

Richtlijn

Lage Luchtweginfecties bij kwetsbare ouderen

Publicatiedatum: 26-06-2025

Autorisatiedatum: 01-10-2018

Beoordelingsdatum: 01-10-2018

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	2
1. Update informatie	5
1.1 Update informatie	5
2. Algemene inleiding	6
2.1 Achtergrond	6
2.2 Doel	7
2.3 Doelpopulatie/afbakening	7
2.4 Doelgroep	7
2.5 Definities en begrippen	7
3. Diagnostiek	9
3.1 Uitgangsvraag	9
3.2 Aanbevelingen	9
3.3 Onderbouwing	10
3.3.1 Literatuurconclusies	11
3.3.2 Samenvatting literatuur	12
3.3.3 Zoekvraag (PICO)	16
3.3.4 Zoeken en selecteren	17
3.4 Overwegingen	18
4. Antimicrobiële behandeling	22
4.1 Uitgangsvraag	22
4.2 Aanbevelingen	22
4.3 Onderbouwing	23
4.3.1 Literatuurconclusies	23
4.3.2 Samenvatting literatuur	24
4.3.3 Zoekvraag (PICO)	26
4.3.4 Zoeken en selecteren	26
4.4 Overwegingen	26
5. Ondersteunende behandeling	28

5.1 Uitgangsvraag	28
5.2 Aanbevelingen	28
5.3 Onderbouwing	29
5.3.1 Literatuurconclusies	29
5.3.2 Samenvatting literatuur	30
5.3.3 Zoekvraag (PICO)	30
5.3.4 Zoeken en selecteren	31
5.4 Overwegingen	31
6. Preventie	33
6.1 Uitgangsvraag	33
6.2 Aanbevelingen	33
6.2.1 Alarmsymptomen	34
6.3 Onderbouwing	35
6.3.1 Literatuurconclusies	35
6.3.2 Samenvatting literatuur	36
6.3.3 Zoekvraag (PICO)	39
6.3.4 Zoeken en selecteren	39
6.4 Overwegingen	40
7. Verantwoording en methode	42
7.1 Verantwoording	42
7.1.1 Autorisatie en geldigheid	42
7.1.2 Initiatief en autorisatie	42
7.1.3 Algemene gegevens	42
7.1.4 Juridische aspecten	42
7.1.5 Inbreng patiëntenperspectief	43
7.1.6 Implementatie	43
7.1.7 Kennislacunes	43
7.2 Samenstelling werkgroep en klankbordgroep	43
7.2.1 Belangenverklaringen	44
7.3 Methode richtlijnontwikkeling	44

1. Update informatie

Autorisatiedatum 01-10-2018 Beoordelingsdatum 01-10-2018

1.1 Update informatie

2024 - Na publicatie in 2018 zijn een aantal publicaties verschenen naar aanleiding van de [UPCARE studie](#) die werd uitgevoerd door UNO Amsterdam. Deze studie keek naar de (kosten)effectiviteit en de implementatie van de inzet van CRP POCT bij lage luchtweginfecties in verpleeghuizen. Dit heeft geleid tot een update van de richtlijn in het onderdeel Diagnostiek en een aantal aanverwante producten.

2018 - Bij volwassenen komen lage luchtweginfecties (alle infecties onder het niveau van de stembanden) vaker voor naarmate de leeftijd stijgt.^{1 2 3} Dit kan onder andere worden verklaard uit een verminderde hoestreflex, door anatomische en fysiologische veranderingen in de longen, een verminderde weerstand, het toenemend vóórkomen van aspiratie door dysfagie en toenemende kolonisatie van pathogene micro-organismen in de orofarynx.^{2 4}

Eigenaar: Verenso

Participanten namens Verenso: drs. J. Haaijman, prof. dr. C.M.P.M. Hertogh, drs. M.E.T. Schellinx

2. Algemene inleiding

Autorisatiedatum 01-10-2018 Beoordelingsdatum 01-10-2018

2.1 Achtergrond

De incidentie van pneumonie *,** lag in verpleeghuizen in Nederland tussen 2009 en 2012 rond de 3 à 4 per 1000 bewonerweken.⁵ In de eerste lijn in Nederland bedroeg de incidentie van pneumonie bij mannelijke en vrouwelijke 75-plussers respectievelijk 29 en 20 per 1000 persoonsjaren.³ In internationale studies varieerde de incidentie van pneumonie in verpleeghuizen tussen 2-33 per 1000 bewonerweken⁶; in de eerste lijn lagen de incidentiecijfers bij ouderen (≥65 jaar) rond de 15 per 1000 persoonsjaren.^{7 8} Een andere internationale studie vond bij de leeftijdsgroepen 65-74 en ≥75 jaar lagere incidentiecijfers van pneumonie, namelijk 2 respectievelijk 5 per 1000 persoonsjaren.¹ De prevalentie van lage luchtweginfecties bij verpleeghuispatiënten in Nederland lag rond de 1 à 2% tussen 2010-2014.^{9 10} De prevalentie van pneumonie in verpleeghuizen varieerde in internationale studies tussen 0.3-6%.^{6 11}

Diverse risicofactoren spelen een rol bij het krijgen van een lage luchtweginfectie. Risicofactoren waarvoor vaak een associatie met een lage luchtweginfectie is gevonden bij (kwetsbare) ouderen zijn leeftijd^{4 12 13}, mannelijk geslacht^{1 12 14}, dysfagie^{4 12 13 15}, longziekten/COPD^{4 13 14 15 16}, hartziekten/hartfalen^{4 15 16} en roken.^{4 17 13 16}

De mortaliteit na 14 dagen bij Nederlandse verpleeghuispatiënten met dementie en met een pneumonie varieert tussen circa 40-100% afhankelijk van de ernst van de pneumonie.^{18 19} In een studie met Nederlandse verpleeghuispatiënten met dementie en met een lage luchtweginfectie die werden behandeld met antibiotica was de mortaliteit na 30 dagen 30%.²⁰ De mortaliteit van Nederlandse oudere patiënten (≥65 jaar) met een pneumonie in de eerste lijn bedraagt 3,5%.²¹ Bij oudere patiënten (≥65 jaar) met een lage luchtweginfectie bedraagt de mortaliteit 2,4%.²² In internationale studies met verpleeghuispatiënten met een lage luchtweginfectie of pneumonie varieert de mortaliteit na 30 dagen tussen 11-21%.^{23 24 25 26 27} Het verschil in korte termijn mortaliteit in verpleeghuizen tussen Nederlandse en internationale studies is mogelijk te verklaren uit een meer terughoudend beleid ten aanzien van levensverlengende behandeling (zoals ziekenhuisopname en het parenteraal toedienen van antibiotica) bij patiënten met dementie in Nederland.²⁰ In internationale studies van patiënten met een pneumonie in de eerste lijn varieert de mortaliteit na 30 dagen tussen 5 en 13%, dit is inclusief patiënten die in een ziekenhuis werden opgenomen.^{1 7 8}

* Waar pneumonie staat kan ook vermoedelijke pneumonie worden bedoeld omdat het bij kwetsbare ouderen niet gebruikelijk is om een longfoto te maken.

** Incidentiecijfers worden uitgedrukt in persoonsjaren of bewonersweken en geeft een beschrijving van de geaccumuleerde follow-up tijd voor een aantal personen. Bij 1 persoonsjaar draagt 1 persoon

1 jaar bij; bij 1 bewonerweek draagt 1 bewoner 1 week bij.

2.2 Doel

Deze richtlijn geeft aanbevelingen voor de preventie, diagnostiek en (antimicrobiële) behandeling van lage luchtweginfecties bij kwetsbare ouderen. Hieronder valt ook het optimaliseren van de ondersteunende behandeling ter verhoging van het comfort. De richtlijn beoogt specifiek een bijdrage te leveren aan het terugdringen van antibioticaresistentie door het voorkómen van lage luchtweginfectie en het voorschrijven van de juiste antibiotica bij de juiste indicatie, in de juiste dosering en voor de juiste duur.

2.3 Doelpopulatie/afbakening

Deze richtlijn richt zich op kwetsbare ouderen (zie voor definitie de paragraaf 'Definities en begrippen') met (verdenking op) een lage luchtweginfectie, ongeacht hun verblijfplaats maar richt zich niet op kwetsbare ouderen in het ziekenhuis met een lage luchtweginfectie/pneumonie. Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijn Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (www.swab.nl). Deze richtlijn richt zich ook niet op patiënten in de palliatieve fase. Hiervoor wordt verwezen naar richtlijnen die de palliatieve zorg betreffen (www.pallialine.nl).

Deze richtlijn richt zich op lage luchtweginfecties (zie paragraaf Definities en begrippen) en beperkt zich niet tot pneumoniën omdat de diagnose pneumonie bij kwetsbare ouderen veelal niet met zekerheid wordt gesteld. Röntgenonderzoek is de gouden standaard voor het vaststellen van een pneumonie, het is echter in veel gevallen niet haalbaar of wenselijk om kwetsbare ouderen per direct naar het ziekenhuis te sturen voor röntgenonderzoek. Daarnaast staat de diagnostische accuratesse van een longfoto bij (kwetsbare) ouderen ter discussie.^{28 29 30} Verder is vaak niet binnen een paar uur laboratoriumdiagnostiek voorhanden.

2.4 Doelgroep

Deze richtlijn is bedoeld voor specialisten ouderengeneeskunde* en huisartsen werkzaam in verpleeghuizen, kleinschalige woonvormen voor ouderen en in de eerste lijn.

** Voor de rol van de verpleegkundig specialist binnen de intra-, extra- en transmurale ouderenzorg wordt verwezen naar het consensusdocument taakherschikking dat tussen V&VN VS en VerenSo wordt opgesteld. Het consensusdocument Taakherschikking V&VN VS en VerenSo is in ontwikkeling.*

2.5 Definities en begrippen

Kwetsbare oudere

De term 'kwetsbare ouderen' lijkt intuïtief duidelijk, maar roept de vraag op: wat is kwetsbaarheid en om welke ouderen gaat het dan? Hiervoor zijn geen harde en ondubbelzinnige afbakeningscriteria. Ouderen vormen een zeer heterogene populatie en over het begrip kwetsbaarheid (frailty) zijn de meningen verdeeld. Achter die ene term gaan uiteenlopende operationalisaties schuil, met Fried en

Rockwood als meest bekende voorbeelden.^{31 32} In deze richtlijn is er voor gekozen om de groep kwetsbare ouderen niet exact te definiëren, maar te typeren op basis van een aantal onderscheidende kenmerken. Deze hangen met elkaar samen, maar hoeven niet steeds alle aanwezig te zijn. Het gaat om de volgende kenmerken:

1. De aanwezigheid van meerdere, vaak interacterende aandoeningen (multimorbiditeit);
2. Leeftijd gerelateerde aandoeningen en beperkingen;
3. Hoge leeftijd;
4. Verminderde reservefuncties in verschillende orgaansystemen en een wankel lichamelijk en/of geestelijk evenwicht;
5. Atypische ziektepresentatie, waaronder symptoomverschuiving, symptoomomkering en symptoomarmoede;
6. Het voorkomen van geriatrie syndromen (geriatrie reuzen)*, in het bijzonder (toenemend) functieverlies;
7. Het prevaleren van functionele autonomie en kwaliteit van leven boven levensverlenging als beoogde uitkomsten van zorg en behandeling .

Bronnen: Hertogh, 1999; NVKG, 2010; Verenso, 2014.^{33 34 35}

Lage luchtweginfectie

Onder een lage luchtweginfectie vallen in deze richtlijn alle infecties van de luchtwegen onder het niveau van de stembanden, zoals tracheïtis, acute bronchitis en pneumonie.

Ernstige lage luchtweginfectie

Een ernstige luchtweginfectie wordt in deze richtlijn gedefinieerd als een (vermoedelijke) pneumonie of een lage luchtweginfectie met kans op een gecompliceerd beloop, zoals een langdurig beloop, ziekenhuisopname of overlijden.

** De geriatrie reuzen zijn bijvoorbeeld: gestoorde mobiliteit, gestoorde stabiliteit (vooral duizeligheid en vallen), cognitieve gebreken en gestoorde communicatie.*

3. Diagnostiek

Autorisatiedatum 01-10-2018 Beoordelingsdatum 01-10-2018

3.1 Uitgangsvraag

Op basis van welke klinische presentatie, diagnostisch onderzoek en/of predisponerende factoren kan, bij kwetsbare ouderen met een verdenking op lage luchtweginfectie, worden bepaald of er een indicatie is voor het starten van antimicrobiële behandeling of het voeren van afwachtend beleid?

3.2 Aanbevelingen

Gebruik de twee onderstaande stroomdiagrammen met de ingangsklachten koorts/delir of acuut hoesten als hulpmiddel om te bepalen of er een indicatie is voor:

- antimicrobiële behandeling (zie hoofdstuk Antimicrobiële behandeling) *
- het voeren van expectatief beleid, het vervolgen van de patiënt en het regelmatig evalueren of de klinische toestand van de patiënt verslechtert;
- het uitsluiten van lage luchtweginfectie.

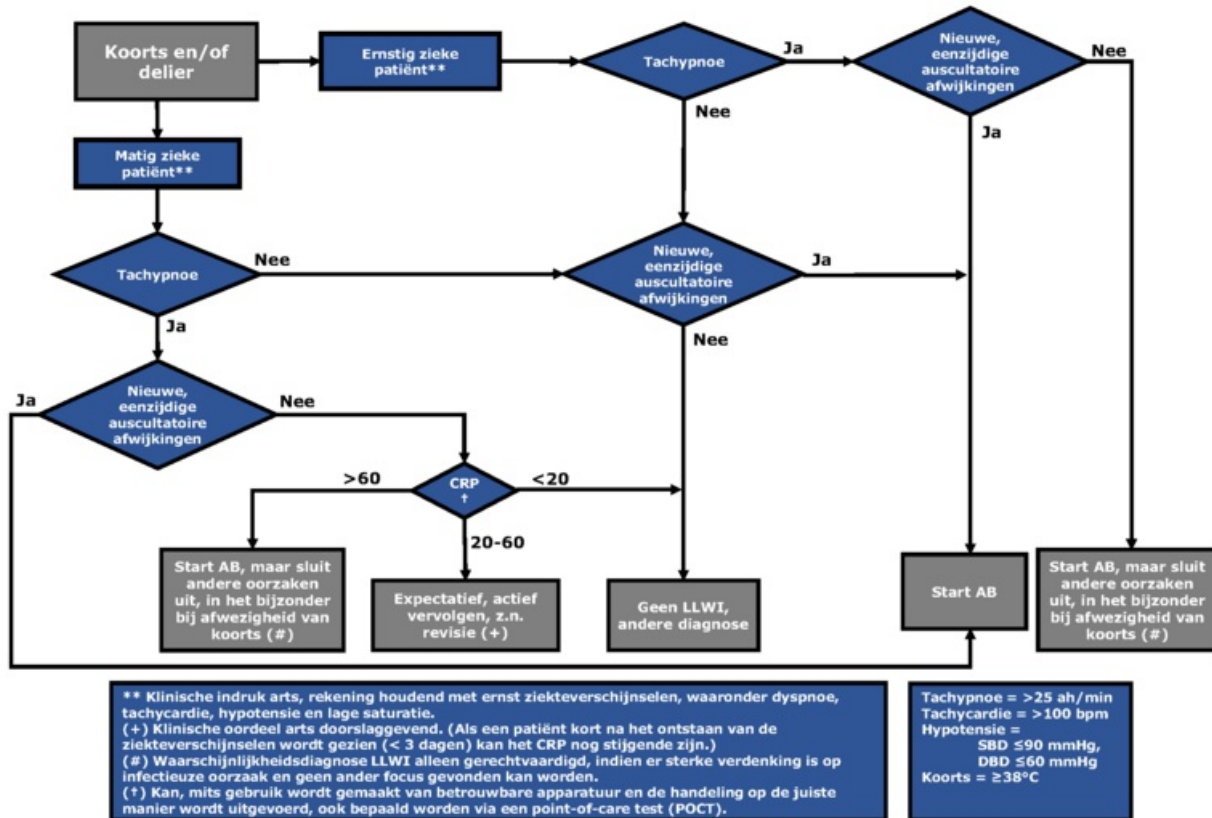
**Uitgangspunten*

Het starten van antimicrobiële behandeling is geïndiceerd bij een:

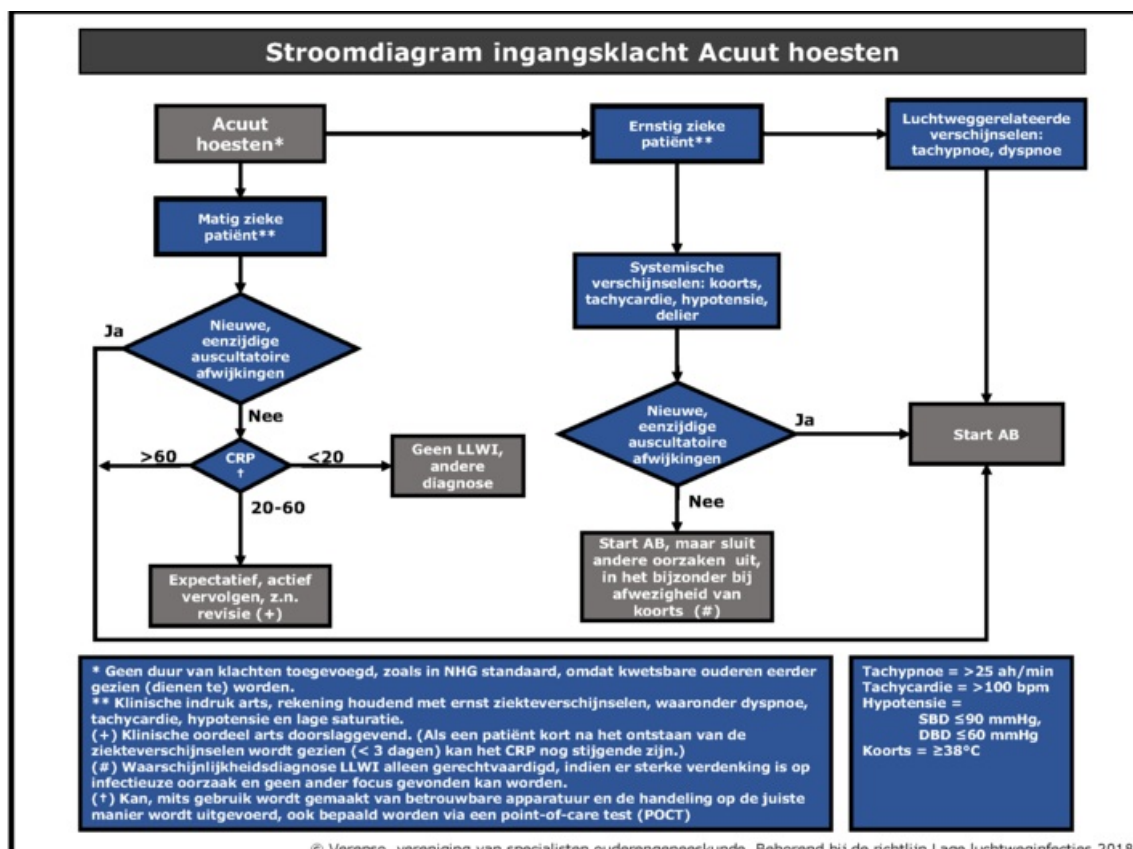
- (mogelijke) pneumonie;
- lage luchtweginfectie met kans op een gecompliceerd beloop.

