

Commentaarrronde Conceprichtlijn Invasieve Mycosen 2017
versie 01-12-2017

*Waar mogelijk zijn in de commentaren termen afgekort (invasieve aspergillose – IA, galactomamman – GM), referenties verkort weergegeven, en irrelevante details weggelaten.
Citaten uit de conceprichtlijn in de commentaren zijn waar mogelijk verwijderd.*

	Pagina	Naam	Organisatie	Commentaar	Respons	Wijziging
1	p19 rec10-11 p28 rec 29	Bureau NVZA	NVZA	Er wordt gekozen voor L-AMB boven c-AMB, maar geen aanbevelingen mbt ABLC. De conclusies geven ook geen aanleiding om ABLC uit te sluiten. In de literatuur zijn de vergelijkingen tussen ABLC en L-AMB wisselend.	Er zijn geen goede studies naar behandeling van IA met ABLC. Bijwerkingen zijn doorgaans groter, en een multivariate analyse suggereerde minder werkzaamheid dan L-AMB, zoals beschreven op pag. 17, 20 en 30.	-
2	alg.	Bureau NIV	NIV	Deze aanbevelingen zijn voor veel centra een grote verandering van het huidig beleid. Maar belangrijker, de aanbevelingen leiden tot een toename van diagnostiek en nog veel grotere toename van antimycotica gebruik zonder dat nieuwe evidence is.	Bij een snel oplopende resistentie van 5% tot >30% is nu eenmaal niet te ontkomen aan resistentiebepalingen. Evidence voor resistentie en falen van therapie is beschreven op pag. 14-15.	-
3	p14 concl 1 rec1	Bureau NIV	NIV	Deze aanbeveling is te stellig wetende dat (zoals de auteurs zelf ook schrijven) er geen studies zijn die de verschillende “diagnostic driven strategien” vergelijken. De belangrijkste studie die een 2 wekelijkse GM screening zou rechtvaardigen is de studie van Maertens (CID 2005). Echter de patiëntpopulatie in deze studie lijkt een <u>selectie</u> van cases van ernstige IA. In 19 cases is de serum GM positief: 7 cases of <u>proven</u> IA en 12 cases van probable aspergillose, terwijl uit de praktijk te herleiden valt dat in de meeste gevallen er sprake is van een probable of possible IA. Bovendien hebben 6/7 proven en 9/12 probable cases uiting van vergevorderde IA op de CT thorax zoals een <u>halo-sign</u> of cavitatie. In regio Utrecht wordt een diagnostic driven strategie gehanteerd en een HRCT thorax verricht bij aanhoudende koorts waarmee in 100% van de gevallen patiënten diagnosticeren o.b.v. nodulaire laesies (vroeg tekenen van IA) en er slechts in 9% van de gevallen sprake is van een cavitaties (vergevorderde laesies). Kortom de aanbevolen strategie leidt tot veel meer diagnostiek waarbij de NIV zich afvraagt of dit daadwerkelijk case finding gaat zijn en superieur is t.o.v. en diagnostic driven strategie gebaseerd op beeldvorming middels (HR)CT thorax.	De richtlijn is gebaseerd op de best beschikbare evidence. Met name voor diagnostische strategieën zijn gerandomiseerde studies in de geneeskunde ongebruikelijk. De Maertens-studie betreft geen geselecteerde populatie maar alle achtereenvolgende opnames in een tertiair centrum. Het hoge percentage proven infecties is te danken aan een 100% obductiepercentage. Een halo sign is een zeer vroege en transiënte uiting van aspergillose. Het feit dat positieve GM-screening leidde tot 16 CTs met IA terwijl koortsgeïnitieerde CTs negatief waren ondersteunt de aanbeveling. Dit wordt verder ondersteund door de gerandomiseerde studie van Morrissey et al (2013) en de systematische review van Lehrnbecher et al (2016). De stelling dat met alleen CT-diagnostiek 100% van de gevallen met CT wordt gediagnostiseerd wekt de indruk van een cirkelredenering. De commissie beschijft op pag. 14 en 17 dat geen formele evidence-based aanbeveling kan worden gedaan maar dat op basis van de beschikbare data wordt geadviseerd serum GM te screenen. Gezien de matige bewijskracht zijn de conclusie en aanbeveling afgezwakt.	✓
4	p20 rec 12-13	Bureau NIV	NIV	Dit is een zeer defensieve approach welke in de praktijk zal leiden tot een grote toename in antimycotica gebruik en slechts gebaseerd is op een theoretisch concept (Verweij, LancetID 2016) maar niet op een gerandomiseerde trial. Belangrijker nog stellen we zeer veel patiënten bloot aan toxiciteit van deze middelen waarbij in het	Dit advies betreft specifiek de gerichte therapie (niet empirisch) van waarschijnlijke IA (GM of kweek positief) met onbekende gevoeligheid. In een empirische setting (daarover gaat deze aanbeveling niet) staat het vrij te starten met monotherapie op voorwaarde dat onmiddellijk een BAL	-

				ernstigste geval de antitumortherapie in gedrang komt. Een overweging vóór intensificatie van huidige <u>empirisch</u> beleid met monotherapie antimycotica naar combinatie therapie zou een duidelijke toename in mortaliteit ten gevolge van IA zijn. Echter data van de SECURE trial (voriconazol vs isavuconazol) tonen een all cause mortality 6 weken van respectievelijk 20% en 19%. Dit is een daling t.o.v. van eerdere data (Nivoix, CID 2008).	voor kweek en resistentie PCR gedaan wordt en patient niet kritisch ziek is. Bij een patient met een waarschijnlijke IA vindt de commissie het onbehandeld laten van resistente stammen niet acceptabel omdat de mortaliteit dan van 20% naar 50% of meer toeneemt. Het is algemeen geaccepteerd in de klinische microbiologie dat bij therapie rekening gehouden moet worden met resistente stammen met een prevalentie van > ca. 10%. In het geval van IA in Nederland is het resistentiepercentage 10% tot >35%, bij een mortaliteit van 20% tot 80%. De SECURE trial is verricht in een setting zonder resistentie en derhalve niet toepasbaar op de Nederlandse situatie bij onbekende gevoeligheid.	
5	p26 rec21	Bureau NIV	NIV	Gezien de voorspelbare lineaire farmacokinetiek en goede biologische beschikbaarheid van posaconazol tabletten is er geen reden voor standaard TDM en al helemaal niet bij profylaxe. Het vaststellen van duidelijke indicaties voor TDM zoals (therapie falen, twijfel over inname of absorptie, toxiciteit of nastreven hogere spiegels bij resistentie) is een patiëntvriendelijkere en meer (kosten) effectievere approach.	Posaconazol lijkt geen kineaire kinetiek te hebben. De commissie is van oordeel dat er onvoldoende data zijn om zonder meer goede concentraties bij alle patienten te verwachten. Gezien het duidelijke verband tussen plasmaconcentraties en klinische uitkomsten, en de problemen werkzame concentraties te bereiken met posaconazol suspensie wordt TDM in overweging gegeven, met name in therapeutische setting, totdat meer gegevens bekend zijn. De aanbeveling is aangepast.	v
6	p26 rec22	Bureau NIV	NIV	Gebaseerd op de voorspelbare en lineaire kinetiek van isavuconazol is er geen reden voor standaard TDM (Maertens Lancet 2016; Schmitt-Hoffmann, AAC 2006). TDM op indicatie zoals bij twijfel over inname/absorptie, toxiciteit en therapiefalen is uiteraard een goede overweging.	De commissie is van oordeel dat er onvoldoende data zijn om zonder meer goede concentraties bij alle patiënten te verwachten, en gezien het duidelijke verband tussen plasmaconcentraties en klinische uitkomsten bij de andere azolen wordt vooralsnog TDM verstandig geacht totdat meer data over isavuconazol bekend zijn. De aanbeveling is aangepast.	v
7	p22 onderaan rec 16	Commissie Richtlijnen NVIC	NVIC	Radiologen geven vaak de uitslag “infiltraat niet uit te sluiten” af voor thoraxfoto’s bij IC patiënten, ook indien zij verder niet ziek zijn, dus dan heb je al een “infiltraat”. In het algemeen is onder SDD met schone inventarisatie kweken niet logisch voor de praktijk. Enige nuancering (“kan worden overwogen” bv., of in patiënten die tevens “ziek”, of “pulmonaal onverklaard matig” blijven) lijkt dan ook op zijn plaats.	De aanbeveling is aangepast.	v
8	p24 rec17	Commissie Richtlijnen NVIC	NVIC	IC patiënten met influenza moeten serum GM en BAL ondergaan. Indien positieve GM starten met combinatietherapie azole en echinocandine. Indien kweek geen Aspergillus aantoonst alsnog PCR laten verrichten voor azole resistentie. Als dit voor ALLE influenza patiënten geldt (in het seizoen krijgt nu iedereen een swab, met ook veel 'toevalsbevindingen') leidt dit tot een enorme toename in bronchoscopiën en kosten. Wellicht zou kunnen worden geadviseerd dit zeer laagdrempelig te doen? (mede gezien het feit dat de level of	In twee studies (Van de Veerdonk 2017 en Schauwvlieghe submitted) is de incidentie van IA bij patienten opgenomen wegens influenzapneumonie op de ICs in Nederland 16-20%, met een mortaliteit van 45-61%. Bij patienten opgenomen op de IC vanwege influenzapneumonie met (dreigende) respiratoire insufficiëntie acht zowel de commissie als de multidisciplinaire werkgroep ICU/Aspergillose het risico op co-infectie met directe behandel-	

