

## Reactieformulier conceptractlijn “Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults: 2016 Guideline Update”

Nr	Naam	Organisatie	Commentaar	Respons
1	Collega van M. Bonten	UMCU	Plaatsbepaling macroliden op IC. Ik vind dat erythromycine ook daar niet gebruikt moet worden, maar ik vrees dat we geen harde evidence hebben om clarithro iv (of azithro als het er zou zijn) te ontraden.	Clarithromycine en azitromycine i.v. is in Nederland niet beschikbaar.
2	J. van Steenberg	RIVM	Zie studie Raeven, BMC Infectious Diseases, 2016: In de zomermaanden is CAP in het ZH bij mensen <60jr in een overgrote meerderheid van de gevallen veroorzaakt door een "atypische" verwekker. Deze verwekkers zijn over het algemeen goed gevoelig voor doxy. Zou je een dergelijke a-priori-kans niet mee moeten laten wegen bij de keuze voor het antibioticum?	De studie van Raeven et al. is nu toegevoegd aan hoofdstuk 1A, inclusief een nieuwe conclusie: <i>“The occurrence of atypical causative organisms of CAP (Legionella species, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae, and Chlamydia species) has been associated with the non-respiratory season and patients &lt;60 years old.”</i> De commissie is echter van mening dat de voorspellende waarde hiervan beperkt is en er te weinig data is om op basis van deze studie de empirische therapie aan te passen.
3	E. van de Garde	St. Antonius Zkh / UU	For Legionelle pneumonia a treatment duration of 7-10 days...vervangen door een eenduidig advies? 7 dagen?	Hier bestaan geen goede data over. De richtlijncommissie adviseert de individuele behandelaar om deze afweging te maken.
4	E. van de Garde	St. Antonius Zkh / UU	Op pagina 11: suggestie om iets te herformuleren richting dat een algemeen advies corticosteroiden standaard toe te voegen niet wordt ondersteund door de beschikbare evidence, maar “There is likely to be a subgroup of patients with CAP who derive significant benefit from corticosteroid treatment, but how to identify this group should be the focus of new research”.	Dit zou zeker kunnen, maar het is de mening van de richtlijncommissie dat er voor de huidige aanbevelingen gebruik gemaakt moet worden van de op dit moment beschikbare literatuur. Er worden geen voorspellingen gedaan op lopend of toekomstig onderzoek.
5	E. van de Garde	St. Antonius Zkh / UU	Op pagina 13: , and a large RCT.. vervangen door two large Dutch RCTs have been published on the role of adjunctive corticosteroids (prednisone / dexamethasone) therapy..	Dit is nu aangepast zoals voorgesteld.
6	E. van de Garde	St. Antonius Zkh / UU	Op pagina 15; tweede paragraaf aanpassen referenties. Tabel 4 toont data uit referenties 1,47,50 en 51 (en niet 36-42).	Dit is nu gecorrigeerd.
7	E. van de Garde	St. Antonius Zkh / UU	Op pagina 25: dekken Aureus, dit toevoegen aan de overweging in tabel op pagina 45?	This is already mentioned on page 44 (See Recommendation for Risk category III (severe CAP – admitted to non-ICU ward).
8	E. van de Garde	St. Antonius Zkh / UU	Op pagina 42: potential increased mortality is echt low level evidence, ik zou dit niet als tegenargument opvoeren. QTc effect en CYP3A4 interactie met andere geneesmiddelen veel meer relevant	Correct, de zin luidt nu als volgt: <i>“With regard to macrolides, because of the unfavourable pharmacodynamics and side-effects of erythromycin i.v. - including prolongation of the QT interval and cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) associated drug interactions - the use of erythromycin is no longer recommended.”</i>
9	E. van de Garde	St. Antonius Zkh / UU	Op pagina 48: doseeradviezen eenduidiger maken, amoxi oraal altijd 3dd750mg conform NHG en cefuroxim standaard 3dd1500mg?	De richtlijncommissie heeft dit advies overgenomen.

10	E. van de Garde	St. Antonius Zkh / UU	Op pagina 59: Opmerking over other side effects bij bredere inzet wat vaag. Welke side effects dan? Dit principe geldt namelijk voor alle geneesmiddelen op de wereld including antibiotica. Symptom resolution versnelt wel. Je wilt bij behandeling infectie toch juist short-term benefits. Dit kan echter ook met non farmologische interventies.	Deze zin is nu anders geformuleerd: “ <i>Yet, treatment with short-term, high-dose corticosteroids may lead to other known side effects, once applied routinely in larger populations.</i> ”
11	T. Schülin P. Sturm T. van Dijke	Laurentius Ziekenhuis	Met betrekking tot de keuze van antibiotica bij categorie IV pneumonie (PSI5 non ICU en ICU). Hoe hoog is de percentage van fluoroquinolon resistentie in Enterobacteriaceae geïsoleerd bij CAP? Empirische therapie met penicillineG plus ciprofloxacin zou Enterobacteriaceae moeten dekken (blijkt ook uit keuze voor moxifloxacin).	Fluoroquinolon resistentie voor Enterobacteriaceae zoals <i>E. coli</i> kan tot 17% zijn (Nethmap 2015). Hoewel dit percentage specifiek voor Enterobacteriaceae isolaten van patiënten met CAP niet goed bekend is, is dit wel reden om bij categorie IV (ernstige CAP op de IC) behandeling met een 2 <sup>de</sup> /3 <sup>de</sup> gen. cefalosporine te adviseren in combinatie met ciprofloxacin voor de atypische dekking), of moxifloxacin. Daarnaast wordt een eventuele <i>S. aureus</i> infectie onvoldoende gedekt met penicilline G plus ciprofloxacin bij deze ziekste patiënten.
12	T. Schülin P. Sturm T. van Dijke	Laurentius Ziekenhuis	Moxifloxacin heeft een breder (anaeroben) spectrum dan combinatie penG en ciprofloxacin.	Correct. Echter, een eventuele <i>S. aureus</i> infectie wordt onvoldoende gedekt met penicilline G plus ciprofloxacin bij deze ziekste patiënten.
13	T. Schülin P. Sturm T. van Dijke	Laurentius Ziekenhuis	Uiterst belangrijk om gericht te kunnen behandelen en resistentie vorming te voorkomen is de sputumkweek voor microbiologisch onderzoek (naast snelsten pneumokokken/legionella in urine).	Ja, dit wordt dan ook aanbevolen. Helaas is er slechts in een minderheid van de patiënten sputum beschikbaar voor microbiologisch onderzoek.
14	I. Overdeves	Pamm Veldhoven	Pagina 23, conclusie 14: Er wordt hier aangegeven dat <i>Coxiella</i> endemisch is, echter eerder geven jullie aan dat de uitbraak voorbij is. Wellicht dat deze conclusie verwijderd moet worden?	Inderdaad, deze conclusie is nu verwijderd.
15	I. Overdevest	Pamm Veldhoven	Pagina 54 conclusie 41: hier staat dat de optimale duur van doxy niet duidelijk is, terwijl in de recommendations wordt gezegd dat doxycycline 7 dagen moet worden gegeven (i.t.t. $\beta$ -lactams, die na 5 dagen gestopt kunnen worden)	Een therapie duur van 5 dagen met doxycycline bij CAP is nooit in studie verband onderzocht vandaar dat er gekozen wordt voor de standaard therapie duur van 7 dagen. Dit in tegenstelling tot behandeling met amoxicilline.
16	A. Vlek A. van der Bij	Maatschap MMI Utrecht	Aanbeveling 2: empirische therapie met een cefalosporine bij patiënten die recent zijn teruggekomen uit een land met een bekende hoge prevalentie van PRP. De richtlijn doet geen uitspraak over de definitie van hoge prevalentie en/of wat bekende landen zijn. Wel worden een aantal landen specifiek genoemd. Graag een verduidelijking van de definitie van hoge prevalentie PRP opnemen binnen de richtlijn.	De tekst op pagina 17 is aangepast: “ <i>In 2015, high-level resistance to penicillin was still very rare (fewer than 1% of strains)<sup>52</sup>. Intermediately resistant strains (MIC &gt; 0.06 mg/l - <math>\leq</math> 2 mg/l) are seen in approximately 4% of strains from patients seen in the hospital<sup>53</sup>. It is generally accepted that the usual dosages of penicillin/amoxicillin result in sufficiently high concentrations to treat CAP caused by these organisms. High-level resistance to penicillin should be considered in patients not – or insufficiently - responding to empiric treatment with penicillin or amoxicillin and with a recent travel history abroad. In such patients increasing the dosage of</i> ”

