

## Commentaren SWAB richtlijn infectieuze endocarditis

Waar vermeld, zijn de regelnummers van toepassing op de conceptrichtlijn en niet op de definitieve richtlijn.

### Overzichtstabellen

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
1	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	consult a medical microbiologist of infectious disease specialist → moet zijn OR infectious disease specialist  Komt nog enige malen voor in de tekst	Dit is aangepast
2	VUMC	Deze tabellen geven een overzicht van de micro-organisme gerichte behandeling van infectieuze endocarditis (IE). Deze worden verderop in het document ook genoemd en waarschijnlijk ontbreken om die reden in deze tabellen de kolommen waarin de sterkte van de evidence en aanbeveling staat, maar mogelijk is het toch wenselijk om deze ook in het overzicht weer te geven. Een suggestie is om deze tabel 0 samen te voegen voor een beter overzicht, en in de hoofdtekst de tabellen apart weer te geven	Deze tabellen zijn bedoeld als overzichtstabellen, het toevoegen van de strenght of recommendation en level of evidence zou de leesbaarheid absoluut niet vergroten.  Deze tabellen samenvoegen is vergroot de leesbaarheid helaas ook niet. Het voordeel van de indeling op deze manier is dat deze titels van de tabellen gebruikt kunnen worden als sub-kopjes in de lokale anitbioticaboekjes op SWAB-ID.
3	VUMC	In dit overzicht ontbreken de tabellen voor empirische therapie. Deze behandeling zal echter vaak worden gestart bij het wachten op/uitblijven van kweekresultaten en moet ons inziens dan ook worden weergegeven in het overzicht op een prominente positie.	Dit is aangepast

4	VUMC	Kan zijn “by continuous infusion” of “continuous infusion”, staat wisselend door het gehele document in alle tabellen. Graag eenduidig opschrijven. Ook is het wenselijk om te noemen wat de voordelen zijn van continue infusie mbt tot bactericide werking, toxiciteit en toedieningsgemak.	Tekstueel aangepast en een alinea toegevoegd aan de <i>general principles of treatment</i> waarin de voordelen van continue infusie extra worden benoemd.
5	VUMC	R79 “High level aminoglycoside resistance” is niet gedefinieerd in de legenda, noch in de tekst.	Toegevoegd aan de legenda. De afkorting wordt benoemd in de hoofdtekst over enterokokken, daar wordt nu ook de EUCAST definitie genoemd.

#### Algemene opmerkingen

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
6	NVZA	Dalspiegels vancomycine worden weergegeven in mg/ml, dit moet zijn mg/l	Dit is aangepast
7	NVZA	Voor vancomycine worden verschillende dalspiegels genoemd: 10-20 mg/l of 15-20 mg/l. Dit is verwarrend. Voorstel om een dalspiegel van 10-20 mg/l aan te houden. De waarde 15-20 mg/l is afkomstig uit de Amerikaanse richtlijn en vloeit enerzijds voort uit angst voor te lage concentraties en anderzijds uit doorgaans verminderde gevoeligheid van verwekkers t.o.v de situatie in Nederland.	Het is correct dat er twee verschillende dalspiegels worden gebruikt in de richtlijn: één voor streptokokken (10-20mg/l) en één voor staphylokokken en enterokokken (15-20mg/l). Aangezien er meerdere opmerkingen zijn gekomen en dit kennelijk voor verwarring zorgt heeft de richtlijncommissie er voor gekozen om de dalspiegel voor vancomycine op 15-20mg/l te houden in alle gevallen. Dit is door de richtlijn aangepast.
8	NVZA	In de tabel wordt in één zin de dosering voor zowel intermitterend als continu gebruik genoemd. Daarachter staat de dalspiegel vermeld. Deze dalspiegel geldt alleen bij intermitterende	Voor continue toediening van vancomycine is gekozen voor een streefwaarde van 20-25mg/l.

		<p>toediening. De gewenste spiegel bij continue toediening (15-25 mg/l) wordt niet genoemd. Het zou vollediger / duidelijker zijn wanneer de dosering in 2 regels wordt weergegeven:</p> <p>Dosering voor Intermitterende toediening met dalspiegel 10-20mg/l</p> <p>Dosering voor Continue toediening met spiegel 15-25 mg/l</p> <p>Bijvoorbeeld: Vancomycin 2000-3000mg/day in 2-3 doses for 6 weeks. Dose for trough levels of 10-20 ml/l or 2000-3000 mg/day by continuous infusion for 6 weeks. Dose for levels of 15-25mg/l</p>	
9	Maatschap MMB Utrecht	Wij vinden het een nuttige, goed ingedeelde richtlijn.	Wij danken voor het commentaar
10	Maatschap MMB Utrecht	Positief is dat er duidelijke uitspraken worden gedaan en dat low quality of evidence niet altijd low strength of recommendation hoeft te betekenen.	Wij danken voor het commentaar
11	Maatschap MMB Utrecht	Endocarditis is een ernstige aandoening die een multidisciplinaire aanpak vereist. Graag sterkere aanbeveling door het gehele document dat een arts-microbioloog en/of een internist (infectioloog) altijd geconsulteerd moet worden en dat de behandeling van endocarditis (antibiotisch, chirurgie) bij voorkeur in een multidisciplinair overleg besproken moet worden.	Dit is aangepast, er is een sectie toegevoegd aan <i>general principles of treatment</i> die dit punt benadrukt
12	Maatschap MMB Utrecht	Deze richtlijn zal in de praktijk vooral gebruikt worden door artsen-microbioloog en internisten (infectiologen). In de richtlijn staat een aantal	De richtlijn commissie begrijpt de opmerking, maar heeft er voor gekozen om in deze uitzonderlijke gevallen geen advies te geven. Het is niet mogelijk om in een richtlijn adviezen te

		<p>maal dat in uitzonderlijke gevallen de arts-microbioloog en/of internist (infectioloog) geconsulteerd moet worden. Wij zouden graag zien dat er in die gevallen toch ook enige handreikingen worden gedaan met betrekking tot de keuze voor antibiotica. Zie bijvoorbeeld R477 'consult microbiologist'.</p>	<p>geven voor zeldzaamheden. In de gevallen waarin deze richtlijn niet voorziet zal door de behandelend arts maatwerk moeten worden geleverd.</p>
13	<p>Maatschap MMB Utrecht</p>	<p>M.b.t. de definitie 'rare disease' (R108): In ons ziekenhuis lijkt de incidentie van endocarditis toe te nemen. Met name <i>S. aureus</i> endocarditis zien wij met enige regelmaat. Zie ook ref vd Brink et al, PMID 28927175</p>	<p>Ondanks de mogelijke stijging van de incidentie blijft endocarditis een zeldzame ziekte: 20-50 per miljoen mensen per jaar (ref: Thornhill 2018 JACC, Dayer 2015 Lancet).</p>
14	<p>Maatschap MMB Utrecht</p>	<p>We missen de therapie van gist endocarditis (in ieder geval ook toevoegen aan R746 On rare occasions...). Ook enige aanbevelingen voor de behandeling van endocarditis door Granulicatella en Abiotrophia lijkt ons nuttig.</p>	<p>Dit valt onder de zeldzame en uitzonderlijke gevallen die de richtlijncommissie niet heeft opgenomen in de richtlijn. Dat deze entiteiten niet zijn opgenomen in de richtlijn is nu beter weergegeven in <i>Scope and validity of the guideline</i> en in de <i>Methods</i>.</p>
15	<p>Maatschap MMB Utrecht</p>	<p>Patiënten met endocarditis hebben regelmatig een nierinsufficiëntie, door de ziekte zelf, door onderliggend lijden of door de ingestelde therapie. Het zou goed zijn een aantal aanbevelingen over eventuele dosis aanpassing van de antibiotica op te nemen.</p>	<p>Hoewel dit een goede suggestie is kan dit ook via de lokale antibiotica boekjes en protocollen. Het aanpassen van de dosering aan de nierfunctie is niet endocarditis specifiek en wordt ook niet gedaan in andere SWAB richtlijnen.</p>
16	<p>Maatschap MMB Utrecht</p>	<p>De advisering t.a.v. de na te streven vancomycinespiegel in de richtlijn verschilt per organisme: R347, R721 (<i>Cutibacterium</i>), R528, R537 (<i>S.aureus</i>), R605 en R608, en R771 (Enterococcen) → 15-20 ug/ml, en in R541, R544,</p>	<p>Dit is aangepast, zie opmerkingen #7 en #8</p>

		en R437 en R450, R462 →10-20. Er is geen toelichting waarom dit verschil er is. Verder wordt er geen onderscheid in na te streven (dal)spiegels gemaakt tussen een continue toediening of intermitterende toediening.	
17	Maatschap MMB Utrecht	Graag een toelichting waarom bij sommige indicaties ( <i>Propionibacterium</i> bij natieve klep, enterokok bij natieve of kunstklep, HLAR +/-) 4 gram/dag ceftriaxon wordt gegeven in plaats van 2 gram/dag.	Toegelicht in de secties over <i>Propionibacterium</i> endocarditis en enterokokken. De studies bij enterokokken zijn gedaan met 4 gram ceftriaxon per dag.. Bij <i>Propionibacterium</i> zijn geen studies gedaan en lijkt het de werkgroep beter om voor de zekerheid hoger te doseren dan te laag, zeker omdat de 1dd2gr ceftriaxon eigenlijk alleen is onderzocht in streptokokken endocarditis.
18	Maatschap MMB Utrecht	Algemeen: het taalgebruik is wat wollig. Zo staat er bijvoorbeeld een aantal keer 'the comittee is of the opinion that...'. Dit kan ons inziens beter vervangen worden door : 'The comittees opinion is....' Misschien is het goed voor publicatie nog eens kritisch naar het gebruikte Engels te kijken.	De richtlijn is nogmaals doorgenomen en waar nodig tekstueel aangepast
19	LUMC II	consult a medical microbiologist of infectious disease specialist (gaat over MRSA) Dat is wat vreemd indien het algemeen advies is, mn ook in de europese richtlijn, om endocarditis multidisciplinair te behandelen, dan is er namelijk altijd een microbioloog of internist-infectioloog betrokken. Nu lijkt het alsof dat alleen in dat geval wenselijk is, en dat is niet zo. Misschien is het een goed idee om het nut van multidisciplinaire behandeling van deze infectieziekte in een korte paragraaf toe te lichten.	Dit is aangepast, zie ook opmerkingen #11 en #12
20	LUMC III	Dit geldt in het algemeen voor alle andere adviezen waarin 18 miljoen een heden worden	Dit is besproken in de richtlijn. De SWAB richtlijn is al conservatiever dan de ESC en AHA op dit punt, die beide 24

		genoemd. Ook in de ongunstigste scenario's met relatief lage spiegels en hogere MIC zit je nog goed met 12miljoen eenheden penicilline.	miljoen eenheden adviseren voor penicilline MICs tussen de 0.250 en 2. Om enige marge van veiligheid in te bouwen is gekozen voor maximaal 18 miljoen eenheden. In de praktijk is in Nederland het overgrote merendeel van de streptokokken goed gevoelig voor penicilline en zal de hoge dosering dus zelden gegeven hoeven worden.
21	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	Allereerst mijn complimenten voor een buitengewoon goede, gerichte en nuttige update van de richtlijn voor de behandeling van endocarditis in de Nederlandse praktijk	Wij danken voor het commentaar
22	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	gebruikelijke tekstuele foutjes in spatiegebruik: dubbele spaties, inconsequent wel of geen spatie bij een referentie (penicilline(18) of penicilline (18)) en inconsequent spatiegebruik bij getallen met een eenheid erachter (0.5mg/L en 0.5 mg/L	De tekst is verder aangepast.
23	VUMC	Er is een tekort aan referenties. Grote delen van beweringen in de tekst worden niet gerefereerd aan de literatuur. Verder wordt de inhoud van de gegeven referenties niet of te summier weergegeven in de tekst. Dit is wel wenselijk omdat de overwegingen van de richtlijn commissie dan helder worden. Er staat nu regelmatig dat er gekozen is om een van de twee gebruikte internationale richtlijnen (ESC of AHA) te volgen, of er is een keuze gemaakt die afwijkt van deze twee richtlijnen, maar dan wordt niet weergegeven wat het interne proces is geweest dat tot deze keuze heeft geleid.	Enkele overwegingen zijn nu duidelijker opgeschreven in richtlijn, maar een verbatim verslag van de discussie in de commissie is niet beschikbaar. Het is ook niet wenselijk om dit op de te nemen in de richtlijn. Bovendien zijn besluiten altijd toegelicht met referenties. In de inleiding van paragrafen gaat het om achtergrond informatie die vaak zonder referentie is gegeven. Hiervan kan een groot deel als algemene kennis worden verondersteld, vandaar dat hier geen bronnen zijn toegevoegd. Mochten er feitelijke onjuistheden in de beweringen zitten dan horen wij dat graag en zullen wij deze vanzelfsprekend aanpassen.
24	VUMC	Het verdient aanbeveling om de wijzigingen in deze richtlijn ten opzichte van de oude richtlijn samen te vatten in een introductie. Zo ook in	Er is een kort hoofdstuk aan het einde van de richtlijn toegevoegd wat de belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de vorige richtlijn opsomt. Waar afgeweken van de ESC of

		gevallen waar gemotiveerd is afgeweken van de ESC of AHA richtlijn.	AHA wordt dit steeds toegelicht in de tekst van het betreffende hoofdstuk
25	VUMC	In de tekst komt niet terug wat de overwegingen zijn voor continue infusie van vancomycine. Mogelijk heeft continue infusie farmacokinetische voordelen ten opzichte van intermitterend toedienen. Verder worden de dalspiegels genoemd, zonder referentie. Een verwijzing naar bijvoorbeeld een TDM monografie over vancomycine zou raadzaam zijn. Ook wisselen de genoemde dalspiegels voor verschillende microorganismen (in huidige document worden genoemd 10-20 vs 15-20 voor	Dit is aangepast, zie opmerkingen #7 en #8
26	ErasmusMC	Streefspiegel bij continue vancomycine toevoegen. Suggestie: aanhouden 20-25.	Dit is aangepast, zie opmerkingen #7 en #8
27	MMMIG	Allereerst complimenten voor de duidelijke richtlijn met goede achtergrondinformatie	Wij danken voor het commentaar
28	MMMIG	De lagere streefspiegel bij streptokokken kan leiden tot onduidelijkheden/fouten. Ik stel voor om de streefspiegel gelijk te trekken met de andere streefspiegels (dus ook 15-20 mg/L). De ESC merkt overigens ook op dat sommige auteurs kiezen voor 15-20 mg/L.	Dit is aangepast, zie opmerkingen #7 en #8
29	MMMIG	Als streefspiegel bij continue dosering wordt vaak gekozen voor 20-25 mg/L. Deze spiegel staat nu niet vermeld	Dit is aangepast, zie opmerkingen #7 en #8