				evidence niet optimaal is). Dit is een verandering van de huidige praktijk en is wel iets om goed te communiceren als deze richtlijn wordt aangenomen.	consequenties zo hoog dat invasieve diagnostiek gerechtvaardigd is in deze (kleine) patientengroep. Dit geldt uiteraard niet voor een "toevalsbevinding" influenza zonder klinisch relevante pneumonie. De aanbeveling is aangepast	
9	p43	Commissie Richtlijnen NVIC	NVIC	5-FC duikt ineens op in conclusie, afkorting nergens uitgeschreven.	Dit is gecorrigeerd.	✓
10	p45 concl 26 rec 24	Commissie Richtlijnen NVIC	NVIC	Abdominale candidiasis: Candida gekweekt uit recent geplaatste drain moeten worden beschouwd als invasieve Candida en behandeld worden met een echinocandine. In veel centra wordt nu nog met fluconazol gestart tot resistentie bekend is. Dit betekent dan wel een hele forse toename van gebruik van echinocandines en dus kosten, terwijl er voor deze indicatie weinig evidence is voor superioriteit. Het advies is hier te nuanceren.	De aanbeveling betreft drainage van een abces met positieve kweken, dus een bewezen klinische relevante infectie met relatief lage incidentie (geen empirische therapie). De superioriteit van echinocandine ten opzichte van een triazol is aangetoond in 2 gerandomiseerde studies (Reboli 2007, Kullberg 2016) en een pooled analysis (Andes 2012). Dit betrof zowel patienten met een candidemie als patienten met invasieve (meest abdominale) candidiasis. De mortaliteit bij abdominale candidiasis is ten minste zo hoog als bij candidemie (Vergidis 2016). De commissie acht de evidence voor superioriteit van een echinocandine dan ook geldig voor de gehele populatie, inclusief invasieve abdominale candidiasis. Er kan op moment van klinische response/goede drainage en bewezen gevoeligheid natuurlijk overgestapt worden naar een azol (aanbev. 24).	-
11	p14 rec1 en p29 rec30	leden NVvH	NVvH	Wij gebruiken ook een diagnostiek gedreven strategie bij de behandeling van invasieve schimmelinfecties, maar niet op basis van 2x/wk GM screening. Uitgangspunt is neutropene koorts die niet reageert op antibiotica. Ref 11 laat zien dat er geen verschil is in mortaliteit tussen een koorts gedreven strategie ten opzichte van een strategie met 2x/wk GM screening. Veel ziekenhuizen gebruiken de koorts gedreven strategie, we stellen voor deze ten minste naast de GM 2x/wk strategie op te nemen in de richtlijn.	In genoemde studie (Morrissey 2013, ref 11) werd 55% van de proven/probable IA gediagnosticeerd in afwezigheid van koorts, pleitend tegen een koortsgedreven strategie. De studie was niet gepowered voor een verschil in mortaliteit. Wel was de geobserveerde mortaliteit in de GM-groep 33% lager (n.s.). De commissie acht het tevens uit oogpunt van antifungal stewardship van belang dat in meerdere studies de op GM screening gebaseerde strategie leidde tot een 50%-78% lager gebruik van antifungale middelen, met ten minste gelijkblijvende overleving. Dit geldt des te meer bij de hoge incidentie van resistentie in Nederland, noodzakend tot gebruik van dure en toxische middelen. Gezien de matige bewijskracht is aanbeveling 1 aangepast, zie commentaar #3 hierboven	✓
12	p19 rec10-11	leden NVvH	NVvH	Recommendation 10 en 11 in tegenspraak. Eerst advies tegen primaire therapie met posaconazol en daarna als goed alternatief. Kan verwarrend zijn.	Recommendation 10 behelst de eerste keus (primary treatment) en recommendation 11 een tweede keus alternatief in geval van contraindicaties voor de eerste keus. Ter verduidelijking is aanbeveling 10 aangepast	✓
13	p20 rec12	leden NVvH	NVvH	In hematologie is er een probleem met de term "invasive aspergillosis with unknown susceptibility", want bij de meeste patiënten gaat het om probable IMD met bij start behandeling onduidelijkheid of het	Dit is gewijzigd, mucormycosis toegevoegd in tekst en aanbeveling. Overigens zal galactomanan screening volgens de richtlijn bij positiviteit een	✓

				een IA en geen mucormycose is. Dit probleem heeft consequenties voor de voorgestelde empirische therapie. Een keuze voor azole + echinocandine kan onderbehandeling betekenen bij een mucormycose; dus gaat de voorkeur bij bepaalde klinische kenmerken niet primair uit naar L-Amb.	meer specifieke aanwijzing voor aspergillose geven.	
14	p20 rec12	leden NVvH	NVvH	Wat is meerwaarde azole + L-Amb bij onbekende gevoeligheid "IA" als bij behandeling gevoelige Aspergillose, Mucormycose en azole resistente Aspergillose L-Amb monotherapie geadviseerd wordt?	Pag 20: The majority of these patients will still be infected by a voriconazole-susceptible Aspergillus strain. Therefore, combination regimens combining voriconazole with a non-azole antifungal (L-AmB or echinocandin) will retain the efficacy benefit in those patients with azole-susceptible isolates, while covering azole-resistant strains by the companion drug. Bij gevoelige stammen wordt L-AmB als primaire therapie niet aanbevolen. Bij azol-resistente aspergillose en mucormycose is L-AmB superieur aan alternatieven. Bij gevoelige stammen wordt L-AmB niet aanbevolen.	✓
15	p20 rec12	leden NVvH	NVvH	Is er geen ruimte voor centra met lage background incidentie van voriconazol-resistente IA om hun empirische beleid bij verdenking IA op voriconazol te laten (dit nav lopende studie AzorMan).	Het is algemeen geaccepteerd in de klinische microbiologie dat bij ernstige infecties rekening gehouden moet worden met resistente stammen met een prevalentie van >10%. Bij IA in Nederland is de mortaliteit 20% tot 80%, en resistentiepercentage 10% tot >35%. Er zijn geen centra in Nederland bekend met een lage background resistentie onder de algemeen aanvaarde risicogrens van 10%. Indien dat op basis van betrouwbare eigen surveillance met voldoende stammen wel het geval zou zijn, staat het centra uiteraard vrij om gemotiveerd van de aanbevelingen af te wijken.	-
16	p20 rec12-13	leden NVvH	NVvH	Deze aanbevelingen gaan uit van de combinatie van voriconazol en ambisome. Deze combinatie is niet in lijn met de in Nederland (bijna alle academische ziekenhuizen zijn betrokken) lopende AZORman studie. Daarin wordt als alternatief voor voriconazol ambisome monotherapie aanbevolen bij een hoog risico op dan wel bij bewezen resistentie. Nog afgezien van de kosten is onze grootste zorg de toxiciteit van deze combinatietherapie, zowel renaal (ambisome) als hepatogeen (voriconazol). Wij zijn van mening dat de kliniek, de ernst van de infectie en de uitgebreidheid en lokalisatie van de afwijkingen (zoals bijvoorbeeld CNS lokalisatie) leidend moeten zijn of er gekozen wordt voor ambisome of de combinatie. En uiteraard ook de progressie van de afwijkingen. In onze eigen evaluaties (alle patiënten in afgelopen 5 jaar) werden met een koorts	De richtlijn en Azorman studie zijn niet tegenstrijdig: In de richtlijn wordt de optie geboden om bij hematologische patiënten met monotherapie voriconazol te starten op voorwaarde dat snel resultaten van de resistentiePCR op BAL beschikbaar zijn. Dat is wat in Azormanstudie gedaan wordt. Bij bewezen resistentie geeft Azorman L-AmB als behandeloptie, wat ook in de richtlijn het geval is. De commissie beveelt aan hetzij een echinocandine hetzij L-AmB toe te voegen aan de basistherapie met een azol. De keuze uit 2 verschillende klassen maakt een individuele keuze t.a.v. bijwerkingenprofiel mogelijk. De extra toxiciteit van een echinocandine toegevoegd aan de standaardtherapie met een azol acht de commissie acceptabel, in het licht van de hoge mortaliteit bij behandeling van een voor het gegeven middel ongevoelige stam indien monotherapie gegeven wordt.	-