				<p><i>penicillin or a switch to cephalosporin therapy should be considered. It is not possible to quantify the risk of CAP caused by high-level resistant strains of pneumococci after travel to a certain country. The annual reporting of penicillin resistance in invasive bloodstream isolates by the ECDC (European Antimicrobial Resistance Surveillance</i>  <i>(<a href="http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&amp;HealthTopic=40&amp;Indicator=107102&amp;GeoResolution=2&amp;TimeResolution=Year&amp;StartTime=2010&amp;EndTime=2014&amp;CurrentTime=2014&amp;Distribution=107107&amp;DistributionRepresentation=B&amp;TimeSeries=107102&amp;TimeSeriesRepresentation=T&amp;FixDataset=1">http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&amp;HealthTopic=40&amp;Indicator=107102&amp;GeoResolution=2&amp;TimeResolution=Year&amp;StartTime=2010&amp;EndTime=2014&amp;CurrentTime=2014&amp;Distribution=107107&amp;DistributionRepresentation=B&amp;TimeSeries=107102&amp;TimeSeriesRepresentation=T&amp;FixDataset=1</a>)</i>  <i>is indicative for that risk, but prevalence figures can be imprecise and overestimated (as well as underestimated) because of selection bias.”</i></p> <p>De nieuwe aanbeveling luidt als volgt:  <i>“High-level resistance to penicillin should be considered in patients not – or insufficiently - responding to empiric treatment with penicillin or amoxicillin and with a recent travel history abroad. In such patients increasing the dosage of penicillin or a switch to a cephalosporin should be considered.”</i></p>
17	A. Vlek A. van der Bij	Maatschap MMI Utrecht	Aanbeveling 2: empirische therapie met een cefalosporine bij patiënten die recent zijn teruggekomen uit een land met een bekende hoge prevalentie van PRP. Er is geen onderbouwing van deze aanbeveling ten aanzien van het percentage exogene versus endogene infecties bij patiënten met pneumokokken infectie. Hoe hoog is het risico op een exogene infectie en de kans dat infectie wordt veroorzaakt door een PRP opgelopen in het buitenland? Naar onze ervaring is deze laag en zou deze aanbeveling zich vooral kunnen richten op personen die woonachtig zijn in een land met een hoge prevalentie van PRP die in Nederland behandeld worden. Voor patiënten terugkerend uit een land met hogere prevalentie PRSP dan in Nederland zou o.i. empirische behandeling met penicilline of amoxicilline nog steeds volstaan.	Zie commentaar hierboven, bij punt 16.
18	A. Vlek A. van der Bij	Maatschap MMI Utrecht	Aanbeveling 22: in plaats van 3 classificaties worden 4 classificaties gehanteerd (mild, moderate-severe, severe non-ICU, severe ICU). Deze extra categorie heeft tot resultaat dat afdelingen met 2 regimes moeten gaan werken voor de behandeling van CAP (amoxicilline/penicilline versus ceftriaxon), wat het risico oplevert dat patiënten vaker met ceftriaxon behandeld gaan worden. Dit is in het kader van antibiotic stewardship onwenselijk. Daarnaast mist de	De richtlijncommissie wijst er graag op dat in vergelijking met de vorige richtlijn uit 2011 de drempel om atypische verwekkers mee te dekken fors verhoogd is (alleen op de IC namelijk), alsook de drempel om empirisch te starten met een cefalosporine. Dit is een grote winst vanuit het perspectief van ‘antibiotic stewardship’: er zal dus per saldo minder chinolonen en minder cefalosporines voorgeschreven worden. Ook bij de vorige richtlijn waren er reeds

			<p>onderbouwing voor deze keuze, er wordt gemeld dat er een hogere incidentie is van infecties met Gram-negatieve bacteriën bij patiënten met een ernstige CAP en in mindere mate <i>S. aureus</i>, waarbij verwezen wordt naar tabel 4. Deze conclusie is echter niet uit tabel 4 af te leiden om dat de onderverdeling ernstige CAP mist bij de kolom ziekenhuis. Daarnaast wordt verwezen naar de 8% Enterobacteriaceae als verwekker van ernstige CAP Bij IC patiënten als onderbouwing. Dit is echter gebaseerd op slechts 1 studie en varieerde bij de eerste versie van de SWAB richtlijn van 1-10% op basis van 3 studies. In onze optiek is er weinig evidence op om basis hiervan deze extra categorie toe te voegen. Daarnaast is het onwenselijk om twee regimes voor CAP binnen 1 verpleegafdeling te introduceren.</p>	<p>twee regimes voor CAP mogelijk binnen een verpleegafdeling. Het klopt dat de 2 middelste categorieën van ernst (patiënten opgenomen op zaal met een moderate-severe of severe non-ICU CAP) niet uitgesplitst zijn in Tabel 4 omdat hier geen studies naar gedaan zijn. Extrapolatie van de gegevens van de situatie op de IC maakt het echter aannemelijk dat bij de ziekste patiënten op zaal er ook sprake zal zijn van frequenter voorkomen van Gram-negatieve bacteriën en <i>S. aureus</i>. Bij patiënten met een severe CAP die op zaal opgenomen worden, wordt daarom geadviseerd om te behandelen met een 2<sup>de</sup>/3<sup>de</sup> gen. cefalosporine om ook eventuele Gram-negatieve bacteriën en, in mindere mate, <i>S. aureus</i> mee te dekken. De richtlijn commissie deelt niet de mening dat het per se onwenselijk is om twee regimes voor CAP binnen een verpleegafdeling te hanteren. Dit geldt voor veel aandoeningen.</p>
19	A. Vlek A. van der Bij	Maatschap MMI Utrecht	<p>Stroomschema op bladzijde 46: De richtlijn doet geen uitspraak over de rol van de pneumokokken antigeen test bij CAT I &amp; II, wel bij categorie III &amp; IV. In onze optiek heeft de pneumokokken antigeen test ook meerwaarde bij Cat I &amp; II om escalatie van antibiotica bij langzaam/geen verbeterende kliniek te voorkomen. We zouden er dan ook voor pleiten om bij patiënten die opgenomen worden (vanaf Cat II) ook de pneumokokken antigeen test in het schema op te nemen.</p>	<p>Gebruik van de pneumokken urine antigeen test bij alle patiënten met categorie II verandert de empirische antibiotica keuze niet aangezien al deze patiënten toch al behandeld zullen worden met amoxicilline of penicilline i.v. (indien de Legionella urine antigeen test negatief is). Ook valt het te betwijfelen of het verstandig is om niet te escaleren bij een verslechterende kliniek tijdens behandeling met amoxicilline of penicilline - ook al is de pneumokken urine antigeen test positief. Deze test is niet 100% specifiek. Het behandelteam zal per individuele patiënt een afweging moeten maken.</p>
20	A. Vlek A. van der Bij	Maatschap MMI Utrecht	<p>Stroomschema op bladzijde 46: Behandeling Cat III en Cat IV: is er een advies te geven over de behandeling (duur en middel) indien zowel de PUAT als de legionella antigeen test beiden negatief zijn.</p>	<p>Er wordt een advies gegeven over de empirische therapie. Hierna zal het behandelteam per individuele patiënt een afweging moeten maken. De duur hangt bijv. af van de respons van de patiënt.</p>
21	A. Vlek A. van der Bij	Maatschap MMI Utrecht	<p>Stroomschema op bladzijde 46: Er wordt in de richtlijn niet gesproken over andere vormen van diagnostiek dan de pneumokokken en legionella antigeen test. Stroomlijning van empirische therapie is vaak mogelijk op basis van de sputumkweek, diagnostiek naar respiratoire virussen of atypische verwekkers. Dit kan een belangrijke toevoeging zijn aan het stroomschema: versmallen van empirische therapie zodra een verwekker is aangetoond middels kweek of PCR, en niet alleen op basis van PUAT en legionella antigeen testen.</p>	<p>Eens, echter de focus van het stroomschema ligt op aanbevelingen voor de <u>empirische</u> antibiotica keuze. De titel van het stroomschema is aangepast.</p>
22	A. Vlek A. van der Bij	Maatschap MMI Utrecht	<p>Stroomschema op bladzijde 46: Is er een reden om een Legionella pneumonie te behandelen met moxifloxacin of levofloxacin en niet met ciprofloxacine? Dit temeer omdat het landelijk SWAB boekje</p>	<p>Het landelijke SWAB boekje volgt de meest recente SWAB richtlijn (en niet andersom). Moxifloxacin of levofloxacin is eerste keus therapie bij een bewezen <i>Legionella spp.</i> pneumonie.</p>