30	MMIGZ	Bij de keuze voor vancomycine wordt bij streptococcon een heel brede range gegeven van 10-20mg en bij staphylococcon 15-20mg. Maar bij beide wordt er geen separaat advies gegeven voor intermitterend versus continu doseren, terwijl dat toch andere spiegels behoeft. Advies: ook vermelden wat de spiegel moet zijn voor continu doseren namelijk 20-25 en dan kiezen voor 1 spiegelrange voor intermitterend ongeacht de verwekker nl 15-20.	Dit is aangepast, zie opmerkingen #7 en #8
31	MMIGZ	In deze nieuwe concept richtlijn is er bij de behandeling van staphylococcon endocarditis ineens de optie om flucloxacilline iv per continuinfusie te geven? Is er ergens bewijs voor dat dit even effectief is als intermitterend doseren? In zowel de esc als de AHA guideline wordt alleen de optie intermitterende dosering gegeven voor de behandeling van staphylococcon endocarditis met flucloxacilline.	Er is geen hard bewijs dat toediening van flucloxacilline per continue infusie beter (of slechter) is dan intermitterend toediening. Op basis van farmacokinetiek (betere spiegels), dierexperimenteel onderzoek (effectiever), klinisch onderzoek (effectiever) en praktische overwegingen is besloten deze optie te noemen.
32	Alrijne	Cefazolin als alternatieve therapie, bewaren voor peri-chirurgische profylaxe	Dat cefazoline als peri-operatieve profylaxe wordt gebruikt is geen argument om hier nu voor een ander middel te kiezen. Het merendeel van de literatuur over behandeling van <i>S. aureus</i> gaat over cefazoline en niet over andere middelen.
33	Alrijne	Suggestie over extra adviezen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Naast adviezen omtrent allergieën, ook advies over wat te doen bij vermoeden op TIN.</li> <li>• Benoemen wel/geen therapeutisch verschil kunstklep en bioklep</li> <li>• Advies orale suppressieve therapie</li> <li>• In het algemeen stellig adviseren continue te doseren. Bv. door het advies</li> </ul>	Het advies over wat te doen bij een TIN en advies over orale suppressieve therapie vallen buiten de scope van de richtlijn. Er is een zin aan de general principles toegevoegd dat ook een bioklep een kunstklep is en er is een sectie toegevoegd waarin de voordelen van continue dosering zijn toegelicht.



		andersom te noteren: eerst continu advies, daarna xdd.	
34	Alrijne	Vancomycine dalspiegel: 1. consequente dalspiegels geven. Nu verschil tussen stafylococcen en streptococcen. Dit geeft verwarring. 2. Bij <u>continue infusie</u> moet de spiegel 15-25 mg/ml zijn.	Dit is aangepast, zie opmerkingen #7 en #8
35	Dhr B. Moffie, arts-microbioloog	In geval er vancomycine wordt voorgeschreven en dit wordt per continu-infuus toegediend, welke serumspiegel moet er dan aangehouden worden? (Zelf ben ik gewend een spiegel van 20 - 25 mg/l aan te houden)	Dit is aangepast, zie opmerkingen #7 en #8

## Hoofdstuk 1 – introduction

	Indiener	Commentaar	Antwoord
36	VUMC	De introductie is vrij kort, bevat nu weinig informatie en er ontbreken referenties. In de introductie zouden ons inziens minimaal de volgende elementen naar voren moeten komen: Epidemiologie en mortaliteit van endocarditis globaal en lokaal in Nederland. De epidemiologie van de (meest voorkomende) verwekkers. De klinische presentatie, diagnostische criteria (Duke criteria) en onderscheid tussen acute en subacute	De richtlijn gaat over behandeling van endocarditis en is nadrukkelijk geen review van het ziektebeeld of de epidemiologie. De SKMS komt met een aanvullend en complementair project aan de SWAB richtlijn, waarin diagnostiek van endocarditis verder wordt behandeld.  Er is een apart hoofdstuk toegevoegd waarin de belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de oude SWAB richtlijn worden besproken.

		<p>presentatie. Onderscheid tussen natieve klep, kunstklep, bioklep en intracardiac device associated endocarditis. Prognostische factoren. Het belang van adequate vroege diagnostiek en afnemen van meerdere bloedkweken (3 van verschillende venepuncties met minimaal 1 uur tussen de eerste en laatste bloedkweek) en zo nodig herhalen van bloedkweken na 48-72 uur behandeling. Eventueel het verlengen van de incubatieduur van bloedkweken. Het belang van een TTE/TEE. Aanvullende diagnostiek van moeilijk kweekbare organismen zou genoemd kunnen worden in dit gedeelte (staat nu verderop in de tekst summier genoemd bij kweek negatieve endocarditis). Al deze informatie wordt nu als bekend verondersteld maar is wel relevant en heeft consequentie voor de antimicrobiële therapie van endocarditis. Verder is het wenselijk om de veranderingen ten opzichte van de oude richtlijn toe te voegen, evenals de momenten waar afgeweken wordt van de ESC en AHA richtlijn.</p>	
--	--	--	--

## Hoofdstuk 2 – scope and validity

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
37	VUMC	Volgens de AGREE-II methode dient helder geformuleerd te worden wat de specifieke doel is van de richtlijn, de beschreven patiëntenpopulatie en de doelgroep, of	<p>Dit komt naar voren in de <i>Scope and validity of the guideline</i>:</p> <p>“The scope of this guideline is the antimicrobial treatment of IE in adult patients. IE during pregnancy and in children is</p>

		gebruikers van de richtlijn. Dat zou in dit gedeelte explicieter aan bod kunnen komen.	beyond the scope of this guideline. Treatment advice is based on causative organism, patient specific factors, type of valve involved and presence of a cardiac implantable electronic device.”  Toegevoegd is wie de beoogde gebruikers van de richtlijn zijn.
38	VUMC	R115: regel zou meten lezen: The scope of this guideline encompasses the antimicrobial treatment of IE in adult patients, with the exception of pregnant females. The treatment of IE in children is beyond the scope of this guideline	Dit is aangepast
39	VUMC	R116 “on causative” moet zijn “on the causative”	Dit is aangepast
40	VUMC	R118 regel wijzigen naar “ The diagnosis of IE and indications for surgical treatment lie beyond the scope of this guideline.”	Dit is aangepast
41	VUMC	R123: Toevoegen referentie (bij voorkeur ESC richtlijn)	Dit is een stelling waar geen referentie bij hoeft.
42	VUMC	R124-126: Deze inhoud past bij de eerste alinea van dit gedeelte; “the scope of this guideline..” en is min of meer een herhaling, dus graag samenvoegen	Deze zin dient als introductie voor de daarna volgende paragraaf waarin wordt uitgelegd dat een richtlijn niet bindend hoeft te zijn. Dit is een wezenlijk ander onderdeel dan eerste alinea van dit hoofdstuk en hoeft niet samengevoegd met de eerste alinea.

### Hoofdstuk 3 – methods

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
43	LUMC	R150 itself) ...haakje moet weg.	Dit is aangepast
44	VUMC	De methoden moeten meer helder worden weergegeven (nu niet transparant in appendix B terug te vinden welke discrepanties er waren tussen de ECS en AHA richtlijnen en in welke categorie) (zie onder). Appendix C ontbreekt.	De methoden sectie is aangepast. Een volledig overzicht van alle discrepantie zou de richtlijn onleesbaar maken. Appendix B is aangepast om de duidelijkheid en leesbaarheid te vergroten.  Appendix C is een tikfout, aangepast.
45	VUMC	indien mogelijk vermelden de bijgekomen relevante literatuur sinds het verschijnen van de twee gebruikte richtlijnen in 2015.	Dit staat al in appendix B
46	VUMC	R138-142 Deze regel kan verplaatst worden naar 2. Scope and validity of the guideline	In eerdere SWAB richtlijnen (zie o.a. SWAB richtlijn CAP en SWAB richtlijn invasieve schimmelinfecties) wordt dit bij de methoden sectie vermeld, wij volgen hier precedent.
47	VUMC	R151-158 In deze alinea wordt fundamentele informatie over de methoden van onderzoek en totstandkoming van de huidige richtlijn uiteengezet. Hier vallen een aantal dingen op aan te merken: de discrepanties tussen de twee richtlijnen worden gecategoriseerd, maar verder in de tekst komen deze categorieën niet terug. (zou in appendix B te vinden zijn, maar het is niet helder in deze appendix omdat de categorie van de discrepantie niet wordt gegeven zoals beschreven in de methoden en inhoud van de studies niet naar voren komen. Het wordt de lezer dus niet duidelijk op een systematische manier op welk niveau de discrepanties zich	Dit is aangepast, hoe de recommendations en bijpassende levels of evidence zijn vertaald is nu opgenomen in de methods. Wat betreft de classificatie van de discrepanties: het lijkt de richtlijn commissie niet nuttig om dit volledige overzicht van ruim 50 pagina's toe te voegen aan de richtlijn. Appendix B is inderdaad in het Nederlands, aangezien deze appendix een werkdocument is.

		voordeden in de specifieke indicaties. Ook wordt niet weergegeven op welke manier er werd omgegaan met discrepanties in level of evidence, i.e. welke richtlijn dan werd aangehouden. NB appendix B is in het Nederlands terwijl het overige document in het Engels is geschreven.	
48	VUMC	R164 appendix B voorziet niet in de beschrijving van de genoemde discrepanties, moet zijn appendix A?	Dit is correct en aangepast.
49	VUMC	R167 en verder Dit gedeelte kan naar boven verplaatst. Hier wordt beschreven dat er naast de indicaties die aan bod kwamen uit de ESC en AHA richtlijnen twee onderwerpen zijn toegevoegd: cardiac implantable device IE en IE veroorzaakt door propionibacterium. Deze richtlijn baseert zich op de BSAC en AHA (2010) richtlijnen. Uit appendix A (niet appendix B) komt naar voren dat er in de commissie is besloten dat Granulicatella en Abiotrophia endocarditis niet worden besproken. Dit moet ook naar voren komen in de hoofdtekst. Appendix B is nu een enigszins onoverzichtelijke weergave van de resterende vragen die met een literatuursearch werden opgelost in de commissie, maar de inhoud en conclusie ontbreken.	Onder methods wordt nu genoemd dat Abiotrophia en Granulicatella niet zijn opgenomen in de richtlijn. Zoals eerder gesteld is appendix B een werkdocument.
50	VUMC	R175 "For this" Waar verwijst dit naar?	Aangepast, "for this" verwijst naar review of the literature

51	VUMC	R175-180 Appendix C is non-existent Er moet in de methoden duidelijk naar voren komen wat de zoekstrategie is geweest zodat deze door een onafhankelijke derde theoretisch herhaald zou kunnen worden. "wide search terms" moeten expliciet genoemd worden. Evenals "all articles that broadly concerned the subject" verduidelijking verdient. De gebruikte zoektermen zijn overigens wel terug te vinden in de appendix.	De zoektermen worden genoemd in appendix B. All articles that broadly concerned the subject is verwijderd: er is gescreend op title en abstract (naar artikelen die over het onderwerp gaan, zoals gebruikelijk bij een selectie op title en abstract)
52	VUMC	R181-10, 198 Gehele alinea Waarom is er gekozen om af te wijken van de in de gebruikte AHA en ESC richtlijnen wat betreft classificatie van evidence levels en sterkte van aanbeveling? Nu zijn de evidence levels uit de originele publicaties "vertaald" naar het GRADE systeem	Dit is nu duidelijker uitgelegd in de tekst.

#### Hoofdstuk 4 – implementation

	Indiener	Commentaar	Antwoord
53	LUMC	R212 to publish and executive → to publish an executive	Dit is aangepast
54	VUMC	Graag nakijken op grammatica en woordkeus.	Dit is standaard tekst van de SWAB, besloten dit niet aan te passen.

## Hoofdstuk 5 – general principles

	Indiener	Commentaar	Antwoord
55	VUMC	De principes van antimicrobiële behandeling moeten worden uitgebreid met informatie over behandelingsprincipes bij verschillende patiënt categorieën (zoals acuut vs. subacuut begin, kleptype, onderscheid late onset vs early onset, duur behandeling bij verschillende organismen, rechts vs linkszijdige endocarditis) (zie onder	Deze SWAB richtlijn gaat over de behandeling van endocarditis en is geen en geen review van het ziektebeeld.
56	VUMC	De huidige tekst in dit gedeelte is vrij generiek. Algemene principes voor duur behandeling, ratio bactericide (vs bacteriostatisch) regime, ratio synergie bij dubbeltherapie in een biofilm/vegetatie met statische/langzaam delende bacterie-populaties, afwegingen effect, gemak behandeling/toediening, en toxiciteit, spiegelbepalingen, definitie ongecompliceerde endocarditis dienen in dit gedeelte behandeld te worden.	Zie opmerking #55
57	VUMC	R242-243 In de ECS richtlijn staat: “In both NVE and PVE, the duration of treatment is based on the first day of effective antibiotic therapy (negative blood culture in the case of initial positive blood culture)” Dus behandelduur wordt dan gericht vanaf de eerste negatieve bloedkweek, niet de laatste positieve kweek.	Dit is correct, de tekst is aangepast om dit weer te geven, met in de tekst een opmerking over dat de praktijk vaak weerbarstig kan zijn soms afwezig zijn van follow-up kweken.

58	VUMC	R244-254 In deze alinea wordt enerzijds de discrepantie besproken tussen de twee richtlijnen in geval van het vervangen van een geïnfecteerde native klep met een kunstklep. Dit onderwerp krijgt proportioneel veel aandacht, terwijl andere “general principles” (zie algemeen commentaar) niet besproken worden. Deze overwegingen kunnen op het einde van de alinea geplaatst, in context van de andere algemene principes en de keuze van de swab richtlijn commissie omtrent de duur van behandeling bij geopereerde patiënten, dient onderbouwd te worden met literatuur	Hier geldt hetzelfde als bij opmerkingen #55-57, dit is besproken omdat er verschil van mening is tussen de richtlijnen. Voor de andere punten was overeenkomst en dus geen reden voor een uitgebreide bespreking.
59	VUMC	R244 “should be treated postoperative” Moet zijn should be treated postoperatively	Dit is aangepast
60	VUMC	242 - 243 zin in de tekst en Recommendation 1 op pagina 12 zijn niet consequent verwoord: R242: “based on the last positive culture result”  Recommendation 1 “... day of blood culture sterilisation should be considered day 1 of adequate...”	Dit is aangepast, zie ook opmerking #57.