				gedreven strategie met vroegtijdige diagnostiek middels HR-CT in 9% van de patiënten cavitaties gezien. Uiteraard dient nauwkeurige follow-up plaats te vinden en is bij progresie van de afwijkingen is er mogelijk een indicatie voor dubbeltherapie. Aanbevelingen over de intensiteit van de klinische follow-up middels HR-CT zouden een zeer nuttige toevoeging kunnen zijn in de richtlijn. De dubbeltherapie waarin voriconazol met een echinocandine gecombineerd, opgenomen in de richtlijn wordt onvoldoende onderbouwd door literatuur. Dubbeltherapie met ambisome is beter onderbouwd.	De combinatie wordt niet aanbevolen op grond van ernst van infectie of lokalisatie, maar op grond van te verwachten gevoeligheid. Een step-up beleid waarbij dubbeltherapie pas bij progressie wordt gegeven in Nederland was geassocieerd met een hoge mortaliteit (50% vs. 20%; Chong et al. JAC 2016). Gedetailleerde aanbevelingen voor follow-up vallen buiten het bestek van deze richtlijn. Geen van beide combinaties zijn onderzocht in een RCT in de context van azole resistentie zoals in NL. Combinatietherapie van voriconazol met een echinocandine in een setting met weinig resistentie is onderbouwd door een grote dubbelblinde gerandomiseerde studie (Marr 2015, ref. 53). Combinatietherapie van voriconazole met L-AmB is niet onderzocht.	
17	p25 rec21	leden NVvH	NVvH	Gezien de voorspelbare lineaire farmacokinetiek en goede biologische beschikbaarheid van posaconazol tabletten is er geen reden voor standaard TDM en al helemaal niet bij profylaxe. Het vaststellen van duidelijke indicaties voor TDM zoals (therapie falen, twijfel over inname of absorptie, toxiciteit of nastreven hogere spiegels bij resistentie) is ons inziens een patiëntvriendelijkere en meer (kosten) effectievere approach (patiënten worden behandeld voor een hematologisch maligniteit en dit komt boven al het andere dat er moet na een stamceltransplantie).	Commentaar reeds ingediend via NIV, zie aldaar	v
18	p25 rec22	leden NVvH	NVvH	Gebaseerd op de voorspelbare en lineaire kinetiek van isavuconazol lijkt er geen reden voor standaard TDM (Maertens Lancet 2016 (38): 760-769; A Schmitt-Hoffmann, Antimicrob Agents Chemother, 2006). TDM op indicatie zoals bij twijfel over inname/absorptie, toxiciteit en therapiefalen is uiteraard een goede overweging.	Commentaar reeds ingediend via NIV, zie aldaar	v
19	p30-31 rec34	leden NVvH	NVvH	Is surgical debridement noodzaak? Soms is alleen medicamenteuze therapie voldoende. Wij zouden stellen "surgical debridement should be considered"	Voor invasieve cerebrale aspergillose is chirurgische interventie significant geassocieerd met betere overleving, zoals beschreven op p.30	v
20	p37-38 rec11	leden NVvH	NVvH	Recommendation 11: Lang niet altijd zal patiënt klachten hebben en vroege en simpele detectie via fundoscopie zouden we niet willen nalaten. Dus hier zouden wij het laatste deel van de aanbeveling "ocular symptoms, or patients unable to communicate about visual symptoms." weg laten.	De incidentie van endophthalmitis bij candidemie is zeer laag (1.5%). De adherentie aan het screeningsadvies is in de praktijk laag. Daarom heeft de commissie gekozen om in ieder geval screening aan te bevelen bij patiënten met een verhoogd risico op oculaire strooihaarden. Screening bij de overige patiënten is ter beoordeling aan de individuele centra. De aanbeveling is aangepast.	v
21	p37-38	leden NVvH	NVvH	Wat te doen met Candida meningitis? Er wordt meerdere malen gesproken over een echinocandine als eerstelijns therapie behalve bij Candida meningitis, endophthalmitis , invasive urinary tract infections and neonates. Op al die andere	Is toegevoegd.	v

				categorieen wordt later weer dieper ingegaan maar niet op de Candida meningitis.		
22	p38	leden NVvH	NVvH	Ik denk dat het goed is als de commissie een advies formuleert over de te geven dosering van corticosteroiden bij hepatosplenale candidiasis met IRIS verschijnselen: 0,5-1 mg/kg gedurende 3 weken.	Is toegevoegd.	✓
23	p14 rec1	MMB UMCU	NVMM	Wij zijn voor een diagnostiek gedreven strategie. Echter verschillende diagnostische strategieën zijn nooit met elkaar vergeleken. Ref 11 laat zien dat er geen verschil is in mortaliteit tussen een koorts gedreven strategie ten opzichte van een strategie met 2 x week GM screening. Een diagnostiek gedreven strategie leidt tot minder gebruik van antifungale middelen maar meer diagnostiek. Wij en de meeste academische centra hanteren een strategie die koorts gedreven is maar waarbij zeer snel beeldvorming wordt verricht en er pas bij aangetoonde afwijkingen verdacht voor schimmelinfectie wordt gestart met antischimmel behandeling waarmee wordt voorkomen dat ten onrechte antischimmelbehandeling wordt gestart. Het is belangrijk dat er ruimte in de richtlijn blijft voor alternatieve diagnostiek gedreven strategieën.	De richtlijn is gebaseerd op de best beschikbare evidence. Met name voor diagnostische strategieën zijn gerandomiseerde studies in de geneeskunde ongebruikelijk. De commissie acht het, uit oogpunt van antifungal stewardship, van belang dat in meerdere studies de op GM screening gebaseerde strategie leidde tot een 50%-78% lager gebruik van antifungale middelen, met ten minste gelijkblijvende overleving. Dit geldt des te meer bij de hoge incidentie van resistentie in Nederland, noodzakend tot gebruik van dure en toxische middelen. In genoemde studie (Morrissey 2013, ref 11) werd 55% van de proven/probable IA gediagnosticeerd in afwezigheid van koorts, pleitend tegen een koortsgedreven strategie. De studie was niet gepowered voor een verschil in mortaliteit. Wel was de geobserveerde mortaliteit in de GM-groep 33% lager (n.s.). De commissie beschijft op pag. 17 dat geen formele evidence-based aanbeveling kan worden gedaan maar dat er op basis van de beschikbare data een voorkeur is om serum GM te screenen. Gezien de matige bewijskracht zijn de conclusie en aanbeveling afgezwakt.	✓
24	p15	MMB UMCU	NVMM	Naar onze mening is het niet wenselijk om in een richtlijn een specifiek laboratorium op te nemen waar diagnostiek uitgevoerd dient te worden. Daarnaast wordt ook gesteld dat er naast fenotypische resistentie tevens een moleculaire analyse moet worden gedaan. Voor epidemiologische doeleinden is dit zeker te overwegen maar het voert te ver om dit voor alle ingestuurde isolaten te doen. Dit is ter inschatting van het inzendende laboratorium.	De tekst is aangepast	✓
25	p16 rec6	MMB UMCU	NVMM	MIC bepaling dient altijd plaats te vinden om een definitieve gevoeligheid te bepalen. Zoals de auteurs al schreven is het merendeel van de resistentie mutaties gebaseerd op een TR34/L98H of TR46/Y121F/T289A mutatie. Een alternatieve werkwijze zoals wij dat doen is om isolaten moleculair te screenen op deze resistentie mutaties en bij relevante isolaten altijd een MIC bepaling te verrichten. Daarmee wordt 94% van de azol resistente isolaten geïdentificeerd (Fuhren JAC 2015). Het grote voordeel is dat het resultaat van de moleculaire bepaling zeer snel beschikbaar is. Dit zou	De te volgen strategie is aan het laboratorium. tr34 en tr46 zijn dominant bij patienten met acute IA, maar deze mutaties veranderen over de tijd. Er worden steeds minder tr46 gevonden en nieuwe mutaties oa tr92 zijn gevonden. Met name bij patienten met CPA is er een grotere diversiteit aan mutaties waaronder ook zonder cyp-mutaties. Het is belangrijk om te beperkingen van de strategie te kennen.	✓

26	p16 rec8	MMB UMCU	NVMM	als een alternatieve strategie toegevoegd moeten worden aan deze aanbeveling. Moleculaire detectie direct op BAL wordt aanbevolen bij patiënten met IA zonder dat uitgelegd wordt wat dat betekent. De waarde van moleculaire diagnostiek op niet steriele materialen als BAL vloeistof verdient een nadere nuancering aangezien er geen onderscheid gemaakt wordt tussen kolonisatie en infectie. Denning (CID 2011) laat zien dat er met moleculaire diagnostiek zelfs in gezonde personen kolonisatie met azol resistente Aspergillus aan te tonen is. Kolwijck (AJRCCM) laat duidelijk de discrepantie tussen diagnostiek op isolaten uit BAL en individuele laesies zien. De studie van Chong et al is een retrospectieve studie waarin patiënten met een positieve azol resistentie pcr significant vaker faalden op azol therapie. Echter azol falen was gedefinieerd als switch van azol naar een ander middel. Daarnaast is ook niet duidelijk wat de klinische follow-up in deze patiënten is geweest. Op het eindpunt mortaliteit lijkt een trend zichtbaar maar is niet significant. De klinische waarde van moleculaire diagnostiek van azol resistentie direct op BAL moet nog bewezen worden. Momenteel loopt er een multicenter studie (Azorman) naar de waarde van de moleculaire diagnostiek direct op BAL samples. Enige nuancering en terughoudendheid van deze aanbeveling is dus op zijn plaats totdat er meer bekend is over de waarde van deze diagnostiek.	De studie van Denning had betrekking op patienten met chronische longziekten en CPA, niet acute IA. De aanbeveling geeft aan dat er een uiterste poging moet worden gedaan om resistentie aan te tonen. De PCR is het beste wat we hebben en is in staat op mixed infecties op te sporen: J Antimicrob Chemother. 2017 Nov 1;72(11):3047-3050 (referentie toegevoegd) Er zijn nieuwe multicenter gegevens over resistentie en therapiefalen die een significant verband laten zien tussen initiële foute behandeling van azolresistente aspergillus (met vori) en mortaliteit (ter perse).	v
27	p20 rec12/13	MMB UMCU	NVMM	Dit is een defensieve benadering die in de praktijk zal leiden tot een grote toename in antimycotica gebruik en gebaseerd is op theoretische concepten maar niet op een gerandomiseerde trial. Met de empirische combinatietherapie stellen we zeer veel extra patiënten bloot aan toxiciteit en noodzakelijke langdurige intraveneuze therapie. Momenteel wordt er in de verschillende academische centra ook een keuze gemaakt op basis van klinische criteria. Bij klinisch stabiele patiënten met minimale afwijkingen wordt voriconazol monotherapie gegeven. Ook bij ernstige respiratoire symptomen wordt in het merendeel van de centra gestart met voriconazol monotherapie en diagnostische workup. Belangrijker lijkt ons een goede evaluatie van de therapie middels TDM en intensieve follow up met HR-CT en bij progressie van afwijkingen het beleid aan te passen. Het is vooralsnog niet aangetoond dat zo'n strategie met intensieve klinische follow-up inferieur is aan empirische dubbeltherapie. De auteurs noemen het belang van klinische followup wel in de tekst maar dit komt niet terug in de aanbevelingen.	Dit advies betreft specifiek de gerichte therapie bij bewezen/vermoede IA met onbekende gevoeligheid, dus geen empirische therapie. Het is algemeen geaccepteerd in de klinische microbiologie dat bij therapie rekening gehouden moet worden met resistente stammen met een prevalentie van >10%. In het geval van IA in Nederland is het resistentiepercentage 10% tot >35%, bij een mortaliteit van 20% tot 80%. De commissie acht dit niet slechts "een theoretisch concept". Dat een step-up strategie inferieur is aan initiële (niet empirische) breedspectrumtherapie wordt ondersteund door een recente Nederlandse studie: step-up beleid waarbij dubbeltherapie pas bij progressie wordt gegeven was geassocieerd met een hoge mortaliteit (50% vs. 20%; Chong et al. JAC 2016). Dat is in overeenstemming met data uit Leuven met zeer hoge mortaliteit bij step-up bij gebleken resistentie (Maertens, pers. mededeling) Er zijn daarentegen geen gepubliceerde data die step-up therapie bij falende patiënten ondersteunen.	-
28	p20	MMB UMCU	NVMM	Als er al indicatie is voor empirische	Deze aanbeveling betreft geen	v