Het standaard verrichten van microbiologisch onderzoek wordt niet aanbevolen omdat:

- het vaak niet lukt om een goed sputummonster te verkrijgen en als dat al lukt de uitslag een aantal dagen op zich laat wachten, er vaak geen verwekker wordt gevonden en het sputum vaak gecontamineerd is met micro-organismen uit de mond-keelholte;
- de urinetest voor *S. pneumoniae* heeft minder goede testkarakteristieken, met name de sensitiviteit;
- het onderscheid tussen een virale (bijvoorbeeld influenza) en bacteriële infectie niet opportuun is omdat een virale infectie kan leiden tot een secundaire bacteriële infectie.



© VerenSo. vereniging van specialisten ouderengeneeskunde. Behorend bij de richtlijn Lage luchtweginfecties 2



© VerenSo. vereniging van specialisten ouderengeneeskunde. Behorend bij de richtlijn Lage luchtweginfecties 2018

3.3 Onderbouwing

Aanleiding

In de huidige praktijk is er geen eenduidig beleid voor het al dan niet voorschrijven van antibiotica bij kwetsbare ouderen met een lage luchtweginfectie. Het uitgangspunt voor het al dan niet voorschrijven van antibiotica is de ernst van de lage luchtweginfectie. De arts baseert de diagnostiek van (de ernst van) lage luchtweginfectie veelal op de anamnese, observaties en lichamelijk onderzoek. Mogelijkheden om aanvullend (bloed)onderzoek te doen verschillen per locatie. Beeldvormende diagnostiek wordt gezien als de gouden standaard, maar wordt zelden verricht omdat vervoer van de cliënt naar het ziekenhuis vaak te belastend is. Op dit ogenblik ontbreekt het binnen de context van de langdurige zorg en de eerste lijn aan harde criteria om de ernst van een lage luchtweginfectie vast te stellen. Een ernstige lage luchtweginfectie wordt in deze richtlijn gedefinieerd als een pneumonie of als een lage luchtweginfectie met risico op een gecompliceerd beloop, zoals langdurig beloop, opname in het ziekenhuis en overlijden. Ook de diagnose pneumonie wordt geassocieerd met een gecompliceerd beloop. ^{22 36 37}

3.3.1 Literatuurconclusies

Aanwezigheid pneumonie

Zeer laag GRADE	Een zuurstofsaturatie van minder dan 94% en een vermindering van >3% van de zuurstofsaturatie ten opzichte van de individuele uitgangswaarde bevestigt een pneumonie redelijk accuraat bij verpleeghuispatiënten met een pneumonie in vergelijking met patiënten met een niet-respiratoire infectie. Onderscheid in patiënten met en zonder chronische longziekten had geen effect op de resultaten. Bij gehospitaliseerde kwetsbare ouderen met een acuut luchtwegprobleem bevestigt een CRP met een drempelwaarde van 80,5 mg/l een pneumonie behoorlijk accuraat en een CRP met een drempelwaarde van 61 mg/l redelijk accuraat in vergelijking met patiënten zonder pneumonie. De volgende predictiemodellen scoren matig in het voorspellen van een pneumonie: 1. koorts, hoesten, kortademigheidkoorts, hoesten, kortademigheid, leukocyten >12.000/mm³ 2. temperatuur (≥38°C), polsfrequentie (slagen/minuut), ademhalingsfrequentie (≥30/minuut), acute verwardheid, verminderde alertheid, crepitaties, hoogfrequente ronchi en leukocyten (per 1.000/mm³). Kaye, 2002; Mehr, 2001-a; Nouvenne, 2016; Porfyridis, 2014
-----------------------------------	--

Gecompliceerd beloop

Zeer laag GRADE	Twee extern gevalideerde predictiemodellen met 8 (model 1) en 9 (model 2) variabelen: - geslacht - ademhalingsfrequentie - moeilijk ademen - pols - verminderde alertheid, - onvoldoende vochtinname, - eet afhankelijk en respectievelijk: 8^e variabele (model 1): - hoesten 8^e en 9^e variabelen (model 2): - mobiliteit afhankelijk - decubitus discrimineren en calibreren redelijk tot goed in het voorspellen van de mortaliteit binnen 14 dagen (model 1) en één maand (model 2) bij psychogeriatrische verpleeghuispatiënten met lage luchtweginfectie en antibioticagebruik. Een extern gevalideerd predictiemodel met 8 variabelen (geslacht, ademhaling, moeilijk ademen, pols, verminderde alertheid, onvoldoende vochtinname, hulp bij eten en decubitus) discrimineert bij psychogeriatrische verpleeghuispatiënten zonder antibioticagebruik redelijk tot goed in het voorspellen van mortaliteit binnen 14 dagen, maar calibreert minder goed. van der Steen, 2006; Rauh, 2016 Er is geen eenduidige uitspraak mogelijk over de invloed van predisponerende factoren op een gecompliceerd beloop. Met name kwetsbaarheidsfactoren (afhankelijkheid, laag gewicht) lijken beïnvloedende factoren bij verpleeghuispatiënten. Bij eerste lijn patiënten lijken vooral leeftijd, geslacht en hartfalen beïnvloedende factoren. Chan-Curasone, 2007; Mehr, 2001-b; Naughton, 2000; van der Steen, 2005; van der Steen, 2006; Bont, 2007; Millet, 2015
----------------------------	--

3.3.2 Samenvatting literatuur

Voorspellen aanwezigheid pneumonie (vraag 1a)

Er werden vier studies gevonden over het voorspellen van de aanwezigheid van een pneumonie op basis van klinische presentatie, lichamelijk onderzoek en/of aanvullend onderzoek. ^{38 39 40 41}

De studie van Mehr (2001-a) betrof een prospectief cohortonderzoek bij verpleeghuispatiënten met verdenking op lage luchtweginfectie (n=36 verpleeghuizen; n=2334 episoden; leeftijd niet gerapporteerd). Klinische presentatie, lichamelijk onderzoek en aanvullend bloedonderzoek werden meegenomen in een multivariate analyse voor het voorspellen van de aanwezigheid van een pneumonie. De referentietest was een longfoto. Het definitieve model met 8 variabelen (temperatuur, pols, ademhaling, acute verwardheid, verminderde alertheid, hoogfrequente ronchi, crepitaties, leukocyten) resulteerde in een c-statistic van 0.672 in de ontwikkelset en van 0.632 in de interne validatieset. De Hosmer-Lemeshow (H-L) was p=0.008 in de validatieset, voor de ontwikkelset werd geen uitkomst gerapporteerd.

De studie van Kaye betrof een retrospectief cohortonderzoek bij verpleeghuispatiënten waarbij patiënten met een pneumonie werden vergeleken met patiënten met een niet-respiratoire infectie (n=67; gemiddelde leeftijd 77.2). De diagnostische test betrof zuurstofsaturatie met behulp van fingertip (oximetrie). De referentietest was een longfoto. Een zuurstofsaturatie lager dan 94% had een sensitiviteit van 80% en een specificiteit van 91%. Een daling van meer dan 3% in de zuurstofsaturatie ten opzichte van de normaalwaarde had een sensitiviteit van 73% en een specificiteit van 100%. Voor beide uitkomstmaten geldt dat onderscheid in patiënten die wel en geen chronische longziekten hadden geen effect had op de resultaten.

De studie van Porfyridis betrof een cohortonderzoek bij in het ziekenhuis opgenomen verpleeghuispatiënten met een acute aandoening aan de luchtwegen. Een groep patiënten met een bevestigde pneumonie (n=58; gemiddelde leeftijd 79.6) werd vergeleken met een groep patiënten met klachten van lage luchtweginfectie met een bevestigde andere longaandoening (n=29; gemiddelde leeftijd 79.8). De diagnostische accuratesse werd bepaald voor C-reactief proteïne (CRP) en procalcitonine (PCT). Daarnaast werd de accuratesse bepaald voor een model met koorts, kortademigheid, hoesten en hetzelfde model met toevoeging van leukocyten. De Area under the Curve (AUC) voor CRP was 0.87 met een drempelwaarde van 80.5 mg/l en voor PCT 0.82 met een drempelwaarde van 0.475 ng/ml. Het model met koorts, kortademigheid en hoesten had een AUC van 0.59. Het toevoegen van leukocyten bepaling had geen effect.

De studie van Nouvenne betrof een retrospectief cohortonderzoek bij in het ziekenhuis opgenomen kwetsbare ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar) met acute luchtwegproblemen. Patiënten met (n=239; gemiddelde leeftijd 80 ± 14) en zonder pneumonie (n=216; gemiddelde leeftijd 82 ± 10) werden met elkaar vergeleken. De referentietest was een longfoto, bij twijfel aangevuld met een CT-scan. De diagnostische accuratesse werd bepaald voor de CRP en de PCT. De AUC (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht) voor CRP was 0.76 en voor PCT 0.54 (niet significant, $p=0.20$). De drempelwaarde voor CRP was 61 mg/l.

Voorspellen gecompliceerd beloop: klinische presentatie/onderzoek (vraag 1b)

Er werden zes studies geïnccludeerd met betrekking tot het voorspellen van een gecompliceerd beloop op basis van klinische presentatie, lichamelijk onderzoek en/of aanvullend onderzoek.^{21 24 27 42 18 20}

De studie van Van der Steen (2005) ontwikkelde een predictiemodel, dat werd gevalideerd in een hieronder beschreven studie.²⁰ Het betrof een prospectief cohortonderzoek bij psychogeriatrische verpleeghuispatiënten met een pneumonie (diagnose gebaseerd op oordeel arts). In deze studie werden twee groepen onderscheiden. Eén groep betrof patiënten met antibioticagebruik (AB+) (n=541; gemiddelde leeftijd 84.1 ± 7.4) de ander patiënten zonder antibioticagebruik (AB-) (n=165; gemiddelde leeftijd 82.3 ± 7.8). Het eindpunt was mortaliteit na zeven dagen. Per subgroep werden predictiemodellen ontwikkeld en getoetst. Voor de AB+ groep betrof het een model van zeven variabelen: ademhalingsfrequentie, vochtinname, verminderde alertheid, eetafhankelijkheid, polsfrequentie, toename discomfort en decubitus. Voor de AB-groep betrof het vijf variabelen: ademhalingsfrequentie, vochtinname, verminderde alertheid, toename in hulp bij eten en hoesten. Voor beide modellen werd ook gekeken welk effect het toevoegen van het oordeel van de arts had. Tevens werden van beide modellen twee verkorte modellen afgeleid met drie en vier variabelen. Het 4-item model betrof: ademhalingsfrequentie, vochtinname, (toenemende) afhankelijkheid van hulp bij

eten en verminderde alertheid. Voor het 3-item model werd de variabele verminderde alertheid verwijderd en het oordeel van de arts over de ernst van de ziekte toegevoegd. Zie [tabel 1](#) voor een overzicht van de resultaten.

De studies van Naughton en Mehr (2001-b) ontwikkelden een predictiemodel en valideerden dit intern.

De studie van Naughton betrof een retrospectief cohortonderzoek bij verpleeghuispatiënten met een bevestigde pneumonie (longfoto) (n=378; gemiddelde leeftijd 83 ± 10). Een meetinstrument werd ontwikkeld aan de hand van een multivariate analyse en bevatte vier variabelen: ademhalingsfrequentie, polsfrequentie, veranderde mentale gesteldheid, dementie. Eindpunt was mortaliteit na 30 dagen. Het meetinstrument werd getoetst in dezelfde populatie. De c-statistic was 0.74.

De studie van Mehr (2001-b) betrof een prospectief cohortonderzoek bij verpleeghuispatiënten met een lage luchtweginfectie waarvan deels een bevestigde pneumonie (n=1406; 46% 80-89 jaar, 32% ≥ 90 jaar). Er werd een model ontwikkeld met acht variabelen (serum ureum, leukocyten, lymfocyten, polsfrequentie, geslacht, ADL, BMI, verslechtering stemming). Het model werd getoetst bij een deelpopulatie (n=975; gemiddelde leeftijd niet gerapporteerd) en in een andere deelpopulatie intern gevalideerd (n=431; gemiddelde leeftijd niet gerapporteerd). Het eindpunt was mortaliteit na 30 dagen. De AUC van het ontwikkelmodel was 0.82 en de H-L $p=0.84$, van de validatieset respectievelijk 0.76 en $p=0.54$.

De studies van Rauh en Van der Steen (2006) ontwikkelden en toetsten een predictiemodel en valideerden het model in een externe populatie. Zij gebruikten daarvoor (onder andere) data uit de hierboven beschreven studie van Van der Steen (2005) voor de ontwikkeling en toetsing van het predictiemodel. De hierboven beschreven studie van Mehr (2001-b) werd gebruikt voor externe validatie.

De studie van Van der Steen (2006) betrof een prospectief cohortonderzoek bij psychogeriatrische verpleeghuispatiënten met pneumonie (oordeel arts) die antibiotica gebruikten. Er werden meerdere predictiemodellen ontwikkeld met behulp van data uit een hierboven beschreven studie.¹⁸ Model 1 (eindpunt 14 dagen mortaliteit) bevatte acht variabelen en model 2 (eindpunt mortaliteit 1 maand) negen, waarvan zeven variabelen overlappen (geslacht, ademhalingsfrequentie, moeilijk ademen, polsfrequentie, verminderde alertheid, onvoldoende vochtinname, hulp bij eten). Hoesten is de achtste variabele in model 1 en mobiliteit afhankelijk en decubitus zijn de achtste en negende variabelen in model 2. Beide modellen werden extern gevalideerd in een psychogeriatrische verpleeghuispopulatie met antibioticagebruik (n=564; gemiddelde leeftijd 85.6 ± 8.0). Ook werd een van model 1 afgeleid meetinstrument gevalideerd in bovengenoemde populaties. Zie [tabel 2](#) voor de resultaten.

De studie van Rauh betrof een prospectief cohortonderzoek bij psychogeriatrische verpleeghuispatiënten met een lage luchtweginfectie zonder antibioticagebruik. Er werd een predictiemodel ontwikkeld bij patiënten met een pneumonie (oordeel arts) (n=157; gemiddelde leeftijd 82.6 ± 7.8). Het ontwikkelde model bevatte acht variabelen: geslacht, ademhalingsfrequentie, moeilijk ademen, polsfrequentie, verminderde alertheid, onvoldoende vochtinname, hulp bij eten en decubitus. Het eindpunt was mortaliteit na 14 dagen. Het ontwikkelde model werd extern gevalideerd

bij patiënten met een pneumonie (oordeel arts) ($n=63$; gemiddelde leeftijd 82.9 ± 6.0) en bij patiënten met lage luchtweginfectie ($n=176$; gemiddelde leeftijd 85.2 ± 8.1). AUC van de ontwikkelset was 0.80, van beide validatiesets respectievelijk 0.76 en 0.83. De H-L was respectievelijk $p=0.38$, $p=0.16$ en $p=0.09$.

