

## Overzicht landelijk commentaar concept SWAB covid-19 addendum

Juni 2020

Nr	Indiener(s)	Commentaar	Respons commissie
1	Amelieke Cremers (NVMM)	Hartelijk dank voor deze effort. Enkele suggesties ter overweging. Algemeen: Mijn suggestie zou zijn om via deze richtlijn te motiveren tot maximum efforts to obtain sputum for PCR SARS-CoV-2. Een belangrijkste stap bij een hoge verdenking op COVID-19, die toch vaak wordt vergeten. Dit komt zowel virale als (incentive tot) bacteriële diagnostiek, en daarmee stewardship ten goede.	Bedankt voor uw commentaar. Op zich mee eens dat diagnosestelling COVID essentieel is, maar dit staat eigenlijk los van deze richtlijn. We hebben dit nu in de introductie benoemd.
2		Motivatie om geen aandacht te besteden aan atypische verwekkers, is gebaseerd op studies naar bewezen COVID-19 cases. Het lijkt mij een kunstfout om dit door te trekken naar patiënten met high likelihood zonder bevestiging, omdat juist bij die patiënten regelmatig mycoplasma, chlamydia en legionella wordt gezien, waarbij je zonder diagnostiek de juiste behandeling onthoudt	We gaan er in deze richtlijn vanuit dat de patient de diagnose COVID-19 heeft. Omdat een PCR niet altijd direct positief / beschikbaar is vinden we dat er ruimte moet zijn om de werkdiagnose te stellen zonder nog bevestigde PCR. Er staat: A high likelihood of COVID-19 is concluded by the treating clinician based on signs, symptoms, background prevalence of SARS-CoV-2 and results of laboratory tests and imaging. Daarnaast staat in aanbeveling 1: For patients hospitalized with CAP in whom there is a low likelihood of COVID-19 we refer to the SWAB guideline for CAP
3		Specifiek: Uit deze aanbeveling 4 en 5 moet blijken dat deze volledig conform de reguliere CAP-richtlijn zijn.	Het is niet onze intentie de CAP-richtlijn te dupliceren, dit is een addendum. Aangegeven wordt waar de aanbevelingen afwijken.
4		8. We suggest to stop antibiotics when adequate sputum and blood culture as well as urinary antigen tests taken before start of empirical antibiotic therapy in patients with proven or high likelihood of COVID-19 show no bacterial pathogens after 48 hours of incubation. Op dat moment lijkt mij dat bij negatieve SARS-CoV-2 diagnostiek, diagnostiek naar mycoplasma en chlamydia	Zoals benoemd is deze richtlijn specifiek bedoeld voor patiënten met COVID. Ook in deze aanbeveling staat “in patients with proven or high likelihood of COVID-19”, dus bij kennelijke sterke klinische of radiologische verdenking ondanks (in uw voorbeeld) negatieve pcr. Als de patiënt een lage kans heeft op COVID dient de reguliere CAP richtlijn aangehouden te worden (aanbeveling 1).

