1989;**158**:230-2.
48. Holmberg H. Aetiology of community-acquired pneumonia in hospital treated patients. *Scand.J Infect.Dis.* 1987;**19**:491-501.
49. Gomez J, Banos V, Ruiz GJ, Soto MC, Munoz L, Nunez ML *et al.* Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia. *Eur.J Clin Microbiol.Infect.Dis.* 1996;**15**:556-60.
50. Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, YU VL, Kapoor W *et al.* New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;**69**:307-16.
51. Falco V, Fernandez dS, Alegre J, Ferrer A, Martinez Vazquez JM. Legionella pneumophila. A cause of severe community-acquired pneumonia. *Chest* 1991;**100**:1007-11.

52. Burman LA, Trollfors B, Andersson B, Henrichsen J, Juto P, Kallings I *et al.* Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection tests, and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigens. *J Infect.Dis.* 1991;**163**:1087-93.
53. Bohte R, van Furth R, van den Broek PJ. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995;**50**:543-7.
54. Blasi F, Cosentini R, Raccanelli R, Rinaldi A, Denti F, Loprete F *et al.* Emerging pathogens of community-acquired pneumonia: a two-year prospective study. *J Chemother.* 1995;**7 Suppl 4**:115-6.:115-6.
55. Berntsson E, Blomberg J, Lagergard T, Trollfors B. Etiology of community-acquired pneumonia in patients requiring hospitalization. *Eur.J Clin Microbiol.* 1985;**4**:268-72.
56. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, McCracken GA, Morgan PN, Moses EB *et al.* Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992;**101**:1005-12.
57. Ausina V, Coll P, Sambeat M, Puig I, Condom MJ, Luquin M *et al.* Prospective study on the etiology of community-acquired pneumonia in children and adults in Spain. *Eur.J Clin Microbiol.Infect.Dis.* 1988;**7**:342-7.
58. Aubertin J, Dabis F, Fleurette J, Bornstein N, Salamon R, Brottier E *et al.* Prevalence of legionellosis among adults: a study of community-acquired pneumonia in France. *Infection* 1987;**15**:328-31.
59. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. The British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. *Q.J.Med.* 1987;**62**:195-220.
60. Boersma WG, Lowenberg A, Holloway Y, Kuttscrutter H, Snijder JA, Koeter GH. Pneumococcal capsular antigen detection and pneumococcal serology in patients with community acquired pneumonia. *Thorax* 1991;**46**:902-6.
61. Braun JJ, de Graaff CS, de Goey J, Zwinderman AH, Petit PL. [Community-acquired pneumonia: pathogens and course in patients admitted to a general hospital]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 2004;**148**:836-40.
62. Oosterheert. Diagnosis and treatment of community-acquired lower respiratory tract infections. Dissertation, 151-170. 2005.
63. Incidentie Legionella spp. *Infectieziektenbulletin* 2004.
64. Den Boer JW, Friesema IH, Hooi JD. [Reported cases of Legionella pneumonia in the Netherlands, 1987-2000]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 2002;**146**:315-20.
65. Woodhead MA, Macfarlane JT, Rodgers FG, Laverick A, Pilkington R, Macrae AD. Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia. *J Infect.* 1985;**10**:204-10.
66. Hirani NA, Macfarlane JT. Impact of management guidelines on the outcome of severe community acquired pneumonia. *Thorax* 1997;**52**:17-21.
67. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. The British Thoracic Society Research Committee and The Public Health Laboratory Service. *Respir Med* 1992;**86**:7-13.
68. Alkhayer M, Jenkins PF, Harrison BD. The outcome of community acquired pneumonia treated on the intensive care unit. *Respir Med* 1990;**84**:13-6.
69. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo E *et al.* Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev.Respir Dis.* 1991;**144**:312-8.
70. Alkhayer M, Jenkins PF, Harrison BD. The outcome of community acquired pneumonia treated on the intensive care unit. *Respir Med* 1990;**84**:13-6.