	rec12/13			dubbeltherapie bij azol resistentie dan is de keuze van de combinatie onvoldoende beargumenteerd. Ref 53 (Marr et al) heeft niet gekeken naar azol gevoeligheid maar dit wordt wel gesteld in de tekst op pagina 19. "...for azole susceptible isolates..." Bovendien werd in deze studie geen verschil in mortaliteit aangetoond in de vooraf gedefinieerde patiëntengroepen. Behandeling met echinocandines is inferieur maar wordt aanbevolen in combinatie met voriconazol obv van modellering echter zonder referentie en wordt afhankelijk gesteld van de prevalentie van azol resistentie. Waarom wordt bij dubbelthreapie niet altijd gekozen voor een optimale dekking van azol resistentie met L-AmB? Dit wordt onvoldoende beargumenteerd.	dubbeltherapie bij azol-resistente stammen (zie daarvoor aanbeveling 14). De vermelding 'susceptible' bij ref 53 (Marr) is aangepast Aanbevelingen 12/13 zijn echter niet gebaseerd op ref 53. De commissie baseert de aanbevelingen op de gepubliceerde evidence (refs 15,39,41,48,49,61–63) en modellering hiervan bij een range aan verwachte azolresistenties (zie pag. 19, publicatie in voorbereiding). Daaruit blijkt dat er bij resistentiepercentages van 5% tot ca. 40% geen klinisch relevant mortaliteitsverschil te verwachten is van vori/echinocandine versus vori/L-AMB. Pas bij resistentiepercentages >40% is de verwachte meerwaarde van vori-L-AmB combinatietherapie groter dan van vori/echinocandine. Pag.20: <i>The majority of these patients will still be infected by a voriconazole-susceptible Aspergillus strain. Therefore, combination regimens combining voriconazole with a non-azole antifungal (L-AmB or echinocandin) will retain the efficacy benefit in those patients with azole-susceptible isolates, while covering azole-resistant strains by the companion drug. Based on this modeling, the committee favors an azole-echinocandin or azole-L-AmB combination for cases with unknown azole susceptibility.</i> De keuze uit 2 verschillende klassen voor combinatietherapie maakt een individuele keuze t.a.v. bijwerkingenprofiel mogelijk.	
29	p24 rec16	MMB UMCU	NVMM	Men dient voorzichtig te zijn met verrichten en interpreteren van GM testen bij alle IC-patiënten met onverklaarde afwijkingen op X-thorax. Zeker aangezien de genoemde risicofactoren (sepsis, COPD) bij een aanzienlijk deel van de IC-patiënten aanwezig zijn. Daar komt bij dat de aanbeveling is om bij empirisch therapie rekening te houden met azol resistentie. Ook dient men zich bewust te zijn van fout positieve BAL-GM in deze patiënten groep bv na aspiratie. Er wordt een "...prompt start..." met antifungale therapie aanbevolen. Passender zou zijn om hier een kritische evaluatie van de patiënt aan te bevelen waarbij rekening wordt gehouden met invasieve schimmel infectie, maar ook met een fout positieve GM.	De aanbeveling betreft alleen patienten met onverklaarde longafwijkingen en specifieke risicofactoren voor IA. In de gepubliceerde literatuur is de specificiteit van BAL GM 87%. De sterfte van IA in de IC is hoog dus is een agressieve benadering op zijn plaats. Anderzijds is de diagnose moeilijk en moet rekening gehouden worden met fout-positieve uitslagen. De tekst (p.22) en aanbeveling 16 zijn aangepast	v
30	p24 rec17	MMB UMCU	NVMM	Dit beleid is gebaseerd op een enkel seizoen met een verhoogde incidentie van ernstige H1N1 influenza. Men dient zich er van bewust te zijn dat alle patiënten met ernstige epitheliale schade aan de luchtwegen een verhoogd risico hebben voor het ontwikkelen van Aspergillus kolonisatie en infectie waarbij dit onderscheid moeilijk te maken is. Een klinische evaluatie van de patiënt zou ook hier basis moeten zijn voor diagnostiek	De aanbevelingen zijn gebaseerd op de evidence uit 7 seizoenen (2009-2016), refs 70-73 en Schouwvlieghe submitted). De incidentie in Nederland van 16-20% proven/probable IA (niet slechts kolonisatie) bij PCR-bewezen influenza staat los van eventueel risico bij andere vormen van epitheliale schade. Bij patienten opgenomen op de IC vanwege influenzapneumonie met	-

				naar IA. De uitgebreide diagnostische workup zoals beschreven in deze aanbeveling zou vervangen kunnen worden door de aanbeveling alert te zijn op invasieve schimmelinfectie bij pt met ernstige virale luchtweginfecties en onvoldoende klinische vooruitgang.	(dreigende) respiratoire insufficiëntie acht zowel de commissie als de multidisciplinaire werkgroep ICU/Aspergillose het risico op co-infectie met directe behandelconsequenties zo hoog dat de aanbeveling gerechtvaardigd is in deze (kleine) patiëntengroep.	
31	p24 rec17	MMB UMCU	NVMM	De aanbeveling om alle aspergillus kweek negatieve BAL-samples op te sturen naar een referentie lab voor moleculaire detectie van azol resistentie is te expliciet.	NB de aanbeveling is dubbelzinnig: geldt dit voor iedere BAL bij influenza of alleen als er een positieve BAL GM is? De aanbeveling is aangepast	✓
32	p26 rec24	MMB UMCU	NVMM	Er zou hier geëxpliciteerd moeten worden of de duur van de therapie geldt voor zowel mono- als dubbeltherapie of dat eerder overgegaan kan worden naar monotherapie. Mede als gevolg van aanbeveling 12 (zie commentaar aldaar) leidt dubbeltherapie in de praktijk tot langdurige iv behandeling met alle potentiële complicaties en kosten. Als de dubbeltherapie gestart wordt ivm azol resistentie zou versmallen naar monotherapie niet logisch zijn. In de studie van Marr et al. waarop de keuze van dubbeltherapie gebaseerd is (ref 53) werd gedurende 2-4 weken combinatietherapie gegeven. Echter in deze studie werd gekeken naar het potentiële synergistisch effect van dubbel-therapie en zijn er geen gegevens over azol-resistentie.	De vraag is terecht, doch data ontbreken, en de commissie kan geen formele aanbeveling doen. Bij wild-type cyp51 pcr is step-down naar monotherapie mogelijk. Als resistentie noch aangetoond noch uitgeloten is, worden in de praktijk bij stabiele patiënten zonder ernstig immuundefect verschillende step-down regimes toegepast, die niet door evidence zijn onderbouwd, onder strikte controle van CT en galactomannan. Deze overwegingen zijn in de tekst toegevoegd in een nieuwe sectie 'Streamlining and duration of therapy'.	✓
33	p26 rec25	MMB UMCU	NVMM	Een behandeling met dubbeltherapie heeft ons inziens gevolgen voor de keuze van antimycotica bij secundaire profylaxe. Dit wordt onvoldoende belicht.	De tekst en de aanbeveling zijn aangepast	✓
34	27 rec27	MMB UMCU	NVMM	"by a reference lab" is overbodig in de aanbeveling	De enkele labs in Nederland die aspergillus-specifieke IFN-γ productie kunnen meten kunnen als referentielabs beschouwd worden voor de overige centra. Gezien de beperkte ervaring heeft het zin de bepalingen zoveel mogelijk te concentreren. Als meerdere labs het aanbieden zouden die de gegevens moeten uitwisselen.	-
35	p29 rec32	MMB UMCU	NVMM	Zie ook commentaar recommendation 12. Een combinatie van lokale epidemiologie en intensieve follow-up geeft ruimte voor het empirisch gebruik van voriconazol monotherapie.	Zie eerdere respons. In Bij een landelijk resistentiepercentage van 10% tot >35% ziet de commissie geen ruimte voor smalspectrumtherapie in een nationale richtlijn. Er is altijd ruimte voor goed gedocumenteerd lokaal afwijken van een richtlijn.	✓
36	p31 rec38	MMB UMCU	NVMM	Aan de ene kant is deze aanbeveling te algemeen. Het geldt altijd dat bij zeer complexe patiënten een expert geraadpleegd wordt niet alleen bij complexe aspergillus infecties. Aan de andere kant wordt hier te nadrukkelijk gerefereerd een specifiek (nationaal) centrum.	Er is 1 referentiecentrum in Nederland, met een referentielaboratorium waarnaar door het Cib verwezen wordt. Het mogelijk daar expertise in te winnen wanneer die niet lokaal aanwezig is.	-
37	p36 rec6	MMB UMCU	NVMM	Bij determinatie van een Candida spp. welke verminderd gevoelig is voor echinocandines (bv C. parapsilosis) dient ons inzien eerder geswitcht te worden naar fluconazol en niet de negatieve follow-up bloedkweken af te wachten.	Aanbevelingen in een richtlijn gelden uiteraard niet in uitzonderingsgevallen met aangetoonde (echinocandine) resistentie. Op grond van de evidence in refs. 163, 167, 168, 176 adviseert de commissie (evenals de IDSA richtlijn) niet op grond van species af te wijken van het hier gegeven advies.	-