			zowel moxifloxacin, levofloxacin als ciprofloxacine als eerste keuze optie bij legionella adviseert	Therapie met ciprofloxacine geldt als alternatief. Deze keuze is voornamelijk gebaseerd op <i>in vitro</i> data.
23	G.H. Groeneveld	LUMC	Recommendation 2 en 9: Recente terugkeer uit een land met een hoog percentage penicilline-resistente pneumokokken, is te laag risico om gekoloniseerd te zijn met deze penicilline-resistente pneumokok of om daar een pneumonie van te krijgen. Alleen indien er intensief, of langduriger contact geweest is met de lokale bevolking, is transmissie van een penicilline-resistente pneumokok voorstelbaar, en daarom is het enkel bij deze groep patiënten reëel om de behandeling aan te passen. Het zou behulpzaam zijn om een termijn (2 weken?) aan te geven als dat mogelijk is.	De richtlijn commissie is zich niet bewust van literatuur die deze veronderstellingen ook ondersteunen. Wel is de tekst veranderd. Zie commentaar hierboven, bij punt 16.
24	G.H. Groeneveld	LUMC	Recommendation 4 t/m 10: Daar zou aan toegevoegd kunnen worden dat diagnostiek naar het bestaan van een Aspergillus infectie gedaan moet worden op BAL vloeistof van patiënten met een Influenza infectie op de IC (Paul Verweij, Nijmegen; persoonlijke correspondentie: een studie in een aantal academisch ziekenhuizen in Nederland. De studie beschrijft een cohort van 148 influenza-patiënten opgenomen op een IC gedurende het 2015-2016 influenza seizoen. 17% van de patiënten, onder wie patiënten zonder bekende co-morbiditeit, ontwikkelt invasieve pulmonale aspergillose met een mortaliteit van 56%).	Inderdaad, recente bevindingen suggereren dat bij patiënten met ernstige influenza vaker een Aspergillus infectie voorkomt. Dit wordt nu genoemd op p. 23: “ <i>A recent retrospective study suggests that invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients (Wauters, Intensive Care Med, 2012). This points out the need for increased awareness of an Aspergillus infection in critically ill H1N1 patients with influenza.</i> ” Zie ook commentaar 67.
25	G.H. Groeneveld	LUMC	Recommendation 7: De term bronchopneumonie is verwarrend. Eerst staat er dat <i>H. influenzae</i> niet behandeld hoeft te worden in de initiële therapie van een COPD patiënt met een CAP. Bij een bronchopneumonie wordt aangeraden dat wel te doen.	Mee eens, dit is verwarrend. De richtlijn behandelt CAP, niet bronchopneumonie. Deze passages zijn verwijderd.
26	G.H. Groeneveld	LUMC	Recommendation 13: Naast CT thorax, kan ook long-echografie overwogen worden (Bourcier JE et al. Curr Infect Dis Rep (2016) 18:43). In ervaren handen varieert de Se tussen 85% en 95 %; de Sp ligt rond de 90%. Dit is beter dan de conventionele thoraxfoto. Omdat long echografie voor CAP op dit moment nog weinig gebeurt, lijkt het niet verstandig om long echografie aan te raden in de standaard evaluatie van een patiënt met een CAP. Met meer getrainde dokters, zou long echografie in de (nabije) toekomst een goede aanvulling kunnen zijn. Zou juist bij de patiënt met verdenking CAP en normale thorax foto geen plaats zijn voor een low dose CT, in plaats van herhaling van de thorax foto na 48 uur (zie ook recommendation 14)?	De plaatsbepaling van de long-echo kan meegenomen worden in de volgende revisie van de richtlijn. Dit geldt ook voor de plaatsbepaling van een low-dose CT in de diagnostiek van CAP.
27	G.H. Groeneveld	LUMC	Recommendation 15: de Gram-kleuring wordt ontraden als diagnosticum om initiële therapie vast te stellen. De richtlijn van de IDSA uit 2007 wordt aangehaald; deze richtlijn is gebaseerd op de Amerikaanse diagnostische technieken die aanmerkelijk verschillen van	Deze richtlijn beoogt een advies te geven voor de empirische antibiotica keuze voor patiënten met CAP. Hierbij wordt er voor gekozen om de ernst van ziekte leidend te laten zijn en niet het onderzoek van het sputum. Dit wil niet zeggen dat sputum