71. Pachon J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis, and treatment. *Am Rev.Respir Dis.* 1990;**142**:369-73.
72. Olaechea PM, Quintana JM, Gallardo MS, Insausti J, Maravi E, Alvarez B. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. *Intensive Care Med* 1996;**22**:1294-300.
73. Ortvqvist A, Sterner G, Nilsson JA. Severe community-acquired pneumonia: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scand.J Infect.Dis.* 1985;**17**:377-86.
74. Rello J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993;**103**:232-5.
75. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995;**107**:511-6.
76. Sorensen J, Forsberg P, Hakanson E, Maller R, Sederholm C, Soren L *et al.* A new diagnostic approach to the patient with severe pneumonia. *Scand.J Infect.Dis.* 1989;**21**:33-41.
77. Leroy O, Santre C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM *et al.* A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995;**21**:24-31.
78. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest* 1994;**105**:1487-95.
79. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur.Respir.J.Suppl* 2002;**36**:20s-7s.
80. Vegelin AL, Bissumbar P, Joore JC, Lammers JW, Hoepelman IM. Guidelines for severe community-acquired pneumonia in the western world. *Neth.J Med* 1999;**55**:110-7.
81. Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M *et al.* Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;**123**:174-80.
82. El Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:645-51.
83. Park DR, Sherbin VL, Goodman MS, Pacifico AD, Rubinfeld GD, Polissar NL *et al.* The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. *J Infect.Dis.* 2001;**184**:268-77.
84. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Hak E, Schneider MM, Hoepelman AI. Severe community-acquired pneumonia: what's in a name? *Curr.Opin.Infect.Dis.* 2003;**16**:153-9.
85. Michetti G, Pugliese C, Bamberg M, Ori BM, Villa R, Maggi L *et al.* Community-acquired pneumonia: is there difference in etiology between hospitalized and out-patients? *Minerva Med* 1995;**86**:341-51.
86. de Neeling AJ, Overbeek BP, Horrevorts AM, Ligtvoet EE, Goettsch WG. Antibiotic use and resistance of *Streptococcus pneumoniae* in The Netherlands during the period 1994-1999. *J Antimicrob.Chemother.* 2001;**48**:441-4.
87. Pihlajamaki M, Kotilainen P, Kaurila T, Klaukka T, Palva E, Huovinen P. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and use of antimicrobial agents. *Clin Infect.Dis.* 2001;**33**:483-8.
88. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Molstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK *et al.* A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg.Infect.Dis.* 2002;**8**:278-82.

89. SWAB. NethMap 2004, Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. 2004.
90. Mouton JW, Jansz AR. The DUEL study: a multi-center in vitro evaluation of linezolid compared with other antibiotics in the Netherlands. *Clin.Microbiol.Infect.* 2001;**7**:486-91.
91. Lagrou K, Peetermans WE, Verhaegen J, Van Lierde S, Verbist L, Van Eldere J. Macrolide resistance in Belgian Streptococcus pneumoniae. *J Antimicrob.Chemother.* 2000;**45**:119-21.
92. Leroy O, Guilley J, Georges H, Choisy P, Guery B, Alfandari S *et al.* Effect of hospital-acquired ventilator-associated pneumonia on mortality of severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 1999;**14**:12-9.
93. Torres A, Dorca J, Zalacain R, Bello S, el Ebiary M, Molinos L *et al.* Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am.J Respir.Crit Care Med.* 1996;**154**:1456-61.
94. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS *et al.* Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and pseudomonas aeruginosa: incidence, risk, and prognosis. *Arch.Intern.Med.* 2002;**162**:1849-58.
95. Marrie TJ. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease. *J Infect.* 1992;**24**:247-55.
96. Leroy O, Vandebussche C, Coffinier C, Bosquet C, Georges H, Guery B *et al.* Community-acquired aspiration pneumonia in intensive care units. Epidemiological and prognosis data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**156**:1922-9.
97. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Dominguez J, Morera J *et al.* Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998;**113**:1195-200.
98. Mier L, Dreyfuss D, Darchy B, Lanore JJ, Djedaini K, Weber P *et al.* Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? A prospective evaluation using a protected specimen brush and quantitative cultures. *Intensive Care Med* 1993;**19**:279-84.
99. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. The British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. *Q.J Med* 1987;**62**:195-220.
100. Bohte R, Hermans J, van den Broek PJ. Early recognition of Streptococcus pneumoniae in patients with community-acquired pneumonia. *Eur.J Clin Microbiol.Infect.Dis.* 1996;**15**:201-5.
101. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. *Thorax* 1989;**44**:1031-5.
102. Granados A, Podzamczar D, Gudiol F, Manresa F. Pneumonia due to Legionella pneumophila and pneumococcal pneumonia: similarities and differences on presentation. *Eur.Respir J* 1989;**2**:130-4.
103. Helms CM, Viner JP, Sturm RH, Renner ED, Johnson W. Comparative features of pneumococcal, mycoplasmal, and Legionnaires' disease pneumonias. *Ann.Intern Med* 1979;**90**:543-7.
104. Miller AC. Early clinical differentiation between Legionnaires' disease and other sporadic pneumonias. *Ann.Intern Med* 1979;**90**:526-8.
105. Woodhead MA, Macfarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis.Chest* 1987;**81**:133-9.
106. Marrie TJ. Pneumonia in the elderly. *Curr.Opin.Pulm.Med* 1996;**2**:192-7.

107. Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM *et al.* Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;**157**:1453-9.
108. Riquelme R, Torres A, el Ebiary M, de la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J *et al.* Community-acquired pneumonia in the elderly: A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**:1450-5.
109. 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.
110. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002;**162**:682-8.
111. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;**159**:2562-72.
112. Malone DC, Shaban HM. Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Ann.Pharmacother.* 2001;**35**:1180-5.
113. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, Garcia E *et al.* Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect.Dis.* 2003;**36**:389-95.
114. Menendez R, Ferrando D, Valles JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002;**122**:612-7.
115. Stahl JE, Barza M, DesJardin J, Martin R, Eckman MH. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;**159**:2576-80.
116. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;**161**:1837-42.
117. Heath CH, Grove DI, Looke DF. Delay in appropriate therapy of Legionella pneumonia associated with increased mortality. *Eur.J Clin Microbiol.Infect.Dis.* 1996;**15**:286-90.
118. Lettinga KD, Verbon A, Weverling GJ, Schellekens JF, Den Boer JW, Yzerman EP *et al.* Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg.Infect.Dis.* 2002;**8**:1448-54.
119. Lim WS, van der Eerden MM, 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.
120. 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.
121. Marras TK, Gutierrez C, Chan CK. Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2000;**118**:1339-43.
122. Kamath A, Pasteur MC, Slade MG, Harrison BD. Recognising severe pneumonia with simple clinical and biochemical measurements. *Clin Med* 2003;**3**:54-6.
123. Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *Am J Med* 1999;**107**:34S-43S.

124. Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, Lowery JK. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states : 1993, 1995, and 1997. *Chest* 2001;**119**:1420-6.
125. Dudas V, Hopefl A, Jacobs R, Guglielmo BJ. Antimicrobial selection for hospitalized patients with presumed community-acquired pneumonia: a survey of nonteaching US community hospitals. *Ann.Pharmacother.* 2000;**34**:446-52.
126. Baddour LM, YU VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J *et al.* Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am.J Respir.Crit Care Med.* 2004;**170**:440-4.
127. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Hak E, Schneider MM, Hoepelman IM. How good is the evidence for the recommended empirical antimicrobial treatment of patients hospitalized because of community-acquired pneumonia? A systematic review. *J.Antimicrob.Chemother.* 2003;**52**:555-63.
128. File TM, Jr., Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR *et al.* A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1997;**41**:1965-72.
129. Finch R, Schurmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H *et al.* Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2002;**46**:1746-54.
130. Norrby SR, Petermann W, Willcox PA, Vetter N, Salewski E. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand.J Infect.Dis.* 1998;**30**:397-404.
131. Petitpretz P, Arvis P, Marel M, Moita J, Urueta J. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001;**119**:185-95.
132. Aubier M, Verster R, Regamey C, Geslin P, Vercken JB. Once-daily sparfloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Sparfloxacin European Study Group. *Clin Infect.Dis.* 1998;**26**:1312-20.
133. Frank E, Liu J, Kinasewitz G, Moran GJ, Oross MP, Olson WH *et al.* A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther.* 2002;**24**:1292-308.
134. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005;**330**:456.
135. Shefet D, Robenshtock E, Paul M, Leibovici L. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2005;CD004418.
136. Bohte R, van't Wout JW, Lobatto S, Blusse van Oud AA, Boekhout M, Nauta EH *et al.* Efficacy and safety of azithromycin versus benzylpenicillin or erythromycin in community-acquired pneumonia. *Eur.J Clin Microbiol.Infect.Dis.* 1995;**14**:182-7.
137. Ragnar NS. Atypical pneumonia in the Nordic countries: aetiology and clinical results of a trial comparing fleroxacin and doxycycline. Nordic Atypical Pneumonia Study Group. *J Antimicrob.Chemother.* 1997;**39**:499-508.
138. Ailani RK, Agastya G, Ailani RK, Mukunda BN, Shekar R. Doxycycline is a cost-effective therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;**159**:266-70.