38	P39 Rec11	MMB UMCU	NVMM	Zoals de aanbeveling nu is geformuleerd doe je niet standaard fundoscopie in het geval van een candidemie maar alleen als er andere symptomen zijn. Als dat zo is zou het goed zijn dit expliciet te benoemen in de aanbeveling en in de tekst dit ook expliciet te beargumenteren. Echter het is waarschijnlijk zo dat retinale haarden een teken (en soms het enige teken) zijn van gedissemineerde candidiasis. Een aanbeveling over de timing van fundoscopie mist. In de praktijk zou een dergelijke aanbeveling behulpzaam zijn.	Fundoscopie is niet alleen aanbevolen bij symptomen, maar ten minste en in ieder geval bij alle in de aanbeveling genoemde indicaties. Dit is expliciet beargumenteerd in de tekst op pag. 37-38. De tekst en aanbeveling zijn aangepast	✓
39	P39 rec 14	MMB UMCU	NVMM	Aan de ene kant is deze aanbeveling te algemeen. Het geldt altijd dat bij zeer complexe patiënten een expert geraadpleegd wordt niet alleen bij complexe schimmel infecties. Aan de andere kant wordt hier te nadrukkelijk gerefereerd naar een specifiek (nationaal) centrum.	Zie commentaar #36	✓
40	P46 Rec24	MMB UMCU	NVMM	Zoals de auteurs al aangeven in de tekst is de aanbeveling van de keuze en de duur van de intraveneuze therapie met een echinocandine of L-AmB van minimaal 5 dagen gebaseerd op studies van candidemie en nooit aangetoond voor invasieve abdominale candidiasis. De auteurs zouden dit duidelijker moeten maken. Daarnaast spreekt de aanbeveling over abdominale candidiasis terwijl er waarschijnlijk invasieve abdominale candidiasis of peritonitis wordt bedoeld.	De superioriteit van echinocandine ten opzichte van een triazol is aangetoond in 2 gerandomiseerde studies (Reboli 2007, Kullberg 2016) en een pooled analysis (Andes 2012). Dit betrof zowel patiënten met een candidemie als patiënten met invasieve (meest abdominale) candidiasis. De mortaliteit bij abdominale candidiasis is ten minste zo hoog als bij candidemie (Vergidis 2016). De commissie acht de evidence voor superioriteit van een echinocandine dan ook geldig voor de gehele populatie, inclusief abdominale candidiasis. De aanbeveling is aangepast	✓
41	p52 rec1	MMB UMCU	NVMM	Voor meningitis wordt een duur van minimaal 2 weken dubbeltherapie L-AmB + flucytosine geadviseerd, daarna switch naar fluconazol monotherapie bij een stabiele en responderende patient. Echter er wordt niet gespecificeerd wat dat betekent. Een toevoeging aan de aanbeveling zou kunnen zijn dat de patient niet meer comateus is, normale liquor druk heeft, neurologisch verbeterd en een negatieve cryptococcon liquorweek heeft. Hieruit volgt dat er een aanbeveling toegevoegd kan worden voor de duur van de behandeling in die gevallen waarbij een duur van 2 weken dubbeltherapie onvoldoende lijkt. (L-AmB + 5-FC continueren tot klinische herstel/negatieve kweek).	Er is onvoldoende evidence om specifieke criteria te definiëren voor 'klinische verbetering'. Kweeknegativiteit van CSF is noch een praktisch uitvoerbare (herhaalde LP nodig, delay tot kweekuitslag) noch een klinisch relevante eis voor stepdown therapie bij cryptococconmeningitis.	-
42	p52 rec1	MMB UMCU	NVMM	Er wordt niets gezegd over de indicatie voor en frequentie van controle liquorpunctie en kweek na start behandeling en wat te doen als deze positief blijven.	Kweeknegativiteit van CSF is noch een praktisch uitvoerbare, noch een klinisch relevante eis voor stepdown therapie bij cryptococconmeningitis.	-
43	p52 rec1/rec1 1	MMB UMCU	NVMM	De duur van de consolidatie therapie met fluconazol van 10 weken bij cryptococcon meningitis is onvoldoende onderbouwd. Andere richtlijnen spreken over een langdurigere (onderhouds)behandeling van 6-12 maanden met hoge dosering fluconazol zoals bij non-meningitis cryptococcose. Dit wordt niet vervangen	Consolidatietherapie gedurende ten minste 8 weken (inductie + consolidatie totaal ≥10 weken) is conform de gerandomiseerde trials (Van der Horst NEJM 1997, Day NEJM 2013, Boulware NEJM 2014, Beardsley NEJM 2016) en conform de IDSA richtlijnen (2010).	✓

				door instellen van secundaire profylaxe (lage dosering fluconazol 200 mg qd) na 10 weken.	IDSA: 8 weken 400-800mg consolidation, followed by maintenance (HIV 200mg, organ transplants 200-400mg). De dosisrange is toegevoegd in recommendation 11.	
44	p12	MMB VUmc	NVMM	Het zou helpen als in dit hoofdstuk wordt begonnen met de diagnostische criteria voor definite, probable en possible IA.	EORTC-MSG criteria zijn voor klinische trials en niet bestemd voor patiëntenzorg. Opname in een richtlijn is niet opportuun en potentieel misleidend.	-
45	p12	MMB VUmc	NVMM	Opnemen in de richtlijn, dat de sensitiviteit van kweek en PCR op Aspergillus enorm toe zouden nemen als BAL afname eerder plaatsvindt.	Relatie tussen afnametijdstip (mits voor start behandeling) en opbrengst van kweken is niet bekend	-
46	p15-16 rec6	MMB VUmc	NVMM	Met screeningsagar (VIP-screening) kan je resistente stammen missen. Aan de richtlijn zou toegevoegd kunnen worden, dat bij klinisch relevante stammen, naast de VIP-screening altijd ook een MIC bepaling moet worden gedaan.	De tekst is aangepast	✓
47	p15	MMB VUmc	NVMM	Het percentage azool-resistentie zou overschat kunnen zijn, omdat BAL afname vaak pas plaatsvindt na start voriconazol waarna met name de resistente stammen zullen worden gekweekt.	Dat is een valide hypothese, doch een belangrijk deel van de data is verkregen op ongeselecteerde isolaten.	-
48	p15 concl 2	MMB VUmc	NVMM	de vergelijking tussen de diagnostische modaliteiten is erg lastig te maken, en uit deze studies niet adequaat te concluderen. Bijv. Haese et al: onmogelijk om hierin kweek en BAL IA sensitiviteit/ specificiteit te vergelijken, aangezien de gouden standaard is gebaseerd op positieve kweek OF 2x positieve serum IA. Kweek heeft doordat het als diagnostisch criterium is gebruikt bijv. 75% sensitiviteit voor probable IA in deze studie, wat hoger is dan in andere studies wordt gevonden. PCR is in deze studie niet meegenomen.	De conclusie is gebaseerd op meerdere studies, en daarmee op de best beschikbare evidence.	-
49	p14 concl3	MMB VUmc	NVMM	gebaseerd op 1 studie in een gemengde populatie (niet specifiek in hematologische patiënten). Er is een meta-analys van 9 studies (Guo et al. Chest 2010) beschikbaar die globaal dezelfde resultaten geeft, maar die ontbreekt in deze sectie.	Referentie toegevoegd.	✓
50	p15-16	MMB VUmc	NVMM	Conclusie 10: suggestie om toe te voegen: "...or resistance gene PCR on direct materials"	tekst is aangepast	✓
51	p15-16	MMB VUmc	NVMM	Er wordt in de tekst geen evidence geformuleerd, waardoor de genoemde referenties ook lastig terug te vinden zijn.	toegevoegd in tekst	✓
52	p16 rec4-5	MMB VUmc	NVMM	Recommendation 4 & 5: grotendeels dezelfde boodschap, suggestie om deze samen te voegen	Aanbeveling 4 betreft klinische diagnostische ingrepen, aanbeveling 5 resistentiebepaling op gekweekte stammen.	-
53	p16 rec6-8	MMB VUmc	NVMM	Recommendation 6 & 8: svp samenvoegen om de duidelijkheid te vergroten.	de commissie ziet hiervan geen meerwaarde	-
54	16 rec7	MMB VUmc	NVMM	Recommendation 7: svp evidence toevoegen in de begeleidende tekst.	toegevoegd in tekst	✓
55	p18 concl 16/17	MMB VUmc	NVMM	Deze conclusies zijn gebaseerd op verschillende studies, niet uit vergelijkingen binnen studies. Daardoor zijn deze conclusies mogelijk gebaseerd op een verschil in behandel efficiëntie tussen populaties, ziekenhuizen en de afnemende mortaliteit gedurende de afgelopen jaren.	De conclusies zijn gebaseerd op de best beschikbare evidence; de strength of evidence staat vermeld.	-
56	p18	MMB VUmc	NVMM	Isavuconazole...has not been: Svp	toegevoegd	✓