#### Hoofdstuk 6 – allergies R265 - 283

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
61	UMCU Utrecht	Regel 338: IgE-gemedieerde beta-lactam allergie	Hoewel het voorgestelde schema een uitstekende oplossing lijkt, kan de richtlijncommissie met het huidige mandaat en



	<p>De gehanteerde indeling van beta-lactam allergie geeft geen duidelijke handvatten en laat veel mogelijkheden voor gebruik van de effectievere beta-lactam antibiotica ongebruikt. Hieronder het beleid zoals afgestemd met dermatoloog Heike Rockmann.</p> <p><b>Bij verdenking op geneesmiddelallergie vaststellen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekende geneesmiddelallergie in de voorgeschiedenis (inclusief symptomatologie, geneesmiddel en tijdsrelatie)</li> <li>• Inventarisatie van gebruikte geneesmiddelen van de afgelopen 3 wk met opgave gebruiksduur; bij operatie: alle middelen voor, tijdens en vlak na operatie</li> <li>• Beschrijving van de allergische reactie: begin, evolutie, aard huidafwijking, effect anti-allergische therapie en/of staken medicatie</li> <li>• Eventueel verwijzing naar allergoloog/dermatoloog voor diagnostiek (huidtest) naar allergie</li> </ul> <p><b>Type reactie (tijd na toediening)</b></p>	<p>in de huidige samenstelling geen definitieve uitspraken doen over dit complexe onderwerp.</p> <p>De alinea over allergieën is aangepast en laat nu de ruimte voor ziekenhuizen om hun eigen allergiebeleid te combineren met de SWAB richtlijn. Er wordt nu gesproken over niet-ernstige en ernstige beta-lactam allergie, waarbij het aan de clinicus is om te bepalen waar sprake van is bij zijn of haar patiënt.</p> <p>De SWAB is tevens voornemens een nieuwe richtlijn op te stellen die specifiek in gaat op antibiotica beleid bij antibiotica allergieën.</p> <p>Bij de revisie van de richtlijn zal besproken worden of een uitgebreidere bespreking van dit onderwerp, met hierbij passende adviezen aan de orde zal moeten komen.</p> <p>Tot die tijd laat de richtlijn commissie de verantwoordelijkheid voor het omgaan met penicilline en beta-lactam allergie bij de ziekenhuizen die richtlijn zullen implementeren in hun eigen antibiotica boekje.</p>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Directe reactie/ Versnelde reactie / Anafylaxie (0 - 2 h; mediator IgE): hypotensie, larynxoedeem, bronchusobstructie, rhinitis, urticaria, angio-oedeem, erytheem of jeuk</li> <li>• Uitgestelde reactie (&gt; 2h tot van 72 h en tot wk; mediators afhankelijk van subtype : T cell reactie; IgG, IgM, Ag-Ab complexen of idiopathisch): geneesmiddelen exantheem (morbilliform), Stevens-Johnson-syndroom, exfoliatieve dermatitis, hypersensitivity vasculitis, geneesmiddelenkoorts, serumziekte, interstitiele nefritis, immuun hemolytische anemie, neutropenie, trombopenie</li> </ul> <p><b>Alternatieve antibiotica bij beta-lactam allergie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanwijzingen voor directe of versnelde reactie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gebruik <b>niet</b> toegestaan: alle penicillinen, 1e generatie en 2e generatie cefalosporinen en carbapenems (imipenem, meropenem).</li> <li>○ Gebruik <b>toegestaan</b>: niet- <math>\beta</math>-lactam antibiotica, aztreonam en 3e generatie cefalosporines</li> </ul> </li> </ul>	
--	--	--	--

		<p>(ceftriaxon, cefotaxim en ceftazidim).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanwijzingen voor vertraagde reactie (rash ontstaan na langer dan 2 uur, Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) of DRESS; geen anafylaxie) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gebruik <b>niet</b> toegestaan: alle penicillinen.</li> <li>○ Gebruik <b>toegestaan</b>: alle cefalosporines, alle carbapenems (imipenem, meropenem), niet- <math>\beta</math>-lactam antibiotica en aztreonam.</li> </ul> </li> </ul>	
62	NVAZ	<p><b>P. 13 r. 279</b>  Begeleiding van apotheker bij TDM (therapeutic drug monitoring), zoals genoemd voor gentamicine, geldt ook voor vancomycine. Vancomycine hier dus ook graag bij opnemen.</p>	Aangepast
63	Maatschap MMB Utrecht	<p>Door de richtlijn heen wordt wisselend van 'allergy' of van '(non)IgE-mediated allergy' gesproken, hier mist uniformiteit. De consequenties van de keus voor een alternatief middel kunnen behoorlijk zijn, daarom is het belangrijk om door het stuk heen het type allergie goed te benoemen.</p>	Aangepast, zie opmerking #61

64	Maatschap MMB Utrecht	R265 Hst 6. Hier zou ook desensitisatie genoemd moeten worden (juist bij IgE allergie en langdurig gebruik van AB).	Aangepast, desensitisatie wordt nu genoemd.
65	LUMC II	Het advies omtrent het omgaan met penicilline-allergie is niet conform de huidige stand van de kennis van dit onderwerp. Dat geldt voor de hele richtlijn. Dit thema komt steeds terug. Er hoort altijd een evaluatie van de allergie bij die verder strekt dan het label IgE gemedieerd ja/nee. Zelfs indien er een <i>aangetoonde</i> IgE gemedieerde penicilline allergie aanwezig is, is de kans op een <i>ernstige</i> kruis-allergische reactie slechts <1%, en het totaal net iets onder de 2%. (zie studies na 1980, daarvoor was ieder cefalosporine preparaat gecontamineerd met gewone penicilline, wat de reden is voor het doorvertellen van hogere incidentie van kruisallergische reacties). Van mensen die een label hebben, test echter maar 5-10% positief. Dus in dergelijk geval moet de kans op een reactie hiermee nog vermenigvuldigd worden (0.1-0.2%). Natuurlijk wordt er dan gekozen voor een cephalosporine met een andere zijketen dan het penicilline waarvoor de allergie werd gerapporteerd (in Ned. Is dat wat betreft de meeste in de handel zijnde penicillines en cephalosporines geen probleem).	Aangepast, zie opmerking #61
66	LUMC II	Een ernstige infectieziekte als endocarditis verdient optimale behandeling, dus ook indien er een label is over mogelijk IgE gemedieerde of zelfs aangetoonde penicilline allergie, dan kan,	Aangepast, zie opmerking #61

		<p>in een gecontroleerde situatie (afdeling, iv toegang, arts, crashcar) gewoon een cephalosporine gegeven worden indien men dat als optimale therapie verkiest. De beperkte risico's moeten worden afgewogen tegen een niet-optimale behandeling en de toxiciteit van vancomycine.</p> <p>Ook bij de behandeling van endocarditis tgv enterokokken wordt een advies gegeven bij amoxicilline allergie wat veel nuance behoeft.</p>	
67	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	<p>Up to 10% of patients report a penicillin or beta-lactam allergy, while in practice only a small proportion of these patients are truly allergic → <b>veranderen in:</b></p> <p>Up to 10% of patients report a penicillin or beta-lactam allergy of which only a small are truly allergic</p>	Zin is aangepast

68	VUMC	<p>In alle hoofdstukken wordt gesproken over het begrip IgE gemedieerde allergie. Dit heeft als nadeel dat dan bij elke type 1 reactie (bv urticaria) voor een alternatief antibioticum wordt gekozen, terwijl dit niet nodig is (en nadelig is voor de patiënt) als er geen ernstige reactie heeft plaatsgevonden. Tegelijkertijd zijn er type niet-IgE-gemedieerde reacties die toch zo ernstig zijn dat beta-lactam antibiotica moeten worden vermeden, zoals SJS of TEN. Voorstel is daarom om de classificatie van allergie aan te passen naar ernstig versus niet ernstig (zie onder). Toxiciteit van verschillende middelen en adviezen voor monitoring tijdens therapie verdient meer aandacht.</p>	Aangepast, zie opmerking #61
69	VUMC	<p>R281-281  Hier kan aan worden toegevoegd dat ototoxiciteit vaak onopgemerkt blijft in ernstig zieke patiënten. Ter overweging kan worden geadviseerd om bij deze patiënten wekelijks een audiogram te verrichten. Ook is het raadzaam om analoog aan het advies om vancomycine spiegels te bepalen ook wekelijks gentamicine spiegels te verrichten.  NB gentamicine spiegels dienen geïnterpreteerd te worden met aandacht voor de lagere dosering die gegeven wordt bij endocarditis. Dit moet bekend worden gemaakt bij de apotheek.</p>	Aangepast, de suggestie over de monitoring van otoxiciteit is verwerkt. Het meten van gentamicine spiegels wordt al genoemd. Dat de spiegels lager moeten zijn bij endocarditis behoeft in de richtlijn niet benadrukt te worden maar valt onder antimicrobial stewardship en onder de verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheker.

70	MMIGZ	- waarop gebaseerd dat je geen ceftriaxon mag geven bij een IgE gemedieerde peni allergie. Wij (en het UMCU) doen dat wel, tevens omdat ceftriaxon een unieke zijketen heeft tov andere cefalosporines en daarmee de kans op kruisallergie klein is.	Aangepast, zie opmerking #61
71	MUMC+	De nieuwste inzichten m.b.t. het gebruik van cefalosporines in het geval van immediate-type penicilline-allergie zijn dat in veel gevallen cefalosporines veilig gebruikt kunnen worden. Dit geldt in ieder geval voor cefazolin. Protocollen die hiervan gebruik maken zijn of worden in diverse ziekenhuizen in Nederland geïmplementeerd. Deze conceptringlijn zou gebruik makend van deze kennis op diverse punten aangepast dienen te worden (zoals b.v. bij punt 2) omdat de effectiviteit van cefazolin voor stafylokokken hoger is dan vancomycine	Aangepast, zie opmerking #61

#### Hoofdstuk 7 – oral treatment

	Indiener	Commentaar	Antwoord
72	VUMC	Orale (uit)behandeling moet uitgebreider worden behandeld, met minstens een grove aanbeveling voor selecte patiëntengroepen (zie onder).	De richtlijncommissie heeft haar opvattingen over de orale uitbehandeling van endocarditis verwoord in het betreffende hoofdstuk.
73	VUMC	De commissie kiest er voor om geen aanbeveling te doen wat betreft orale (uit-)behandeling van endocarditis. Gezien het feit dat dit een van de belangrijkste publicaties is die	Zie commentaar # 72 hierboven.

		<p>zeer recent verschenen is op het gebied van endocarditis en dat het onwaarschijnlijk is dat er een groter onderzoek naar orale therapie zal worden verricht op korte termijn, zouden wij graag zien dat de commissie de resultaten van het onderzoek in meer detail uiteenzet en formuleert voor welke subpopulatie r partiele orale behandeling al dan niet geschikt is. Hierbij kan verwezen worden naar de gebruikte combinatie therapie in de POET trial, met de reeds genoemde caveats.</p>	
--	--	---	--

#### Hoofdstuk 8 – empirical therapy

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
74	UCMU utrecht	<p><b>Regel 322: Augmentin 6 dd 1200 mg als eerste keuze therapie voor subacute endocarditis.</b></p> <p>Dit is een weinig praktische keuze voor antibiotica (qua type en dosering), die niet verder wordt onderbouwd en bij ons weten ook door geen enkele andere richtlijn wordt aanbevolen. Gaarne een aanbeveling kiezen die eenvoudiger is en meer aansluit bij de praktijk, zoals ceftriaxon 1 of 2 dd 2 gram, of aansluit bij de aanbevelingen van ESC.</p>	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven.



75	UMCU Utrecht	R 437 Gaarne niet alleen dalspiegels voor intermitterende dosering aangeven, maar ook streefspiegels voor continue dosering. Daarnaast uniformiteit in de dalspiegels en niet de ene keer 10-20 en andere keer 15-20.	Dalspiegels zijn aangepast en continue dosering is toegevoegd aan de richtlijn
76	UMC Utrecht	<b>Regel 338</b>  De combinatie vancomycine plus flucloxacilline overlapt wel erg veel. Vancomycine alleen dekt voldoende alle te verwachten pathogenen, de kweken zullen snel verder richting geven in deze setting. Alternatief is voor flucloxacilline monotherapie te kiezen, gezien het acute beeld.	De richtlijncommissie is van mening dat hoewel vancomycine adequate <i>S. aureus</i> dekking geeft, flucloxacilline toch het betere middel is om een mogelijke <i>S.</i> <i>aureus</i> mee te dekken. De overwegingen zijn nu beter weergegeven in de tekst.
77	Maatschap MMB Utrecht	Graag meer nadruk op het afnemen van meerdere sets bloedkweken <i>zonder</i> antibiotica/voor starten van antibiotica en dat bij een langdurig beloop niet direct hoeft te worden gestart met antibiotica.	De richtlijncommissie vindt het verdedigbaar om bij een patient die wordt verdacht van endocarditis te beginnen met behandeling voordat de het resultaat van de bloedkweek bekend is omdat hierdoor de kans op embolisatie snel daalt (zie oa. Jaffe et al 1990 en Villacosta et al 2002)  Bij patiënten met een lage verdenking op endocarditis of aspecifieke symptomen is redelijk om de bloedkweken af te wachten.
78	Maatschap MMB Utrecht	R322 amoxicilline/clavulaanzuur → 6dd 1200 mg. Is dat niet een te lage dosering amoxicilline aangezien er verder overal met 12 gram amoxicilline wordt behandeld. Zou 6 x 1200	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven.

		amoxicilline/clavulaanzuur altemnerend met 6 x 1 gram amoxicilline (om de dosis clavulaanzuur te beperken) niet beter zijn?	
79	Maatschap MMB Utrecht	R325 native valve subacute presentation, penicilline allergie niet IgE mediated: ceftriaxon → hiermee worden mogelijke enterokokken niet behandeld. Bij IgE mediated allergie wordt vancomycine monotherapie geadviseerd. Alternatief voor ceftriaxon: vancomycine monotherapie, of vancomycine in combinatie met ceftriaxon. Is dit niet consequenter?	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven.
80	Maatschap MMB Utrecht	R341: acute presentatie kunstklependocarditis: vancomycine EN flucloxacilline, bij allergie (R344 –waarbij niet benoemd is of het om IgE mediated allergie gaat-) wordt er geen cefazoline i.p.v. flucloxacilline gegeven en wordt vancomycine monotherapie wel voldoende geacht. Is vancomycine monotherapie niet voldoende om in geval van een <i>S.aureus</i> endocarditis de diagnostiek af te wachten? Meestal groeit een <i>S. aureus</i> binnen de 24 uur.	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven.
81	LUMC	Waarom vancomycine als empirische behandeling van acute kunstklep endocarditis? Het gaat toch om <i>S. aureus</i> en niet zozeer om CNS, welke laatste doorgaans niet acuut verloopt en waarbij een eenmaal besmette kunstklep met antibiotica niet schoon gekregen wordt?	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven.
82	Dhr. R. Huis in 't Veld,	Het betreft empirische therapie bij presentatie van endocarditis lenta:	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven.

	arts- microbioloog	<p>Amoxicilline/clavulaanzuur komt hier uit de lucht vallen (deze optie wordt niet genoemd in de ESC, AHA of de oude SWAB-richtlijn). A/C dekt empirisch vergroenende streptokokken, enterokokken en HACEK en voldoet hiermee aan de gestelde criteria op regels 308-309. De toevoeging van clavulaanzuur aan amoxicilline heeft echter alleen meerwaarde voor een minderheid binnen de zeldzame (&gt;5%) verwekkers van de HACEK-groep. Als empirische dekking voor de complete HACEK-groep zo belangrijk is waarom wordt deze dan genegeerd bij patiënten die vancomycine krijgen vanwege een IgE-gemedieerde penicilline allergie? Of is het de bedoeling om ook een eventuele <i>S. aureus</i> mee te behandelen? In de oude SWAB-richtlijn was zelfs ruimte om bij een endocarditis lenta de bloedkweken af te wachten dus deze laatste gedachte lijkt mij niet logisch. De meerwaarde van clavulaanzuur lijkt mij dus zeer beperkt en moet worden afgewogen t.o.v. de nadelige gevolgen van een te brede dekking. Mijns inziens kan er indien er gekozen wordt het onderscheid tussen acuut en subacuut beloop volstaan met amoxicilline voor het laatste. Indien de auteurs een duidelijke voorkeur houden voor A/C dan zie ik graag een verduidelijking in de tekst waarom voor deze combinatie wordt gekozen.</p>	
--	-----------------------	--	--