Er werden twee studies geïnccludeerd over het beoordelen van de ernst van lage luchtweginfectie met behulp van een klinisch meetinstrument gebaseerd op klinische presentatie, lichamelijk onderzoek en/of aanvullend onderzoek.^{21 18} De studie van Bont (2008) betrof een prospectieve cohortstudie bij ouderen van ≥ 65 jaar in de eerste lijn met een pneumonie (longfoto of oordeel arts) ($n=315$; gemiddelde leeftijd 77.3) waarin de CRB-65 werd gevalideerd. CRB-65 is een meetinstrument met de variabelen verwardheid, ademhaling, bloeddruk en leeftijd (afkappunt 65 jaar). De AUC was 0.79 bij drempelwaarde van ≥ 2 . De andere studie is de hierboven beschreven studie van Van der Steen (2005). Zij valideerde twee bestaande meetinstrumenten. Het betrof het hierboven beschreven instrument van Naughton en de Pneumonia Severity Index (PSI). De PSI scoort naast leeftijd, geslacht en wel/geen verpleeghuispatiënt comorbiditeit (5 items), lichamelijk onderzoek (5 items) en aanvullend onderzoek (7 items). De c-statistics waren respectievelijk 0.58 en 0.72 voor de gehele validatiepopulatie. Voor de groep patiënten met een bevestigde pneumonie (longfoto) veranderde de c-statistics bij het Naughton-instrument nauwelijks, bij de PSI verbeterde deze licht naar 0.75.

Voorspellen gecompliceerd beloop: predisponerende factoren (vraag 1c)

Er werden negen studies geïnccludeerd die predisponerende risicofactoren betrokken in een multivariate analyse.^{22 36 37 24 27 18 20 43 44} Eindpunten waren ziekenhuisopname en/of mortaliteit binnen 30 dagen.

Vijf studies betroffen verpleeghuispatiënten. De studie van Chan Curasone betrof een cohortonderzoek van patiënten met lage luchtweginfectie ($n=353$; gemiddelde leeftijd 84.9 ± 7.3). Vier andere studies betreffen de hierboven beschreven studies van Mehr (2001-b), Naughton en Van der Steen (2005 en 2006). In deze studies werden de volgende predisponerende factoren gevonden: toenemende mobiliteit-afhankelijkheid (OR 1.9)²⁰ en toenemende eetafhankelijkheid (OR 2.0-2.4).^{18 20} Hartfalen is een predisponerende factor voor ziekenhuisopname (OR 2.26)³⁶ maar niet voor overlijden.^{36 24} Geslacht (man) bleek een predisponerende factor in twee studies (OR 1.7-2.6)^{24 20} maar niet in een andere studie.³⁶ Ook dementie bleek in de ene studie een predisponerende factor (OR 2.5)²⁷ maar in een andere studie niet.³⁶ (Toenemende) ADL-afhankelijkheid is een predisponerende factor voor overlijden (OR 1.4)²⁴ en beschermt tegen ziekenhuisopname (OR 0.92).³⁶ In een andere studie bleek ADL geen predisponerende factor.²⁷ Ook een toenemende BMI beschermt tegen overlijden (OR 0.4).²⁴ De volgende predisponerende factoren bleken niet van invloed: leeftijd, nierziekten en gezondheidsstatus³⁶, COPD, diabetes en CVA²⁴, neoplasma/kanker.^{36 27 20}

Vier andere studies vonden plaats in de eerste lijn.^{22 37 43 44} De studie van Bont (2007) betrof een retrospectief cohortonderzoek bij ouderen in de eerste lijn ($n=3177$ episoden; gemiddelde leeftijd 75.5). Leeftijd (≥ 80) (OR 1.8), hartfalen (OR 1.4) en diabetes (OR 1.9) waren predisponerende factoren die van invloed waren. Geslacht, COPD, kanker, myocard infarct, angina pectoris, CVA, dementie, neurologische ziekte, nierziekte en leverziekte waren geen predisponerende factoren. De studie van Hak betrof een retrospectief cohort van patiënten ≥ 60 jaar met lage luchtweginfectie in de

eerste lijn (n=455; gemiddelde leeftijd 75.0±8.6). Leeftijd (OR 1.1), mannelijk geslacht (OR 2.5), hartfalen (OR 3.1) en dementie/CVA (3.4) waren predisponerende factoren. Myocardinfarct, perifeer arterieel vaatlijden, longziekte en diabetes waren geen predisponerende factoren. De studie van Millet was een cohortstudie bij thuiswonende ouderen van ≥65 jaar (n=43.576 episoden; gemiddelde leeftijd 81). Er waren diverse predisponerende factoren, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, van invloed (zie evidencetabel). Factoren met de meeste invloed waren roken (OR 2.8), immuunziekte (OR 2.5) en gemetastaseerde kanker (OR 2.5). Daarnaast waren onder andere ernstige nierziekte (OR 1.8), chronische longziekte (OR 1.6) en hartfalen (OR 1.3) van invloed. Dementie (OR 0.7) en laag gewicht (OR 0.8) beschermen tegen een ziekenhuisopname. CVA en neurologische ziekte waren niet van invloed. De studie van Seppa was een cohortstudie bij patiënten ≥65 jaar met lage luchtweginfectie met een vermoedelijke pneumonie. Verergering van een bestaande comorbide aandoening was een predisponerende factor (RR 2.8), leeftijd was dat niet.

3.3.3 Zoekvraag (PICO)

Zoekvraag 1:

Wat is, bij kwetsbare ouderen met verdenking op lage luchtweginfectie, de waarde van:

- de (combinatie van [1]) klinische presentatie, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek (C-reactief proteïne (CRP), procalcitonine, leukocyten [2], zuurstofsaturatie, bloeddruk) voor het voorspellen van de ernst van lage luchtweginfectie: aanwezigheid pneumonie?
- de (combinatie van) klinische presentatie, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek (C-reactief proteïne (CRP), procalcitonine, leukocyten, zuurstofsaturatie, bloeddruk) voor het voorspellen van de ernst van lage luchtweginfectie: gecompliceerd beloop?
- predisponerende factoren voor het voorspellen van de ernst van lage luchtweginfectie: gecompliceerd beloop?

[1] Een combinatie van klinische presentatie, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek kan bijvoorbeeld voorkomen in een predictiemodel of klinisch meetinstrument.

[2] Met leukocyten wordt steeds leukocyten in het bloed bedoeld.

Zoekvraag 2

Welke algoritmen/criteria zijn er voor deze doelgroep beschikbaar voor de besluitvorming ten aanzien van het starten van antibiotica bij een lage luchtweginfectie?

PICO

Voorspellen aanwezigheid pneumonie: klinische presentatie/onderzoek (zoekvraag 1a)

P: kwetsbare ouderen verpleeghuis, woonzorgcentra, kleinschalig wonen, thuiswonend met verdenking op lage luchtweginfectie

I: ("indextest"): (combinatie van) klinische presentatie / lichamelijk onderzoek / aanvullend onderzoek (voor specificatie zie zoekvraag 1a)

C: ("referentietest"): beeldvormende techniek thorax: X-thorax en/of CT, positieve kweek van materiaal diep uit de long

O: diagnostische accuratesse (sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde, likelihood ratio,) en

accuratesse predictiemodellen (Area under the Curve (AUC)[3] /c-statistic, Hosmer-Lemeshow (H-L) [4])

[3] De Area Under Curve (AUC) is het gebied onder een Receiver Operating Characteristic (ROC)-curve, een grafiek waarin de sensitiviteit en specificiteit van een test voor alle mogelijke afkapwaarden worden afgebeeld. De AUC is een samenvattende maat voor de diagnostische accuratesse van de test, waarbij een waarde van 0.9-1.0 uitstekend is, 0.8-0.9 goed, 0.7-0.8 voldoende, 0.6-0.7 matig en 0.5-0.6 slecht.

[4] De Hosmer-Lemeshow (H-L) is een statistische toets voor een logistische regressie. Logistische regressie wordt gebruikt om een dichotome uitkomstvariabele te relateren aan één of meerdere variabelen. Een p-waarde >0.05 geeft aan dat het model goed bij de data past.

Voorspellen gecompliceerd beloop: klinische presentatie/onderzoek (zoekvraag 1b)

P: kwetsbare ouderen verpleeghuis, woonzorgcentra, kleinschalig wonen, thuiswonend met (een vermoedelijke) lage luchtweginfectie

I: ("indextest"): (combinatie van) klinische presentatie / lichamelijk onderzoek / aanvullend onderzoek (voor specificatie zie bovenstaande zoekvraag)

C: ("referentietest"): 30 dagen mortaliteit, ziekenhuisopname, ICU-opname/beademing, achteruitgang (bijvoorbeeld delier, shock), langdurig beloop

O: prognostische accuratesse (sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde, likelihood ratio) en accuratesse predictiemodellen (Area under the Curve (AUC)/c-statistic, Hosmer-Lemeshow (H-L))

Voorspellen gecompliceerd beloop: predisponerende factoren (zoekvraag 1c)

P: kwetsbare ouderen verpleeghuis, woonzorgcentra, kleinschalig wonen, thuiswonend met (een vermoedelijke) lage luchtweginfectie

I: aanwezigheid predisponerende factor(en)

C: afwezigheid predisponerende factor(en)

O: 30 dagen mortaliteit, ziekenhuisopname, ICU-opname/beademing, achteruitgang (bijvoorbeeld delier, shock), langdurig beloop

Voor zoekvraag 2 werd geen PICO opgesteld omdat het literatuuronderzoek betrof naar studies die op consensus gebaseerde criteria/algoritmen beschrijven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit ≤30 dagen een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat. Ziekenhuisopname, achteruitgang en langdurig beloop waren belangrijke uitkomstmaten.

3.3.4 Zoeken en selecteren

Voor het beantwoorden van zoekvraag 1 is in de databases Pubmed, Embase en Cochrane met relevante zoektermen gezocht naar diagnostische en prognostische studies. Voor zoekvraag 2 is alleen gezocht in Pubmed naar beschrijvende studies. De zoekverantwoording, inclusief in- en exclusiecriteria is weergegeven in [bijlage 1](#).

De literatuurzoekactie naar studies met betrekking tot de aanwezigheid van pneumonie leverde 1201 treffers op. Er werden op basis van titel en abstract in eerste instantie 97 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 89 studies geëxcludeerd (zie

exclusietabel, [bijlage 2](#)). Vier studies waren niet opvraagbaar. Vier studies werden definitief geselecteerd.

De literatuurzoekactie naar studies met betrekking tot de ernst van lage luchtweginfectie leverde 1584 treffers op. Er werden op basis van titel en abstract in eerste instantie 56 studies voorgeselecteerd, waarvan één uit de treffers voor aanwezigheid pneumonie. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 40 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel, [bijlage 2](#)). Eén studie was niet opvraagbaar. Vijftien studies werden definitief geselecteerd.

De literatuurzoekactie naar artikelen met betrekking tot algoritmen en criteria leverde 378 treffers op. Er werden op basis van titel en abstract in eerste instantie 12 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens zeven studies geëxcludeerd (zie exclusietabel, [bijlage 2](#)). Vijf artikelen werden definitief geselecteerd. Omdat het om artikelen over op consensus gebaseerde criteria en algoritmen ging, werden deze artikelen alleen meegenomen in de overige overwegingen.

De beoordeling van individuele studiekwaliteit en de evidencetabel van de geïnccludeerde studies vindt u voor zoekvraag 1a (Aanwezigheid pneumonie) in de bijlagen [3](#) en [4](#) en voor de zoekvragen 1b en 1c (Gecompliceerd beloop) in de bijlagen [5](#) en [6](#).

3.4 Overwegingen

Er zijn geen studies gevonden op gezag waarvan ondubbelzinnig antwoord kan worden gegeven op de uitgangsvraag: hoe kan, bij verdenking op een lage luchtweginfectie, vastgesteld worden of een afwachtend beleid gevoerd kan worden, dan wel of het direct starten van antibiotische behandeling is aangewezen? Diverse predictiemodellen met luchtweggerelateerde verschijnselen, systemische verschijnselen en/of conditionele/algemene factoren (zoals voedingstoestand), voorspellen matig, en/of zijn beperkt toepasbaar vanwege een selectieve populatie (psychogeriatrische verpleeghuispatiënten), en/of methodologische beperkingen (ontbreken van een gouden standaard: diagnose pneumonie gebaseerd op klinisch oordeel arts). Het globale beeld dat uit de diverse geïnccludeerde studies naar voren komt, kan als volgt worden samengevat:

- een hoge CRP versterkt de verdenking op een ernstige lage luchtweginfectie; omgekeerd: een lage CRP maakt een (ernstige) lage luchtweginfectie onwaarschijnlijk;
- luchtweggerelateerde klachten en verschijnselen (tachypnoe, dyspnoe) versterken de indicatiestelling voor (het empirisch starten met) antibiotica, zeker in combinatie met systemische verschijnselen zoals koorts, acute verwardheid (delier), tachycardie en hypotensie;
- risicofactoren als leeftijd, co-morbide aandoeningen (zoals diabetes mellitus), verminderde weerstand, gebruik van risico verhogende medicatie (zoals glucocorticoïden), zijn weinig bijdragend aan de besluitvorming: de doelgroep van deze richtlijn moet vanwege zijn kwetsbaarheid immers in zichzelf als een risicogroep aangemerkt worden, waardoor genoemde risicofactoren niet meer discrimineren.

De werkgroep heeft zich vervolgens afgevraagd welke aanbevelingen kunnen worden gedaan als antwoord op de uitgangsvraag. De werkgroep is allereerst van mening dat het uitgangspunt voor het voorschrijven van antibiotica een ernstige luchtweginfectie is, te weten een pneumonie of een lage luchtweginfectie met risico op een gecompliceerd beloop. Zij is vervolgens te rade gegaan bij eerder

ontwikkelde consensuscriteria, richtlijnen en daarop gebaseerde beslissingsondersteunende algoritmen ^{45 46 47 48 49 50 51 52 53}. In het bijzonder is gebruik gemaakt van de Loeb-criteria ⁴⁷, de NHG Standaard Acute Hoesten ⁵⁰ en het algoritme van de IMPACT studie ⁴⁵. Dit laatste is niet ontwikkeld als algoritme ter ondersteuning van de klinische besluitvorming maar om, achteraf, te beoordelen of een beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven op verdenking van een lage luchtweginfectie rationeel was of niet. Hiertoe heeft de onderzoeksgroep van IMPACT zich indertijd gebaseerd op de bovengenoemde criteria van Loeb, de NHG standaard en, in verschillende consultatierondes vergaarde, expert opinion. De werkgroep is gestart vanuit dit algoritme, heeft dit vervolgens vertaald van een beoordelings- in een beslissingsondersteunend algoritme en geïntegreerd met nieuwe bevindingen op grond van sinds 2012 verschenen studies die hiervoor zijn besproken. Zowel in de NHG standaard als in het IMPACT algoritme wordt een plaats ingeruimd voor nieuwe eenzijdige auscultatoire afwijkingen, ondanks het feit dat hier weinig evidence voor is. De betekenis daarvan is vooral ondersteunend in het diagnostisch proces: de aanwezigheid ervan pleit, in combinatie met andere bevindingen, voor een lage luchtweginfectie, maar het afwezig zijn van auscultatoire afwijkingen sluit een lage luchtweginfectie beslist niet uit. Nieuw ten opzichte van zowel de Loeb-criteria, de NHG standaard als het IMPACT algoritme is de plaatsbepaling van de CRP bepaling in de besluitvorming omtrent het al dan niet geïndiceerd zijn van antibiotica. De gekozen afkappunten wijken deels af van die welke in de NHG standaard zijn benoemd, waarbij als bovengrens hier is gekozen voor 60 mg/l op basis van de studie van Nouvenne ³⁹. De CRP bepaling is, met name bij matig zieke patiënten, waardevol ter uitsluiting van een lage luchtweginfectie, terwijl in het tussengebied van 20-60 mg/l het klinisch oordeel, in combinatie met de klachten en symptomen, de doorslag geeft in de keuze tussen afwachtend beleid en het voorschrijven van antibiotica. Voorts wordt, in navolging van het IMPACT algoritme, in de hier volgende aanbevelingen onderscheid gemaakt tussen twee klinische presentatievormen van een vermoedelijke lage luchtweginfectie bij kwetsbare ouderen: één die zich presenteert met acuut hoesten en één die zich primair presenteert met koorts en/of een delier.