			de Nederlandse techniek waarbij het “wassen” van het sputum en beoordelen van de kwaliteit van het afgenomen materiaal zeer belangrijk zijn. Natuurlijk heeft een cito Gram-kleuring beperkingen, maar wij vinden het ontraden van het verrichten van deze diagnostiek zeer onwenselijk. In combinatie met klinische gegevens kan de Gram-kleuring zeker helpen bij de keuze van de initiële therapie (Kuijper EJ, et al. Usefulness of Gram stain for diagnosis of lower respiratory tract infection or urinary tract infection and as an aid in guiding treatment. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003 Apr;22(4):228-34). In deze prospectieve studie leidde het resultaat van het Gram-preparaat in 65% tot een andere therapie dan empirisch door de arts zou worden voorgeschreven. Het zou daarom eerder een waardevolle toevoeging kunnen zijn dan ontraden moeten worden.	onderzoek niet van waarde kan zijn. Echter, slechts bij een minderheid van de patiënten zal een goed sputum preparaat beschikbaar zijn. Dit geldt zeker voor de eerste-hulp setting. Daarnaast is de kwaliteit van het sputum onderzoek inderdaad afhankelijk van het lokale protocol en dient er een dus een goede infrastructuur aanwezig te zijn om dit snel en betrouwbaar te analyseren. In de praktijk is dit onderzoek dan ook ten dele ingehaald door de urine antigeen testen die vaak ook een hogere sensitiviteit en specificiteit laten zien.
28	G.H. Groeneveld	LUMC	Recommendation 16: Als toevoeging op ons commentaar op recommendation 15, lijkt het ‘(if possible)’ bij recommendation 16 vervangen te kunnen worden door mandatory!	Zie hierboven.
29	G.H. Groeneveld	LUMC	Recommendation 17: De Legionella-antigeentest in de urine zou gedaan moeten worden met geconcentreerde urine (Yzerman EP, et al. J Clin Microbiol. 2002 Sep;40(9):3232-6). In de richtlijn op blz. 17 wordt dat aanbevolen ‘tussen haakjes’. Om optimale Se en Sp na te streven, moeten deze haakjes verwijderd worden en moet de concentratie stap ook in de synopsis van de recommendations terugkomen.	Correct, dit wordt ook genoemd. Dit is echter een klinische richtlijn en geen SOP voor laboratorium diagnostiek.
30	G.H. Groeneveld	LUMC	Recommendation 18: De sensitiviteit van de pneumokokken antigeentest is onvoldoende om de resultaten van deze test te gebruiken voor een antibiotische behandeling in de acute fase. Als bij presentatie toch iedere patiënt (klasse I t/m IV) adequate pneumokokken behandeling zal krijgen (ook al heb je een negatieve pneumokokken antigeen test), dan heeft het doen van deze test bij presentatie geen meerwaarde. Het is zinvoller de test alleen uit te voeren in de groep patiënten waar dit aanpassing van de behandeling tot gevolg heeft. De patiënten in risicogroep IV hebben initieel behandeling gekregen om pneumokokken, <i>S. aureus</i> , <i>Legionella</i> spp. en gramnegatieve micro-organismen te behandelen. In deze groep zou, bij klinische stabiliteit na 48 uur en het nog negatief zijn van de afgenomen kweken, een positieve pneumokokken antigeen test de therapie kunnen stroomlijnen naar penicilline. Ons voorstel zou daarom zijn de pneumokokken antigeen test in te zetten bij patiënten die zijn opgenomen met risico klasse IV, bij klinische stabilisatie binnen of op 48 uur waarbij de routine diagnostiek nog geen positieve bevindingen heeft.	Inderdaad, het is de bedoeling dat de pneumokokken urine antigeentest alleen uitgevoerd wordt bij die patiënten waarbij dit ook behandel consequenties heeft. Zo is het ook opgenomen in het stroomschema.

31	G.H. Groeneveld	LUMC	<p>Recommendation 22-26: Influenza wordt slechts beperkt genoemd in deze concept richtlijn. Dat is onterecht daar influenza regelmatig als verwekker wordt gevonden (tabel 4 in de concept richtlijn) maar ook co-infectie kan zijn bij een bacteriële CAP. De aanwezigheid van influenza beïnvloedt ziekte behoorlijk en daarom dienen de behandeladviezen voor influenza onderdeel te zijn van deze richtlijn. Om de LCI richtlijn uit 2011 te volgen is redelijk. Belangrijk om in de huidige CAP richtlijn te benadrukken dat iedereen die wordt opgenomen met een verdenking of een aangetoonde influenza infectie (alleen in het influenza seizoen, zie NIVEL registratie), beschouwd moet worden als hebbende een gecompliceerd beloop (ziekenhuis opname!). Al deze patiënten moeten behandeld worden met oseltamivir totdat influenza is uitgesloten ongeacht de duur van klachten. De aanname dat oseltamivir alleen in de eerste 24-48 uur na start van klachten effectief zou zijn, is niet van toepassing op deze groep patiënten. Goede studies op dit gebied ontbreken. Zoals gezegd, sluiten we ons verder graag aan bij de LCI richtlijn uit 2011. Belangrijk is om het advies van diagnostiek en behandeling (gedurende het griepseizoen) te specificeren in de nieuwe CAP richtlijn.</p>	<p>De richtlijncommissie is het ermee eens dat iedereen die opgenomen wordt met een verdenking op of een aangetoonde influenza infectie als “complicated” beschouwd kan worden. De aanbeveling is nu als volgt geformuleerd (p. 42 en p. 47): “<i>Antiviral treatment with oseltamivir is recommended for patients with confirmed or suspected influenza who have complicated illness.</i>” Er wordt inderdaad verwezen naar de LCI richtlijn uit 2011.</p>
32	G.H. Groeneveld	LUMC	<p>Recommendation 23: Ten aanzien van het advies voor zwangeren, hebben wij een voorkeur voor claritromycine. Ruime ervaring met claritromycine laat geen verhoogd risico zien op aangeboren afwijkingen (Bron: Teratologie Informatie Service, RIVM). Erytromycine heeft een lage, variabele orale beschikbaarheid, een korte halfwaardetijd (4x daags) en gastro-intestinale bijwerkingen.</p>	<p>Ja, de volgende zin is verwijderd (p. 43): “<i>In pregnant women erythromycin is recommended.</i>”</p>
33	G.H. Groeneveld	LUMC	<p>Recommendation 24: In risico klasse II, wordt penicilline of amoxicilline geadviseerd. Gezien de te verwachten verwekkers (tabel 4) en het feit dat patiënten ‘slechts’ matig ziek zijn, is het niet gerechtvaardigd om amoxicilline (met breder spectrum dan penicilline) te adviseren. Voor patiënten in risico klasse II, zou alleen penicilline geadviseerd kunnen worden.</p>	<p>In theorie is de richtlijn commissie het eens met dit commentaar, maar is ook van mening dat dit in de praktijk waarschijnlijk niet heel veel verschil zal maken. De biologische beschikbaarheid van oraal amoxicilline is in elk geval wel veel beter. Belangrijk argument is voorts dat de aanbevelingen zoveel mogelijk gelijkgeschakeld zijn met de NHG richtlijn om zo tot eenheid van beleid te komen.</p>
34	G.H. Groeneveld	LUMC	<p>Recommendation 25: Graag een betere onderbouwing waarom penicilline ook niet in categorie III voldoende is als initiële therapie. In de aangehaalde literatuurreferentie heeft minder dan 1% van de patiënten een bewezen gramnegatieve pneumonie. Wellicht ook goed om bij de gramnegatieve bacteriën een onderscheid te maken tussen de <i>H. influenzae</i>, <i>Enterobacteriaceae</i> en <i>Pseudomonas</i> spp. Ook hier kan het Gram-preparaat van het sputum heel snel richting geven.</p>	<p>Zie hierboven, commentaar bij punt 18.</p>