83	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	<p>Waarom wordt bij kunstklependocarditis het onderscheid tussen 'gewone' en IgE-gemedieerde penicilline allergie verlaten? Het zou consequent zijn om de niet IgE-gemedieerde allergie groep vancomycine + cefazoline te geven (zoals bij recommendation 10) en alleen de groep met IgE-gemedieerde allergie monotherapie met vancomycine te geven. Bij acute endocarditis is het zaak om zo snel mogelijk een optimale <i>S. aureus</i> therapie te geven en vancomycine is significant inferieur aan een isoxazolympenicilline of een 1<sup>ste</sup> generatie cefalosporine</p>	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven.
84	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	R331 12g/24 → veranderen in 12g/day	Aangepast
85	VUmc	<p>Dit is een belangrijke paragraaf. Er moet ergens in de tekst duidelijk worden dat voor het starten van empirische therapie, er adequate diagnostiek is ingezet om te voorkomen dat er geen verwekker wordt gevonden. In principe worden in deze paragraaf de verwekkers genoemd die het meest voorkomend zijn bij verschillende presentaties, en dus voor welke empirische antibiotica gekozen dient te worden, echter zonder enige referentie of epidemiologische achtergrond. In de AHA worden de verwekkers expliciet genoemd, en in de ESC worden gerichte behandeladviezen gegeven. De commissie heeft besloten om deze samen te voegen. Dit kan duidelijker en systematisch, mogelijk in een tabel worden</p>	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven. Het weergeven van klinische richtinggevendende factoren zal de empirische therapie niet veranderen om dat er geen enkel symptoom of kenmerk pathognomisch is voor één verwekker.

		weergegeven opdat de keuze voor de empirische regimes verhelderd worden. Ook verdient het aanbeveling om anamnestiche of klinische richtinggevende factoren voor de verschillende verwekkers te noemen of samen te vatten in een tabel	
86	VUMC	Nog niet gedefinieerd (pas later in de paragraaf HACEK gerichte therapie). Bij introductie afkorting dient deze gegeven te worden, ook met species erbij	Aangepast
87	VUMC	Voor de aanbeveling voor amoxicilline/clavulaanzuur bij subacute presentatie wordt geen argumentatie gegeven in de tekst. Wij twijfelen o.a. aan de dosering, omdat met 6000mg amoxicilline per dag er mogelijk sprake is van onder-dosering. Wij zijn niet overtuigd van deze keuze. Bij bijvoorbeeld gevoelige enterococcon IE wordt een dosering van 12 g amoxicilline/dag aangehouden. Er van uitgaande dat bij een subacute presentatie en een natieve klep rekening moet worden gehouden met tenminste vergroenende streptokokken, S. aureus, HACEK potentieel beta lactamase producerend) en enterokokken (mogelijk HLAR) zou een empirisch advies kunnen zijn: amoxicilline (12g) + ceftriaxon (4g)	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven
88	VUMC	R325	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven. Ceftriaxon wordt hier toegevoegd om voor

		Dosering ceftriaxon te laag? In de andere aanbevelingen staat 4 gram.	Streptokokken en HACEK, waarbij 2 gram voldoende. Is. 2dd2gr is alleen noodzakelijk als het als adjuvans wordt geven naast amoxicilline bij enterkokken endocarditis.
89	VUMC	R331, 335, 338 Hier moet wel worden genoteerd dat er geen rekening wordt gehouden met eventuele gram negatieve bacillen.	Zin toegevoegd
90	VUMC	R341 Er van uitgaande dat het hier een PVE en acute presentatie is met minimaal dekking van <i>S. aureus</i> en CNS en enterokokken moet zijn is zou het advies: vancomycine + gentamicine kunnen zijn, analoog aan de ESC richtlijn. Er rekening mee houdend dat het een ernstig ziektebeeld is en dat een klepvervanging vermeden moet worden. De toxiciteit van gentamicine weegt dan op tegen de ernst van het ziektebeeld. Bij bekend worden van verwekker en gevoeligheid kan er rifampicine aan het regime toegevoegd worden.	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven
91	ErasmusMC	empirical therapy staat niet bij de samenvatting	Dit is nu toegevoegd
92	ErasmusMC	empirisch augmentin: de clavulaanzuur wordt waarschijnlijk gegeven voor <i>S. aureus</i> , maar als dat zo is, is ceftriaxon als 2 <sup>e</sup> optie bijzonder, want niet optimaal tegen <i>S. aureus</i>	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven
93	AMC	R322 Augmentin dekt alles een beetje maar niet optimaal, waarom hiervoor gekozen als empirische therapie? Advies: Amoxicilline 6 dd 2 gr en ceftriaxon 2dd 2 gr	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven

94	AMC	Er wordt niet beschreven dat de diagnostiek kan worden afgewacht, misschien dit toevoegen?	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven, zie ook #78
95	AMC	R340 Recommendation 12. Waarom dubbeltherapie fluclox/vanco. Advies wijzigen naar: start vancomycine monotherapie met <b>oplaaddosis</b>	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven
96	AMC	R327 en verder Dalspiegels vancomycine: bij vancomycine eerder streefwaarde van minimaal 20 mg/L aanhouden in plaats van hier beschreven <b>15-20 mg/L (geen ml)</b> (is daar naast advies voor MRSA 20-25 mg/L aanhouden ook bewijs voor bij CNS?)	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven
97	AMC	R346 Waarom geen HACEK meedekken bij kunstklep endocarditis, wat is de prevalentie van HACEK endocarditis bij kunstklep endocarditis?	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven
98	MMIGZ	R321 Waarom is de empirische therapie voor subacute natieve klep endocarditis augmentin en niet amoxicilline of penicilline, waarbij je de laatste twee veel hoger kan doseren, dat ook geadviseerd wordt bij zowel enterococcon als streptococcon, die toch regelmatig de verwekker zijn van een subacute endocarditis.	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven
99	MMIGZ	R340 Tevens vind ik de keus vancomycine ism flucloxaciline bij een acute kunstklependocarditis bijzonder. Ik zou denken of je kiest voor flucloxaciline omdat de pt zo	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven

		fors ziek is en je iig de S aureus goed wilt behandelen of je kiest voor vancomycine omdat je de meest voorkomende pathogenen bij een kunstklependocarditis mee wilt dekken en dan icm genta want dat vormt onderdeel van de behandeling van een kunstklependocarditis. Ik vraag mij af waar deze keuzes in empirische therapie vandaan komen? lig niet uit de ESC guideline.	
100	Alrijne	R321 Onderbouwing van de switch van penicilline + gentamicine naar amoxicilline/clavulaanzuur.  Indien o.a. enterococcon dekking, inconsequent dat bij allergie ceftriaxon geadviseerd wordt.  Bij IgE gemedieerd, vancomycine, dan geen HACEK/GNS-dekking.	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven
101	MUMC+	R 322 De keuze voor augmentin bij subacute natieve endocarditis Deze vinden wij niet logisch. Het is voor geen enkele verwekker de eerste keuze. Als het bedoeld is om o.a. ook enterokokken empirisch in te dekken dan zou de dosering wat ons betreft 6 dd 2200 mg moeten zijn. En anders zou ceftriaxon een goede eerste keus kunnen zijn.	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven
102	MUMC+	R 344 Empirische therapie acute kunstklep-endocarditis In het geval van allergie voor penicillines zou, analoog aan het advies voor de empirische therapie bij acute endocarditis van de natieve klep, het advies moeten zijn: cefazolin 6g/24 h & vanco 2 gr/dag	De empirische therapie is aangepast en het hoofdstuk is herschreven



Hoofdstuk 9 – Streptococcal endocarditis

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
103	Maatschap MMB Utrecht	R382 punt 9: 'no relapse of the endocarditis', wordt hier bedoeld: 'the endocarditis treated is not a relapse of an earlier endocarditis'?	Ja, tekst is aangepast
104	Maatschap MMB Utrecht	R389 'not insignificant toxicity' veranderen in 'potential significant'	Aangepast
105	Maatschap MMB Utrecht	R423 penicillin allergy → ceftriaxon toevoegen: ( <i>non IgE mediated</i> ) Er wordt geen advies gegeven in geval van IgE mediated allergie.	In recommendation 17 wordt dit advies gegeven.
106	Maatschap MMB Utrecht	R431 'only in uncomplicated IE', graag verwijzen naar eerdere paragraaf → see page....paragraph...	Aangepast
107	Maatschap MMB Utrecht	R441 waarom penicilline 18 miljoen EH/24 uur (bij minder gevoelig voor penicilline), maar R445 ceftriaxon 2 gram/dag. Zou dit dan geen 4 gram/dag moeten zijn? En is een Ceftriaxon gevoeligheids bepaling dan ook niet aangewezen?	De ESC en AHA raden hier beide 1dd2gram ceftriaxon aan en de richtlijncommissie ziet geen reden om hier vanaf te wijken. De studies waar dit advies op gebaseerd is zijn ook gedaan met deze dosering en 2dd2gr ceftriaxon komt inde literatuur eigenlijk niet voor als behandeling voor streptokokken endocarditis. Het spreekt voor zich dat de ceftriaxon gevoeligheid bepaald wordt om te controleren of de streptokok hier wel gevoelig voor is, waarbij de breekpunten van de EUCAST gevolgd dienen te worden.
108	Maatschap MMB Utrecht	R480, R483: 'with the exception of' veranderen in → the 2 week schedule is not applicable.	Aangepast

109	LUMC I	Het bewijs dat de penicilline dosering van 18 x 10 <sup>6</sup> eenheden beter is dan 10 x 10 <sup>6</sup> ontbreekt. Met het oog op toxiciteit van penicilline in te hoge dosering is dit wel gewenst.	Op basis van PK/PD modellen lijkt bij hoge MICs een dosering van 18 miljoen eenheden veiliger, vandaar dat dit advies wordt gegeven. Dit is conform de ESC en AHA, die zelfs tot 24 miljoen eenheden doseren.
110	LUMC I	Voeg toe ' <i>S. pyogenes</i> '. Zeldzame verwekker van endocarditis, maar dat zijn <i>S. agalactiae</i> en <i>S. dysgalactiae</i> ook.	Toegevoegd in de tekst
111	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	<i>S. gallolyticus</i> valt microbiologisch gezien binnen de groep 'vergroenende/viridans' streptokokken (binnen de Bovis-groep). Omdat er geen andere antibiotische therapie nodig is voor <i>S. gallolyticus</i> versus de andere vergroenende streptokokken is dit onderscheid overbodig. Er kan dus worden volstaan met 'viridans group streptococci'. De tekst bij hoofdstuk 9 geeft al aan dat <i>S. gallolyticus</i> tot de vergroenende streptokokken behoort. Dit geldt modus mutandi ook voor een aantal andere tabellen in de richtlijn.	Dit is correct, in de nomenclatuur hebben wij de ESC en AHA richtlijnen gevolgd die dit zo benoemen. Omdat niet alle gebruikers van de richtlijn even goed bekend zijn met microbiologische terminologie is de tekst veranderd naar "viridans group streptococci including <i>S. gallolyticus</i> ".
112	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	<i>S. pneumoniae</i> valt microbiologisch gezien binnen de 'vergroenende/viridans' streptokokken (binnen de Mitis-groep). Deze tabel is dus strikt genomen overbodig. De overwegingen rond de 2-weekse peni/genta therapie wordt al duidelijk beschreven in hoofdstuk 9 (regels 400-402). Het betreft een uitzondering op een uitzonderlijke therapie (maar weinig patiënten met endocarditis voldoen aan alle 9 criteria) en daarom lijkt het	Vanuit een microbiologisch oogpunt is dit correct, maar klinisch is een endocarditis door <i>S. pneumoniae</i> een andere entiteit dan een endocarditis door 'typische' viridans streptokokken. Pneumokokken endocarditis gaat regelmatig gepaard met o.a. een meningitis, en is een veel fulminanter ziektebeeld dan een endocarditis door een <i>Streptococcus mitis</i> (zie oa De Gea 2015)

		mij niet nodig om er een aparte tabel (1.3.1) voor op te nemen. Dit geldt ook voor recommendation 30 (regel 480).	
113	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	Regel 67. 'Hemolytic' en 'haemolytic' worden beide gebruikt in de tekst. De tekst van deze richtlijn is opgesteld in overwegend Brits Engels, het beste kan dus worden gekozen voor het consequent gebruik maken 'haem-'.	Aangepast
114	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	Regel 373, mg/l → moet zijn mg/L Is het overigens niet consequenter om deze waarde recht te trekken met de rest van de tekst, dus te kiezen voor ≤0.125 mg/L i.p.v. <0.1 mg/L? De ESC heeft het ook over ≤0.125 mg/L voor de 2-weekse optie.	Beide aangepast
115	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	R400 Volgens mij is het de ESC-richtlijn die waarschuwt dat de 2-weekse therapie niet formeel is onderzocht bij <i>S. pneumoniae</i> endocarditis en rept de AHA-richtlijn hier niet over.	Correct, aangepast.
116	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	R477 consult a medical microbiologist Toevoegen: or infectious disease specialist	Aangepast.

117	VUMC	Op deze pagina wordt slechts 1 referentie gegeven, echter er worden meerdere beweringen gemaakt, die een bronvermelding behoeven. In de eerste alinea bijvoorbeeld, dient achter iedere zin een bron te staan.	Dat streptokokken een van de meest voorkomende verwekkers zijn van endocarditis en dat zij kunnen worden opgedeeld in verschillende groepen is basale kennis die niet nader toegelicht hoeft te worden met bronnen. De bron voor het feit dat streptokokken in Nederland over het algemeen gevoelig zijn is toegevoegd.
118	VUMC	R357 "Penicillin-less-susceptible.."  Beter om dit relatively resistant of intermediate resistant te noemen.	Aangepast naar intermediate resistant
119	VUMC	R361 "..differ on a few point..."  Graag systematisch weergeven wat de verschillen zijn en in welke categorie (zoals in de methoden beschreven	Deze punten worden vervolgens besproken: de penicilline dosering, de toevoeging van gentamicine aan kunstkleppen, toevoegen van gentamicine aan vancomycine bij penicilline verminderd gevoelige streptokokken en toevoegen van gentamicine bij beta-hemolytische streptokokken. De tekst is aangepast om weer te geven dat het om vier punten gaat.
120	VUMC	R366  the guideline committee advises a maximum dose of 18 million units.."  Er wordt hier geen bron vermeld en verder geen ratio gegeven waarom dit wordt aangehouden. Omdat er in dit geval van beide richtlijnen en de huidige praktijk in Nederland en Europa afgeweken wordt, dient deze beslissing duidelijk gemotiveerd en onderbouwd te worden.	Deze beslissing is benoemd en onderbouwd: er is geen bewijs dat hoge doseringen penicilline effectiever zijn dan lagere doses. Klinische ervaring suggereert dat epilepsie vaker voorkomt bij hogere doses en dierexperimenteel onderzoek bevestigt dat. Om die reden wordt afgeweken van de ESC en AHA richtlijn. Dat er van de huidige praktijk in Nederland zou worden afgeweken is niet in overeenstemming met onze ervaring. Hogere doses leiden wel tot meer toxiciteit
121	VUMC	R 389	Aangepast

		<p>".. not insignificant.."</p> <p>Beter om geen dubbele ontkenning te gebruiken: significant toxicity</p>	
122	VUMC	<p>R393</p> <p>".. intermediately susceptible.."</p> <p>Komt dit overeen met less-susceptible? Beter om eenduidige terminologie te gebruiken: intermediate resistant</p>	Aangepast
123	VUMC	<p>R393</p> <p>"as would be done if using a beta lactam"</p> <p>Niet duidelijk wat deze zin betekent.</p>	Dit moest zijn "as would be done when would be using a beta-lactam". Aangepast
124	VUMC	<p>R403</p> <p>"such as S. agalactiae and S dygalactiae" en gehele alinea</p> <p>Onder andere deze, maar waarom niet alle potentiële beta-hemolytische streptokokken benoemen, eventueel met het voorkomen van deze verwekkers. Dit heeft wel implicaties omdat de groep A streptokokken over het algemeen gevoeliger zijn voor beta-lactam antibiotica inclusief penicilline en de ratio van het toevoegen van gentamicine bij endocarditis met een streptokok uit een andere groep dus aanwezig is. Deze overwegingen komen niet naar voren in deze paragraaf. Het zou dus</p>	De reden om gentamicine optioneel toe te voegen bij endocarditis door beta-hemolytische streptokokken is niet de veronderstelde penicilline (on)gevoeligheid, maar het feit dat de volgens de literatuur deze combinatie het meest gebruikte regime is. Het bewijs is echter zwak, zoals ook benoemd wordt in de tekst van de richtlijn en gereflecteerd wordt in de kracht van de aanbeveling.