In de periode van september 2018 tot en met maart 2020 heeft het UPCARE onderzoek plaatsgevonden. In het UPCARE onderzoek (cRCT) is onderzocht wat het effect is van het gebruik van CRP point-of care testing (POCT) op het voorschrijven van antibiotica bij verpleeghuisbewoners met een verdenking op lage luchtweginfecties ⁵⁴. Daarnaast is gekeken naar beloop, ziekenhuisopname en overlijden. Er bleek een sterk (statistisch significant) positief effect te zijn: verpleeghuizen die CRP POCT tot hun beschikking hadden (interventiegroep), schreven bijna 30% punt minder antibiotica voor in vergelijking met verpleeghuizen die geen CRP POCT gebruikten (controlegroep). Tegelijkertijd waren er geen negatieve gevolgen voor patiënten: er was geen (statistisch significant) verschil in herstel van de lage luchtweginfectie tussen patiënten in de 'CRP POCT verpleeghuizen' en patiënten in de verpleeghuizen zonder CRP POCT, en ziekenhuisopname en overlijden kwamen in beide groepen zeer weinig voor. Parallel aan bovengenoemde studie werd ook een economische evaluatie studie en een procesevaluatie uitgevoerd ^{55 56}.

De economische evaluatie liet zien dat de kosten in de interventiegroep per patiënt gemiddeld €32 hoger waren, en dat een vermeden antibioticavoorschrift in deze groep geassocieerd was met een investering van €137 (kosteneffectiviteitsanalyse). De kostenbete analyse liet 65% kans op return-on-investment zien, met een geschatte netto winst van €0,88 per patiënt. Bij de interpretatie van deze bevindingen zijn de volgende kanttekeningen van belang; 1) in de analyses zijn kosten gerelateerd

aan het voorkómen van antibioticaresistentie niet meegenomen, 2) de tijdspanne waarover de kosten berekend zijn, was beperkt tot drie weken per patiënt (ten opzichte van een 'life-span horizon'), en 3) kosten voor sneltestdiagnostiek zijn onderhevig aan een snel veranderende markt ⁵⁶.

De procesevaluatie van het UPCARE onderzoek leidde tot aanbevelingen voor de implementatie van CRP POCT in de verpleeghuis setting ^{54 57}.

Aanvullend op de publicaties van het UPCARE onderzoek, is literatuuronderzoek verricht naar het bestaan van andere studies over de inzet van CRP POCT bij kwetsbare ouderen [*]. Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat het UPCARE onderzoek het enige onderzoek is dat zich heeft gericht op CRP POCT bij kwetsbare ouderen (peildatum 9 september 2023).

De werkgroep is, op basis van de uitkomsten van het UPCARE onderzoek, van mening dat als een CRP bepaling conform onderstaande aanbeveling onderdeel uitmaakt van de beslissing over het in te zetten beleid, dit ook bepaald kan worden via een point-of-care test. CRP POCT draagt bij aan het snel beschikbaar zijn van de uitslag en daarmee aan de implementatie van het bepalen van de CRP op basis van het stroomschema.

Ten aanzien van beeldvormende diagnostiek in de vorm van een X-thorax merkt de werkgroep verder nog op dat dit zelden wordt verricht omdat vervoer van de patiënt naar het ziekenhuis vaak te belastend is. Het inzetten van beeldvormende diagnostiek kan in uitzonderlijke gevallen een optie zijn, rekening houdend met de wensen en de belastbaarheid van de patiënt.

Tot slot is de werkgroep van mening dat de aanbevelingen voor diagnostiek ook gelden voor COPD-patiënten waarbij sprake is van een verdenking op lage luchtweginfectie, ongeacht de aanwezigheid van een exacerbatie COPD.

[] In Pubmed werd gekeken welke artikelen verwezen hebben naar de UPCARE publicaties. Dit waren d.d. 9 september 2023 10 verschillende studies. Geen van deze studies beschrijven onderzoek naar de inzet van CRP POCT in verpleeghuizen/bij kwetsbare ouderen. Aanvullend hierop is een zoekopdracht in Pubmed gedaan met de volgende combinatie van zoektermen: "CRP" AND "nursing homes", "CRP" AND "point-of-care testing" AND "older", "point-of-care testing" AND "long-term care facility". De resulterende publicaties zijn gescreend, maar ook hierbij werden geen aanvullende studies specifiek in de ouderenpopulatie gevonden. Tot slot werd in 2022 een [Cochrane review](#) gepubliceerd met als onderwerp: "Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care". In deze review is de UPCARE studie de enige verpleeghuisstudie.*

Microbiologisch onderzoek

Ten aanzien van microbiologisch onderzoek bij kwetsbare ouderen met verdenking op een ernstige lage luchtweginfectie/pneumonie zijn er een aantal beperkingen die als gevolg hebben dat dit onderzoek voor de behandeling over het algemeen geen praktische consequenties heeft. Bij veel patiënten die buiten het ziekenhuis worden gezien met verdenking op een lage luchtweginfectie/pneumonie lukt het niet om een goed sputummonster te verkrijgen, en als al sputum wordt verkregen vindt men vaak geen verwekker ⁵⁸ of wordt alleen orale flora gekweekt. Verder heeft de urinetest voor *S. pneumoniae* minder goede testkarakteristieken, waardoor deze geen

standaard is in de bevestiging of uitsluiting van deze verwekker als veroorzaker van een pneumonie⁵⁹. Hoewel de specificiteit van de test op zichzelf hoog is, kan deze test ook positief zijn bij dragerschap en exacerbaties van COPD⁶⁰. De belangrijkste beperking van de test is echter de beperkte sensitiviteit^{61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73}. De situatie waarin kwetsbare ouderen worden gezien leidt daarnaast tot logistieke problemen die de tijdige beschikbaarheid van de resultaten van PCR-onderzoek naar virale verwekkers beperken. En daarbij zal een patiënt met een pneumonie en een positieve PCR voor een virus, zoals influenza, in de regel toch een antibioticum voorgeschreven krijgen omdat een secundaire bacteriële infectie niet kan worden uitgesloten.

4. Antimicrobiële behandeling

Autorisatiedatum 01-10-2018 Beoordelingsdatum 01-10-2018

4.1 Uitgangsvraag

Wat is de meest aangewezen antimicrobiële behandeling bij kwetsbare ouderen met een lage luchtweginfectie en verandert dat als er sprake is van een van de volgende factoren: aanwezigheid van COPD, (hoog risico op) aspiratie, (vermoeden op) influenza, aanwezigheid dementie?

4.2 Aanbevelingen

Schrijf bij kwetsbare ouderen, die een indicatie hebben voor het voorschrijven van antibiotica (zie hoofdstuk Diagnostiek), amoxicilline/clavulaanzuur 3x daags 625 mg per os [*] gedurende vijf dagen voor; verleng de behandelduur naar zeven dagen bij (verdenking op) aspiratie en/of trage klinische verbetering.

Bij onvoldoende klinische verbetering na 48 uur: overweeg het toevoegen van ciprofloxacin 2x daags 500 mg per os [*] gedurende zeven dagen of insturen naar het ziekenhuis.

Als tweede keus antibiotica wordt, als er geen sprake is van aspiratie, cotrimoxazol 2x daags 960 mg per os [*][**] geadviseerd gedurende zeven dagen; in geval van (verdenking op) aspiratie wordt clindamycine 3x daags 600 mg per os gedurende zeven dagen geadviseerd.

Bij patiënten met onbetrouwbare orale intake kan ceftriaxon 1x daags 1 g gedurende vijf dagen intramusculair overwogen worden.

[*] Pas zo nodig de doses aan op basis van de nierfunctie (zie www.swabid.nl).

[**] Voorzichtigheid is geboden bij coumarine gebruik, neem contact op met de trombosedienst.

4.3 Onderbouwing

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag is literatuuronderzoek uitgevoerd.

Om tot een aanbeveling te komen voor de empirische antimicrobiële behandeling van lage luchtweginfectie bij kwetsbare ouderen in het verpleeghuis en in de 1e lijn is het noodzakelijk om te weten wat de meest voorkomende verwekkers zijn bij deze patiëntengroep. Dit is extra van belang omdat het bij deze patiëntengroep vaak moeilijk is om (kwalitatief goed) sputum te verkrijgen en het sputum vaak gecontamineerd is met micro-organismen uit de mond-keelholte.

4.3.1 Literatuurconclusies

Laag GRADE-like	Enterobacteriaceae en <i>P. aeruginosa</i> zijn relatief veel voorkomende verwekkers bij verpleeghuispatiënten met een aangetoonde pneumonie. Wojkowska 2013
Matig GRADE-like	<i>S. pneumoniae</i> is de meest voorkomende verwekker bij ouderen in de 1 ^e lijn met een (meestal aangetoonde) pneumonie; ook Enterobacteriaceae, <i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> en <i>M. pneumoniae</i> komen relatief veel voor. Capelastegui 2012; Gutierrez 2006; Palmu 2014; Villa-Corcoles 2009; Sanguinetti 2000
Matig GRADE-like	<i>S. pneumoniae</i> is een veel voorkomende verwekker bij in het ziekenhuis opgenomen ouderen afkomstig uit het verpleeghuis en de 1 ^e lijn met een (aangetoonde) pneumonie. Bij de opgenomen verpleeghuispatiënten komen daarnaast Enterobacteriaceae vaker voor en bij de opgenomen 1 ^e -lijnspatiënten <i>H. influenzae</i> . Ayaz 2014; Chow 1995; Garcia-Vidal 2011; Polverino 2009; Carr 1991; Cilloniz 2013; Ewig 2012; Fernandez-Sabé 2003; Garcia-Ordóñez 2001; Ingarfield 2007; Janssens 1996; Kothe 2008 Lim 2001; Riquelme 1996; Sahuquillo 2016; Van Vught 2014; Zalacain 2003
Zeer laag GRADE-like	De verwekkers van een exacerbatie COPD zijn vergelijkbaar met die van een pneumonie zonder COPD bij kwetsbare oudere patiënten in de 1 ^e lijn. Sanguinetti 2000

Er kunnen geen uitspraken worden gedaan over de aard van de verwekkers bij patiënten met (een hoog risico op) aspiratie, dementie of (vermoeden op) voorafgaande influenza bij kwetsbare ouderen.

4.3.2 Samenvatting literatuur

Van de 24 geïnccludeerde studies waren er twee bij verpleeghuispatiënten ^{6 74} en vijf bij patiënten uit de 1^e lijn. ^{75 1 7 8 76} De 17 overige studies werden verricht bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten die afkomstig waren uit het verpleeghuis en de 1^e lijn. ^{77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93} Alle studies betroffen patiënten met een pneumonie. In drie studies betrof het een niet radiologisch aangetoonde pneumonie ^{77 80 89}, in twee studies was niet duidelijk of de pneumonie radiologisch was aangetoond. ^{76 85}

De twee studies met verpleeghuispatiënten waren kleinere studies en laten een wisselend beeld zien. ^{6 74} De studie van Orr (n=107) is serologisch onderzoek naar virale verwekkers en Chlamydia bij mensen met koorts gerelateerd aan luchtweginfectie en met onbekende oorzaak. De studie maakte onder andere onderscheid tussen pneumoniepatiënten (n=30) en patiënten met

een acute bronchitis (n=67). *C. pneumoniae* werd in 17% van de pneumoniegevallen gevonden. De waarde van dergelijke serologie voor de diagnostiek bij lage luchtweginfectie is echter zeer omstreden vanwege kruisreacties en echte maar betekenisloze reacties door bijvoorbeeld onschuldige 'boostering' na contact met *C. pneumoniae* in het nabije verleden. Naast kruisreacties en boostering spelen met name aspecifieke reacties een rol. Bij 73% van de patiënten werd geen verwekker gevonden. In de studie van Wojkowska (n=42) zijn Enterobacteriaceae (21%) en *P. aeruginosa* (10%) pathogenen die veelvuldig geïsoleerd werden. Bij 83% van de patiënten werd geen sputum verkregen. Virale infecties werden alleen gemeld in de studie van Orr, het percentage lag rond 12%.

In de vijf studies bij patiënten uit de 1e lijn is *S. pneumoniae* de meest voorkomende verwekker (6-36%; 5 studies).^{75 1 7 8 76} Daarnaast komen ook *H. influenzae* (6-12%; 2 studies), *P. aeruginosa* (5-12%; 2 studies), Enterobacteriaceae (1-12%; 2 studies), *C. pneumoniae* (2-7%; 4 studies) en *M. pneumoniae* (3-8%; 3 studies) relatief veel voor. *S. aureus* wordt gerapporteerd in 6-7% (1 studie), maar het is hierbij niet duidelijk of dit contaminatie uit de keelholte is of echt de verwekker van de lage luchtweginfectie. De studie die naast pneumoniepatiënten ook patiënten met exacerbatie COPD includeerde liet tussen beide groepen geen duidelijk verschil zien in verwekkers.⁷⁶ Eén studie rapporteerde het aantal virale infecties (13%).⁷⁵ Het percentage patiënten waarbij geen verwekker werd gevonden varieerde in drie studies van 40-63% en werd in twee studies niet gerapporteerd.^{1 7}

Van de 17 studies met in het ziekenhuis opgenomen patiënten betroffen zes studies verpleeghuispatiënten^{77 80 81 84 88 89} en 13 studies patiënten uit de 1e lijn^{78 79 81 82 86 87 88 91 92 93 83 85 90} (twee studies betroffen beide settings). In alle studies werd *S. pneumoniae* aangetroffen. Bij verpleeghuispatiënten varieerde het percentage tussen 1-37%, bij 1e-lijnspatienten tussen 2-37%. Bij de opgenomen verpleeghuispatiënten kwamen daarnaast Enterobacteriaceae (1-14%; 4 studies) vaker voor en bij de opgenomen 1e-lijnspatienten *H. influenzae* (1-18%; 12 studies). Eén van de 17 studies werd in Nederland uitgevoerd en betrof opgenomen 1e-lijnspatienten boven de 80 jaar (n=41)⁹². Ook in deze studie waren *S. pneumoniae* (22%) en *H. influenzae* (10%) de meest voorkomende verwekkers. Daarnaast werden in deze studie *K. pneumoniae*, *L. pneumophila* en *S. aureus* (elk 5%) relatief vaak aangetroffen. In tien van de 17 studies werden virale verwekkers gerapporteerd, het percentage varieerde van 2-10%. Het percentage patiënten waarbij geen verwekker werd gevonden varieerde tussen de 27-90%. In twee studies werd het percentage niet gerapporteerd.^{80 85}

Er werden geen studies gevonden van verwekkers bij patiënten met (een hoog risico op) aspiratie, dementie of (vermoeden van) voorafgaande influenza.

Bewijskracht van de literatuur

Er is geen algemeen geaccepteerd graderingssysteem om de kwaliteit van dergelijke observationele studies in kaart te brengen. Wel kan voor studies van niet-opgenomen verpleeghuispatiënten worden aangegeven dat de gebruikte soorten microbiologische diagnostiek beperkt waren, serologisch onderzoek naar infecties met *C. pneumoniae* zeer omstreden is, er tegenstrijdige resultaten zijn, en het aantal patiënten gering was. In studies van niet-opgenomen patiënten in de eerste lijn werden in de meeste studies meerdere soorten diagnostiek gebruikt, komen de resultaten enigszins overeen en was de omvang van de studies voldoende. In de studies van in het ziekenhuis opgenomen patiënten

werden meerdere soorten diagnostiek gebruikt (bijv. bloed, sputum, urine, serum), was er enige tegenstrijdigheid tussen de resultaten en was de omvang van de studies redelijk tot (zeer) goed.

4.3.3 Zoekvraag (PICO)

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

- Wat zijn de meest voorkomende verwekkers van lage luchtweginfectie bij deze doelgroep en welke verwekkers worden gezien bij aanwezigheid van COPD, (hoog risico op) aspiratie, (vermoeden op) voorafgaande influenza, aanwezigheid dementie.

Er is gezocht naar beschrijvende studies.

Relevante uitkomstmaten

De uitkomstmaat betrof de verwekkers en de mate van voorkomen in de totale patiëntengroep of in de subpopulatie bij wie de verwekker bekend is.

4.3.4 Zoeken en selecteren

In de databases Pubmed en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar beschrijvende studies. De zoekverantwoording en in- en exclusiecriteria zijn weergegeven in [bijlage 1](#).

De literatuurzoekactie leverde 1285 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 114 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 84 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel, [bijlage 2](#)), en 24 studies definitief geselecteerd. Zes van de voorgeselecteerde artikelen waren niet opvraagbaar. De evidencietabel kunt u vinden in [bijlage 3](#).

4.4 Overwegingen

De gevonden studies geven een overzicht van veel voorkomende verwekkers bij kwetsbare ouderen met een (in de meeste gevallen aangetoonde) pneumonie. Het kweken van een organisme betekent echter niet per definitie dat het een pathogeen is, er kan ook sprake zijn van kolonisatie. Dit geldt bijvoorbeeld voor enterokokken en gisten. Daarnaast werd in veel studies bij veel patiënten geen verwekker gevonden. Dit is mogelijk te verklaren doordat er geen (kwalitatief goed) sputum kon worden verkregen, een probleem dat vaak speelt bij kwetsbare ouderen. Verder zijn de conclusies ook deels gebaseerd op patiëntenpopulaties uit het buitenland en in het ziekenhuis opgenomen patiënten.

Met betrekking tot de buitenlandse data is de werkgroep van mening dat er geen aanwijzingen zijn dat de verdeling van verwekkers in Nederland anders is. Met betrekking tot buitenlandse studies met in het ziekenhuis opgenomen patiënten is bekend dat in het buitenland kwetsbare ouderen eerder/vaker in het ziekenhuis worden opgenomen dan in Nederland. Daarom is de werkgroep van mening dat bij de patiënten in deze buitenlandse ziekenhuisstudies in de regel geen sprake is van een ernstigere lage luchtweginfectie dan bij Nederlandse kwetsbare ouderen in het verpleeghuis en de eerste lijn.