35	G.H. Groeneveld	LUMC	Recommendation 26: Chinolonen zijn geen eerste keus (en dus niet gelijkwaardig) voor de behandeling van pneumokokken en <i>S. aureus</i> infecties. Het toepassingsgebied voor moxifloxacin zou, ook van uit oogpunt van antibiotic stewardship, beperkt moeten blijven	De richtlijn commissie is zich niet bewust van een onderzoek waaruit blijkt dat moxifloxacin niet gelijkwaardig is aan een cefalosporine voor de behandeling van een pneumokokken infectie. Ook is het de vraag of vanuit ‘antibiotic stewardship’ perspectief het gebruik van alleen moxifloxacin zoveel slechter is dan een 2 <sup>de</sup> /3 <sup>de</sup> gen. cefalosporine plus ciprofloxacin.
36	G.H. Groeneveld	LUMC	Recommendation 41: Om verwarring te voorkomen, kan er duidelijker gesteld worden dat pleuravocht moet worden ingezonden voor chemie (bepaling transsudaat of exsudaat + evt. pH en/of CRP) en voor microbiologische analyse. Het pleuravocht voor de microbiologie moet in zowel een spuit (of container), als in bloedkweekflessen moet worden geënt voor respectievelijk Gram-kleuring, specifieke kweek en PCR's als voor een optimaal kweekresultaat met verrijkmingsmedia	Inderdaad, de vorige aanbeveling was niet duidelijk, er dient ook materiaal voor klinische chemie afgenomen te worden. De nieuwe aanbeveling luidt als volgt (p. 64): “ <i>Pleural fluid samples of patients with PPE or empyema should be collected for clinical chemistry and microbiology. Regarding the culture of pleural fluid samples: collection of material in blood culture bottles can improve culture results.</i> ”
37	G.H. Groeneveld	LUMC	Recommendation 47: Reasonable process quality indicators for empirical antibiotic therapy in patients with CAP should include: (2) Choosing an antibiotic regimen according to <u>hospital</u> or national guidelines!	Zoals vermeld is er voor gekozen om dit hoofdstuk niet te herzien in de huidige versie van richtlijn. In het algemeen is het aan te bevelen om de ziekenhuisrichtlijn zoveel mogelijk af te stemmen op de nationale richtlijn. De beroepsgroepen die de huidige richtlijn ondersteunen (NVMM, NVALT, VIZ, NVIC, NVZA, NHG, SWAB) zijn dan ook bijeengekomen om precies dit proces te bevorderen. Indien er belangrijke verschillen zijn in epidemiologie etc. kan hiervan beargumenteerd worden afgeweken.
38	G.H. Groeneveld	LUMC	Overige opmerkingen: - Blz. 10: For all patients in category IV, a Legionella urinary antigen test and a sputum gram staining should be performed.	Met betrekking tot het sputum onderzoek: zie hieronder.
39	G.H. Groeneveld	LUMC	- Blz. 21 betreffende COPD patiënten met een CAP. ‘.... sputum culture often cannot reliably differentiate between colonization of the respiratory tract and true infection’. Zijn er richtlijnen te geven waarop dit onderscheid wel gemaakt kan worden?	Dit blijft een lastig punt. Duidelijke richtlijnen om dit onderscheid betrouwbaar te maken zijn niet bekend bij de richtlijn commissie. De commissie verwoordt dit dan ook als volgt (p. 21): “ <i>There is an ongoing discussion about the true incidence of Gram-negative causative agents in COPD patients with CAP, because the sputum culture often cannot reliably differentiate between colonization of the respiratory tract and true infection (e.g. invasion in the tissues). The absolute risk of invasive H. influenzae or M. catarrhalis in patients with CAP and COPD is so small that – in the opinion of the committee – there is no convincing evidence that H. influenzae and M. catarrhalis are more common causes of CAP among patients with COPD.</i> ” For acute exacerbations of COPD without pneumonia it is reasonable to cover <i>H. influenzae</i> or <i>M. catarrhalis</i> . Management

				of acute exacerbations of COPD however is not the subject of this guideline.
40	G.H. Groeneveld	LUMC	- Blz 23: ‘In case of aspiration... enterobacteriaceae ...’ Enterobacteriaceae hoeven allen in empirische therapie meebehandeld te worden indien speciale risicofactoren aanwezig zijn, afkomstig is uit ziekenhuis of instelling, een KNO tumor of bronchiectasie heeft.	De commissie streeft er naar eenduidige adviezen te geven en is zich niet bewust van studies in de literatuur die genoemde aanbeveling ondersteunt bij patiënten met een aspiratie pneumonie.
41	G.H. Groeneveld	LUMC	- Blz. 32: ‘such as the BD ProbeTec ET L.pneumophila®’. We zouden willen vermijden om commerciële PCR’s te noemen in richtlijnen.	Mee eens, dit is nu verwijderd.
42	G.H. Groeneveld	LUMC	- Blz 32: Sputum PCR op Legionella kan een waardevolle toevoeging zijn aan de urine antigeen test omdat de sensitiviteit hoger is en ook andere Legionella species en serogroepen worden gediagnosticeerd. (Botelho-Nevers E, et al. J Infect. 2016 Aug;73(2):123-8. AND Avni T, et al. J Clin Microbiol. 2016 Feb;54(2):401-11)	Ja, een sputum PCR voor Legionella zou een waardevolle toevoeging kunnen zijn aan de urine antigeen test. Dit kan meegenomen worden in een volgende revisie van de richtlijn. Overigens geeft deze richtlijn primair adviezen t.b.v. de behandeling en alleen adviezen t.a.v. diagnostiek als deze direct de empirische keuzes beïnvloeden (zoals de urine-antigeentesten).
43	G.H. Groeneveld	LUMC	- Bladzijde 33, PCR: kan deze paragraaf van 2011 nog eens kritisch worden bestudeerd? De meeste laboratoria hebben inmiddels (goedkope) multiplex-PCRs voor virale en atypische verwekkers. De uitspraak dat “ <i>real-time PCR increased the diagnostic yield considerably, but failed to affect antibiotic use, and resulted in substantial extra costs</i> ” is gebaseerd op een oude studie uit 2005. Sindsdien zijn de testen goedkoper geworden en in de meeste laboratoria geïmplementeerd.	Zoals vermeld is dit hoofdstuk niet herzien in de huidige versie van richtlijn. De commissie is niet bekend met recentere studies die andere uitkomsten opleverden dan de genoemde uitspraak. Dit zal meegenomen worden in de volgende revisie van de richtlijn.
44	G.H. Groeneveld	LUMC	- Bladzijde 21-23; Atypische verwekkers worden vaker gevonden bij patiënten onder de 60 jaar die zich tussen mei en oktober presenteren met een CAP. (Raeven VM et al. Atypical aetiology in patients hospitalised with community-acquired pneumonia is associated with age, gender and season; a data-analysis on four Dutch cohorts. BMC Infect Dis. 2016 Jun 17;16:299)	Zie hierboven, item 2
45	G.H. Groeneveld	LUMC	- Blz. 48, tabel 7: we missen de onderbouwing voor de keuze van <u>1500 mg</u> cefuroxim op de afdeling en <u>750-1500 mg</u> op de IC. Driemaal daags 750 mg cefuroxim is voldoende om een CAP te behandelen met de in de concept richtlijn opgegeven verwekkers.	Er wordt gekozen voor driemaal daags 1500 mg cefuroxim om ook de Enterobacteriaceae optimaal te dekken. Dit advies is gebaseerd op de EUCAST criteria, Voor pneumokokken zou 3 x 750 mg inderdaad genoeg zijn.
46	G.H. Groeneveld	LUMC	Blz. 51, tabel 8 heeft wat ons betreft nadere bestudering: - Orale tweede (of eerste) keus voor een pneumokokken pneumonie is feneticilline. Dit heeft een veel betere resorptie dan	Ten aanzien van feneticilline versus phenoxymethylpenicilline kan dit in theorie correct zijn, maar het Farmacotherapeutisch