57	concl 18 p19 rec9	MMB VUmc	NVMM	toevoegen “and anidulafungin” Meer argumenten zijn nodig om isavuconazol als equivalente therapie te ponen. Er is minder ervaring mee, de kosten zijn hoger en de uitkomsten lijken equivalent aan voriconazol in 1 studie. Onze mening is dat isavuconazol beter in recommendation 11 genoemd kan worden als alternatief.	Wanneer 2 middelen equivalent zijn in een vergelijkende trial is er geen goede reden een verschillende aanbeveling te doen in een evidence-based richtlijn. Een 2e RCT is een onrealistische eis aangezien deze er nooit zal komen. Prijs kan bij de beoordeling van klinische evidence geen rol spelen.	-
58	19 rec10	MMB VUmc	NVMM	Svp echinocandines toevoegen	Ter verduidelijking is aanbeveling 10 aangepast, zie commentaar #12 hierboven	-
59	p19 rec11	MMB VUmc	NVMM	Posaconazol wordt in recommendation 10 genoemd, en in de tekst wordt genoemd dat de klinische effectiviteit onbekend is. Daarom lijkt het onlogisch om deze in recommendation 11 als alternatief te noemen equivalent aan L-amfo-B.	zie commentaar #12 hierboven	-
60	p20 rec14	MMB VUmc	NVMM	Bij de therapie voor azoolresistente stammen, staat dat voriconazol irrational is. Maar mag dit wel zo stellig gezegd worden? Er kan toch altijd een mixed infectie zijn (die je niet altijd aan kan tonen), waarbij je de gevoelige stam, dan minder goed behandelt, als je geen vori geeft.	Dat zou betekenen dat er in de praktijk altijd dubbeltherapie moet gegeven worden wanneer er resistentie werd aangetoond. Dat lijkt de commissie niet wenselijk.	-
61	p24 rec17	MMB VUmc	NVMM	Opsturen hoeft ons inziens niet per se naar Mycology Reference Lab, maar kan naar elk lab waar een moleculaire resistentie bepaling kan worden gedaan.	De aanbeveling is aangepast, zie commentaar #8	-
62	p29 concl 38	MMB VUmc	NVMM	PCR & IA screening gaf een mediaan van 7 dagen vroegere diagnose in patiënten die aan IA waren overleden in een empirische therapie setting. (Morissey et al.2013). Overweeg toevoegen van “earlier diagnosis” aan de conclusie.	De tekst en conclusie zijn aangepast	✓
63	p29 concl 39	MMB VUmc	NVMM	Het is vreemd dat uit deze conclusie caspofungin de beste keuze lijkt. De conclusie van Walsh et al NEJM 2002 is in de tekst ook onvoldoende helder geformuleerd, en voriconazol wordt als negatief neergezet t.o.v. L-amfo-B op basis van de success rate (terwijl de success rate niet significant verschild). De conclusie van de studie was “voriconazole is a suitable alternative to amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever”. Waarbij er minder bijwerkingen plaatsvonden en minder breakthrough fungal infections. Onze conclusie zou zijn dat voriconazol de beste keuze is als empirische therapie, mede omdat L-amfo-B en echinocandines inferieure therapie betreffen tegen IA vergeleken met voriconazol.	De commissie heeft begrip voor de overwegingen, doch voriconazol was in de genoemde studie niet non-inferior aan L-AmB op het primaire eindpunt van de studie. De conclusies in de richtlijn zijn een weergave van de gepubliceerde evidence, en geen aanbevelingen. De aanbevelingen in de richtlijn worden gedaan in het licht van de huidige azolresistentie in Nederland.	-
64	p29 rec30	MMB VUmc	NVMM	Er wordt niet ingegaan op het kostenaspect van 2x/week IA versus de besparing in het gebruik van antifungale middelen. Ook de rationale voor de frequentie wordt niet benoemd.	Economische analyses zijn niet de taak van de commissie. Frequentie is gebaseerd op gepubliceerde studies (oa 5-8,118-120).	-
65	p29 rec30	MMB VUmc	NVMM	De besparing van antifungale middelen is ten opzichte van blind starten met antifungale middelen bij patiënten met onbegrepen koorts onder antibiotica. In veel gevallen (zoals op dit moment bij ons in de VU) zal bij onbegrepen neutropene koorts onder antibiotica een HR-CT worden	Kostenbesparing is niet het doel van de richtlijn. Zoals eerder vermeld is er evidence dat de diagnose possible/probable aspergillosis met de beschreven strategie eerder gesteld kan worden (zie commentaar 62).	-

				gedaan die bij afwijkingen gevolgd wordt door BAL diagnostiek, en op basis daarvan gestart worden met antifungale middelen. Hierbij worden dus ook minder antifungale middelen gestart dan in de beschreven studies en is het te behalen effect van de IA screening daardoor veel beperkter dan wordt gesteld.		
66		MMB VUmc	NVMM	In een van de belangrijkste ondersteunende studies wordt naast serum IA ook serum PCR gebruikt. Hierin werd de diagnose eerder gesteld dan in een empirische setting, maar werd de screenende diagnose meestal o.b.v. PCR (11x) gesteld in plaats van IA (5x) (Morissey Lancet ID 2013). Waarom wordt dan als recommendation alleen de IA geformuleerd en niet de PCR? Het gestelde effect van de screening zal veel kleiner zijn bij enkel testen van de IA.	De aanbeveling is gebaseerd op evidence uit meerdere studies, zoals vermeld in de tekst en conclusies. PCR screening is niet gestandaardiseerd en niet operationeel in de praktijk.	-
67	p2 rec3	MMB VUmc	NVMM	Onduidelijk waarop de laatste zin in deze aanbeveling gebaseerd is.	Deze middelen zijn effectief bevonden in de beschreven gerandomiseerde studies en worden ook werkzaam geacht in een setting met toenemende azolresistentie.	-
68	p35 rec1	MMB VUmc	NVMM	Algemeen: Bij neonaten treedt bij candidemie ook vaak meningitis op. Daarnaast zijn neonaten relatief vaak geïnfecteerd met C. parapsilosis. Gezien de verminderde doordringing van echinocandinen in de liquor en de verminderde gevoeligheid van C. parapsilosis voor echinocandinen lijkt snelle step-down naar fluconazol bij neonaten aangewezen. Dit zou naar ons idee nog moeten worden toegevoegd aan de richtlijn.	Zoals vermeld geldt de aanbeveling niet voor neonaten en niet bij verdenking op meningitis. Hiervoor geldt aanbeveling 15.	-
69	p35 rec4 en p36 rec6	MMB VUmc	NVMM	De onderbouwing van deze aanbeveling is ons inziens matig. Bij C. parapsilosis lijkt het toch het meest zinvol snel te switchen naar fluconazol, als de stam daar gevoelig is. Bij de onderbouwing wordt verwezen naar 10 referenties, maar bij referentie 160, 161, 162, 168, 170, 171, 172 en 173 wordt geen apart succes-percentages bij patiënten met een infectie met C. parapsilosis beschreven (ten opzichte van bv. C. albicans). Dit advies lijkt dan gebaseerd op 2 studies: 1. Ruhnke et al: Deze studie heeft te weinig power om uit te sluiten of het succes voor C. parapsilosis echt verschil zou kunnen maken. 2. Colombo et al., Succes% overall 77%, voor C parapsilosis 74%. Maar een hoger percentage van patiënten met C. parapsilosis had persistierend positieve bloedkweken 3. Tevens adviseert de meest recente IDSA richtlijn fluconazol bij C. parapsilosis. Daarnaast lijken infecties met C. parapsilosis in het algemeen al een gunstiger beloop te hebben. Deze aanbeveling moet zeker herzien worden.	Op grond van de evidence in refs. 163, 167, 168, 176 adviseert de commissie C. parapsilosis infecties te behandelen met fluconazol (aanbeveling 6), maar bij initiële stabilisatie met een echinocandine niet af te wijken van de algemene aanbeveling 4. De inzender verwijst naar een oude IDSA guideline (2009). In de 2016 IDSA guideline wordt expliciet beschreven dat er geen evidence is om voor C. parapsilosis een afwijkend initieel beleid te voeren: <i>In previous iterations of these guidelines, the Expert Panel favored fluconazole over an echinocandin for treatment of candidemia due to C. parapsilosis based on reports of decreased in vitro activity of echinocandins against this species and of echinocandin resistance among some isolates. In spite of these laboratory observations, there have been no clinical studies that have demonstrated superiority of fluconazole over the echinocandins for the treatment of C. parapsilosis infections. Moreover, recent observational data from Spain among almost 200 patients with candidemia due to C. parapsilosis suggested no difference in outcome among patients who received initial treatment with an echinocandin compared with those who received other regimens. Any recommendation supporting fluconazole over an echinocandin is generally based on theoretical concerns rather than on observed therapeutic failure of the echinocandins in these patients.</i>	-