Ook bij kwetsbare ouderen zijn pneumokokken de meest voorkomende verwekkers. Dit komt overeen met één Nederlandse studie bij in het ziekenhuis opgenomen ouderen uit de eerste lijn die niet voldeden aan de inclusiecriteria.⁹⁴ Daarnaast komen Enterobacteriaceae en *H.influenzae* relatief vaak voor. Voor de Enterobacteriaceae is het de vraag of er sprake is van kolonisatie of dat het om een verwekker gaat. De werkgroep is van mening dat het reëel is om aan te nemen dat het om een verwekker gaat omdat slikstoornissen bij kwetsbare ouderen een bekende risicofactor is voor het ontwikkelen van een lage luchtweginfectie.^{95 96 97 98} Gezien het relatief veel voorkomen van Enterobacteriaceae en *H.influenzae* is de werkgroep van mening dat deze verwekkers, naast pneumokokken, in de empirische behandeling meegenomen moeten worden.

Resistentiepercentages van *H.influenzae* voor amoxicilline zijn 20%, en voor amoxicilline/clavulaanzuur <7%.⁹⁹ Amoxicilline is op grond van resistentiepercentages geen goede keuze voor de behandeling van Enterobacteriaceae. De gevoeligheid voor amoxicilline/clavulaanzuur van Enterobacteriaceae uit het sputum is niet goed bekend; Nederlandse data laten voor deze pathogenen een resistentiepercentage zien van 20-21% (*E.coli*) en 10-11% (*Klebsiella pneumoniae* en *Proteus mirabilis*).⁹⁹ Dit gaat echter uit van breekpunten voor uropathogenen. Een Nederlandse studie bij volwassen patiënten in de 1e lijn rapporteert bij pneumonie voor *E.coli/K.pneumoniae* gezamenlijk 35.9% amoxicilline/clavulaanzuurresistentie.⁹⁴ De werkgroep is van mening dat op grond van deze resistentiepercentages amoxicilline onvoldoende is als empirische behandeling; daarom adviseert zij amoxicilline/clavulaanzuur. Dit zal tevens de meeste anaeroben uit de mondkeelholte dekken, die bij aspiratie een rol kunnen spelen. Aangezien Enterobacteriaceae slechts een minderheid van de verwekkers is, en in 64% gevoelig voor amoxicilline/clavulaanzuur⁹⁴, is naar de mening van de werkgroep het standaard toevoegen van ciprofloxacin niet nodig. Dit kan overwogen worden bij onvoldoende reactie op behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur.

De werkgroep is verder van mening dat als tweede keus antibiotica, bijvoorbeeld in geval van een allergie voor amoxicilline/clavulaanzuur, kan worden gekozen voor cotrimoxazol als er geen sprake is van aspiratie. Het pneumokokkenresistentiepercentage van cotrimoxazol bedraagt 7%, geen anaerobe activiteit, wel activiteit tegen gramnegatieve micro-organismen.¹⁰⁰ In geval van (verdenking op) aspiratie adviseert de werkgroep als tweede keus clindamycine. Clindamycine heeft een laag resistentiepercentage voor pneumokokken, geen gramnegatieve dekking, maar wel anaerobe activiteit.

Bij onvoldoende mogelijkheden voor orale behandeling is ceftriaxon intramusculair een optie. Hiermee worden goede spiegels bereikt, en dit geeft een goede dekking van pneumokokken, *H.influenzae* en Enterobacteriaceae.

De werkgroep sluit voor de behandelduur van antibiotica aan bij de NHG-standaard Acuut hoesten en de CAP-richtlijn van de SWAB.^{50 59} Voor betalactam antibiotica zoals amoxicilline/clavulaanzuur is bij voldoende klinische verbetering na een aantal dagen de behandelduur vijf dagen; bij aspiratie is de behandelduur zeven dagen. Voor overige antibiotica is de behandelduur zeven dagen.

Tot slot is de werkgroep van mening dat doxycycline geen goede empirische behandeling is omdat het resistentiepercentage van pneumokokken voor doxycycline varieert tussen 9% (ziekenhuizen) en 15% (1e lijn)¹⁰⁰ en doxycycline niet geschikt is voor de behandeling van gramnegatieve bacteriën en anaeroben.

5. Ondersteunende behandeling

Autorisatiedatum 01-10-2018 Beoordelingsdatum 01-10-2018

5.1 Uitgangsvraag

Welke ondersteunde medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen zijn zinvol bij kwetsbare ouderen met een lage luchtweginfectie?

5.2 Aanbevelingen

Zie voor de ondersteunende maatregelen bij de meest voorkomende symptomen van lage luchtweginfectie bij kwetsbare ouderen (kortademigheid, hoesten, droge mond, verminderde intake van vocht en voeding, pijn, uitdroging, obstipatie, delier, en koorts) de richtlijnen van [Pallialine](#). Voor pijn wordt tevens verwezen naar de [Verenso-richtlijn Pijn bij ouderen](#) ¹⁰¹ en voor delier naar de [NVKG-richtlijn Delier](#) ¹⁰².

Neem, indien van toepassing, voor onderstaande belangrijke symptomen bij een lage luchtweginfectie bij kwetsbare ouderen de volgende ondersteunde maatregelen:

- Dehydratie: stimuleer bij onvoldoende orale vochtintake eerst tot voldoende drinken (streef naar 1,5 liter) en start zo nodig parenterale vochttoediening.
- Bronchospasme: start met bronchodilatoria, afhankelijk van de ernst van de situatie middels dosisaerosol met voorzetkamer of middels verneveling.
- Zuurstof-saturatie (gemeten of cyanose tong): streef naar een minimale zuurstofsaturatie (SpO₂) van 92% [*], start zo nodig zuurstoftoediening.
- Opioïdengebruik: wees bij curatief beleid, binnen kaders van proportioneel gebruik, niet terughoudend met opioïden vanwege een veronderstelde levensverkortende werking.
- Sufheid: overweeg het verminderen van medicatie die sufheid kunnen veroorzaken, zoals benzodiazepinen.
- Algemeen: start als er tekenen zijn van herstel met een opbouwend mobilisatieschema om, binnen de grenzen van het redelijke, de patiënt zeer geleidelijk te laten mobiliseren.

[*] Waarde gebaseerd op de oxyhemoglobine dissociatie curve.

5.3 Onderbouwing

Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is literatuuronderzoek uitgevoerd.

Ondersteunende behandelingen zijn er op gericht om klachten/symptomen, bijwerkingen en complicaties van (de behandeling van) een lage luchtweginfectie te voorkomen, verzachten of behandelen. Doel van een ondersteunende behandeling is het bieden van comfort en verbetering van de klinische situatie. Op dit moment is niet duidelijk wat de effectiviteit is van het toedienen van morfine, zuurstof en vocht en van de houding in bed als ondersteunende behandeling bij kwetsbare ouderen met een LLWI.

5.3.1 Literatuurconclusies

Comfort

Matig GRADE	Het gebruik van een leidraad gericht op het bereiken van comfort door optimale symptoomverlichting was bij patiënten met dementie met pneumonie niet effectiever dan standaardzorg. Wel was er een geleidelijke daling van discomfort in zowel de interventie- als de controlegroep. Van der Maaden, 2016
------------------------	--

5.3.2 Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De enige geïncludeerde studie is een cluster gerandomiseerde studie die de effectiviteit van een praktische leidraad, met als doel het bereiken van comfort door optimale symptoomverlichting bij verpleeghuispatiënten met dementie, onderzocht (n=367; gemiddelde leeftijd 84) ¹⁰³. Clusterrandomisatie vond plaats op het niveau van een verpleeghuis (n=32). Na een pre-interventiefase, waarin bij patiënten met dementie met een pneumonie de symptomen van de patiënt en de (ondersteunende) behandeling werden geregistreerd, werden de deelnemende verpleeghuizen gerandomiseerd. De interventiegroep paste de leidraad toe gedurende minimaal een jaar maar was daar niet toe verplicht, het toepassen van de richtlijn gebeurde naar eigen inzicht. De leidraad bestaat uit een checklist waarin de situatie van de patiënt in kaart wordt gebracht met betrekking tot een aantal symptomen, waaronder kortademigheid, hoesten, dehydratie en pijn. Vervolgens geeft de richtlijn een handelingsperspectief per symptoom. De controlegroep paste standaardzorg toe. De uitkomstmaten waren observatie van discomfort, gebrek aan comfort (reverse-meting), pijn en benauwdheid en werden gemeten in zowel de pre-interventiefase als in de interventiefase. De uitkomstmaten werden vrijwel dagelijks gemeten gedurende 15 dagen na de diagnose pneumonie. Er was geen verschil tussen de interventie- en de controlegroep voor de genoemde uitkomstmaten op dag 15. Wel was er een significant verschil tussen de pre-interventie fase en de interventiefase ($p < 0.05$). Bij de univariate analyse voor alle vier de uitkomsten, bij de multivariate analyse voor gebrek aan comfort en benauwdheid. De grootste daling werd gezien ten tijde van de overgang van pre-interventie naar interventiefase.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'comfort' is met 1 niveau verlaagd gezien ernstige beperking in de onderzoeksopzet.

5.3.3 Zoekvraag (PICO)

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

- Is het toedienen van morfine effectief als ondersteunende behandeling van lage luchtweginfectie?
- Is het toedienen van zuurstof effectief als ondersteunende behandeling van lage luchtweginfectie?
- Is vochttoediening effectief als ondersteunende behandeling van lage luchtweginfectie?
- Welke houding is effectief als ondersteunende behandeling van lage luchtweginfectie?

P = kwetsbare ouderen met een bevestigde lage luchtweginfectie (arts en/of longfoto)

I = morfine, zuurstoftoediening, vochttoediening, houding in bed

C = geen behandeling/standaard zorg/een andere behandelmaatregel

O = klinische genezing, klinische verbetering, comfort, hoeveelheid antibioticagebruik gerelateerd aan lage luchtweginfecties, ziekenhuisopname, overlijden

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte comfort en klinische verbetering voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Klinische verbetering, ziekenhuisopname en overlijden waren voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaat klinische genezing als volgt. Teken van klinische genezing zijn: verdwijnen van klinische symptomen naar het niveau van voor de ziekte, geen sputumproductie meer, geen koorts meer.¹⁰⁴ Teken van klinische verbetering zijn: subjectieve verbetering van benauwdheid, vermindering in hoesten, kwantitatieve reductie van sputumproductie, reductie sputumpurulentie, geen koorts meer.¹⁰⁴

5.3.4 Zoeken en selecteren

In de databases Pubmed, Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht, eerst naar systematisch literatuuronderzoek en vervolgens naar gecontroleerde studies. De zoekverantwoording en in- en exclusiecriteria zijn weergegeven in [bijlage 1](#).

De literatuurzoekactie naar systematisch literatuuronderzoek betrof zowel de preventie als de behandeling van lage luchtweginfectie en leverde 834 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 5 literatuuronderzoeken voor ondersteunende behandeling voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 5 literatuuronderzoeken geëxcludeerd (zie [bijlage 2](#) Exclusietabel) en geen literatuuronderzoek definitief geselecteerd.

In de databases Pubmed, Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar gecontroleerde studies. De literatuurzoekactie leverde 2156 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 11 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 9 studies geëxcludeerd (zie [bijlage 2](#) Exclusietabel) en werd één studie definitief geselecteerd. Eén voorgeselecteerd artikel was niet opvraagbaar.

Eén gecontroleerd onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De beoordeling van de individuele studiekwaliteit en de evidencetabel kunt u respectievelijk vinden in [bijlage 3](#) en [4](#).

5.4 Overwegingen

In de leidraad die werd getoetst door Van der Maaden wordt onderscheid gemaakt tussen directe en indirecte symptomen. Directe symptomen zijn kortademigheid, hoesten, sputumretentie, ademhalingsstoornissen (waaronder bronchospasmen) en koorts. Indirecte symptomen zijn dehydratie, pijn, delier en angst. De aanbevelingen in de leidraad zijn gebaseerd op de richtlijnen van Pallialine (www.pallialine.nl) en een Delphi-studie met (inter)nationale experts.¹⁰⁵ De studie van Van der Maaden vond geen effect van de leidraad op de uitkomstmaat comfort in vergelijking met standaardzorg. De auteurs geven aan dat dit mogelijk is te verklaren doordat de richtlijn de dagelijkse routine beschrijft. Dit wordt bevestigd in een implementatiestudie van dezelfde leidraad.¹⁰⁶ Als andere mogelijke verklaringen werden gegeven dat de implementatie van de leidraad niet optimaal is geweest en dat de aandacht voor symptoomverlichting in beide groepen werd verhoogd doordat gedurende de gehele studie in beide groepen werd geïnventariseerd welke interventies voor symptoomverlichting werden toegepast (Hawthorn-effect). Met name het laatste verklaart mogelijk mede de geleidelijke daling van discomfort bij zowel de interventie- als de controlegroep.

Veel voorkomende symptomen bij een lage luchtweginfectie zijn: kortademigheid, hoesten, droge

mond, verminderde intake van vocht en voeding, pijn, uitdroging, obstipatie, delier, en koorts.¹⁰⁵ Voor deze klachten zijn meestal ondersteunende maatregelen aangewezen. Voor deze richtlijn voert het te ver om in detail in te gaan op de symptoombestrijding voor al deze klachten en beperkt de werkgroep zich in de aanbevelingen tot een paar belangrijke ondersteunende maatregelen. Voor verdere details over symptoombestrijding verwijst de werkgroep naar de in Nederland algemeen aanvaarde richtlijnen van Pallialine (www.pallialine.nl), de Verenso-richtlijn Pijn bij ouderen¹⁰¹ en de NVKG-richtlijn Delier¹⁰².

Alhoewel de richtlijnen van Pallialine niet bedoeld zijn voor curatieve patiënten is de werkgroep van mening dat de maatregelen ten behoeve van symptoomverlichting bij palliatieve patiënten, goed aansluiten bij het doel van ondersteunende behandeling bij kwetsbare ouderen met een lage luchtweginfectie.

Verder is er soms terughoudendheid om bij curatief beleid met opioïden te starten, omdat men bang is dat dit levensverkortend zou werken. Er is echter indien opioïden proportioneel worden toegepast geen levensverkortend effect aangetoond onder andere bij patiënten die ernstig benauwd zijn bij COPD.¹⁰⁷ Bij mensen met ernstige benauwdheid is er vaak sprake van een hoog stress niveau en hoge ademarbeid en vindt de werkgroep het wenselijk om niet terughoudend te zijn in de behandeling daarvan.

6. Preventie

Autorisatiedatum 01-10-2018 Beoordelingsdatum 01-10-2018

6.1 Uitgangsvraag

Welke patiëntgebonden maatregelen zijn bij kwetsbare ouderen zinvol ter preventie van lage luchtweginfecties?

6.2 Aanbevelingen

Voer mondzorg uit conform de Verenso*-richtlijn Mondzorg. ¹⁰⁸

** voorheen NVVA*

Wees alert op het herkennen van patiënten die aspireren (zie alarmsymptomen). Voer eventueel een watersliktest uit voor het detecteren van dysfagie en consulteer zo nodig een logopedist voor screening, diagnostiek en behandeling van dysfagie (zie NVKNO-richtlijn Orofaryngeale Dysfagie). ¹⁰⁹

Wees extra alert op het ontwikkelen van een LLWI na een heftige aspiratie en begin met een antimicrobiële behandeling (zie hoofdstuk Antimicrobiële behandeling) als er een verdenking op LLWI is. Laat na een heftige aspiratie 2 à 3 daags extra controles uitvoeren in de dagen daarna (temperatuur, ademfrequentie, algeheel ziek zijn).

Verminder, indien mogelijk, chronisch gebruik van medicatie die het bewustzijn, het ophoesten of de slikfunctie kan verminderen.

Als een sonde is geïndiceerd, overweeg een PEG-sonde in plaats van een neusmaagsonde als:

- een sonde langdurig is geïndiceerd;
- én
- er een langdurig verhoogd risico is op slikstoornissen, zoals bij CVA-patiënten.

6.2.1 Alarmsymptomen

- Ongewenst gewichtsverlies;
- Herhaaldelijke respiratoire verschijnselen of infecties (aspiratie pneumonie);
- Overige verschijnselen zoals:
 - * eerdere diagnoses van pneumonie;
 - * moeite met wegslikken van speeksel uit de mondkeelholte;
 - * gevoel dat voedsel blijft steken in de keel;
 - * hoesten of verslikken tijdens of rond de inname van voedsel en/of dranken;
 - * voedselresten in de mondholte na doorslikken/na het eten;
 - * opvallend frequent keelschrapen;
 - * 'natte' borrelige stem;
 - * opvallend lange voedingstijdsduur;
 - * onduidelijke oorzaak ongewenst gewichtsverlies;
 - * eenzijdige inname van consistenties (enkel vloeibaar of gemalen voeding, etc.);
 - * dysartrie.