		<p>explicieeter gemaakt kunnen worden dat het toevoegen van gentamicine bij beta hemolytische streptokokken uit met name groep B, maar ook C en G gedurende de eerste 2 weken van behandeling overwogen kan worden omdat deze over het algemeen minder gevoelig zijn voor penicilline en in hoeverre dit afhankelijk is van de gemeten MIC. In feite het antwoord op de zoekvraag 3 uit appendix B geven.</p>	
125	VUMC	<p>R405</p> <p>There is a discrepancy between the addition of gentamicin to beta-lactam therapy</p> <p>Wordt bedoeld: "There is a discrepancy between guidelines with regards to the addition of gentamicin to beta-lactam therapy"?</p>	Correct, aangepast
126	VUMC	<p>R422</p> <p>"penicillin allergy"</p> <p>Hier ontbreekt de toevoeging (welke overigens dubieus is zie ook eerdere commentaar op allergie hoofdstuk) "not IgE mediated"</p>	Aangepast, zie opmerkingen over allergie bij opmerking #61
127	VUMC	<p>R427</p> <p>"see main text above"</p> <p>Beter "zie main text"</p>	Aangepast

128	VUMC	R444 en 457 “penicillin allergy” Hier ontbreekt de toevoeging “not IgE mediated	Aangepast, zie opmerkingen over allergie bij opmerking #61
129	VUMC	R483 Recommendation 31  In deze tabel dient gespecificeerd te worden wanneer (bij infectie met welke streptokokken) gestart kan worden met gentamicine, als dit zou afwijken van de behandeling van vergroenende streptokokken. (zoals beschreven in bovenstaande comment 17: 403)	Zoals ook weergegeven in de tekst en in de bespreking geldt dit voor alle beta-hemolytische streptokokken.
130	ErasmusMC	R373 lijstje met criteria waarbij je 2 weken kunt behandelen: 8 vaag, 3 dit zijn geen risicofactoren. Graag verduidelijken.  Two week treatment should only be attempted in patients with uncomplicated native valve endocarditis, as defined by the following criteria (2) 1. MIC penicillin <0.1 mg/l 2. no contraindications or high resistance against aminoglycosides 3. no cardio-vascular risk factors such as heart failure, aortal insufficiency or disturbed conductance 4. no thromboembolic complications 5. native valve 6. no vegetations >5 mm	Punt 3 is aangepast.  Punt 8 komt bij revisie van de originele studies niet terug en het is ons ook niet bekend waarom dit zo in de eerdere richtlijnen is opgenomen. Derhalve is besloten dit criterium te schrappen.

		7. clinical response within seven days 8. duration of clinical phenomena <3 months 9. no relapse of the endocarditis	
131	ErasmusMC	R441  in samenvatting staat 6 doses en in tekst 4-6 doses (mbt. penicilline)	Aangepast naar 6 doses
132	ErasmusMC	R474  toevoegen gentamicin not recommended if vancomycin is used	Aangepast
133	AMC	R445  Het lijkt of the strength of recommendation ook 'strong' is voor gentamicine terwijl dit niet zo is, dit geldt alleen voor de ceftriaxon. Graag voetnoot toevoegen dat strength of recommendation voor gentamicine 'low' is. Namelijk weinig evidence voor het synergistische effect van gentamicine bij ceftriaxon.	De evidence voor de synergistische werking van de ceftriaxon komt deels voor uit de RCTs mid-laag jaren 90 (Francioli 1995 en Sexton 1998) waarin ceftriaxon+gentamicine voor 2 weken effectief was als ceftriaxon monotherapie voor 4 weken. Uit historische data weten we echter ook dat 2 weken penicilline alleen veel slechtere uitkomsten geeft (Verhagen 2006)
134	AMC	R476-477  waarom geen advies zoals vancomycine of ceftriaxon, nu wel heel open.	Het advies is aangepast om iets meer richting te geven.
135	MMIGZ	R443  waarom bij een native klep endocarditis met verhoogde peni MIC wel genta bij ceftriaxon en	Omdat er (beperkte) aanwijzingen zijn voor synergisme tussen de beta-lactams en de aminoglycosiden bij streptokokken, terwijl deze ontbreken voor vancomycine plus een aminoglycoside. Er moeten goede argumenten zijn



		niet bij vanco? Toxiciteit of eigenlijk geen toegevoegde waarde van genta of dan te weinig bewijs voor toegevoegde waarde van genta met dan een te groot risico op toxiciteit indien je het combineert met genta?	om deze twee nefrotoxische middelen te combineren en di ontbreken in dit geval. Dit staat ook uitgelegd in de hoofdtekst.
136	Alrijne	Onderbouwing bij verminderd gevoelige streptococci naar 18 milj peni, waarom hoger met meer kans op toxiciteit en niet als alternatief amoxicilline.	Het is de voorkeur van de commissie om het bij één middel te houden in de richtlijn, de commissie heeft gekozen voor penicilline
137	MUMC+	R 477 Str viridans + Str gallolyticus MIC peni > 2.0  Wij vinden het onlogisch dat het advies niet conform de richtlijn is voor deze micro-organismen met een MIC 0.250-2.0. Omdat de MIC voor ceftriaxon en vancomycine gemeten wordt verdient ceftriaxon dan de voorkeur bij een lage MIC	Hier zijn de ESC en AHA in overeenstemming en raden zij een beta-lactam + aminoglycoside aan. Of de ceftriaxon gevoeligheid hier uitmaakt is helaas niet bekend, en hoewel het inderdaad logisch klinkt om bij een lage ceftriaxon MIC alleen dit middel te geven, is er onvoldoende literatuur om hier van de richtlijn af te wijken

#### Hoofdstuk 10 – Staphylococcal endocarditis

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
138	Maatschap MMB Utrecht	R547 If vanco cannot be given → daptomycine? Hierbij vermelden om welke indicaties het gaat, wordt bedoeld bij interstitiele nefritis o.i.d?	Er kunnen tal van redenen zijn om geen vancomycine te geven waaronder nierfunctiestoornissen. De beslissing om te stoppen met vancomycine is hoe dan ook de verantwoordelijkheid van de behandelende arts. Als deze

		Het is onduidelijk wat het specifieke consult van de arts-microbioloog hier inhoudt. Wij menen dat een arts-microbioloog en/of een internist (infectioloog) bij elke endocarditispatiënt betrokken moet worden (zie ook het vierde bullet onder Enkele opmerkingen van algemene aard)'.  	echter heeft besloten dat vancomycine niet langer kan worden toegediend is het noodzakelijk om te overleggen over de vervolgbehandeling met een terzake deskundige collega, bv de microbioloog of internist-infectioloog.
139	LUMC	Kucers: De $C_{max}$ van flucloxacilline na 500 mg i.v. = 87 mg/L en na 1 gram i.v. 167 mg/L. Stel dat na een dosis van 2 gram i.v. de spiegel 320 mg/L is, dan is bij een halfwaardetijd van 1 uur en een eiwitbinding van 95% na 4 uur (einde van het doseringsinterval bij 6x daags) de vrije fractie ca. 2 mg/L en dit is wel zeer dicht in de buurt van het S/I brekpunt van 2 mg/L (EUCAST). Is het niet beter om slechts de continue toediening te adviseren en de intermitterende weg te laten?	Zowel de ESC als de AHA raadt flucloxacilline alleen als 6dd2gram aan. Er is geen klinisch bewijs dat continue dosering beter is. De richtlijn commissie heeft daarom wel continue dosering toegevoegd als optie en nu ook uitgelegd in de tekst. Er zijn echter onvoldoende argumenten om intermitterende dosering volledig te schrappen als behandeloptie.
140	LUMC	Het bewijs dat 3 middelen (flucloxacilline + rifampicine + gentamicine) beter is dan 2 middelen voor de behandeling van S. aureus endocarditis wordt niet geleverd.  Typfout laatste regel: 'or' i.p.v. 'of'.	Het is correct dat het bewijs voor de toevoeging van rifampicine en gentamicine voor stafylokokken endocarditis niet is gebaseerd op RCT's zoals zoveel in de behandeling van endocarditis. Dat betekent echter niet dat er helemaal geen onderzoek is gedaan in het verleden, zie o.a. Karchmer 1983. Zowel de ESC als de AHA richtlijn vindt dat toevoeging van deze twee middelen een plaats heeft bij de behandeling van kunstklependocarditis, en de richtlijn commissie ziet geen reden om hier van af te wijken.

141	LUMC	Wellicht een open deur, maar omdat MRSA gepaard kunnen gaan met gentamicine resistentie, is een toevoeging bij gentamicine 'mits gevoelig' hier op zijn plaats?	Dit is toegevoegd, net als de aanbeveling over dat rifampicine alleen moet worden gegeven als de staphylokok daar gevoelig voor is.
142	LUMC	Er worden geen referenties gegeven bij deze regel, waarin staat dat rifampicine bij geïnfecteerd kunstmateriaal een belangrijke toevoeging is? Is dit voor kunstklep endocarditis aangetoond?	Beantwoord bij #141
143	LUMC II	<p>Prosthetic valve endocarditis. De evidence voor rifampicine wordt als moderate aangegeven, en de recommendation strong. Tevens staat in de tekst dat "<i>Rifampicin is an important adjunctive in the treatment of infected prosthetic material by staphylococci. There are no studies examining the appropriate dosing of rifampicin in patients with endocarditis</i>".</p> <p>Maar het strekt veel verder, er zijn namelijk ook geen klinische studies die het uberhaupt gunstige effect van rifampicine igv kunstklependocarditis aantonen. Een volgend probleem is dat vergelijking met geïnfecteerde gewrichtsprothesen en ander geïnfecteerd kunstmateriaal niet opgaat omdat daar een volledig chirurgisch debridement gedaan wordt, waardoor een groot deel van de biofilm wordt weggenomen/verstoord wordt. Overigens verwijst men zelfs voor de protheseinfecties ook steeds weer naar 1 dezelfde kleine trial, inmiddels 20 jaar oud. Het is begrijpelijk dat</p>	<p>Beantwoord bij #141</p> <p>In de tekst wordt nu benadrukt dat het bewijs voor zowel rifampicine als gentamicine zeer beperkt is.</p>

		de keuze voor rifampicine gedaan wordt, maar de evidence is hiervoor niet moderate maar low. Misclassificatie in de andere richtlijnen zou door de commissie ondervangen moeten worden. Een goede aanvulling zou zijn tenminste enige nuance in de tekst van de richtlijn, en de opmerking dat dit expert opinion blijft in afwezigheid van een (goede) studie.	
144	VUMC	Let op referenties. En in de inleidende tekst is het wenselijk om in minder globale termen te spreken, zoals “often a cause of acute and fatal endocarditis” , maar om percentages te geven van voorkomen en mortaliteit	Dit valt naar onder de algemene kennis van endocarditis en behoeft geen bronvermelding.
145	VUMC	R491 “reduction of bacteraemia duration” Bacterial clearance zou een betere term zijn. Deze zin mist ook een bronvermelding.	De bronnen staan bij de zin daarvoor, bijzonder genoeg is het advies tussen de eerdere richtlijnen van de AHA/ESC/SWAB en de huidige richtlijnen gebaseerd op vrijwel hetzelfde bewijs wat naarmate de tijd verstreek anders geïnterpreteerd is.
146	VUMC	R492-494 “therefore....no longer recommended” Hiervoor worden twee referenties gegeven, waarvan de eerste gepubliceerd is in 1987 en de tweede uit 2009, dus dan zou de aanbeveling al eerder aangepast moeten zijn. Dat blijkt nu niet uit de tekst.	Zie het antwoord bij # 145
147	VUMC	R495 “differ slightly”	Dit staat in de appendix A. Het gaat om vijf verschillen, welke vervolgens benoemd worden in de tekst (discrepancies 5,6,13,14 en 17)

		Ook hier graag weergeven wat de verschillen zijn en in welke categorie die vallen.	
148	VUMC	R499 "recommend a 6 week regimen in all cases" Er wordt geen evidence geciteerd en de overwegingen om voor 6 weken te kiezen komen ook niet helder naar voren in de tekst.	Dit sluit aan bij de richtlijn Staphylococcus aureus bacteriemie en is derhalve overgenomen door de richtlijncommissie
149	VUMC	R500-502 Er wordt enerzijds een intraveneus regime met clindamycine en cotrimoxazol geadviseerd door de ESC in tabel 17 voor linkszijdige endocarditis. Verder wordt in de ESC ook genoemd dat rechtszijdige endocarditis met een MSSA 2 weken behandeld zou kunnen worden met een oraal regime, en dat dit expliciet niet geldt voor een linkszijdige endocarditis. In deze alinea lijkt het er op dat de ESC een oraal regime suggereert voor linkszijdige endocarditis, wat niet het geval is. Indien deze alinea het orale regime voor rechtszijdige endocarditis betreft, dat moet dat expliciet genoemd worden. Aangezien dit ziektebeeld vaak minder ernstig is en een andere patiënten populatie betreft is het zondermeer verwerpen van dit advies is ons inziens niet voldoende onderbouwd.	De SWAB richtlijn commissie raadt clindamycine/cotrimoxazol niet aan, dit wordt toegelicht en nu verduidelijkt in de tekst. Deze richtlijn is niet bedoeld om onduidelijke zinnen in de ESC richtlijn te verhelderen, het advies in SWAB richtlijn is duidelijk: 6 weken IV. Rechtszijdige endocarditis komt in een apart hoofdstuk aan bod.