			<p>phenoxymethylpenicilline (Overbosch D, et al. Br J Clin Pharmacol. 1985 May;19(5):657-68)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oraal vancomycine voor een MRSA pneumonie is onjuist gezien de afwezige resorptie van dit middel via orale weg.</li> <li>- Adviezen ten aanzien van orale behandeling voor gramnegatieve micro-organismen die een pneumonie veroorzaken, lijkt ons niet nodig, tenzij dit <i>H. influenzae</i> betreft. Deze orale therapie zal alleen worden voorgeschreven als het gramnegatieve micro-organisme is gekweekt en daarbij een gevoeligheid is bepaald.</li> <li>- Intraveneuze therapie voor een CAP geven we als patiënten nog niet stabiel zijn en de verwekker niet bekend is. We geven dan bij voorkeur geen reserve middelen of middelen die snel tot resistentie ontwikkeling aanleiding geven (bijvoorbeeld geen ciprofloxacine voor een Pseudomonas). Bij nog niet stabiele patiënten zou de voorkeur uitgaan naar gentamicine of tobramycine bij een verdenking op een Klebsiella pneumonie in plaats van amoxicilline-clavulaanzuur of cotrimoxazol, o.a. om eventueel ESBL producerende varianten adequaat mee te behandelen.</li> <li>- Bij anaerobe pneumonie, is behandeling met 6 miljoen EH penicilline te verkiezen boven amoxicilline-clavulaanzuur.</li> <li>- Teicoplanin als intraveneuze (patiënt is niet stabiel) therapie bij MRSA pneumonie is onaantrekkelijk gezien het grote verdelingsvolume en het feit dat het lang duurt alvorens patiënt adequaat is opgeladen.</li> </ul>	<p>Kompas en Kucers zijn hier aanzienlijk minder stellig over. We hebben feneticilline wel als optie toegevoegd.</p> <p>De suggestie om de optie oraal vancomycine voor MRSA pneumonie te verwijderen is geëffectueerd.</p> <p>Gevoeligheidsbepalingen blijven uiteraard zeer belangrijk, wanneer een bacterieel isolaat is geïsoleerd.</p> <p>Bij de commissie zijn geen studies bekend die empirische behandeling met een aminoglycoside evalueren in de geschetste empirische situaties.</p> <p>W.b. teicoplanin: dit is zeker geen 1<sup>e</sup> keus; o.a. de snelheid van opladen zal bij de indicatiestelling in aanmerking genomen moeten worden.</p>
47	G.H. Groeneveld	LUMC	- Blz. 61: ..... <u>the odour</u> of pleural effusion (anaerobic micro-organisms) make it sometimes possible to target antibiotic therapy. Deze 'suggestie' past niet goed in deze moderne richtlijn.	De commissie is het hiermee eens. Deze zinsnede is nu verwijderd.
48	J. van Duijn	UMCG	Bij het stellen van de indicatie voor antibiotische dekking van Legionella spp. wordt het tijdsraam voor 'recent visit to a foreign country' niet gedefinieerd (bij patiënten met een risico-score II). Een optie zou kunnen zijn om de term "recently" te definiëren als de maximale incubatieperiode voor Legionellapneumonie, zoals in de LCI richtlijn, van 19 dagen plus circa een week (totaal +/-30 dagen). Dit op basis van "expert opinion" evidence-grade. Zo zou mogelijk voorkomen worden dat patiënten onnodig dekking krijgen voor Legionella.	Dank voor deze suggestie. Zoals vermeld is er voor gekozen om het betreffende hoofdstuk niet te herzien in de huidige versie van richtlijn. De commissie zal dit punt meenemen in een volgende versie.
49	J. van Duijn	UMCG	Moleculaire sneldiagnostiek op virale verwekkers zal naar verwachting steeds meer een plek in de routine diagnostiek krijgen. De duurzaamheid van deze richtlijn zou daarom mogelijk gebaat zijn bij het explicieter opnemen van moleculaire virale diagnostiek, naast de	Zoals vermeld is dit hoofdstuk niet herzien in de huidige versie van richtlijn. Dit dient meegenomen worden in de volgende revisie van de richtlijn.

			diagnostiek naar Influenza. Ook in het respiratoire seizoen - en bij reizigers met koorts uit de tropen of het zuidelijk halfrond zou sneldiagnostiek naar virussen een toegevoegde waarde kunnen hebben.	
50	J. van Duijn	UMCG	In de tekst wordt vermeld dat resistentie van pneumokokken 2% is voor cefotaxim. De referentie hiervoor zou uit 2013 zijn maar de betreffende referentie verwijst naar NethMap 2010 welke geen data uit 2013 kan bevatten? Zou het kunnen dat dit de resistentieprevalentie voor penicilline moet zijn of dat hier een andere referentie bedoeld wordt?	Excuses, de resistentie van deze zin dient inderdaad Nethmap2013 te zijn: “Data from 2013 show that resistance of <i>S. pneumoniae</i> against <i>cefuroxime</i> and <i>cefotaxime</i> was 2% in the Netherlands.”
51	J. van Duijn	UMCG	Bij patiënten met een risicoscore I staat in de flow-chart dat gestart moet worden met “1. Amoxicilline, 2. doxycycline“. Wij vroegen ons af of het wel duidelijk genoeg is dat het hier om eerste- en tweede keus gaat?	Conform ervaringen met eerdere richtlijnen, is het de inschatting van de commissie dat dit duidelijk genoeg is.
52	J. van Duijn	UMCG	Er wordt niet beschreven wat een “hoge” penicilline resistentie prevalentie is voor pneumokokken van een land waar een patiënt onlangs is geweest. Overweeg om te beschrijven dat “hoog” ter beoordeling van de arts is, danwel aan te geven dat men zich op bepaalde (eventueel zelfs genoemde) bronnen kan beroepen? Dit om te voorkomen dat bij patiënten met een bezoek aan het buitenland in de anamnese te laagdrempelig met cefalosporines behandeld wordt.	Zie commentaar hierboven, bij punt 16.
53	J. van Duijn	UMCG	<i>Legionella pneumophila</i> wordt (onder andere) geschreven als <i>Legionella</i> . Overweeg <i>Legionella pneumophila</i> of <i>Legionella</i> spp. te gebruiken (als bv. ook non-pneumophila species bedoeld worden).	De term <i>Legionella</i> spp wordt door het gehele document gebruikt. Dit is nu waar nodig aangevuld.
54	Sectie Longinfectie ziekten	NVALT	Pag 6: Risk category I (mild CAP; non-hospitalized) • CURB-65: 0-1 • PSI: 1-2 These patients can usually be treated at home. Het heeft onze voorkeur deze laatste regel weg te laten. Vaak genoeg worden patiënten met een CURB-0 opgenomen bijv. vanwege een O2 saturatie < 92%.	De betreffende regel is verwijderd.
55	Sectie Longinfectie ziekten	NVALT	Pag 5-6: pragmatische vs CURB-65 score. Het is verwarrend om zowel een pragmatische classificatie aan te nemen als een classificatie indeling obv severity scores: Nu wordt er een aparte risicoklasse III in het leven geroepen, terwijl de pragmatische volstaat met opname op een, niet-ICU, afdeling. Volgens de pragmatische zal één AB advies voldoende zijn, nu zijn er twee adviezen voor deze categorie patiënten.	Zie hieronder.
56	Sectie Longinfectie ziekten	NVALT	In welke literatuur kunnen wij terugvinden dat er een hogere incidentie is van gram (-) m.o. bij non-ICU patiënten met een hogere severity score hetgeen het starten van 2e en 3e generatie cefalosporinen rechtvaardigt? Op blz. 37 staat dat er in niet-gepubliceerde data van Bonten geen verschil is in etiologie tussen CURB-65 score van 3 of >3. Als dit verschil in etiologie er niet is verdient helderheid de voorkeur, d.i. één AB keuze voor opgenomen, niet-ICU, patiënten	Zie ook item 18. De richtlijncommissie wijst er graag op dat in vergelijking met de vorige richtlijn uit 2011 de drempel om atypische verwekkers mee te dekken fors verhoogd is (alleen op de IC namelijk), alsook de drempel om empirisch een cefalosporine te starten (nu bij CURB-65 >3, dit was >2). Dit is een grote winst vanuit het perspectief van ‘antibiotic stewardship’. Er zal dus per saldo minder chinolonen en minder cefalosporines voorgeschreven worden. Indien er nu gekozen