70	p35 rec5	MMB VUmc	NVMM	Hoe zit dit dan bij C. parapsilosis? Het lijkt ons, dat je in dat geval beter naar fluconazol kan switchen als je de determinatie (en zeker de gevoeligheid) weet. De referenties geven geen aparte succespercentages voor C albicans vergeleken met C. parapsilosis, dus ondersteunen deze aanbeveling niet.	Op grond van de evidence in refs. 163, 167, 168, 176 adviseert de commissie (evenals de IDSA richtlijn) niet op grond van species af te wijken van het hier gegeven advies. De commissie laat hierbij, evenals de IDSA (zie commentaar 69), de gepubliceerde evidence prevaleren boven intuïtie.	-
71	p36 rec6	MMB VUmc	NVMM	Dit klopt mogelijk niet, namelijk als de patiënt een betere kans op herstel heeft met fluconazol. Als je wacht op verbetering onder echinocandine, loop je achter de feiten aan.	Alle gepubliceerde evidence wijst niet op een betere maar een slechtere kans op herstel met fluconazol, behoudens de uitzonderingen expliciet genoemd in aanbeveling 1.	-
72	p24 rec17	MMB Rijnstate	NVMM	Als ik het juist terug lees in de tekst en referenties naar de data van Nederlandse IC patienten dan hebben bijna alle patienten met invasieve aspergillus een Influenza A (H1N1) infectie, enkele een influenza B. De aanbevelingen gelden nu voor alle patienten met influenza, ongeacht het type. Is het risico vergelijkbaar hoog voor een type A- nonH1N1 of een influenza B infectie of moet de aanbeveling genuanceerd worden naar het type influenza dat speelt?	Bij 50% van de beschreven patienten in de studie over 1 seizoen (Van de Veerdonk 2017) was de influenza A niet getypeerd. In een studie over meerdere seizoenen (Wauters et al. TIMM 2017) was het risico niet specifiek gerelateerd aan H1N1. Daarom acht de commissie het in afwachting van meer data wenselijk om geen onderscheid te maken tussen de verschillende subtypes.	-
73	p39	NICU AMC	NVK	Namens de IC neonatologie van het AMC de complimenten voor deze richtlijn. Slechts 2 kleine opmerkingen over het hoofdstuk Candida. Het is niet helemaal duidelijk of de aanbevelingen in bijzondere situaties zoals chorioretinitis, abdominale Candida ook voor neonaten gelden, of dat de paragraaf over neonaten voor alle Candida infecties bij neonaten van toepassing is. Misschien is het handig alle info over kinderen en neonaten te bundelen in 1 paragraaf en dat ook duidelijk weer te geven.	Alleen de paragraaf 'Neonates' en aanbeveling 15 zijn specifiek voor neonaten. Voor zeldzame andere indicaties kunnen de aanbevelingen voor kinderen mutatis mutandis geïnterpreteerd worden.	-
74	p22 tabel 2.2	NICU AMC	NVK	De dosering micafungin hebben wij aangepast naar aanleiding van uitgebreid overleg met apothekers in zowel eigen huis als Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam. <i>(Bijgevoegde tabel hier niet afgedrukt)</i>	Het doseringsadvies is aangepast. In overleg met de Stichting Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKKF) is voor alle doseringen bij kinderen verwezen naar het Kinderformularium, en zijn afwijkende overwegingen die nog niet in het Kinderformularium zijn opgenomen vermeld in een appendix van de richtlijn en aangeboden aan het Kinderformularium, inclusief de hier vermelde dosis range.	✓
75	p22 tabel 2.2	leden NKKF	NVK	Doseringen voor kinderen zijn opgenomen in de richtlijn in plaats van verwijzing naar het Kinderformularium. Afspraak is dat richtlijnen plaats van geneesmiddel in de behandeling bepalen, maar dat voor doseringen verwezen wordt naar het Kinderformularium.	zie commentaar #74	✓
76	p20 rec12	leden NKKF	NVK	is er bij advies voor kinderen bij IFD als eerste lijn in afwezigheid van enige kennis rondom azole R gekozen voor combitherapie VOR/L-Amb. Is hierin de overweging gemaakt van de recente rapporten of huidkanker van VOR gebruik? Mis enige overweging hierin in het licht van recente berichten hieromtrent	De genoemde bijwerkingen van voriconazol spelen op langere termijn. In het licht van de hoge mortaliteit van acute invasive aspergillose en de superioriteit van voriconazol acht de commissie deze keus gerechtvaardigd.	-
77	p22 tabel 2.2	leden NKKF	NVK	fluconazol profylaxe bij neonaten: 3 mg/kg 2x/week.... bekomt men hier adequate spiegels?	De aanbevolen dosering is op basis van de klinische trials zoals gedaan in de US (Benjamin et al); spiegels daarvan	-

78	p22 tabel 2.2	leden NVK		De SWAB adviseert terecht bij neonaten en invasieve candida infectie een oplaad 25mg/kg/d gevolgd door 1dd 12 mg/kg/d. Ondanks vele pogingen is dit in het kinderformularium nog steeds niet opgenomen.	zijn niet bekend. Voor zover bekend is dit in het kinderformularium opgenomen. De richtlijncommissie is daarvoor niet het aanspreekpunt.	-
79	p30-31 rec37	Sectie infectieziekten NVALT	NVALT	Het betreft een goede richtlijn, waarbij de sectie alleen een kanttekening wil plaatsen bij aanbeveling 37. Met betrekking tot de follow-up en behandeling van het aspergilloom wil de sectie dan ook graag refereren naar het recent verschenen overzichtsartikel van Denning (Eur Respir J. 2016). In dit artikel word onder meer beschreven dat chirurgie pas een plaats krijgt bij zeer ernstige hemoptoë. In de praktijk zal eerst nog een a. bronchialis embolisatie uitgevoerd worden. Bij patiënten die asymptomatisch zijn en een ongecompliceerd aspergilloom hebben is er dus, wat de sectie betreft, geen plaats voor chirurgie.	De tekst en aanbeveling zijn aangepast	✓
individuele commentaren						
80	p16 rec4-8	R Jansen	MMB OLVG	Er kan sprake zijn van Aspergillus stammen die zowel gevoelig als ongevoelig zijn. Is het niet handig om altijd een Cyp51 PCR te doen, i.t.t. tot test van stammen. Indien toch geadviseerd wordt stammen te testen, vanaf hoeveel kolonies beschouwd de commissie een dergelijk bepaling dan als voldoende betrouwbaar?	In de richtlijn staat de minimaal aanbevolen diagnostiek vermeld. Dat staat vermeld op pag 15: ≥5 kolonies, dit is ook conform de ESCMID richtlijn. Altijd een PCR is nog een brug te ver omdat veel labs deze bepalingen niet zelf doen en het sommige labs niet goed lukt de test te implementeren.	-
81	p25 rec20	R Jansen	MMB OLVG	Graag expliceren hoe vaak spiegels (1x /wk, 2x/wk?)	dit is te vinden in de tekst op pag.24	-
82	p15	J v Paassen	ABcie LUMC	Deze mortaliteitscijfers (feitelijk de overall mortality en niet de attributable mortality) kunnen niet zo gesteld worden, aangezien er sprake is van selectiebias (nl diegenen die een resistente stam oplopen, zijn mogelijk ook de patiënten met een slechtere hematologische/immunologische conditie). De veronderstelde causale relatie is waarschijnlijk slechts ten dele juist. (Zie ook Vidal Plos one 2015; vd Peppel BMT 2017) Bovendien is de mortaliteit bij kweek-positieve IA, wat doorgaans het geval moet zijn om van azol-resistentie te kunnen spreken, in het algemeen hoger (Taccone Crit Care 2015).	De richtlijn is gebaseerd op de gepubliceerde data. Gegevens over attributable mortality zijn niet beschikbaar en methodologisch ook onmogelijk te verkrijgen.	-
83	p16, concl 12, rec. 17	J v Paassen	ABcie LUMC	Het concept van pan-azole resistentie verdient enige nadere toelichting in de tekst voorafgaand aan aanbeveling 7 en conclusie 11. Met name de uitleg dat de MIC van Posaconazol, die soms nog relatief laag ligt, soms toch een behandeling met hoger gedoseerde posaconazol mogelijk maakt is belangrijk. De aanbeveling om toch Posaconazol te starten in sommige gevallen van pan-azolen resistentie, vermits TDM en aangepaste streefwaarden, is dan begrijpelijker voor de lezer.	Tekst is aangepast	✓
84	p19 concl 20	J v Paassen	ABcie LUMC	Majeure afwegingen, die hebben geleid tot de selectie van en aanbevelingen voor	Voor de input (gehanteerde mortaliteitscijfers) is verwezen naar de	-