139. Rello J, Catalan M, Diaz E, Bodi M, Alvarez B. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2002;**28**:1030-5.
140. Lode H, File TM, Jr., Mandell L, Ball P, Pypstra R, Thomas M. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clin Ther.* 2002;**24**:1915-36.
141. Gaillat J, Bru JP, Sedallian A. Penicillin G/ofloxacin versus erythromycin/amoxicillin-clavulanate in the treatment of severe community-acquired pneumonia. *Eur.J Clin Microbiol.Infect.Dis.* 1994;**13**:639-44.
142. Empey PE, Jennings HR, Thornton AC, Rapp RP, Evans ME. Levofloxacin failure in a patient with pneumococcal pneumonia. *Ann.Pharmacother.* 2001;**35**:687-90.
143. Urban C, Rahman N, Zhao X, Mariano N, Segal-Maurer S, Drlica K *et al.* Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. *J Infect.Dis.* 2001;**184**:794-8.
144. Kays MB, Smith DW, Wack ME, Denys GA. Levofloxacin treatment failure in a patient with fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Pharmacotherapy* 2002;**22**:395-9.
145. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, Kibsey P *et al.* Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N.Engl.J Med* 2002;**346**:747-50.
146. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N.Engl.J Med* 1999;**341**:233-9.
147. Pestova E, Millichap JJ, Noskin GA, Peterson LR. Intracellular targets of moxifloxacin: a comparison with other fluoroquinolones. *J Antimicrob.Chemother.* 2000;**45**:583-90.
148. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH *et al.* Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1998;**42**:521-7.
149. Blondeau JM, Zhao X, Hansen G, Drlica K. Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2001;**45**:433-8.
150. Soman A, Honeybourne D, Andrews J, Jevons G, Wise R. Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *J Antimicrob.Chemother.* 1999;**44**:835-8.
151. Florea NR, Tessier PR, Zhang C, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin at simulated epithelial lining fluid drug concentrations against *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2004;**48**:1215-21.
152. Capitano B, Mattoes HM, Shore E, O'Brien A, Braman S, Sutherland C *et al.* Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest* 2004;**125**:965-73.
153. Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemotherapy* 2001;**47 Suppl 3**:9-14.
154. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin.Infect.Dis.* 2004;**39**:165-9.
155. Kazandjian D, Chiew R, Gilbert GL. Rapid diagnosis of *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection with the Binax enzyme immunoassay urinary antigen test. *J.Clin.Microbiol.* 1997;**35**:954-6.

156. Dominguez JA, Gali N, Pedroso P, Fargas A, Padilla E, Manterola JM *et al.* Comparison of the Binax Legionella urinary antigen enzyme immunoassay (EIA) with the Biotest Legionella Urin antigen EIA for detection of Legionella antigen in both concentrated and nonconcentrated urine samples. *J.Clin.Microbiol.* 1998;**36**:2718-22.
157. Yzerman EP, Den Boer JW, Lettinga KD, Schellekens J, Dankert J, Peeters M. Sensitivity of three urinary antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires' disease in The Netherlands. *J.Clin.Microbiol.* 2002;**40**:3232-6.
158. Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *J.Antimicrob.Chemother.* 2003;**51**:1119-29.
159. Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L *et al.* Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001;**119**:243-9.
160. Burel E, Dufour P, Gauduchon V, Jarraud S, Etienne J. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples. *Eur J Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2001;**20**:840-1.
161. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S *et al.* Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin.Microbiol.* 2001;**39**:3495-8.
162. Farina C, Arosio M, Vailati F, Moiola F, Goglio A. Urinary detection of Streptococcus pneumoniae antigen for diagnosis of pneumonia. *New Microbiol.* 2002;**25**:259-63.
163. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Ayelo A, Soldan B, Cebrian L *et al.* Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of Streptococcus pneumoniae urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin.Infect.Dis.* 2003;**36**:286-92.
164. Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S *et al.* Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;**159**:2449-54.
165. 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.
166. Polk R. Optimal use of modern antibiotics: emerging trends. *Clin.Infect.Dis.* 1999;**29**:264-74.
167. Siegel RE, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther.* 1999;**6**:217-22.
168. Bauwens AM, de Graaff CS, Boersma WG. [Pleural effusion and empyema as complications of pneumonia]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 2002;**146**:464-9.
169. Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. *Lancet Infect.Dis.* 2002;**2**:404-15.
170. Roson B, Carratala J, Tubau F, Dorca J, Linares J, Pallares R *et al.* Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant Streptococcus pneumoniae: a randomized study of amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone. *Microb.Drug Resist.* 2001;**7**:85-96.
171. Dedicoat M, Venkatesan P. The treatment of Legionnaires' disease. *J Antimicrob.Chemother.* 1999;**43**:747-52.
172. NVALT. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van 'community-acquired pneumonie' (CAP). Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2003.
173. Lawrence M, Olesen F. Indicators of Quality in Health Care. *Eur J Gen Pract* 1997;103-8.

174. Cantrill JA, Sibbald B, Buetow S. Indicators of the appropriateness of long-term prescribing in general practice in the United Kingdom: consensus development, face and content validity, feasibility, and reliability. *Qual. Health Care* 1998;**7**:130-5.
175. Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall MN. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *BMJ* 2003;**326**:816-9.
176. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;**362**:1225-30.
177. Schouten JA, Hulscher ME, Natsch S, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic control measures in Dutch secondary care hospitals. *Neth. J Med.* 2005;**63**:24-30.