				<p>wordt voor één regime voor alle opgenomen niet-ICU patiënten met CAP zou men kunnen overwegen om enkel amoxicilline te geven (indien de Legionella urine antigen test negatief is). De richtlijncommissie is echter van mening dat dit regime te smal is voor de ziekste patiënten opgenomen op zaal. Het klopt dat er geen goede studies zijn die systematisch de verwekkers beschrijven van de 2 middelste categorieën van ernst (patiënten opgenomen op zaal met een moderate-severe of severe non-ICU CAP). Extrapolatie van de gegevens van de situatie op de IC maakt het echter aannemelijk dat bij de ziekste patiënten op zaal er ook sprake zal zijn van frequenter voorkomen van Gram-negatieve bacteriën en <i>S. aureus</i>.</p> <p>De commissie adviseert dan ook om bij patiënten met een severe CAP die op zaal opgenomen worden, te behandelen met een 2<sup>de</sup>/3<sup>de</sup> gen. cephalosporine om ook eventuele Gram-negatieve bacteriën en, in mindere mate, <i>S. aureus</i> mee te dekken. De richtlijn commissie deelt niet de mening dat het per se onwenselijk is om twee regimes voor CAP binnen een verpleegafdeling te hanteren. Dit geldt voor veel aandoeningen.</p>
57	Sectie Longinfectie ziekten	NVALT	<p>Pag. 21 en tabel 4. Bij welke categorie patiënten verwacht de richtlijn commissie verwekkers als <i>H. influenzae</i>, <i>M. catarrhalis</i> (let op spelling in tabel 4!) en <i>P. aeruginosa</i>? In de praktijk zullen dat meestal patiënten met chronische longaandoeningen zijn, zoals COPD, astma en bronchiëctasieën. Joan Gómez-Junyent, et al. Clinical Features, Etiology and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. PLoS One. 2014; 9(8). Wij weten niet of bovenstaand artikel meegenomen is bij het opschrijven van de volgende regel (p. 21): There are no other studies that confirm that CAP in COPD patients is caused more frequently by <i>H. influenzae</i> or <i>M. catarrhalis</i> than in patients without COPD.</p>	<p>Zoals vermeld is dit hoofdstuk (H3) niet herzien in de huidige versie van de richtlijn. Dit dient meegenomen te worden in de volgende revisie van de richtlijn. De spelling van <i>M. catarrhalis</i> in Tabel 4 is gecorrigeerd.</p>
58	Sectie Longinfectie ziekten	NVALT	<p>De volgende regel op blz 21 is ons niet geheel duidelijk: The absolute risk of invasive <i>H. influenzae</i> or <i>M. catarrhalis</i> in patients with CAP and COPD is so small that – in the opinion of the committee – there is no convincing evidence that <i>H. influenzae</i> and <i>M. catarrhalis</i> are more common causes of CAP among patients with COPD. Wat is de relatie tussen invasie en vaker voorkomen bij COPD? Voor alle duidelijkheid, deze verwekkers die dus wél vaker voorkomen bij COPD, zullen in de praktijk eerder leiden tot respiratoire achteruitgang en hogere mortaliteit (hypercapnie e.d.) bij COPD dan bij niet-COPD</p>	<p>Zoals vermeld is dit hoofdstuk (H3) niet herzien in de huidige versie van de richtlijn. Dit dient meegenomen te worden in de volgende revisie van de richtlijn. Zie ook antwoord op item 39.</p> <p>Ten aanzien van bekende <i>P. aeruginosa</i> kolonisatie: Inderdaad, zie o.a. Conclusion 11, opmerking op blz. 42 en bij de toelichting onder figuur 1. Hier wordt ook vermeld dat de therapie aangepast moet worden bij bekende kolonisatie met <i>P. aeruginosa</i>.</p>

			<p>patiënten (en dat heeft niet veel te maken met invasie, i.e. bacteriëmie, zoals in geval van <i>S. pneumoniae</i>)</p> <p>Restrepo MI, et al. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2006 Aug;28(2):346-51</p> <p>Als sectie vinden wij het gezien bovenstaande van groot belang dat bij de keuze van een antibioticum bij patiënten met chronische longaandoeningen rekening gehouden wordt met oude sputumkweek uitslagen en AB gevoeligheidsbepalingen (onafhankelijk van CURB-65 scores). Zo zal een patiënt met bronchiëctasieën of COPD die gekoloniseerd is met een <i>P. aeruginosa</i> in geval van een CAP altijd ook behandeld moeten worden met een AB gericht tegen deze verwekker, totdat microbiologische uitslagen laten zien dat de AB aangepast kan worden. Dit dient o.i. in de flowchart (pag. 46) en summary opgenomen te worden.</p>	
59	Sectie Longinfectie ziekten	NVALT	<p>A potential exception (=exception) is bronchopneumonia. Wordt dit genoemd ter onderscheid van een lobaire pneumonie? In dit geval zal 90% van de CAP benoemd moeten worden als bronchopneumonie. Liever dit onderscheid dus niet te maken of consequent door de richtlijn een verschil aan te geven tussen lobaire pneumonie en bronchopneumonie. In de internationale literatuur wordt dit onderscheid overigens niet gemaakt.</p>	Mee eens, dit is verwarrend. De richtlijn behandelt CAP, niet bronchopneumonie. Deze passages zijn verwijderd.
60	Sectie Longinfectie ziekten	NVALT	<p>Pag. 38-39: De CAP-START studie gebruikt om het gebruik van betalactam monotherapie te rechtvaardigen voor CURB 2-3 en &gt; 3. Het is wel van belang daar een kritische kanttekening bij te plaatsen:</p> <p>(1) Bij 38.7% van de patiënten die aanvankelijk betalactam monotherapie ontvingen werd om wat voor reden dan ook ook atypische dekking gegeven. Bij meer dan 1/3 volstond in de klinische praktijk betalactam monotherapie dus niet! (Comments: van der Eerden MM. N Engl J Med. 2015 Aug 13;373(7):683; Piszczek J, Partlow E. N Engl J Med. 2015 Aug 13;373(7):683-4)</p> <p>(2) De mediane CURB-65 score in de CAP-START studie was 1 (1-2). In de richtlijn wordt advies gegeven voor CURB 2-3 en &gt;3.</p>	Dit is correct. Deze nuancering is nu duidelijker verwoord in de betreffende passages. Ook is de gesuggereerde referentie (comment on CAP-START studie) nu opgenomen: van der Eerden MM. Antibiotics for Community-Acquired Pneumonia in Adults. N Engl J Med. 2015 Aug 13;373(7):683.
61	Maatschap longziekten	Amphia ziekenhuis	<p>Het beleid bij patiënten met risicoklasse 3 en 4 is nog niet specifiek genoeg. Wat is aan te raden met betrekking tot de keuze voor een 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> generatie cephalosporine?</p>	Ceftriaxon heeft een iets betere dekking van bijvoorbeeld <i>E. coli</i> of <i>K. pneumoniae</i> infectie, terwijl cefuroxim zorgt voor betere