Bron: NVKNO-richtlijn Orofaryngeale dysfagie. ¹⁰⁹

6.3 Onderbouwing

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag is systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd.

Het is niet duidelijk welke patiëntgebonden maatregelen effectief zijn ter preventie van een lage luchtweginfectie bij kwetsbare ouderen in het verpleeghuis en/of de 1e lijn. Momenteel worden interventies als mondzorg (in verband met het aspireren van mond/keelflora uit de oropharynx), het voorkomen van aspiratie en het geven van antibiotische profylaxe in verband gebracht met de preventie van lage luchtweginfectie op patiëntniveau. Preventie van influenza is buiten beschouwing gelaten omdat er een richtlijn Influenzapreventie is. Ook pneumokkenvaccinatie wordt in verband gebracht met preventie van lage luchtweginfectie, maar valt buiten deze richtlijn. De Gezondheidsraad maakt de afweging of pneumokkenvaccinatie deel moet gaan uitmaken van het rijksvaccinatieprogramma.

6.3.1 Literatuurconclusies

Mondzorg

Laag GRADE	Intensieve mondzorg vermindert de kans op een pneumonie in vergelijking met geen intensieve mondzorg. Juhtani-Mehta, 2015; Kaneoka, 2015
Matig GRADE	Intensieve mondzorg in combinatie met recht-opzittend eten vermindert de kans op een pneumonie of lage luchtweginfectie (niet-bevestigde pneumonie) niet. Juhtani-Mehta, 2015

Voorkomen aspiratie

Zeer laag GRADE	Een PEG-sonde vermindert de kans op een aspiratiepneumonie in vergelijking met een neusmaagsonde. Ciocon, 1988; Kumagai, 2012
Laag GRADE	Er is geen verschil in kans op een pneumonie tussen continue en bolustoediening van sondevoeding bij een neusmaagsonde. Lee, 2010
Matig GRADE	Er is, bij patiënten met dementie of de ziekte van Parkinson, geen verschil in de kans op een pneumonie tussen het toedienen van dikke-vloeistofvoeding in een neutrale hoofdpositie en het toedienen van dun voedsel in een kin-naar-beneden hoofdpositie. Robbins, 2008
Zeer laag GRADE	Er is aan het einde van de revalidatieperiode bij CVA-patiënten geen verschil in kans op een pneumonie bij verschillende intensiteit in training in en begeleiding van slikoefeningen en in re-evaluatie van de dieetconsistentie door een logopedist. DePippo, 1994

Antibiotica

Wegens het ontbreken van relevante studies kunnen er voor kwetsbare ouderen geen uitspraken worden gedaan over de effectiviteit van:

- een behandeling met een antibioticum na een heftige aspiratie
- een (langdurige) onderhoudsdosis bij COPD-patiënten

ter preventie van (ernstige) lage luchtweginfectie.

6.3.2 Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Van de negen gecontroleerde studies werden er acht (deels) verricht binnen een langdurige geïstitutionaliseerde zorg setting. Eén studie werd verricht bij in het ziekenhuis opgenomen kwetsbare ouderen die na ontslag werden gevolgd in een andere setting.¹¹⁰

Mondzorg

Eén systematisch literatuuronderzoek (meta-analyse)¹¹¹ en drie RCT's^{112 113 114} onderzochten de effectiviteit van mondzorg bij (onder andere) verpleeghuispatiënten. Omdat de RCT's van Adachi en Yoneyama ook zijn opgenomen in de meta-analyse van Kaneoka worden deze verder hieronder niet beschreven. In de meta-analyse van Kaneoka (n=311; leeftijd niet gerapporteerd) en de RCT van Juhtani-Mehta (n=834; gemiddelde leeftijd 86.3) werd intensieve mondzorg (zie evidencetabel voor details interventie) vergeleken met standaardzorg. Juhtani-Mehta paste als co-interventie een

rechttop-zittende houding tijdens het eten toe. Beide studies hadden de incidentie van pneumonie als uitkomstmaat [1]. Juhtani-Mehta had tevens de incidentie van lage luchtweginfectie als uitkomstmaat. De incidentie van lage luchtweginfectie werd gedefinieerd als de aanwezigheid van drie of meer symptomen van lage luchtweginfectie bij geen bevestigde pneumonie [2]. De duur van de follow-up varieerde van 2-2,5 jaar. Voor de uitkomstmaat incidentie pneumonie rapporteerde de meta-analyse een gepoolde RR van 0.61 (95% BI 0.40-0.92) (3 studies). De RCT rapporteerde een HR van 1.12 (95% BI 0.84-1.5) ($p=0.44$). Het door ons gepoolde resultaat van de drie RCT's uit de meta-analyse van Kaneoka en de RCT van Juhtani-Mehta is RR 0.80 (95% BI 0.50-1.28). De heterogeniteit is echter groot ($I^2=60\%$; $p=0.06$). De heterogeniteit is mogelijk te verklaren door de co-interventie in de RCT van Juhtani-Mehta. Voor de uitkomstmaat incidentie van lage luchtweginfectie rapporteerde Juhtani-Mehta een HR van 1.07 (95% BI 0.79-1.46) ($p=0.65$). Met betrekking tot complicaties melden Adachi en Juhtani-Mehta dat er geen verschil is in overlijden tussen interventie en controlegroep. In de studie van Adachi overleden in de controlegroep na 24 maanden wel meer mensen aan een aspiratie-pneumonie dan in de mondzorggroep (17% vs 5%; $p<0.05$). De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'incidentie pneumonie' is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie). De bewijskracht voor de uitkomstmaat incidentie lage luchtweginfectie is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet. De bewijskracht voor de uitkomstmaat overlijden met lage luchtweginfectie als doodsoorzaak is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-2) en onnauwkeurige data (-1).

Voorkómen van aspiratie

Voor het voorkómen van aspiratie werden zes studies gevonden.^{115 110 116 117 118 119} De studies onderzochten acht verschillende interventies: neusmaagsonde versus percutane endoscopische gastrostomie (PEG) sonde^{110 116}, continue versus bolustoediening bij een neusmaagsonde¹¹⁷, dun-vloeibare voeding in kin-naar-beneden positie versus dik-vloeibare voeding in neutrale hoofdpositie¹¹⁹, verschillende intensiteit in begeleiding bij sliktrainingen en het re-evalueren van de dieetconsistentie¹¹⁵ en angiotensin-converting-enzyme (ACE-)remmers¹¹⁸.

Twee cohortstudies onderzochten de effectiviteit van een PEG-sonde versus een neusmaagsonde.^{110 116} De studie van Ciocon ($n=71$; gemiddelde leeftijd 82) betrof verpleeghuispatiënten, COPD-patiënten werden geëxcludeerd. De studie van Kumagai ($n=251$; gemiddelde leeftijd: interventiegroep 79.1, controlegroep 79.4) betrof dementiepatiënten die in het ziekenhuis een sonde kregen. Aansluitend werden zij in diverse settings gevolgd. Beide studies hadden de incidentie aspiratiepneumonie als uitkomstmaat. De follow-up duur bedroeg respectievelijk 11 en 6 maanden. De studie van Ciocon maakte onderscheid tussen vroege (<2 weken na inbrengen) en late aspiratiepneumonie (>2 weken na inbrengen). Er was voor beide uitkomstmaten geen verschil tussen de PEG- en de neusmaagsondegroep (vroeg: 56% vs 43%; laat: 56% vs 44%). In de studie van Kumagai was het aantal aspiratiepneumonieën in de PEG-sonde groep 36/151 (24%) en in de neusmaagsondegroep 54/106 (51%) (geen statistische toets-variabele gerapporteerd). Het door ons gepoolde resultaat van de studies van Ciocon en Kumagai is RR 0.59 (95% BI 0.44-0.78). De heterogeniteit is echter behoorlijk groot ($I^2=91\%$; $p=0.001$). Uitkomsten van bijwerkingen en complicaties werd niet in de studie van Ciocon gerapporteerd. In de studie van Kumagai overleden in de neus-maagsondesongegroep na 27 maanden meer mensen dan in de PEG-groep (10% vs 6%; $p=0.019$).

De bewijskracht is met 4 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-2), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) (-1) en extrapoleerbaarheid (bias t.g.v. indirectheid) (-1).

Eén RCT onderzocht de effectiviteit van continue pompvoeding versus bolustoediening bij revalidatie- en ziekenhuispatiënten met een neusmaagsonde (n=178; gemiddelde leeftijd: interventiegroep 83.4, controlegroep 83.2).¹¹⁷ De uitkomstmaat was de incidentie van eerste episode pneumonie. De follow-up duur was vier weken. Er was geen verschil tussen de twee groepen: het aantal pneumonieën was in de continue groep 12 (14%) en in de bolusgroep 14 (15%). Er was geen verschil in overlijden tussen de continue pompvoeding en de bolusgroep. De bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet en extrapoleerbaarheid (bias t.g.v. indirectheid).

Eén RCT onderzocht de effectiviteit van toediening van dun-vloeibare voeding in kin-naar-beneden hoofdpositie versus vloeibare voeding in neutrale hoofdpositie (n=515; gemiddelde leeftijd: interventiegroep 80, controlegroep 81).¹¹⁹ Binnen de vloeibare groep waren er twee subgroepen: één vloeibaar (nectar-dik) en één dik-vloeibaar (honing-dik). De onderzoekspopulatie betrof verpleeghuis- en ziekenhuispatiënten met dementie of de ziekte van Parkinson met aangetoonde dunne-vloeistof aspiratie. De uitkomstmaat was de cumulatieve incidentie van pneumonie bij een follow-up van drie maanden. Er was geen verschil in incidentie tussen de (sub)groepen. De cumulatieve incidentie van pneumonie bedroeg 0.098 in de dun-vloeibare groep en 0.12 in de dik-vloeibare groep (HR 0.84 95% BI 0.49-1.45; p=0.53). Binnen de dik-vloeibare groep was de cumulatieve incidentie van pneumonie in de nectar-subgroep 0.08 en in de honing-subgroep 0.15 (HR 0.50 95% BI 0.23-1.09; p=0.08). Voor de gecombineerde uitkomst pneumonie of overlijden waren er tussen beide (sub)groepen geen verschillen. Ook voor andere complicaties, zoals ziekenhuisopname, waren er geen verschillen tussen de (sub)groepen. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet.

Eén RCT onderzocht de effectiviteit van het verschil in intensiteit in de begeleiding bij slikoefeningen en re-evaluatie van de dieetconsistentie (n=115; gemiddelde leeftijd: interventiegroep A 76.0 (n=38), interventiegroep B 74.5 (n=38), interventiegroep C 73.0 (n=39))¹. Het betrof CVA-revalidanten met bevestigde slikstoornissen. Patiënten met ernstige slikstoornissen werden geëxcludeerd. Er waren drie interventiegroepen met een toenemende interventie-intensiteit. In alle drie de groepen werden patiënten en familie aan het begin getraind in slikoefeningen. In groep A (lage intensiteit) koos de patiënt de dieetconsistentie op basis van het advies van de logopedist gebaseerd op de sliktest. Patiënt/familie kreeg de mogelijkheid om op eigen initiatief tussendoor te switchen van dieetconsistentie. In groep B (middelmatige intensiteit) bepaalde de logopedist de dieetconsistentie met om de week een re-evaluatie moment. In groep C (hoge intensiteit) bepaalde de logopedist de dieetconsistentie met dagelijks re-evaluatie en werden instructies met betrekking tot de slikoefeningen herhaald en zo nodig aangepast. De uitkomstmaat was de incidentie van pneumonie. De follow-up was het einde van de revalidatieperiode en één jaar. Het aantal pneumoniën tussen de groepen A, B en C bedroeg aan het einde van de revalidatieperiode respectievelijk 1, 5 en 2 (niet significant). Het aantal pneumoniën na één jaar werd niet gerapporteerd maar wel dat er een significant verschil was tussen de drie groepen (p=0.03). Nadere analyse liet zien dat er een significant verschil was tussen groep A en B (lage en middelmatige intensiteit). Er werd geen verschil gevonden tussen de drie groepen met betrekking tot de complicatie dehydratie. De bewijskracht is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-2) en het

geringe aantal patiënten (imprecisie) (-1).

Antibiotica

Er werden geen studies gevonden naar de effectiviteit van behandeling met een antibioticum na een heftige aspiratie ter preventie van (ernstige) lage luchtweginfectie. Ook werden geen studies gevonden naar de effectiviteit van een onderhoudsbehandeling bij COPD ter preventie van (ernstige) lage luchtweginfectie.

[1] Zie voor definitie evidencetabel

[2] Zie voor meer informatie de evidencetabel

6.3.3 Zoekvraag (PICO)

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstellingen:

- Is mondzorg effectief in het voorkomen van lage luchtweginfectie?
- Is het voorkomen van aspiratie (bij dysfagie), waaronder de wijze van toediening van (sonde)voeding, effectief in het voorkomen van lage luchtweginfectie?
- Is het zinvol om na een heftige aspiratie een antibioticum voor te schrijven ter preventie van een aspiratiepneumonie?
- Wat is de plaats een langdurige onderhoudsbehandeling met antibiotica ter preventie van lage luchtweginfectie bij COPD cliënten?

PICO

P = kwetsbare ouderen (met een verhoogd risico op lage luchtweginfectie)

I = mondzorg, voorkomen aspiratie (bij dysfagie), wijze van toediening (sonde)voeding, antibiotica

C = geen preventiemaatregel/standaard zorg/een andere preventieve maatregel

O = incidentie lage luchtweginfectie

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de incidentie van lage luchtweginfectie een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat.

6.3.4 Zoeken en selecteren

In de databases Pubmed, Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht, eerst naar systematisch literatuuronderzoek en vervolgens naar gecontroleerde studies. De zoekverantwoording en in- en exclusiecriteria zijn weergegeven in [bijlage 1](#).

De literatuurzoekactie naar systematisch literatuuronderzoek betrof zowel de preventie als de behandeling van lage luchtweginfectie en leverde 834 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 38 literatuuronderzoeken voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 37 literatuuronderzoeken geëxcludeerd (zie exclusietabel, [bijlage 2](#)) en 1 literatuuronderzoek definitief geselecteerd. De reden van exclusie was veelal het ontbreken van een (subgroep)analyse van kwetsbare ouderen. Uit geëxcludeerd literatuuronderzoek werd één relevante gecontroleerde studie geïnccludeerd die buiten de resultaten van de zoekactie naar

gecontroleerde studies viel (zie hieronder).¹¹⁵

De literatuurzoekactie naar gecontroleerde studies leverde 1118 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 83 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 67 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel, [bijlage 2](#)), en acht gecontroleerde studies definitief geselecteerd. Acht van de voorgeselecteerde studies waren niet opvraagbaar.

Uiteindelijk werden één systematisch literatuuronderzoek en negen gecontroleerde studies definitief geselecteerd. De beoordeling van de individuele studiekwaliteit en de evidencietabel kunt u respectievelijk vinden in [bijlage 3](#) en [4](#).

6.4 Overwegingen

Mondzorg

In de twee studies die intensieve mondzorg vergeleken met standaard mondzorg, met incidentie van pneumonie als uitkomstmaat, vond men in de review van Kaneoka wel een effect, en in de RCT van Juhtani-Mehta geen effect. Omdat de studies in de review dateren uit 2002 en 2003 en de RCT uit 2015 is, is dit verschil in effect mogelijk te verklaren door een verbetering van de standaard mondzorg door een toegenomen aandacht voor dit onderwerp in de afgelopen jaren. Dit wordt bevestigd door de inventarisatie van de protocollen van de standaard mondzorg in de controle-instellingen waarin bij 16/18 instellingen tweemaal daags mondzorg staat beschreven. Daarnaast wordt het effect van de studie uit 2015 mogelijk beïnvloed door de co-interventie 'recht-op-zittend eten'. Goede mondzorg is daarnaast belangrijk om het ontstaan van gebitsproblemen met als gevolg pijn, ondervoeding en slechte adem te voorkomen.¹⁰⁸

Voorkomen van aspiratie

Hoewel de bewijslast voor de effectiviteit van een PEG-sonde ten opzichte van een neusmaagsonde op de preventie van aspiratiepneumonie bij kwetsbare ouderen zeer laag is, kan een PEG-sonde worden overwogen als een sonde langdurig geïndiceerd is¹²⁰ en er langdurig een verhoogd risico is op slikstoornissen, zoals bij CVA-patiënten¹⁰⁹. Het slangetje in de neus bij een neusmaagsonde wordt veelal als een belasting ervaren door de patiënt. Dit moet worden afgewogen tegen de belasting van het inbrengen van een PEG-sonde en de (geringe) kans op (ernstige) complicaties, zoals wondinfecties, abcesvorming, bloedingen, perforaties en het ontstaan van een peritonitis.

De andere studies naar het voorkomen van aspiratie laten geen effect zien en/of er is een (zeer) lage bewijslast. Ten aanzien van het voorschrijven en evalueren van medicatie die het risico op aspiratie kunnen vergroten is de werkgroep desondanks van mening dat hiermee bewust moet worden omgegaan en adviseert om deze medicatie zoveel als mogelijk te verminderen. Denk hierbij aan medicatie die het bewustzijn, het ophoesten of de slikfunctie kan verminderen.