150	VUMC	<p>R503-505 Daptomycine wordt hier geïntroduceerd, maar er wordt geen indicatie gegeven, dus voor de minder ingelezen gebruiker van de richtlijn zou deze alinea vraagtekens kunnen oproepen. Ook noemt de ESC: "Daptomycin is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC &gt; 1 mg/L" Dit komt niet terug in de tekst, maar is wel informatief voor de behandelaar. Verder staan er geen referenties in die de keuze voor 10mg/kg onderbouwen.</p>	<p>De EUCAST legt de grens voor vancomycine gevoeligheid bij <math>\leq 2</math>mg/l. Bij een MIC boven de 1 is daptomycine dus de juiste optie.</p> <p>Zoals ook in de tekst wordt genoemd is de keuze voor 10mg/kg ipv &gt;8mg/kg genomen door de richtlijncommissie op basis van expert opinion, er zijn geen studies die 8mg met 10 of met 12mg/kg vergelijken.</p>
151	VUMC	<p>R506-509 Ook deze afwijking van de AHA richtlijn wordt onvoldoende gemotiveerd. Er wordt ook niet weergegeven hoe en of de ESC hier in voorziet. In appendix B wordt de bron die de AHA hanteert genoemd en een nieuwe bron die naar voren is gekomen uit een literatuur search. Wat komt er uit deze studies naar voren?</p>	<p>Er waren twee stukken in de full tekst literature review, één daarvan bleek niet relevant en dan ook niet opgenomen in de referenties voor de richtlijn, maar zoals gezegd natuurlijk wel terug te vinden in appendix B.</p>
152	VUMC	<p>R510-516 Hier of in de algemene behandelprincipes, moet worden uitgelegd wat de functie is van het toevoegen van rifampicine bij kunstmateriaal infecties. In de ESC wordt geadviseerd om indien rifampicine geïndiceerd is, om de behandeling pas 3 tot 5 dagen na effectieve antibiotische therapie te starten vanwege het antagonistisch effect van rifampicine op planktonische</p>	<p>De sectie over rifampicine is uitgebreid en de opmerking over het pas toevoegen van rifampicine na enkele dagen is toegevoegd.</p>

		<p>bacterien en mogelijk snelle resistentie formatie. Dit wordt niet genoemd, en de reden om hiervan af te wijken in de richtlijn wordt niet gemotiveerd.</p> <p>Verder is het waarschijnlijk plausibel om hogere doseringen voor rifampicine aan te houden op basis van tolerantie van deze doseringen bij andere indicaties, maar risico op toxiciteit blijft aanwezig en is dus mogelijk niet dosis-afhankelijk, dus het is maar de vraag of een lagere dosis dan wel getolereerd wordt. De “side effects or toxicity” moeten ook expliciet genoemd worden, ook in het algemene hoofdstuk over toxiciteit.</p>	
153	VUMC	<p>“Staphylococcus aureus or CNS methicillin sensitive”</p> <p>De auteurs hebben er voor gekozen om dit onderscheid aan te houden, net als in de gebruikte richtlijnen, echter het impliceert dat CNS ook regelmatig methicilline gevoelig zijn, wat niet het geval is. Ergens in de richtlijn zou naar voren moeten komen dat CNS over het algemeen resistent zijn, en bij verdenking op een infectie met een CNS of bij het (nog) niet bekend zijn van een gevoeligheids spectrum er gestart moet worden met vancomycine en niet met flucloxacilline.</p> <p>Bovendien zijn CNS niet vaak verwekkers in native klep endocarditis. Het zou beter zijn om de tabellen “staphylococci, methicillin sensitive” te labelen.</p>	<p>Deze zin impliceert niets over frequentie, alleen over de mogelijkheid. Omdat <i>S. aureus</i> de belangrijkste verwekker is wordt deze specifiek genoemd, wellicht ten overvloede, maar de opzet is geen twijfel te laten over welke verwekkers bedoeld worden.</p>

154	ErasmusMC	(Staphylococcon kunstklependocarditis): toevoegen rifamp alleen indien stafylokok rifa S en niet direct starten, pas na enkele [3-5] dagen en bloedkweken neg zijn	Is toegevoegd, zie #152
155	ErasmusMC	R534 kunstklep endocarditis S aureus: “bij toxiciteit genta stoppen” kan daar strength en quality van gegeven worden? Suggestie taaltechnisch: gentamicin should be discontinued if signs of toxicity occur (zo staat het in samenvatting) ipv *Treatment should be discontinued if signs of toxicity occur (in tekst)	De tekst is aangepast naar “gentamicin should be discontinued...”. Er zijn geen studies die laten zien dat gentamicine gestopt kan worden bij aanwijzingen voor toxiciteit. Het is de mening van de richtlijncommissie dat gezien het beperkte bewijs voor het nu van gentamicine dit gestaakt moet worden zodra er toxiciteit optreedt. Dit valt onder goede zorg.
156	ErasmusMC	R547 toevoegen methicillin resistent	Aangepast
157	AMC	R487 en verder graag in de tekst verduidelijken dat gentamicine alleen zinvol kan zijn bij een staphylococcon kunstklep endocarditis.	Dit staat al uitgelegd in de eerste alinea en wordt daarnaast benadrukt in elke aanbeveling over de behandeling van native klep S. aureus endocarditis.
158	Alrijne	R493: kidney <i>injury</i> mogelijk is <i>toxicity</i> beter	Dank voor de suggestie
159	Alrijne	R507 zin klopt niet: ‘...gentamicin resistant prosthetic valve...’, moet bv zijn ‘...prosthetic valve endocarditis caused by gentamicin resistant staphylococci’.	Aangepast
160	Alrijne	Cefazolin als alternatief, zie eerdere opmerking ivm gebruik als peri-chirurgische profylaxe.	Dat cefazoline als peri-operatieve profylaxe wordt gebruikt is geen argument om hier nu voor een ander middel te kiezen. Het merendeel van de literatuur over behandeling van S. aureus is cefazoline en niet met andere middelen.



161	Alrijne	Discussie over moment van start rifampicine: 1. direct, of 2. wanneer bloedbaan gesteriliseerd is ivm optreden resistentie	Is aangepast, zie #152
-----	---------	--	------------------------

#### Hoofdstuk 11 – Enterococcal endocarditis

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
162	UMC Utrecht	Amoxicilline is gekoeld 6 uur houdbaar in een pomp en op kamertemperatuur 2 uur Dit maakt continue dosering in praktische zin onmogelijk. <a href="#">Link naar bron:</a>	Aangepast
163	Maatschap MMB Utrecht	R567-576: behandeling van enterokokken met amoxi en genta → zou dit regime niet duidelijk als 2 <sup>e</sup> keus moeten worden benoemd in vergelijking tot amoxicilline en ceftriaxon → pas later in de richtlijn blijkt dat deze combinatie niet wordt aangeraden. Zoals het er nu staat lijkt het een gelijkwaardig alternatief	Naar aanleiding van het commentaar heeft de richtlijncommissie besloten om de voorkeur voor amoxicilline/ceftriaxon duidelijker uit te spreken.

164	Maatschap MMB Utrecht	R592 (en andere regimes in dit hst): ceftriaxon 4 gram/dag in combinatie met amoxi 12 gram/dag. Zou 2 gram ceftriaxon niet consequenter zijn?	Nee, de studies zijn gedaan met 2dd2gr ceftriaxon, het is dus logisch om dit over te nemen. Zie o.a.: Fernandez-Hidalgo 2013 en Pericas 2014.
165	LUMC I	Waarom wordt penicilline niet vermeld voor de behandeling van enterokokken endocarditis i.p.v. amoxicilline?	De voorkeur van de richtlijncommissie is een middel op te nemen, waarbij in de literatuur en in de praktijk het meeste ervaring is met amoxicilline. Daarnaast zijn er zorgen over tolerantie voor penicilline bij enterokokken.
166	LUMC I	Is ceftriaxon niet een mogelijk alternatief i.p.v. gentamicine bij amoxicilline R enterokokken/HACEK? In ieder geval minder toxisch.	Ceftriaxon is geen alternatief bij amoxicilline resistente enterokokken ceftriaxon alleen in combinatie met amoxicilline werkzaam is tegen enterokokken. Bij HACEK staat ceftriaxon monotherapie al aangegeven als optie.
167	LUMC	Ontbreekt bij de enterokokken endocarditis van een kunstklep de mogelijkheid om ceftriaxon per continu infuus toe te dienen, zoals bij de native klep wordt vermeld?	In principe kunnen de meeste beta-lactam als continue medicatie gegeven worden. Omdat dit bij ceftriaxon in de praktijk zelden gedaan wordt is deze toevoeging nu uit de richtlijn gehaald.
168	LUMC	Moet gentamicine bij de enterokokken kunstklep endocarditis niet ook 6 weken worden gegeven zoals vermeld bij de native klep staat vermeld?	Typefout, aangepast.
169	LUMC II	Indien de gevoeligheden bekend staan kan dit voor de combinatie gentamicine – Amoxicilline ook zijn: gentamicine-Penicilline. In in-vitro 1studies was deze combinatie net wat meer cide dan A-G. Ook ligt het spectrum en het bijwerkingenprofiel t.o.v. de aminopenicillinen net wat gunstiger. Graag aangegeven dat dit bij de gegeven gevoeligheid een minstens equivalente of zelfs te prefereren optie is.	Zie antwoord bij commentaar #165
170	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	Er wordt hier gesproken van amoxicilline in continu infusie. Omdat amoxicilline erg instabiel bij kamertemperatuur is dit in de praktijk lastig te bewerkstelligen, vooral in een thuissetting. Wellicht	Amoxicilline dosering is aangepast, zie commentaar #162

		<p>is een hoofdstuk over de mogelijkheden en het juiste moment van initiëren van thuisbehandeling (OPAT) een optie? Dit gebeurt in de praktijk steeds meer en heeft zeker voordelen voor patiënt en ziekenhuis. Hoofdstuk 7.13 van de ESC kan hiervoor als basis dienen. Er kan bijvoorbeeld aandacht worden gegeven aan middelen die 1dd gedoseerd kunnen worden zoals ceftriaxon en teicoplanine, welke middelen geschikt zijn voor continue infusie maar ook welke middelen minder stabiel zijn bij KT zoals amoxicilline en meropenem.</p>	<p>Een hoofdstuk over OPAT is een goede suggestie, maar is helaas in de huidige versie van de richtlijn niet meer op te nemen. Wij zullen dit agenderen voor de revisie van de richtlijn.</p>
171	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	<p>De ECS en de AHA stellen dat op basis van de beschikbare literatuur dat amoxicilline + gentamicine gelijkwaardig is aan <u>ampicilline</u> + ceftriaxon. In Nederland is het uiteraard gebruikelijk om voor amoxicilline te kiezen omdat ampicilline niet beschikbaar is. Het lijkt mij echter netjes om in de tekst te onderbouwen waarom er in de Nederlandse richtlijn wordt gekozen voor amoxicilline i.p.v. ampicilline omdat dit anders is dan de ECS/AHA-richtlijnen en de beperkte literatuur.</p>	<p>Dit is een terecht punt, hierover is een zin toegevoegd in het hoofdstuk over enterokokken.</p>
172	VUMC	<p>Let op referenties. Alternatieve behandelopties bij endocarditis met VRE of bij vancomycine intolerantie worden niet besproken</p>	<p>Dit is een bewuste keuze geweest, zoals ook beschreven in de laatste alinea van het hoofdstuk over enterokokken endocarditis. Het doel van een richtlijn is niet om voor elke zeldzame en specifieke situatie een sluitend advies te geven. Voor deze zeer zeldzame infecties kan beter maatwerk geleverd worden door een endocardisteam.</p>
173	VUMC	<p>R 552 "the penicillins"</p>	<p>Dit is algemene kennis, de richtlijn is een samenvatting van aanbevelingen met betrekking tot therapie en geen leerboek infectieziekten of overzichtsartikel. Hierom is</p>

		Welke, en hoe vaak komt resistentie (MICs) voor, bij welke species? Te generiek	niet elke zin of bewering die al bekend wordt verondersteld gestaafd met een referentie.
174	VUMC	R555 "consists of a penicillin or amoxicillin" Bij welke MIC kan met penicilline behandeld worden en wanneer wordt gekozen voor amoxicilline	De keuze voor penicilline is uit de richtlijn verwijderd, amoxicilline blijft de eerste keuze.
175	VUMC	R560-562 the synergistic..amoxicillin" Hier mist een referentie. Dit is wel essentieel bij advies om combinatie therapie te geven met een middel waar enterokokken intrinsiek niet gevoelig voor zijn. Een recente publicatie van Badour kan worden aangehaald: Journal of Infection 77 (2018) 398–404	De gesuggereerde referentie is toegevoegd als achtergrond informatie.
176	VUMC	R563 "symptom duration less than 3 months" Het wordt niet duidelijk gemaakt waarom er klinisch onderscheid gemaakt wordt tussen endocarditis veroorzaakt door enterokokken met een duur van minder dan 3 maanden en langer dan 3 maanden. Dit komt ook niet terug in de behandelaanbevelingen.	Zoals weergegeven in de tekst is dit op basis van 1 kleine retrospectieve studie waar zowel de ESC als de AHA een behandeladvies op geven. De richtlijncommissie is van mening dat deze studie te zwak is om daadwerkelijk de behandelduur te verkorten naar 4 weken.
177	VUMC	R566 Ref (23) Deze referentie klopt niet.	Dit is het stuk waar de AHA naar verwijst voor het advies over 4 of 6 weken behandelen voor enterokokken.
178	VUMC	R572 Ref (23,26) Hier worden twee studies aangehaald die door de ESC genoemd zouden zijn om de effectiviteit van de duur van gentamicine dubbeltherapie bij enterokokken endocarditis te ondersteunen, maar in de eerste studie gaat het niet om dubbeltherapie met gentamicine (23) en de tweede is een observationele studie waarbij het niet het effect van	Het is de AHA en niet de ESC die naar ref 23 en ref 26 verwijst. De zin is aangepast om beter weer te geven dat de bronnen die AHA extra aanhaalt niets toevoegen aan de discussie.

		de duur van gentamicine wordt onderzocht, maar wordt aangetoond dat er een voordeel van gentamicine dubbeltherapie is ongeacht de duur (26). Dit wordt niet duidelijk beschreven in de tekst. Er is dus een duidelijke rationale voor gentamicine, maar er is geen evidence die richting geeft bij het vaststellen van de duur.	
179	VUMC	R585 "Therefore the guideline committee recommends..." De overwegingen die bij deze keuze een rol hebben gespeeld komen niet naar voren. Zonder ondersteuning vanuit de literatuur voor het langer dan 2 weken geven van gentamicine zou de argumentatie juist kunnen zijn dat er geen aangetoond voordeel is en dan vanuit het oogpunt van toxiciteit de kortere duur wordt aangehouden.	De overwegingen komen wel naar voren: R582 tm R584: <i>"The guideline committee is of the opinion that the two comparative studies have severe methodological flaws and a biological rationale for the 2 week gentamicin regimen is lacking."</i>
180	VUMC	R591 Enterococcus spp. Amoxicillin susceptible, no HLAR  HLAR is niet duidelijk gedefinieerd in de tekst, voorafgaand aan de aanbeveling. Verder is >85% van de E. faecium stammen amoxicilline resistent. Het is goed om duidelijk te maken, dat als er een E. faecium als verwekker gevonden wordt, of er is verdenking op, maar het gevoeligheidsspectrum is nog niet bekend, om dan niet te kiezen voor amoxicilline + ceftriaxon, maar vancomycine + gentamicine. Op de manier waarop de aanbevelingen nu gepresenteerd worden, zou hier verwarring over kunnen ontstaan.	EUCAST definitie van HLAR is toegevoegd. De lokale microbioloog zal zich ervan bewust zijn dat E. faecium over het algemeen amoxicilline resistent is en de clinicus daarover adviseren, dat hoeft niet te worden opgenomen in de richtlijn.
181	VUMC	R595	Dit is overgenomen, zie ook commentaar #176