		sterk overwogen moet worden, ook in het kader van de recente landelijke verheffing psittacose.	
5		10. We suggest an antibiotic treatment duration of five days in patients with COVID-19 and suspected bacterial co-infection upon improvement of signs, symptoms and inflammatory markers Bepaalde klinische en microbiologische diagnoses vergen een behandelduur langer dan 5 dagen. Unless complicated infection or pathogen dictate otherwise.	We hebben dit aangepast in “upon improvement of signs, symptoms & inflammatory markers, unless recommended otherwise for specific pathogens in the CAP guidelines”
6	Martha van der Beek, mede namens microbiologen LUMC (NVMM)	Beste collega’s, Dank voor het opstellen van deze richtlijn. In de richtlijn is de keuze voor een 2e generatie cefalosporine als empirische therapie voor ernstige CAP bij een (verdenking) COVID-19 helemaal verdwenen en vervangen door ceftriaxon. Men verwijst naar de reguliere CAP richtlijn van de SWAB, maar in die richtlijn bestaat nog de keuze tussen een 2e en 3e generatie cefalosporine bij ernstige CAP. In het kader van stewardship lijkt een 2e generatie cefalosporine me beter en niet minder dekkend tegen de verwachte verwekkers (voor zover bekend bij COVID toch de reguliere pneumokok, S. aureus en H. influenzae). Het zou zonde zijn om iedereen ceftriaxon i.p.v. cefuroxim te geven.	Bedankt voor uw commentaar. We hebben het aangepast in 2e of 3e generatie cefalosporine.
7	Jakko van Ingen (NVMM)	In de Tabellen met aanbevelingen staat bij Quality of Evidence vaak ‘GPS’ maar deze afkorting wordt nergens in het document uitgelegd.	Bedankt voor uw commentaar. Dit is aangepast.
8		Ook is in tabel 1 er bij aanbeveling 7 ‘strong’ recommendation afgegeven terwijl bij Quality ‘GPS’ staat en in de tekst staat dat er geen richting te geven is voor deze specifieke vraag. Mijns inziens kan een recommendation dan alleen ‘weak’ zijn.	Als er geen evidence is, is het in het kader van GRADE wel mogelijk om op basis van andere overwegingen een sterke aanbeveling te geven. In de tekst is uitgelegd dat er nu geen aanwijzingen zijn dat HAP en VAP bij covid anders zou verlopen dan bij andere patiënten, dus lijkt het verstandig om daarin een landelijke richtlijn over HAP/VAP te volgen.
9		Overigens is de term ‘weak’ niet veel gebruikt – GRADE gebruikt ‘conditional’, wat de lading veel beter dekt.	In de GRADE literatuur wordt o.a. Guyatt en in de figuur die door de SWAB wordt gebruikt over weak and strong recommendations

		Verder geen commentaar. Bedankt en groeten,	gesproken (Guyatt, BMJ 2008). We hebben een extra verwijzing naar de conceptrichtlijn SWAB sepsis toegevoegd.			
10	NVALT	<p>Geachte SWAB, We hebben de conceptrichtlijn “Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19” voorgelegd aan onze sectie infectieziekten. Naast meerdere complimenten is er slechts één inhoudelijk commentaar gekomen over de aanbevelingen: patiënten zijn niet ernstig maar hun ziekte is ernstig.</p> <p><b>Recommendations</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. For patients hospitalized with CAP in whom there is a low likelihood of COVID-19 we refer to the SWAB guideline for CAP<sup>1,2</sup></td> </tr> <tr> <td>2. We generally suggest restrictive use of antibacterial drugs for patients with proven or a high likelihood of COVID-19. This especially applies to patients who are mild to moderately ill</td> </tr> </tbody> </table>	Recommendation	1. For patients hospitalized with CAP in whom there is a low likelihood of COVID-19 we refer to the SWAB guideline for CAP <sup>1,2</sup>	2. We generally suggest restrictive use of antibacterial drugs for patients with proven or a high likelihood of COVID-19. This especially applies to patients who are mild to moderately ill	Bedankt voor uw commentaar. Dit is aangepast.
Recommendation						
1. For patients hospitalized with CAP in whom there is a low likelihood of COVID-19 we refer to the SWAB guideline for CAP <sup>1,2</sup>						
2. We generally suggest restrictive use of antibacterial drugs for patients with proven or a high likelihood of COVID-19. This especially applies to patients who are mild to moderately ill						
11		<p>Daarnaast hebben we vanuit de NVALT enkele korte methodologische vragen/suggesties:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- allereerst complimenten! Het is een heel overzichtelijk document met een duidelijke onderscheid tussen de conclusies uit de literatuur en de aanbevelingen die worden gedaan.</li> <li>- het wordt een consensus-based document genoemd (in de zin onder de titel), maar er is gezocht naar literatuur. Wanneer dat voldoende systematisch is uitgevoerd, kun je stellen dat het een evidence-based document is, ook als er weinig literatuur gevonden is.</li> </ul>	Bedankt voor uw commentaar. Dit is aangepast.			