Antibiotica

Ook minder ernstige LLWI's (geen pneumonie) kunnen bij patiënten met een onderliggend COPD tot een relatief ernstige toename van klachten en verschijnselen ("exacerbatie") leiden. De afgelopen jaren is een aantal studies verschenen naar het effect van een onderhoudsbehandeling met een antibioticum ter preventie van exacerbaties bij volwassenen. In een Cochrane-review bij volwassen

patiënten met matige tot ernstige COPD (n=3170; gemiddelde leeftijd 66 jaar), is de effectiviteit aangetoond van een continue gebruikte onderhoudsbehandeling met een antibioticum (azitromycine of erythromycine; 3-12 maanden) ten opzichte van een placebo op het aantal exacerbaties (OR 0.73 (95% BI 0.58-0.91)) en het aantal patiënten met één of meer exacerbaties (OR 0.55 (95% BI 0.39-0.77)).¹²¹ Wel werden in de antibiotica-groep in de meeste studies ook meer bijwerkingen gemeld van gastro-intestinale klachten. Ook werd in één studie meer gehoorverlies gevonden. Daarnaast werden in één studie in de antibiotica-groep meer patiënten met antibiotica-resistentie gevonden. De effectiviteit en de gastro-intestinale bijwerkingen werden bevestigd in een later verschenen placebo-gecontroleerde Nederlandse studie met azitromycine gedurende 12 maanden (n=92).¹²² Een andere later verschenen placebo-gecontroleerde studie met doxycycline en doxycycline/roxitromycine gedurende 12 weken vond geen effect (n=161).¹²³ Onduidelijk hierbij is, zeker bij de macroliden, of dit effect het gevolg is van antibiotische of van niet-antibiotische effecten van de toegepaste middelen. Vanwege het ontbreken van gegevens over de effectiviteit van antibiotica bij kwetsbare oudere COPD-patiënten en voor de uitkomstmaat incidentie van lage luchtweginfecties en de gemelde bijwerkingen in studies bij volwassenen ziet de werkgroep geen reguliere rol weggelegd voor een onderhoudsbehandeling antibiotica bij deze doelgroep.

Er zijn geen studies gevonden naar de effectiviteit van antibiotica na een heftige aspiratie op het voorkómen van een (ernstige) LLWI. Wel wordt een aspiratiepneumonie geassocieerd met een grotere kans op ziekenhuisopname en overlijden in vergelijking met een pneumonie zonder aspiratie.^{124 125 126} Daarom is het van belang dat men alert is op het herkennen van patiënten die aspireren (zie voor de alarmsymptomen onderaan de aanbevelingen) en consulteer zo nodig een logopedist voor screening, diagnostiek en behandeling van dysfagie (zie ook richtlijn Dysfagie¹⁰⁹). Verder is van belang dat wordt gestart met antibiotica zodra de patiënten klachten krijgt van een LLWI na aspiratie.

7. Verantwoording en methode

Autorisatiedatum 01-10-2018 Beoordelingsdatum 01-10-2018

7.1 Verantwoording

7.1.1 Autorisatie en geldigheid

Laatst beoordeeld : 01-10-2018

Laatst geautoriseerd : 01-10-2018

Uiterlijk in 2023 bepaalt de werkgroep richtlijnontwikkeling van Verenso of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (een module van) de richtlijn te herzien. Een herzieningstraject start eerder als nieuwe ontwikkelingen daarvoor aanleiding zijn.

Verenso is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

7.1.2 Initiatief en autorisatie

Initiatief: Verenso

Geautoriseerd door:

- KBO-PCOB
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG)
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)

Verklaring van geen bezwaar afgegeven door:

- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

7.1.3 Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund vanuit het bureau van Verenso. Het project is gefinancierd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

7.1.4 Juridische aspecten

De juridische betekenis van richtlijnen ligt in het verlenen van kwalitatief verantwoorde zorg. Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op wetenschappelijk bewijs gebaseerde

aanbevelingen. Een zorgverlener dient aan deze standaard te voldoen om verantwoorde zorg te verlenen. De aanbevelingen zijn hoofdzakelijk gebaseerd op een 'gemiddelde patiënt' en daardoor kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie afwijken van de richtlijn. Soms is afwijken van de richtlijn zelfs noodzakelijk als de situatie van de patiënt dat vereist. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken dient dit te worden beargumenteerd en te worden gedocumenteerd.

7.1.5 Inbreng patiëntenperspectief

Een vertegenwoordiger van KBO-PCOB nam deel aan de klankbordgroep. Tevens is in samenwerking met KBO-PCOB een op de richtlijn gebaseerde [patiënteninformatiefolder](#) ontwikkeld.

7.1.6 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De praktische uitvoerbaarheid is daarnaast getest tijdens een proefimplementatie. Er is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De volgende implementatieproducten zijn ontwikkeld: [implementatieplan](#), [handleiding implementatie](#), [interne kwaliteitsindicatoren](#), [zakkaartje LLWI](#), [e-learning](#), [klinische les voor verpleegkundigen/verzorgenden](#) en een [patiënteninformatiebrief](#).

7.1.7 Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan het beantwoorden van de uitgangsvragen. Om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op de vragen uit de praktijk heeft de werpgroep bij elke uitgangsvraag aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is en heeft zij de belangrijkste lacunes in kennis geprioriteerd. Een overzicht van aanbevelingen voor onderzoek staan weergegeven in [deze bijlage](#).

7.2 Samenstelling werkgroep en klankbordgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2016 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg aan kwetsbare ouderen met een lage luchtweginfectie en/of klinische expertise hebben op het gebied van lage luchtweginfectie. Daarnaast is een klankbordgroep ingesteld met aanpalende disciplines, een vertegenwoordiger van een patiëntenorganisatie en twee personen op persoonlijke titel. De leden van de werk- en klankbordgroep zijn, indien van toepassing, door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep was verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn en bestond uit:

- drs. J. Haaijman, specialist ouderengeneeskunde, Stichting Zorgcentra Rivierenland, Tiel, namens VerenSo (voorzitter);
- prof. dr. C.M.P.M. Hertogh, hoogleraar ouderengeneeskunde, VU Medisch Centrum, Amsterdam, namens VerenSo;
- dr. R.E. Jonkers, longarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, namens Nederlandse

Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose;

- prof. dr. J.M. Prins, hoogleraar infectieziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, namens Nederlandse Internisten Vereniging;
- drs. M.E.T. Schellinx, specialist ouderengeneeskunde, Mondriaan, Heerlen, namens VerenSo;
- prof. dr. T.J.M. Verheij, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, namens Nederlands Huisarts Genootschap.

De klankbordgroep bestond uit:

- A.W. Bruin, praktijkverpleegkundige, Atlant Zorggroep, Beekbergen, namens Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland;
- J. Festen, namens KBO-PCOB;
- dr. P.D. van der Linden, ziekenhuisapotheker, namens Stichting Werkgroep Antibioticabeleid;
- F.H. Ploegstra, deskundige infectiepreventie, Antonius Ziekenhuis, Sneek/Emmeloord, namens Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg;
- H. Post, programmamanager, Alzheimer Nederland, namens Alzheimer Nederland;
- dr. ir. J.T. van der Steen, senior onderzoeker, Radboudumc, Nijmegen, en senior onderzoeker/universitair hoofddocent, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden;
- drs. R. Veenhuizen, specialist ouderengeneeskunde, zorggroep Noorderbreedte/Zorgpartners Friesland, op persoonlijke titel.
- Dr. Esther Heikens, arts-microbioloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag, namens Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie.

Met ondersteuning van:

- dr. M.G.T. Dolders, beleidsmedewerker VerenSo (projectleider)
- drs. E.P. Poot, beleidsmedewerker VerenSo (methodologische ondersteuning)

7.2.1 Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij VerenSo, een overzicht vindt u [hier](#).

7.3 Methode richtlijnontwikkeling

Deze richtlijn is opgesteld volgens de methode van evidence-based richtlijnontwikkeling ¹²⁷ en ontwikkeld conform de eisen volgens de Leidraad voor Kwaliteitsstandaarden van het Zorginstituut Nederland ¹²⁸ en het internationaal breed geaccepteerde AGREE II instrument ([Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II](#)).

Knelpuntenanalyse

Er werd een knelpunteninventarisatie uitgevoerd middels een knelpuntenformulier. De knelpunteninventarisatie werd uitgezet bij ActiZ, Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ)

(voorheen Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ)), Nederlandse Zorgautoriteit (NZA), Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en klankbordgroepleden (zie hieronder). De geïnventariseerde knelpunten zijn besproken in de werkgroep.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Aan de hand van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep de definitieve uitgangsvragen vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als kritiek, belangrijk (maar niet kritiek) en onbelangrijk.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Aan de hand van uitgangsvragen werden wetenschappelijke vraagstellingen en bijhorende PICO's en in- en exclusiecriteria geformuleerd. Op basis hiervan werd een zoekstrategie geformuleerd. Er werd naar studies gezocht in de volgende databases: PubMed, Embase en de Cochrane Library.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op bestaande methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden weergegeven in evidence tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd, waar mogelijk, bepaald volgens de [GRADE-methode](#). Waar niet mogelijk werd een GRADE-like methode gebruikt.

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, matig, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-(like)methodiek.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de klinische expertise van de werkgroepleden, specifiek Nederlandse omstandigheden, de waarden en voorkeuren van de patiënt, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, beschreven en gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en, waar van toepassing, een weging

van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Klankbordgroep

Elk hoofdstuk is beoordeeld door de klankbordgroep. Het commentaar is telkens besproken in de werkgroep, zo nodig aanpassingen zijn gedaan.

Indicatorontwikkeling

Bij de richtlijn zijn kwaliteitsindicatoren ontwikkeld.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Deze kennislacunes zijn opgenomen in de bijlagen bij de modules.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisatie voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd middels een verklaring van geen bezwaar.

Proefimplementatie

Om implementatie van de richtlijn te bevorderen is een proefimplementatie uitgevoerd van de conceptrichtlijn. Het doel van de proefimplementatie was de conceptrichtlijn te toetsen op toepasbaarheid, bruikbaarheid en duidelijkheid en het inventariseren van belemmerende en bevorderende factoren ten behoeve van een implementatieplan. De proefimplementatie is uitgevoerd door vijf toetsgroepen die de methode van Onderlinge toetsing in 6 stappen hebben toegepast. Deze methode bestaat uit de volgende stappen: onderwerpkeuze, nulmeting, formuleren norm en verbeterdoel, verbeteren in de praktijk, toetsen. De zesde stap, het borgen, viel buiten de proefimplementatie. De proefimplementatie is geëvalueerd aan de hand van een nulmeting, logboek en evaluatievragenlijst. De resultaten van de proefimplementatie werden voornamelijk gebruikt voor het schrijven van het implementatieplan.

Ontwikkeling implementatieproducten

De richtlijn worden voorzien van een aantal implementatieproducten. Deze producten zijn ontwikkeld tijdens de commentaarfase in samenwerking met de werk- en klankbordgroepleden. Het betreft een implementatieplan, patiënteninformatiemateriaal, klinische les voor verpleegkundigen/verzorgenden en interne kwaliteitsindicatoren.

8. Referentielijst

1. Gutierrez F, Masia M, Mirete C, Soldan B, Rodriguez JC, Padilla S, et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *The Journal of infection*. 2006;53(3):166-74
2. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *The Lancet Infectious diseases*. 2004;4(2):112-24
3. van der Linden M.W. WGP, de Bakker D.H., Schellevis F.G. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven; 2004
4. Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2010;8(1):47-62
5. Haenen A. AJ, de Greeff S.C. , Veldman M.J. Surveillance van infectieziekten in verpleeghuizen aan de slag met infectiepreventie. *Infectieziekten Bulletin*. 2013;24(8):244-7
6. Orr PH, Peeling RW, Fast M, Brunka J, Duckworth H, Harding GK, et al. Serological study of responses to selected pathogens causing respiratory tract infection in the institutionalized elderly. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1996;23(6):1240-5
7. Palmu AA, Saukkoriipi A, Snellman M, Jokinen J, Torkko P, Ziegler T, et al. Incidence and etiology of community-acquired pneumonia in the elderly in a prospective population-based study. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2014;46(4):250-9
8. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respiratory medicine*. 2009;103(2):309-16
9. Eikelenboom-Boskamp A, Cox-Claessens JH, Boom-Poels PG, Drabbe MI, Koopmans RT, Voss A. Three-year prevalence of healthcare-associated infections in Dutch nursing homes. *The Journal of hospital infection*. 2011;78(1):59-62
10. Halonen K. SE, de Greeff S., Halfens R., Hertogh C., Verhoef L. Prevalence of healthcare-associated infections in Dutch nursing homes. *ECCMID-European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Vienna2017*
11. Tsan L, Davis C, Langberg R, Hojlo C, Pierce J, Miller M, et al. Prevalence of nursing home-associated infections in the Department of Veterans Affairs nursing home care units. *American journal of infection control*. 2008;36(3):173-9
12. El-Solh AA, Niederman MS, Drinka P. Nursing home-acquired pneumonia: a review of risk factors and therapeutic approaches. *Current medical research and opinion*. 2010;26(12):2707-14
13. Iinuma T, Arai Y, Abe Y, Takayama M, Fukumoto M, Fukui Y, et al. Denture wearing during sleep doubles the risk of pneumonia in the very elderly. *Journal of dental research*. 2015;94(3 Suppl):28s-36s
14. Ticinesi A, Nouvenne A, Folesani G, Prati B, Morelli I, Guida L, et al. An investigation of multimorbidity measures as risk factors for pneumonia in elderly frail patients admitted to hospital. *European journal of internal medicine*. 2016;28:102-6
15. Almirall J, Rofes L, Serra-Prat M, Icart R, Palomera E, Arreola V, et al. Oropharyngeal

- dysphagia is a risk factor for community-acquired pneumonia in the elderly. The European respiratory journal. 2013;41(4):923-8
16. Jackson ML, Nelson JC, Jackson LA. Risk factors for community-acquired pneumonia in immunocompetent seniors. Journal of the American Geriatrics Society. 2009;57(5):882-8
 17. Sliedrecht A, den Elzen WP, Verheij TJ, Westendorp RG, Gussekloo J. Incidence and predictive factors of lower respiratory tract infections among the very elderly in the general population. The Leiden 85-plus Study. Thorax. 2008;63(9):817-22
 18. van der Steen JT, Ooms ME, van der Wal G, Ribbe MW. Withholding or starting antibiotic treatment in patients with dementia and pneumonia: prediction of mortality with physicians' judgment of illness severity and with specific prognostic models. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making. 2005;25(2):210-21
 19. Hendriks SA, Smalbrugge M, van Gageldonk-Lafeber AB, Galindo-Garre F, Schipper M, Hertogh C, et al. Pneumonia, Intake Problems, and Survival Among Nursing Home Residents With Variable Stages of Dementia in the Netherlands: Results From a Prospective Observational Study. Alzheimer disease and associated disorders. 2017;31(3):200-8
 20. van der Steen JT, Mehr DR, Kruse RL, Sherman AK, Madsen RW, D'Agostino RB, et al. Predictors of mortality for lower respiratory infections in nursing home residents with dementia were validated transnationally. Journal of clinical epidemiology. 2006;59(9):970-9
 21. Bont J, Hak E, Hoes AW, Macfarlane JT, Verheij TJ. Predicting death in elderly patients with community-acquired pneumonia: a prospective validation study reevaluating the CRB-65 severity assessment tool. Archives of internal medicine. 2008;168(13):1465-8
 22. Bont J, Hak E, Hoes AW, Schipper M, Schellevis FG, Verheij TJ. A prediction rule for elderly primary-care patients with lower respiratory tract infections. The European respiratory journal. 2007;29(5):969-75
 23. Degelau J, Guay D, Straub K, Luxenberg MG. Effectiveness of oral antibiotic treatment in nursing home-acquired pneumonia. Journal of the American Geriatrics Society. 1995;43(3):245-51
 24. Mehr DR, Binder EF, Kruse RL, Zweig SC, Madsen R, Popejoy L, et al. Predicting mortality in nursing home residents with lower respiratory tract infection: The Missouri LRI Study. Jama. 2001;286(19):2427-36
 25. Mehr DR, Zweig SC, Kruse RL, Popejoy L, Horman D, Willis D, et al. Mortality from lower respiratory infection in nursing home residents. A pilot prospective community-based study. The Journal of family practice. 1998;47(4):298-304
 26. Mylotte JM, Naughton B, Saludades C, Maszarovics Z. Validation and application of the pneumonia prognosis index to nursing home residents with pneumonia. Journal of the American Geriatrics Society. 1998;46(12):1538-44
 27. Naughton BJ, Mylotte JM, Tayara A. Outcome of nursing home-acquired pneumonia: derivation and application of a practical model to predict 30 day mortality. Journal of the American Geriatrics Society. 2000;48(10):1292-9
 28. Haga T, Fukuoka M, Morita M, Cho K, Tatsumi K. Computed Tomography for the Diagnosis and Evaluation of the Severity of Community-acquired Pneumonia in the Elderly. Internal medicine (Tokyo, Japan). 2016;55(5):437-41
 29. McClester Brown M, Sloane PD, Kistler CE, Reed D, Ward K, Weber D, et al. Evaluation and Management of the Nursing Home Resident With Respiratory Symptoms and an Equivocal Chest X-Ray Report. Journal of the American Medical Directors Association. 2016;17(12):1164.e1-.e5

30. Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T, Akaike H, Teranishi H, Wakabayashi T, et al. Detection failure rate of chest radiography for the identification of nursing and healthcare-associated pneumonia. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2015;21(7):492-6
31. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2001;56(3):M146-56
32. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2007;62(7):738-43
33. Hertogh CPM. *Functionele geriatrie*. Maarsen: Elsevier/De Tijdstroom; 1999
34. NVKG. *Richtlijn Comprehensive Geriatric Assessment*. 2010
35. VerenSo. *Handreiking Geriatrisch assessment door de specialist ouderen geneeskunde*. 2014
36. Chan Carusone SB, Walter SD, Brazil K, Loeb MB. Pneumonia and lower respiratory infections in nursing home residents: predictors of hospitalization and mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(3):414-9
37. Hak E, Bont J, Hoes AW, Verheij TJ. Prognostic factors for serious morbidity and mortality from community-acquired lower respiratory tract infections among the elderly in primary care. *Family practice*. 2005;22(4):375-80
38. Mehr DR, Binder EF, Kruse RL, Zweig SC, Madsen RW, D'Agostino RB. Clinical findings associated with radiographic pneumonia in nursing home residents. *J Fam Pract*. 2001-a;50(11):931-7
39. Nouvenne A, Ticinesi A, Folesani G, Cerundolo N, Prati B, Morelli I, et al. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2016;16:16
40. Porfyridis I, Georgiadis G, Vogazianos P, Mitis G, Georgiou A. C-reactive protein, procalcitonin, clinical pulmonary infection score, and pneumonia severity scores in nursing home acquired pneumonia. *Respir Care*. 2014;59(4):574-81
41. Kaye KS, Stalam M, Shershen WE, Kaye D. Utility of pulse oximetry in diagnosing pneumonia in nursing home residents. *Am J Med Sci*. 2002;324(5):237-4
42. Rauh SP, Heymans MW, Mehr DR, Kruse RL, Lane P, Kowall NW, et al. Predicting mortality in patients treated differently: updating and external validation of a prediction model for nursing home residents with dementia and lower respiratory infections. *BMJ open*. 2016;6(8):e011380
43. Millett ER, De Stavola BL, Quint JK, Smeeth L, Thomas SL. Risk factors for hospital admission in the 28 days following a community-acquired pneumonia diagnosis in older adults, and their contribution to increasing hospitalisation rates over time: a cohort study. *BMJ open*. 2015;5(12):e008737
44. Seppa Y, Bloigu A, Honkanen PO, Miettinen L, Syrjala H. Severity assessment of lower respiratory tract infection in elderly patients in primary care. *Archives of internal medicine*. 2001;161(22):2709-13
45. van Buul LW, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RT, de Greeff SC, et al. Antibiotic prescribing in Dutch nursing homes: how appropriate is it? *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015;16(3):229-37
46. Hollaar V, van der Maarel-Wierink C, van der Putten GJ, van der Sanden W, de Swart B, de

- Baat C. Defining characteristics and risk indicators for diagnosing nursing home-acquired pneumonia and aspiration pneumonia in nursing home residents, using the electronically-modified Delphi Method. *BMC Geriatr.* 2016;16:60
47. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Gantz N, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infection control and hospital epidemiology.* 2001;22(2):120-4
 48. McGeer A, Campbell B, Emori TG, Hierholzer WJ, Jackson MM, Nicolle LE, et al. Definitions of infection for surveillance in long-term care facilities. *American journal of infection control.* 1991;19(1):1-7
 49. Stone ND, Ashraf MS, Calder J, Crnich CJ, Crossley K, Drinka PJ, et al. Surveillance definitions of infections in long-term care facilities: revisiting the McGeer criteria. *Infection control and hospital epidemiology.* 2012;33(10):965-77
 50. NHG. NHG-standaard Acut Hoesten M78. 2011
 51. NICE. Respiratory tract infections (self-limiting): prescribing antibiotics. 2008
 52. NICE. Pneumonia in adults: diagnosis and management. 2014
 53. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2011;17 Suppl 6:E1-59
 54. Boere TM, van Buul LW, Hopstaken RM, van Tulder MW, Twisk JW, Verheij TJM, Hertogh CPM. Effect of C reactive protein point-of-care testing on antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in nursing home residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2021 Sep 21;374:n2198
 55. Boere TM, Hopstaken RM, van Tulder MW, Schellevis FG, Verheij TJM, Hertogh CPM, van Buul LW. Implementation and Use of Point-of-Care C-Reactive Protein Testing in Nursing Homes. *J Am Med Dir Assoc.* 2021 Oct 7:S1525-8610(21)00830-6
 56. Boere TM, El Alili M, van Buul LW, Hopstaken RM, Verheij TJM, Hertogh CPM, van Tulder MW, Bosmans JE. Cost-effectiveness and return-on-investment of C-reactive protein point-of-care testing in comparison with usual care to reduce antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in nursing homes: a cluster randomised trial. *BMJ Open* 2022;12(9):e055234
 57. UNO Amsterdam. Stappenplan 'Implementatie van CRP POCT in verpleeghuizen'. Beschikbaar via <https://unoamsterdam.nl/antibiotica/stappenplan-implementatie-van-crp-poct-in-verpleeghuizen/>. Geraadpleegd 6 oktober 2023
 58. Lagerstrom F, Fredlund H, Holmberg H. Sputum specimens can be obtained from patients with community-acquired pneumonia in primary care. *Scandinavian journal of primary health care.* 2004;22(2):83-6
 59. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, Kullberg BJ, et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *The Netherlands journal of medicine.* 2018;76(1):4-13
 60. Andreo F, Ruiz-Manzano J, Prat C, Lores L, Blanco S, Malet A, et al. Utility of pneumococcal urinary antigen detection in diagnosing exacerbations in COPD patients. *Respiratory medicine.* 2010;104(3):397-403
 61. 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. *Journal of clinical microbiology.*

- 2001;39(10):3495-8
62. 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(1):243-9
 63. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(3):286-92
 64. Sorde R, Falco V, Lowak M, Domingo E, Ferrer A, Burgos J, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Archives of internal medicine*. 2011;171(2):166-72
 65. Honore S, Trillard M, Ould-Hocine Z, Lesprit P, Deforges L, Legrand P. [Contribution of urinary pneumococcal antigen detection combined with the research of legionella antigen for diagnosis of pneumonia in hospitalized patients]. *Pathologie-biologie*. 2004;52(8):429-33
 66. Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, Verdager R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(2):222-6
 67. Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Martinez E, Garcia E, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J*. 2003;21(2):209-14
 68. Briones ML, Blanquer J, Ferrando D, Blasco ML, Gimeno C, Marin J. Assessment of analysis of urinary pneumococcal antigen by immunochromatography for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2006;13(10):1092-7
 69. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(7):2810-3
 70. Diederer BM, Peeters MF. Rapid diagnosis of pneumococcal pneumonia in adults using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2007;11(3):284-5
 71. Smith MD, Sheppard CL, Hogan A, Harrison TG, Dance DA, Derrington P, et al. Diagnosis of Streptococcus pneumoniae infections in adults with bacteremia and community-acquired pneumonia: clinical comparison of pneumococcal PCR and urinary antigen detection. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(4):1046-9
 72. Selickman J, Paxos M, File TM, Jr., Seltzer R, Bonilla H. Performance measure of urinary antigen in patients with Streptococcus pneumoniae bacteremia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2010;67(2):129-33
 73. Stralin K, Kaltoft MS, Konradsen HB, Olcen P, Holmberg H. Comparison of two urinary antigen tests for establishment of pneumococcal etiology of adult community-acquired pneumonia. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(8):3620-5
 74. Wojkowska-Mach J, Gryglewska B, Romaniszyn D, Natkaniec J, Pobiega M, Adamski P, et al.

- Age and other risk factors of pneumonia among residents of Polish long-term care facilities. *International journal of infectious diseases* : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2013;17(1):e37-43
75. Capelastegui A, Espana PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC infectious diseases*. 2012;12:134
 76. Sanguinetti CM, De BF, Miragliotta G. Bacterial agents of lower respiratory tract infections (LRTIs), beta-lactamase production, and resistance to antibiotics in elderly people. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000;16(4):467-71
 77. Ayaz SI, Haque N, Pearson C, Medado P, Robinson D, Wahl R, et al. Nursing home-acquired pneumonia: course and management in the emergency department. *International journal of emergency medicine*. 2014;7:19
 78. Carr B, Walsh JB, Coakley D, Mulvihill E, Keane C. Prospective hospital study of community acquired lower respiratory tract infection in the elderly. *Respiratory medicine*. 1991;85(3):185-7
 79. Cilloniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrus A, Menendez R, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013;144(3):999-1007
 80. Chow C, Lee-Pack L, Senathiragah N, Rawji M, Chan M, Chan C. Community acquired, nursing home acquired and hospital acquired pneumonia: A five-year review of the clinical, bacteriological and radiological characteristics. *The Canadian journal of infectious diseases = Journal canadien des maladies infectieuses*. 1995;6(6):317-24
 81. Ewig S, Klapdor B, Pletz MW, Rohde G, Schutte H, Schaberg T, et al. Nursing-home-acquired pneumonia in Germany: an 8-year prospective multicentre study. *Thorax*. 2012;67(2):132-8
 82. Fernandez-Sabe N, Carratala J, Roson B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine*. 2003;82(3):159-69
 83. Garcia-Ordóñez MA, Garcia-Jimenez JM, Paez F, Alvarez F, Poyato B, Franquelo M, et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2001;20(1):14-9
 84. Garcia-Vidal C, Viasus D, Roset A, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17(11):1659-65
 85. Ingarfield SL, Celenza A, Jacobs IG, Riley TV. The bacteriology of pneumonia diagnosed in Western Australian emergency departments. *Epidemiology and Infection*. 2007;135(8):1376-83
 86. Janssens JP, Gauthey L, Herrmann F, Tkatch L, Michel JP. Community-acquired pneumonia in older patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44(5):539-44
 87. Kothe H, Bauer T, Marre R, Suttorp N, Welte T, Dalhoff K. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *The European respiratory journal*. 2008;32(1):139-46
 88. Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *The European respiratory journal*. 2001;18(2):362-8
 89. Polverino E, Dambrava P, Cilloniz C, Balasso V, Marcos MA, Esquinas C, et al. Nursing home-acquired pneumonia: a 10 year single-centre experience. *Thorax*. 2010;65(4):354-9
 90. Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, Puig dIB, Estruch R, Mensa J, et al. Community-acquired

- pneumonia in the elderly: A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;154(5):1450-5
91. Sahuquillo-Arce JM, Menendez R, Mendez R, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Age-related risk factors for bacterial aetiology in community-acquired pneumonia. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2016;21(8):1472-9
 92. van Vught LA, Endeman H, Meijvis SC, Zwinderman AH, Scicluna BP, Biesma DH, et al. The effect of age on the systemic inflammatory response in patients with community-acquired pneumonia. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20(11):1183-8.
 93. Zalacain R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *The European respiratory journal*. 2003;21(2):294-302
 94. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *The New England journal of medicine*. 2015;372(14):1312-23
 95. Almirall J, Rofes L, Serra-Prat M, Icart R, Palomera E, Arreola V, et al. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for community-acquired pneumonia in the elderly. *The European respiratory journal*. 2013;41(4):923-8
 96. El-Solh AA, Niederman MS, Drinka P. Nursing home-acquired pneumonia: a review of risk factors and therapeutic approaches. *Current medical research and opinion*. 2010;26(12):2707-14
 97. Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2010;8(1):47-62
 98. Iinuma T, Arai Y, Abe Y, Takayama M, Fukumoto M, Fukui Y, et al. Denture wearing during sleep doubles the risk of pneumonia in the very elderly. *Journal of dental research*. 2015;94(3 Suppl):28s-36s
 99. SWAB. NethMap 2016: Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands / MARAN 2016: Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2015. 2016
 100. SWAB. NethMap 2017: Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands / MARAN 2017: Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2016. 2017
 101. VerenSo. Richtlijn Pijn. Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. 2011, met herziene tekst 2016
 102. NVKG. Richtlijn Delier. Volwassenen en ouderen. 2013
 103. van der Maaden T, de Vet HC, Achterberg WP, Boersma F, Schols JM, Mehr DR, et al. Improving comfort in people with dementia and pneumonia: a cluster randomized trial. *BMC medicine*. 2016;14(1):116
 104. Chow AW, Hall CB, Klein JO, Kammer RB, Meyer RD, Remington JS. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1992;15 Suppl 1:S62-88
 105. VUmc/EMGO+. Pneumonitor. Comfort en prognose bij patiënten met pneumonie en dementie. Leidraad Interventie PneuMonitor onderzoek. 2015
 106. van der Maaden T, van der Steen JT, Koopmans R, Doncker S, Anema JR, Hertogh C, et al.

- Symptom relief in patients with pneumonia and dementia: implementation of a practice guideline. *International journal of geriatric psychiatry*. 2017;32(8):829-39
107. LAN. Richtlijn Palliatieve zorg voor mensen met COPD. Long Alliantie Nederland. 2011
 108. VerenSo. Richtlijn Mondzorg voor zorgafhankelijke cliënten in verpleeghuizen. 2007
 109. NVKNO. Richtlijn Orofaryngeale dysfagie. 2017
 110. Kumagai R, Kubokura M, Sano A, Shinomiya M, Ohta S, Ishibiki Y, et al. Clinical evaluation of percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding in Japanese patients with dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66(5):418-22
 111. Kaneoka A, Pisegna JM, Miloro KV, Lo M, Saito H, Riquelme LF, et al. Prevention of Healthcare-Associated Pneumonia with Oral Care in Individuals Without Mechanical Ventilation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(8):899-906
 112. Adachi M, Ishihara K, Abe S, Okuda K, Ishikawa T. Effect of professional oral health care on the elderly living in nursing homes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(2):191-5
 113. Juthani-Mehta M, Van Ness PH, McGloin J, Argraves S, Chen S, Charpentier P, et al. A cluster-randomized controlled trial of a multicomponent intervention protocol for pneumonia prevention among nursing home elders. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):849-57
 114. Yoneyama T, Yoshida M, Ohru T, Mukaiyama H, Okamoto H, Hoshiba K, et al. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(3):430-3
 115. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML. Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology*. 1994;44(9):1655-60
 116. Ciocon JO, Silverstone FA, Graver LM, Foley CJ. Tube feedings in elderly patients. Indications, benefits, and complications. *Arch Intern Med*. 1988;148(2):429-33
 117. Lee JS, Kwok T, Chui PY, Ko FW, Lo WK, Kam WC, et al. Can continuous pump feeding reduce the incidence of pneumonia in nasogastric tube-fed patients? A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2010;29(4):453-8
 118. Lee JS, Chui PY, Ma HM, Auyeung TW, Kng C, Law T, et al. Does Low Dose Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Prevent Pneumonia in Older People With Neurologic Dysphagia--A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015;16(8):702-7
 119. Robbins J, Gensler G, Hind J, Logemann JA, Lindblad AS, Brandt D, et al. Comparison of 2 interventions for liquid aspiration on pneumonia incidence: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;148(7):509-18
 120. V&VN. Landelijke multidisciplinaire richtlijn Neus-maagsonde. Utrecht; 2017
 121. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(11):Cd009764
 122. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2(5):361-8
 123. Shafuddin E, Mills GD, Holmes MD, Poole PJ, Mullins PR, Black PN. A double-blind, randomised, placebo-controlled study of roxithromycin and doxycycline combination, roxithromycin alone, or matching placebo for 12 weeks in adults with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of negative results in biomedicine*. 2015;14:15
 124. Hayashi M, Iwasaki T, Yamazaki Y, Takayasu H, Tateno H, Tazawa S, et al. Clinical features

and outcomes of aspiration pneumonia compared with non-aspiration pneumonia: a retrospective cohort study. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2014;20(7):436-42

125. Komiya K, Rubin BK, Kadota JI, Mukae H, Akaba T, Moro H, et al. Prognostic implications of aspiration pneumonia in patients with community acquired pneumonia: A systematic review with meta-analysis. *Scientific reports*. 2016;6:38097
126. Lanspa MJ, Jones BE, Brown SM, Dean NC. Mortality, morbidity, and disease severity of patients with aspiration pneumonia. *Journal of hospital medicine*. 2013;8(2):83-90
127. van Everdingen JJE, Dreesens DHH, Burgers JS, Swinkels JA, van Barneveld TA, van der Weijden T. Handboek evidence-based richtlijnontwikkeling. Een leidraad voor de praktijk. 2e ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2014
128. Advies- en expertgroep (AQUA). Leidraad voor kwaliteitsstandaarden.: Zorginstituut Nederland; 2014, addenda 1 maart 2017 en 1 november 2017.