		<p>Recommendation 42</p> <p>Onze suggestie zou zijn om bij voorkeur voor dubbeltherapie met amoxicilline en ceftriaxon deze aanbeveling te laten prevaleren en het alternatief amoxicilline en gentamicine dan niet in tabel terug te laten komen, maar te noemen als secundaire optie.</p>	
182	VUMC	<p>R591, 598, 604</p> <p>Recommendation 41, 43, 45</p> <p>De commissie heeft er voor gekozen om af te wijken van de ESC en AHA richtlijn mbt het advies over de duur van gentamicine bij enterokokken endocarditis. Het advies is om de gehele behandelduur te geven, echter bij natieve klep endocarditis is nu de behandelduur 6 weken, wat mogelijk ook korter zou kunnen, namelijk 4 weken analoog aan andere natieve klep endocarditis.</p> <p>Verder is bij de aanbevelingen 43 en 45 toch een duur van 4-6 weken aangehouden. Wat is hier de ratio achter?</p>	<p>Het hoofdstuk is aangepast om dit beter weer te geven, daarnaast was er in de concept versie sprake van enkele tikfouten. De duur van gentamicine bij natieve klep endocarditis die met amoxicilline/gentamicine behandeld wordt is nu 4-6 weken.</p>
183	ErasmusMC	<p>R551</p> <p><i>E. faecalis</i> causes the majority of enterococcal IE, while <i>E. faecium</i> only rarely causes IE.</p> <p>SVP Referentie toevoegen.</p>	<p>Dit is direct overgenomen uit de AHA richtlijn en deels basiskennis, maar voor de volledigheid is de bron nu ook toegevoegd</p>
184	ErasmusMC	<p>R555</p> <p>Treatment of enterococcal IE consists of a penicillin or amoxicillin, combined with another agent to increase the effectiveness of first agent.</p> <p>→ Penicillin weg, ipv 'first agent' amoxicillin</p>	<p>Aangepast, zie ook commentaar #165</p>
185	AMC	R591	Aangepast, zie ook commentaar #162

		verwarrend ivm vermelden amoxicilline en gentamicine, maar bij recommendation 42 uitgelegd dat amoxicilline en ceftriaxon de voorkeur hebben boven amoxicilline en gentamicine. Advies: vermeldt recommendation 42 als voetnoot bij 41!	
186	AMC	R588 en R599 Gentamicin 4-6 weeks moet zijn 6 weeks	Typefout, aangepast, zie ook #170
187	Alrijne	R556 mist 'the' tussen 'of... first'.	Aangepast
188	Alrijne	R591 Recommendation 41. Ceftriaxon als continue dosering?	Aangepast, Zie ook #167
189	MUMC+	R 605 Enterokokken amoxi R of allergie Waarom kan hier niet als eerste keuze voor vancomycine+ceftriaxon gekozen worden?	Synergisme tussen vancomycine en ceftriaxon is niet aangetoond.

## Hoofdstuk 12 – HACEK

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
190	Maatschap MMB Utrecht	R622 <i>After reviewing the literature there is little evidence for or against using gentamicin in HACEK endocarditis and the guideline committee advises using amoxicillin only in the case of confirmed susceptibility to amoxicillin and without the addition of gentamicin.</i>  Wellicht is dit een betere omschrijving:  <i>There is little evidence in literature for the additional use of gentamicin in HACEK endocarditis. The</i>	Zin is aangepast

		<i>guideline committee advises to use amoxicillin only in case of confirmed amoxicillin susceptibility.</i>	
191	LUMC	R635 Voorstel: bij ceftriaxon advies toevoegen: (1) in de empirische behandeling, waarna over op amoxicilline als daarvoor gevoelig en (2) als amoxicilline resistent	In de tekst wordt al weergegeven dat amoxicilline alleen bij bewezen gevoeligheid gebruikt moet worden, dit is ook als voetnoot toegevoegd aan het advies.
192	VUMC	R616 Let op referenties. Er wordt erg weinig achtergrond informatieve gegeven over de HACEK, epidemiologie, microbiologie, diagnostiek	Deze SWAB richtlijn is een behandelrichtlijn, geen overzichtsartikel van endocarditis.
193	VUMC	R633 “reported MICs...seems reasonable” Is de dosering van fluoroquinolonen in deze indicatie alleen afhankelijk van de MIC, of speelt penetratie in de biofilm mee?	In de stukken die door de AHA en ESC zijn aangehaald wordt niet ingegaan op penetratie in biofilm en ook in de stukken die door ons de literatuur eview zijn gevonden wordt niet gesproken over de biofilm penetrerende werking van ciprofloxacine.
194	AMC	R634 Advies: Toevoegen voetnoot bij bewezen gevoeligheid voor amoxicilline	Toegevoegd als voetnoot
195	Alrijne	R634 Recommendation 48 en 49 bij amoxicillin toevoegen if confirmed susceptible	Toegevoegd als voetnoot, zie ook #196
196	MUMC+	R 620 en 635 HACEK Waarom is in de Nederlandse richtlijn de eerste keuze geen amoxicilline of penicilline bij een bewezen gevoeligheid?	Amoxicilline staat reeds in de richtlijn, zie ook commentaar # 191

### Hoofdstuk 13 – non-HACEK Gram-negative bacteria

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
----	----------	------------	----------



197	Maatschap MMB Utrecht	R651: weak strength of recommendation to consult a microbiologist etc. → vervangen door n/a (zie ook onze eerdere opmerking hierover)	Dit is een terechte opmerking, door de richtlijn door is advies waarbij wordt terugverwezen naar de microbioloog of een endocarditis team gekoppeld aan een level of evidence “not applicable”
198	VUMC	Erg summiere tekst. Kan uitgebreider wat betreft epidemiologie, klinische verschijnselen, prognose. Overigens is het discutabel of de entiteit geassocieerd is met iv-drugsgebruik. Is dubbeltherapie zinvol? Wat zijn de gevoeligheden van de meest voorkomende gram negatieven	Zie eerder bij o.a. #192 Terechte opmerking met betrekking tot IV-drugs gebruik, het is niet duidelijk waarom dit eerder zo is opgeschreven in de richtlijn. Zin is aangepast.  Het is niet zinvol om de gevoeligheden van de ‘meest voorkomende’ Gram-negatieven mee te nemen, in de praktijk zal toch per keer moeten worden bekeken wat de gevoeligheid is en zal hiernaar gehandeld moeten worden.

#### Hoofdstuk 14 – right-sided endocarditis

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
199	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts- microbioloog	R678 Wordt hier niet ‘cannot have flucloxacillin’ bedoeld?	Correct, dit is een typefout, aangepast

200	VUMC	Hier missen ook een aantal referenties. In de gehele paragraaf wordt er geen bron vermeld. Het advies om kort te behandelen wordt weergegeven met de criteria waar de patient aan dient te voldoen, maar in de aanbeveling (recommendation 52) wordt alleen het 2 weekse ongecompliceerde regimen aangegeven. Ook beperkt de aanbeveling zich tot MSSA, maar wordt er geen advies gegeven over MRSA of andere verwekkers (P. aeruginosa, andere gram negatieven). Het orale regime dat in de ESC aan bod komt wordt ook niet genoemd	Zie eerder. Het orale regime met ciprofloxacin en rifampicine is toegevoegd.  Rechtszijdige endocarditis door andere verwekkers valt helaas onder de uitzonderlijke gevallen waarbij de richtlijncommissie niet in een sluitend advies kan voorzien.
201	VUMC	“rapid response(<96h)...” Deze duur conflicteert met het behandeladvies bij een gecompliceerde S. aureus bacteriëmie, waarbij een duur van 48 uur wordt aangehouden voor het negatief worden van bloedkweken en 72 uur voor de aanwezigheid van koorts. De ratio hierachter is dat het risico op strooihaarden bij een S. aureus bacteriëmie toegenomen is. In de praktijk zou het dan betekenen dat als een patiënt nog positieve bloedkweken heeft na 2 dagen, maar voor 4 dagen, volgens de S. aureus richtlijn 4-6 weken behandeld zou moeten worden maar volgens de endocarditis richtlijn slechts 2 weken.	Dit is inderdaad een discrepantie tussen de S. aureus bacteriëmie richtlijn en de huidige endocarditis richtlijn. De studies waar de ESC en AHA zich op baseren hebben echter deze criteria gebruikt, dit is de reden om het zo over te nemen in deze richtlijn.
202	ErasmusMC	R678 toevoegen NOT: can NOT have flucloxacillin	Aangepast, zie ook commentaar #199
203	Alrijne	R678	Aangepast, zie ook commentaar #199

		het woord 'not' mist tussen '..who can X have..'	
204	VUmc	R 678. Rechtszijdige endocarditis "can" moet vervangen worden door "cannot"	Aangepast, zie ook commentaar #199

#### Hoofdstuk 15 – cutibacterium

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
205	Maatschap MMB Utrecht	R686 Propionibacterium heet tegenwoordig officieel Cutibacterium. Dit moet worden aangepast in de gehele richtlijn. Bv R305 Propionibacterium spp → Cutibacterium en R686 Propioni also known as Cutibacterium → dit zou andersom moeten.	Aangepast, <i>Cutibacterium</i> is nu de voorkeursnaam.
206	LUMC	R718 Er zijn geen breekpunten van ceftriaxon voor <i>Propionibacterium</i> . De gevoeligheidsbepaling is derhalve niet goed te interpreteren.	Dit is formeel correct, bij het ontbreken van een breekpunt is een gevoeligheidsbepaling niet goed te interpreteren. Het mag echter verondersteld worden dat bij een lage ceftriaxon MIC (<0.125 mg/L) ceftriaxon effectief is tegen deze verwekker, analoog aan andere Gram-positieve bacteriën die penicilline gevoelig zijn. Het heeft de voorkeur van de richtlijn commissie om in gevallen waar geen penicilline gegeven kan worden, bijvoorbeeld door een penicilline allergie, toch een beta-lactam middel te geven in plaats van gelijk over te gaan naar vancomycine, een middel met aanzienlijke toxiciteit. In de literatuur wordt ceftriaxon ook regelmatig gebruikt als behandeling voor propionibacterium endocarditis (Banzon 2017, Sohail 2009)

207	LUMC III	R715 Advies P acnes PVE/NVE = 12-18ME. Bij 12mln EH zijn penicilline spiegels tussen 10 en 20mg/L. Bij een eiwitbinding van 60% zal de spiegel dus tussen de 4 en 14 liggen. Bij een spiegel van 4 en een MIC van 0.12 (wat aan de hoge kant is voor P acnes) zit je nog steeds $4/0.12 = 33x$ boven de MIC. Meestal zit je zelfs $6/0.03 = 200x >MIC$ . Hoger doseren dan 12mln eenheden zou ik dan dus niet adviseren.	Voor <i>C. acnes</i> is helaas geen goede literatuur beschikbaar over welke dosering penicilline te gebruiken. Daarnaast is bij endocarditis niet bekend welke %fT/MIC moet worden aangehouden en vormt <i>C. acnes</i> biofilm, wat gepaard gaat met hogere MICs. Wij hebben om deze redenen en onzekerheid ruimte gelaten in de SWAB richtlijn voor verschillende doseringen.
208	LUMC III	R702 Deze en andere literatuurlinks op deze pagina verwijzen naar enterokokken en niet naar P acnes literatuur	Referenties 30-35 in de tekst verwijzen allen naar propionibacterium endocarditis literatuur. Mogelijk heeft u gekeken bij de literatuurlijst van de appendices.
209	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts-microbioloog	R708 Overweeg de leesbaarheid te verbeteren door het onderwerp naar voren te halen: 'The guideline committee considers penicillin to be the drug of choice for <i>Propionibacterium</i> endocarditis based on its favourable side effect profile, narrow spectrum, and lack of need for therapeutic drug monitoring'	Aangepast
210	VUMC	Het is aan te bevelen om ook hier epidemiologische gegevens over het voorkomen en de mortaliteit van propionibacterium infecties uit te breiden. En bijvoorbeeld, als het bijna uitsluitend PVE betreft, of het dan vroege of late presentatie van PVE is.	Zie eerder, o.a. bij opmerking #192

211	VUMC	R721 Recommendation 55 Waarom wordt vancomycine maar 4 weken gegeven bij PVE?	Typfout, aangepast
212	VUMC	R725 Recommendation 56 Overzichtelijker om ook in de tabel expliciet te maken wat selected cases zouden kunnen zijn. NB In table 0 is deze toevoeging "in selected cases" niet aanwezig	Selected cases is toegevoegd aan de overzichtstabel, en er wordt terug verwezen naar de hoofdtekst.
213	AMC	R715 waarom niet 12 miljoen EH penicilline ipv 12-18 miljoen EH penicilline?	Zie commentaar #207
214	AMC	R724 Advies over rifampicine is vaag, selected cases is vaag. Advise concrete suggestie doen	Zie commentaar #212
215	Alrijne	R715 Recommendation 53: geef expliciet advies penicilline, 12 of 18 milj. EH	Zie commentaar #207
216	Alrijne	R724 Recommendation 56: er is geen evidence dat toevoegen van rifampicine beter is, dan ook niet expliciet als recommendation erbij	Zie commentaar #212
217	MMIGZ	R721 - Waarom wordt een propioni endocarditis met vanco maar 4 weken behandeld en met peni en ceftriaxon 6 weken?	Typefout, aangepast, zie ook #211
218	MUMC+	R 726 "may take up to 7 days before blood cultures are reported positive" De fabrikant van onze bloedkweekapparaat bioMerieux claimt dat alle relevante	Dit is wel de ervaring van de werkgroepleden en komt ook zo naar voren in het artikel van Banzon et al in CMI uit 2017. <i>"Among the 24 patients, blood cultures were positive for P. acnes in six (75%) of eight patients who had one or more</i>

		<p>pathogenen binnen 5 dagen gekweekt kunnen worden. In de praktijk worden bloedkweken daarom, i.t.t. vroeger toen de detectie nog niet geautomatiseerd was, niet meer verlengd geïncubeerd. Moeten wij dit herzien?</p>	<p><i>blood cultures held for extended incubation versus two (12.5%) of 16 patients whose blood cultures were not held for extended incubation (OR 21, 95% CI 2.4, p 0.005, Fig. 1).</i></p> <p>Uit onderzoek van Rentenaar et al (2018) blijkt dat onder andere de keuze van bloedkweekflesje bij bepaalde fabrikanten van invloed kan zijn.</p> <p>Of de diagnostiek in uw ziekenhuis herzien moet worden is een vraag die buiten het bereik van deze richtlijn valt.</p> <p>Of de diagnostiek in uw ziekenhuis herzien moet worden is een vraag die buiten het bereik van deze richtlijn valt maar wij adviseren u hier nog eens naar te kijken/dit te bespreken.</p>
--	--	--	--