				passende combinatietherapie, zijn gemaakt op basis van "modeling". Echter in het document ontbreekt een referentie naar de gebruikte modeling-strategie. Belangrijke vragen zouden zijn: Welke input is er gebruikt bij het model? Welke resistentiegraad (de gesteld range 5-50 % is erg breed) wordt aangenomen? Met welke mortaliteitscijfers wordt gemodelleerd? En ook is er geen weergave van de resultaten van de modeling voor de diverse mogelijke antifungale combinatietherapieën. Hoe de commissie dan tot de aanbevelingen van deze specifieke dubbeltherapieën is onvoldoende onderbouwd en verdient meer uitleg, zodat centra met andere resistentiecijfers in de regio kunnen beoordelen of de modeling passend is voor de lokale situatie en de daaruit volgende adviezen gevolgd of juist aangepast dienen te worden.	vermelde referenties (pag. 16-19) Er is geen aangenomen resistentiegraad, uit de modellering volgt eenzelfde conclusie in de range van 5-50%. De aanbevelingen betreffen resistentiepercentages van 5% tot >60%. De aanbevelingen in de richtlijn gelden derhalve voor alle regio's.	
85	p20 rec 12	J v Paassen	ABcie LUMC	Er zijn geen prospectieve gerandomiseerde trials, die de effectiviteit van Voriconazol vergelijken met L-AmB. In de enige beschikbare retrospectieve cohort studie (Nivoix et al CID 2008) wordt een verschil in effectiviteit aangetoond, maar deze resultaten zijn onderhevig aan confounding by indication. De uitgesproken voorkeur voor dubbeltherapie Voriconazol/L-AmB boven monotherapie L-AmB achten wij dan ook te stellig. Er wordt onvoldoende aandacht besteed aan de grotere kans op toxiciteit en drug-drug interacties wanneer 2 middelen worden gegeven bij een groep patiënten bij wie bovendien al vaak sprake is van nierfunctiestoornissen en leverchemie afwijkingen die interpretatie van eventuele bijwerkingen lastig maken	De richtlijn is gebaseerd op de beschikbare evidence, ook waar niet alle individuele middelen in gerandomiseerde trials zijn vergeleken. De commissie acht een potentiële mortaliteitsreductie van ca. 10 procentpunt (zie boven) opwegen tegen de mogelijke bijwerkingen van een azol. Er zijn geen bekende drug-drug interacties tussen beide middelen.	-
86	p20 rec 13	J v Paassen	ABcie LUMC	Bij deze kritisch zieke groep patiënten bestaat al een hoog risico op multi-orgaan falen, waarbij juist het starten van monotherapie een extra hit op nieren en lever kan besparen en ook beduidend minder drug-drug interacties plaats zullen hebben. Dit is met name relevant in een regio met hogere resistentiecijfers, en bij patiënten die al langdurige voorbehandeld zijn met azolprofylaxe, waar het gebruik van azolen in dubbeltherapie wél de toxiciteit met zich mee brengt, maar frequent geen benefit meer oplevert.	De commissie beveelt aan hetzij een echinocandine hetzij L-AmB toe te voegen aan de basistherapie met een azol. Het rekening houden met resistente verwekkers bij kritisch zieke IC-patiënten bij een achtergrond-resistentie van 10-40% is niet ongebruikelijk in de klinische microbiologie. De keuze uit 2 verschillende klassen maakt een individuele keuze t.a.v. bijwerkingenprofiel mogelijk. Azolresistentie is voornamelijk environmental, en voorbehandeling met azolen is niet een belangrijke determinant van resistentie. De meerwaarde van voriconazol als basistherapie gecombineerd met L-AmB op de overleving blijft bestaan bij resistentiepercentages van >60% (zie boven). De stelling "geen benefit" is dan ook niet gesubstantieerd.	-
87		J v Paassen	ABcie LUMC	Op p17 wordt gesteld dat echinocandine monotherapie voor IA een inferieure therapie is. Bij een azol-resistente stam zou de voorgestelde combinatie echinocandine-voriconazol neerkomen op monotherapie echinocandine. (...) Het wordt niet duidelijk waarom deze therapie	De aanname dat de commissie een gelijke effectiviteit van L-AmB en echinocandines veronderstelt is niet juist. De commissie baseert de aanbevelingen op de gepubliceerde evidence en modellering hiervan bij een range aan verwachte	-

				met een echinocandine net zo goed zou zijn als de combinatie L-AmfB-voriconazol, waarbij het voor een azol-resistente stam zou gaan om monotherapie met L-AmfB. Het ontbreekt aan vergelijkende studies naar de effectiviteit van L-AmfB versus Echinocandines. Echter, bij het ontbreken van deze studies wordt voor voriconazol op grond van niet-vergelijkende studies wel een grotere effectiviteit verondersteld dan van L-AmfB. En Nu wordt in deze concept richtlijn een gelijke effectiviteit verondersteld voor L-AmfB en echinocandines en daarop worden de aanbevelingen voor eerste keuze dubbeltherapie gemaakt. Echter de cijfers op pagina 17 ondersteunen dit niet, want daar wordt getoond dat de mortaliteitscijfers bij lipo amfo B in prospectieve studies beter zijn (42%, Cornely 2011) dan bij echinocandine (47-50%, Viscoli 2009 & Herbrecht 2010). De voorkeur voor L-AmfB monotherapie (in ieder geval in regio's met hoge resistentie percentages en bij patienten die al voorbehandeld zijn met azolen) zou duidelijker vermeld moeten worden.	azolresistentie (zie boven). Daaruit blijkt dat er bij resistentiepercentages van 5 tot ca. 40% geen klinisch relevant mortaliteitsverschil te verwachten is van vori/echinocandine versus vori/L-AMB. Pas bij resistentiepercentages >50% is de verwachte meerwaarde van vori-L-AMB combinatietherapie boven L-AMB monotherapie verwaarloosbaar.	
88	p23	J v Paassen	ABcie LUMC	Dit is de enige plaats in het documents waar gesproken wordt over de-escalatie. Echter voor de overige patienten die behandeld worden met de voorgestelde dubbeltherapie wordt er geen handvat geboden wanneer teruggegaan kan worden naar monotherapie. Het verdient de aanbeveling een paragraaf te schrijven over de de-escalatie strategie. Bij velen zullen we immers ondanks onze inspanningen voor diagnostiek, zoals goed geformuleerd wordt in de guideline, geen kweek of PCR resultaat verkrijgen. Indien we daadwerkelijk overgaan op dubbeltherapie en we verwoorden niet duidelijk wanneer we kunnen de-escaleren, dan is te vrezen voor toegenomen toxiciteit, drug-drug interacties en, hoewel voor de individuele patiënt minder relevant, ook het kostenaspect wordt dan belangrijk anders. Zonder de-escalatie strategie zal een arts minder geneigd zijn een therapie te veranderen, waaronder de patiënt is verbeterd.	De vraag is terecht, doch data ontbreken, en de commissie kan geen formele aanbeveling doen. Een paragraaf is toegevoegd, zie commentaar #32	v
89	p24 rec 17	J v Paassen	ABcie LUMC	In deze aanbeveling is het empirische advies in afwachting van de diagnostiek anders dan dat van aanbeveling 12. In tegenstelling tot aanbeveling 12 wordt afgezien van dubbeltherapie L-AmfB+azole. Het is onduidelijk er binnen de guideline verschil in empirische therapie wordt geadviseerd	Het commentaar is terecht. Aanbeveling gewijzigd.	v
90	p25 rec 20	J v Paassen	ABcie LUMC	Wat zijn de doelen voor therapeutische behandeling?	Aanbeveling is gewijzigd	v
91	p26 rec 22	J v Paassen	ABcie LUMC	Dit geldt voor therapeutische behandeling?	Aanbeveling is gewijzigd	v
92	p32 rec 39	J v Paassen	ABcie LUMC	"in patients with neutropenia following chemotherapy for AML/MDS or HSCT, Posaconazole (...) may be considered for antifungal prophylaxis, ...". Uit de voorgaande tekst is niet af te leiden waarom er gekozen wordt voor	De enige studies van voldoende kwaliteit zijn gedaan met posaconazol. Itraconazol was in deze studie inferieur, en voor voriconazol is nauwelijks evidence. De genoemde bezwaren (resorptie, TDM, interacties)	-

				Posaconazol als profylacticum. Er is slechts aangetoond dat Fluconazol inferieur is aan Itra – Vori- en Posaconazol. Er zijn verder geen vergelijkende studies. Resorptie problemen versus TDM, bijwerkingen, interacties en toch ook het grote verschil in kosten worden niet beschreven of in de aanbeveling meegenomen. Deze aspecten wel in ogenschouw nemend, zouden Itraconazol en Voriconazol ook in aanmerking komen (vermits TDM) ondanks toenemende tri-azolen resistentie.	gelden des te meer voor itra- en voriconazol, en aanzienlijk minder voor posaconazol tabletten.	
93	p37 rec 7	J v Paassen	ABcie LUMC	Candida krusei is intrinsiek ongevoelig voor azolen. Waarom wordt deze genoemd als alternatief voor de echinocandines?	C. krusei is intrinsiek resistent voor fluconazol, niet voor de andere azolen.	-