				dekking van een eventuele <i>S. aureus</i> . De commissie spreekt geen voorkeur uit voor het gebruik van cefuroxim of ceftriaxon.
62	A.H. Brandenburg	Izore	Hierin wordt voor alle patiënten met severe CAP binnen 12 uur een Legionella en pneumokokken antigeentest als diagnostiek geadviseerd (p. 44 en 45). In het flow schema (p. 46) wordt echter <24 hr genoemd. In de richtlijntekst wordt echter geen discussie of onderbouwing over deze tijd (12 of 24 uur) genoemd. Gezien de nieuwe keuze voor alleen Beta lactam antibiotica bij severe CAP op de afdeling is het logisch om snel een uitslag van een legionella antigeentest te eisen. Ik zou echter graag de achterliggende argumentatie kennen om het invoeren van een dienstoproep in de avonduren voor analytisch personeel beter te verdedigen. Is 24 of 12 uur de bedoelde maximale tijd in de richtlijn? Is er literatuurbewijs in deze, of is dit een keuze op basis van gezond verstand? Als het een arbitraire keuze was, wat zijn dan argumenten die benoemd zijn binnen de richtlijncommissie?	Inderdaad, gezien de keuze voor betalactam monotherapie bij patiënten opgenomen op zaal bij een negatieve Legionella urine antigeen test is het aan te bevelen om binnen afzienbare tijd deze test uit te voeren. Arbitrair is geadviseerd om dit binnen 12 uur te doen waarbij dit binnen 24 uur kan bij minder zieke patiënten (categorie II in het stroomschema).
63	Sectie Longinfectie ziekten, Yvonne Berk	NVALT	In de nieuwe versie van de CAP richtlijn wordt voorgesteld de ciprofloxacin eraf te halen voor de ernstige CAPs (CURB 3-5) die niet opgenomen worden op de IC. Meerdere SIZ leden zijn het hier niet mee eens. Argumenten: Er zijn patiënten die wel erg ziek zijn, maar die niet op een IC opgenomen zullen worden omdat deze bijvoorbeeld een niet-IC beleid hebben. Toch wil je deze mensen maximaal behandelen op de afdeling en dan zou je beter niet kunnen volstaan met alleen een 2 <sup>e</sup> /3 <sup>e</sup> generatie cefalosporine. Ander argument: het patiënten aantal met een CURB 3-5 score is relatief gering in vergelijking met de totale CAP populatie die opgenomen wordt. Het is ons niet geheel duidelijk of de ciproxin eraf is gehaald vanwege de inductie van resistentie. Gezien het relatief kleinere patiënten aantal, maar de hogere kans op mortaliteit met deze scores lijkt het ons beter om een optimale antibiotische behandeling na te streven bij deze categorie patiënten.	De reden om de atypische dekking achterwege te laten bij de patiënten opgenomen op zaal met CURB>3 is deze verwekkers bij deze patiëntencategorie nauwelijks voorkomt. Dit blijkt zowel uit extrapolatie van de verwekkers zoals gevonden bij patiënten met CAP op een Nederlandse IC - samengevat in Tabel 4 “Most common aetiologies of community-acquired pneumonia in the Netherlands” – als ook uit een substudie van de Nederlandse CAP-START studie. Deze laatste gegevens zijn nu – ook om het overzichtelijker te maken als aparte Tabel toegevoegd: “Table S4. Etiology per CURB-65 class (suspected CAP) – subanalysis of Dutch CAP-START study” op pagina 17. Hieruit blijkt ook dat gramnegatieve verwekkers bij deze categorie WEL vaker voorkomen. Vandaar dat bij deze groep voor een cefalosporine i.p.v. amoxicilline wordt gekozen. Op Legionella wordt sowieso bij alle patiënten met CURB 2-3 met risicofactoren en alle patiënten met een CRUB>3 standaard getest (waarbij de test karakteristieken van de urine-antigeentest bij de zekere patiënten ook nog eens verbeteren). Zie ook antwoord op commentaar 18 en 56.
64	Sectie Longinfectie ziekten,	NVALT	In de flowchart wordt gesproken over de-escalatie/versmalling van empirisch beleid bij klinische verbetering of microbiologisch bewijs voor een pathogeen voor de categorie IC patiënten. Wij zijn allen van mening dat dit voor alle categorieën patiënten zou moeten gelden.	Mee eens. De-escalatie/versmalling van empirisch beleid bij klinische verbetering of microbiologisch bewijs voor een pathogeen geldt voor alle categorieën patiënten. De reden dat dit alleen bij de categorie IC patiënten genoemd werd was dat hier de

	Yvonne Berk			meeste winst valt te behalen omdat er bij de andere categorieën geen atypische dekking meer wordt gegeven. Er is nu toegevoegd aan de legenda: “De-escalate empiric antibiotic therapy when clinically improved or definitive microbiological diagnosis is made. Please also refer to SWAB Guidelines for Antimicrobial Stewardship, 2017.”
65	Sectie Longinfectie ziekten, Yvonne Berk	NVALT	De toevoeging van de categorie III als aparte categorie in de flowchart/richtlijn maakt ons inziens de besluitvorming bij CAP patiënten onnodig complex. Zoals al eerder bij punt I beschreven geven wij de voorkeur aan de oude indeling o.b.v. de CURB score (met CURB 3-5 als laatste categorie).	Op voorspraak van de sectie Longziekten van de NVALT ligt de afkap waarde van de CURB-65 score bij categorie III nu bij 3 i.p.v. $\geq 3$ . Zie voorts antwoord op commentaar 18 en 64.
66	Sectie Longinfectie ziekten, Yvonne Berk	NVALT	Er zou meer aandacht moeten zijn in de richtlijn/flowchart voor patiënten met een chronische longaandoening (astma/COPD/bronchiëctasieën) en een CAP. Voorbeeld: Bij een COPD patiënt met een CAP, bij wie in het verleden meermaals een <i>Haemophilus influenzae</i> in het sputum is gekweekt die niet gevoelig is voor amoxicilline, dient hiermee rekening gehouden te worden bij het starten van behandeling. M.a.w. bij patiënten met een chronische longaandoening moet er aandacht zijn voor oude sputumkweken en de daarin gekweekte pathogenen. Overweeg deze mee te behandelen en de antibiotica keuze hierop aan te passen (m.n. voor categorie I en II van belang). Dit is voor ons van groot belang en dient dan ook opgenomen te worden in de flowchart.	Zie ook antwoord vraag 58. Zoals vermeld is het betreffende hoofdstuk (H3 waarin verwekkers bij COPD worden genoemd) niet herzien in de huidige update van de richtlijn. Dit dient meegenomen te worden in de volgende revisie van de richtlijn. In de legenda van de flowchart staat nu wel vermeld: “In patients with documented colonization of the respiratory tract with <i>Pseudomonas spp</i> ceftazidime or ciprofloxacin should be added if not otherwise given.”
67	Sectie Longinfectie ziekten, Yvonne Berk	NVALT	Over een CAP behandeling in het influenza seizoen: in de RL tekst staat dat een secundaire infectie met <i>S. aureus</i> als verwekker van de CAP overwogen moet worden. Dit wordt ook dor de SIZ leden onderschreven., tevens willen wij in deze situatie aandacht vragen voor Aspergillus als potentiële ziekteverwekker bij CAP patiënten opgenomen op de ICU. Diagnostiek hiernaar zou dan moeten worden ingezet. De mening heerst dat dit niet in de flowchart hoeft, maar dat dit wel een toevoeging in de tekst zou moeten zijn.	Inderdaad, recente bevindingen suggereren dat bij patiënten met ernstige influenza vaker een Aspergillus infectie voorkomt. Dit wordt nu genoemd op p. 23: “A recent retrospective study suggests that invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients (Wauters, Intensive Care Med, 2012). This points out the need for increased awareness of an Aspergillus infection in critically ill H1N1 patients with influenza.” Zie ook commentaar 24.