#### Hoofdstuk 16 – Culture negative endocarditis

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
219	Maatschap MMB Utrecht	R763: strenght of recom n/a?	Aangepast, zie ook commentaar #197
220	Maatschap MMB Utrecht	<p>R765</p> <p>Tekst aanpassen in: consider switching after negative culture AND additonal testing (serology and PCR negative).</p> <p>Zou bij culture negative endocarditis 4 gram/dag ceftriaxon niet consequenter zijn?</p>	<p>Het empirische regime dekt voornamelijk streptokokken, enterokokken, staphylokken en de HACEK groep, als deze na 72 uur niet groeien dan is het redelijk om de meest voorkomende verwekkers van kweek-negatieve endocarditis mee te dekken: HACEK, orale streptokokken en de kweek-negatieve verwekkers. Als de serologie en PCRs dan een toch een verwekker opleveren kan het regime alsnog aangepast worden.</p> <p>Ceftriaxon 2 gram is de normale dosering voor HACEK en streptokokken endocarditis en is dus redelijk voor kweek-negatieve endocarditis.</p>

221	VUMC	<p>Let op referenties. In deze paragraaf is er voor gekozen om een empirisch regime te geven voor kweek-negatieve endocarditis, indien er verdenking is op verwekkers die niet kweekbaar zijn. Het zou raadzaam zijn iets meer expliciet te maken wat de momenten van antibiotica switch zouden kunnen zijn, als er al empirisch gestart is een antibioticum en de kweken negatief blijven. Wat moeten de overwegingen zijn als de bloedkweken zijn afgenomen na 1 of 2 giften antibiotica, of als alle serologische tests negatief zijn. De ESC geeft in figuur 2 een handige flow-chart. Er is zoals gezegd weinig evidence voor, maar het zou goed zijn om ook een aantal klinische richtinggevende factoren samen te vatten in deze paragraaf.</p> <p>Verder staan nu gegeven empirische behandelopties, maar wordt er niet ingegaan op eventuele switch naar gerichte therapie indien er serologische aanwijzingen voor zijn</p>	<p>Het moment van antibiotica switch wordt besproken in regels 753-755 van de eerste versie van de concept richtlijn en in recommendation 58.</p> <p>Het is moeilijk om een eenduidig advies te geven voor kweek-negatieve endocarditis in de setting van voorafgaand antibiotica gebruik omdat hier met veel ongemeten variabelen rekening moet worden gehouden: het antibioticum dat vooraf gegeven is, patiënt factoren en ziekte factoren, wat zich niet laat vangen in één advies.</p> <p>De SKMS komt dit jaar met een richtlijn endocarditis waarin onder andere diagnostiek van kweek-negatieve endocarditis wordt besproken.</p>
222	VUMC	<p>R741 “bacteria that are not routinely cultures....Brucella spp”</p> <p>Brucella kan wel in de routinekweek groeien, gemiddeld ook binnen 7 dagen in de Bactec</p>	<p>Brucella is verwijderd uit deze opsomming</p>
223	VUMC	<p>De behandeling van endocarditis obv van fungi wordt niet besproken, valt dit buiten het bestek van de richtlijn? Dan benoemen en verwijzen naar ESC. NB zijn alle non-infectieuze endocarditis marantic of thrombotisch, of zijn er ook andere non-infectieuze oorzaken (autoimmuun ed)</p>	<p>Dit is nu beter toegelicht onder de <i>scope of the guideline</i>. Marantische endocarditis is de term die wordt gebruikt voor elke niet-infectieuze vegetatie zoals wordt gezien bij terminale patienten, SLE, etc.</p>

224	VUMC	R751 “‘culture negative’ negative organisms” Moet zijn: Culture negative organisms	Aangepast
225	ErasmusMC	R767 Bij kweek negatieve endocarditis staat: If enterococcal endocarditis is a concern, consider adding amoxicillin. Wanneer is dit het geval? Deze zin staat ook niet in de samenvatting van de adviezen (regel 99)	Het hoofdstuk voor kweek-negatieve endocarditis is aangepast.
226	MMMIG	Wat is de indicatie van vancomycine? Een CNS wordt meestal wel gekweekt, dus is meestal niet de verwekker van een kweek-negatieve endocarditis.	Hier is voor gekozen omdat bij kunstkleppen coagulase negatieve staphylokken een veel voorkomende verwekker zijn en het de mening is van de richtlijn commissie dat deze, ondanks negatieve bloedkweken (door eventuele voorbehandeling) toch meebehandeld moeten worden, in tegenstelling tot bij de natieve kleppen
227	MMMIG	De opmerking “eventueel amoxicilline toevoegen indien enterokokken worden verwacht” is vaag. Wanneer worden enterokokken verwacht? Uiteraard gaat het dan alleen om <i>E.faecalis</i> .	Het hoofdstuk voor kweek-negatieve endocarditis is aangepast.
228	MMMIG	“Bacteria that are not routinely cultured include <i>Tropheryma whipplei</i> , <i>Bartonella spp</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Legionella spp</i> , <i>Brucella spp</i> and <i>Coxiella burnetii</i> . These ‘culture-negative’ microorganisms are rare and their diagnosis requires serology, or PCR. The therapy of culture-negative endocarditis should cover the above mentioned pathogens.”	Dit is correct: 6 weken doxycycline is niet de optimale therapie voor een aantal kweek-negatieve verwekkers, zo moeten bijvoorbeeld Whipple en Q-koorts endocarditis veel langer behandeld te worden. Vandaar ook het advies om te overwegen doxycycline te stoppen als aanvullende diagnostiek naar deze verwekkers negatief is.  Als een van deze zeldzame micro-organismen wel aangetoond is dan dient vanzelfsprekend de therapie aangepast te worden.



		De voorgestelde therapie bij kweek-negatieve endocarditis is (oa) doxycycline, maar de behandeling van bovenstaande verwekkers is niet met doxycycline monotherapie en vaak veel langer dan 6 weken. Op deze manier verwoord, impliceert het dat 6 weken doxycycline monotherapie voldoende is. Waarom is er geen apart advies opgenomen voor de behandeling van deze verwekkers?	
229	AMC	R768 Indien verdenking enterococcon amoxi toevoegen én ceftriaxon dosering verhogen naar 2 x 2 gr IV toevoegen	Het hoofdstuk voor kweek-negatieve endocarditis is aangepast.

#### Hoofdstuk 17 – CIED endocarditis

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
230	Maatschap MMB Utrecht	R818 weak → week	Aangepast
231	LUMC	R812 Is de duur van de antibiotische behandeling na verwijderen van een geïnfecteerde ICD niet afhankelijk van de verwekker? Is 14 dagen behandeling voor b.v. <i>Propionibacterium</i> of CNS niet teveel?	Hier is in de literatuur en andere richtlijnen geen duidelijkheid over: als de auteurs stukken kennen waarin wordt beweerd dat bij deze verwekkers de nabehandeling korter kan dan vernemen wij dit graag. Zo lang dit bewijs er niet is houdt de richtlijn commissie zich aan dit (mogelijk conservatieve) advies
232	LUMC	R824 'Again considered' of 'reconsidered'.	Aangepast
233	LUMC III	R812 Advies: Toevoegen: bij follow up na staken antibiotica standaard bloedkweken afnemen indien nog restmateriaal in situ blijft	Toegevoegd

234	LUMC III	<p>R812 Het is een goed idee om richtlijn voor geïnfecteerd CIED te maken. Het is alleen wel verwarrend. Het micro-organisme wordt hierin bijvoorbeeld niet meegenomen (bij een CNS kun je veel korter nabehandelen dan bij een S aureus)</p> <p>Advies zou geherformuleerd kunnen worden als : behandel na verwijderen CAD als protocol lijninfectie (dan 2w voor S aureus, 0 tot enkele dgn voor CNS. 7-14dgn voor gramnegatieven etc,) TENZIJ gecompliceerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nog restmateriaal aanwezig → follow up kweken na staken behandeling (langer behandelen ws niet zinvol</li> <li>- S aureus bacteriemie</li> <li>- Metastatische haarden → behandeld lokaal focus / andere co-diagnoses: dus osteomyelitis 6 weken, endocarditis 6 weken CASAB 6 weken et etera. Een osteomyelitis hoeft dan weer niet 6 weken iv terwijl je een CASAB wel 6 weken IV wilt behandelend</li> </ul>	Zie antwoord bij commentaar #231
235	LUMC III	<p>R812 Bij pos BK na CIED extractie: ook hier mis ik de nuance; dit hangt ervan af. Als patient op dag 1 bacteriemie en pussende ICD heeft die die avond nog verwijderd wordt kan het best zijn dat er de dag erop nog een S aureus uit de bloedkweek komt. Als die de dag erop niet meer groeit en er zijn geen complicaties lijkt 6 weken mij te lang.</p>	<p>Dit is een terechte opmerking, de richtlijn voorziet hier ook deels in door de in de recommendation op te nemen: <i>Treatment duration depends on focus; but at least 4-6 weeks AFTER first negative blood culture.</i></p>

236	LUMC III	R 826 & R 866 Dit advies is gevaarlijk, er wordt hier verwezen naar PVE behandeling waarin rifampicine geadviseerd wordt. Ondanks dat ik weet dat dit in zowel ESC als AHA geadviseerd is, wil ik benadrukken dat bewijs minimaal is en veelal gededuceerd vanuit orthopedische infecties. Echter, bij orthopedische infecties wordt rifampicine alleen toegepast in combinatie met chirurgische debridement en schoonmaken van de biofilm. Daar is hier geen sprake van. Er is geen evidence maar wel veel risico op toxiciteit en interacties.	Zoals ook weergegeven in de reactie op #139 is de richtlijncommissie het er mee eens dat het bewijs voor rifampicine beperkt is, maar zie het geen reden om af te wijken van de bestaande richtlijnen.
237	LUMC III	R866 2 <sup>e</sup> advies na verwijdering CIED in contradictie met advies 812? Dosering mag veel lager als alleen geïnfecteerde CIED (hoeft niet in endocarditis dosering als dit niet is aangetoond). Ook hier beter om protocol lijninfecties te volgen?	Het is redelijk om te stellen dat er bij infectie van CIED ook infectie is van het cardiale endotheel. Een CIED infectie is dus aanmerkelijk anders dan een lijninfectie, en kan beter gezien worden als een geïnfecteerd trombus. Vandaar de keuze voor behandeling voor regimes zoals bij een native klep endocarditis.
238	LUMC III	R866 3 <sup>e</sup> advies bij suppressieve therapie is rifampicine zeker niet geïndiceerd, er is geen streven naar curatie, dan vervalt indicatie rifamp/genta sowieso. Wel kan bijvoorbeeld met laaggedoseerde antibiotica relapse van de infectie voorkomen worden	Het advies van de richtlijn commissie is ook niet om rifampicine te geven als suppressieve therapie, maar om als een salvage regime gefaald heeft te overwegen om suppressieve therapie te geven. Het is inderdaad weinig zinvol om dan ook gentamicine/rifampicine te geven omdat het doel dan niet genezing maar onderdrukking is, maar in de richtlijn wordt ook niet gesteld dat dit nodig is. Er wordt geadviseerd éérst een salvage regime te geven, afhankelijk van de verwekker soms met gentamicine/rifampicine, en als dat ook faalt dan suppressieve therapie te geven.
239	VUMC	Let op referenties. Het zou goed zijn om een overzicht te geven over de epidemiologie,	Zie eerder, oa bij antwoord op opmerking #192.

		mortaliteit, onderscheid pocket vs. lead infectie, meest voorkomende verwekkers en samples voor diagnostiek. Verder wordt het uit de directe tabellen niet duidelijk wat de scenario's zijn wanneer de aanbeveling van toepassing is. Het zou beter zijn om dit niet alleen in de tekst, maar ook in de tabel expliciet te maken is, zodat de lezer direct overzicht heeft over de indicatie van de aanbeveling.	Er is een korte alinea toegevoegd om aan te geven dat dit hoofdstuk alleen CIED endocarditis betreft. De tabellen vereisen inderdaad wat aandacht van de lezer, dit is echter niet te vermijden omdat er met een meerdere factoren rekening moet worden gehouden. Om de leesbaarheid te vergroten zijn de aparte sub-aanbevelingen in elke recommendation in dit hoofdstuk nu wel als aparte recommendation verwerkt.
240	AMC	R812 Wanneer behandelduur 4-6 weken? Advies: zou indien ook cardiale betrokkenheid altijd 6 weken behandelen adviseren na verwijderen device.	Als alle kunstmateriaal verwijderd is kan volstaan worden met een regime voor native klep endocarditis, voor orale streptokokken kan hierbij 4 weken voldoende zijn.
241	Alrijne	R812 Recommendation 62, eerste rij, treatment for <u>at least</u> 14d. Benoemen dat 14 dagen afhankelijk is van micro-organisme; bv bij S. aureus geen 14d. Dit is een gecompliceerde SAB, therapieduur tenminste 6 weken	Zie ook #231. Als de device verwijderd is en er geen sprake is van strooihaarden dan is 14 dagen nabehandelen voor een S. aureus infectie ook voldoende. De complicerende factor is immers verwijderd.
242	Alrijne	R812 Recommendation 62, 2 <sup>e</sup> rij, tenminste 6 weken (ie spondylodiscitis meestal nog po nabehandeling)	Volgens de nationale SWABID is de duur van een spondylodiscitis 6 weken.
243	Alrijne	R812 en 826 Laatste advies Recommendation 62 en eerste advies Recommendation 63 gelijk?	Aanbeveling 62 gaat over duur van de behandeling als het device wel deels maar niet volledig verwijderd is, 63 over als

			het hele device in situ blijft. Deze twee lijken inderdaad erg op elkaar, maar zijn toch belangrijk om apart te noemen.
--	--	--	---

#### Hoofdstuk 18 – Funding and conflicts of interest

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord

#### Hoofdstuk 19 – Abbreviations

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
246	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts- microbioloog	Veelgebruikte SI-eenheden zoals 'g' hoeven niet in een lijst met afkortingen.	Aangepast
247	VUMC	g" en "mg" Hoeven mi niet in afkortingen lijst, algemeen bekend	Aangepast
248	VUMC	"HACEK" Met 'achternaam' of spp.	Toegevoegd
249	VUMC	Onbreekt: IE, AATS, EUCAST, CNS, PBP, CIED, RIVM, PVE, NVE	Toegevoegd
250	VUMC	"spp" Species (plural)	Aangepast

#### References

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
251	VUMC	R948 Ref 11 "SECH...WPMV" Vreemde all caps tekst	Aangepast, was een fout van endnote.

#### Appendices

Nr	Indiener	Commentaar	Antwoord
251	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts- microbioloog	Appendix A, p7: 'alternative' spelling	Aangepast
252	Dhr. R. Huis in 't Veld, arts- microbioloog	Appendix A, p8 'Penicillin susceptibility in streptococci AHA considers MICs of [TOEVOEGEN: $\geq$ ] 0.5 as penicillin resistant and advises treatment as for enterococci in patients with streptococcal IE and penicillin MIC $\geq 0.5$ mg/L. ESC considers MIC <del>between 0.25 and</del> - 2.0 as penicillin-less-susceptible and only advises treatment with an anti-enterococcal-regimen if MIC is $\geq 2$ mg/L.	Aangepast