12		- er zijn vier subvragen gedefinieerd. Je zou kunnen overwegen om de aanbevelingen ook te splitsen naar deze vier subvragen.	We hebben dit overwogen, maar omdat de tekst relatief kort is en we de other considerations samen overzichtelijker vonden om tot een advies te komen kiezen we in dit geval graag voor aanbevelingen aan het eind
13		- de afkorting 'GPS' in de tabel met aanbevelingen staat niet uitgelegd.	Dit is aangepast.
14		- het gebruik van GRADE betekent dat beoordeling niet per vraag, maar per uitkomstmaat moet plaatsvinden. Zo kun je bij veel studies vaak wel iets betrouwbaar zeggen over de primaire uitkomstmaten (bv. overleving), maar niet over secundaire uitkomstmaten (bv. bijwerkingen).	Daar zijn wij het mee eens en dit zouden wij ook benoemd hebben indien relevant. Dit geldt met name voor vragen als Key question 3 en 4, waarvoor helaas onvoldoende evidence is om het nog per uitkomst te kunnen uitsplitsen.
15		- per studie staat de kwaliteit beschreven. Het is te overwegen om de onderliggende rationale (waarom is een studie lage of hoge kwaliteit) transparant te maken.	We hebben een extra verwijzing naar de conceprichtlijn SWAB sepsis toegevoegd.
16		- het is te overwegen de searches transparant te maken, zodat het document eenvoudiger kan worden geüpdatet.	We hebben de search toegevoegd.
17	NVZA	Hierbij wil ik u laten weten dat NVZA geen commentaar heeft op deze richtlijn.	Bedankt voor uw reactie
18	Prof. dr. B. Sinha, dr. E. Bathoorn en dr. R. Huis in 't Veld, namens de staf Medische Microbiologie UMCG (NVMM)	Aanbeveling 10 is onduidelijk/incompleet geformuleerd: Conform de SWAB Richtlijn CAP en de SWABID HAP zou dit 5-14 dagen moeten zijn. Dus:  10. We suggest an antibiotic treatment duration of <b>5-14</b> days in patients with COVID-19 and suspected bacterial co-infection upon improvement of signs, symptoms and inflammatory markers	Bedankt voor uw commentaar. Zie commentaar 5.
19		Aanbeveling 6 is onduidelijk/incompleet geformuleerd: Conform de SWAB richtlijn CAP en SWABID 'comm-acq pneumonie - onbek verw – ernstig: ICU' is moxifloxacin	We hebben de volgende zin toegevoegd aan aanbeveling 6: "with the same considerations for specific antibiotic choices as mentioned in CAP guideline"?

		monotherapie alleen adequaat indien kolonisatie van de luchtwegen met ' <i>Pseudomonas spp.</i> ' is uitgesloten.	
20		De afkorting GPS bij 'Quality of evidence' wordt nergens beschreven	Dit is aangepast.
21		De Recommendations tabel staat om onduidelijke redenen 2 keer in het document	Eens dat dat voor een korte richtlijn niet nodig is. Dit is aangepast.
22		Aanbeveling 1 heeft geen 'Strength' of 'Quality of evidence'. Onze suggestie is resp. 'strong' en 'N/A' (not applicable)	Hier kan je over discussiëren. Om het te verduidelijken hebben we n/a toegevoegd aan beide kolommen.
23		Aanbeveling 3 tekstuele suggestie: 'Other <b>potential</b> exceptions...'	Dit is aangepast.
24		Aanbeveling 5 is onduidelijk geformuleerd. Suggestie om de zinsvolgorde om te draaien:  In patients hospitalized at the general ward with proven or high likelihood of COVID-19 and suspected bacterial co-infection, we suggest against empirical antibiotic treatment covering atypical pathogens. <i>Legionella</i> urinary antigen testing should be performed according to the criteria mentioned in the SWAB CAP guideline	Dit is aangepast.
25		Aanbeveling 9: <i>Legionella</i> urine antigeen heeft een beperkte sensitiviteit. Het is verwarrend om bij COVID-19 (verdachte) patiënten op de IC af te wijken van de SWAB CAP richtlijn, zoals beschreven in het stroomdiagram op pagina 47 van die richtlijn. Hierin wordt bij IC patiënten met een negatieve <i>Legionella</i> en pneumokokken antigeentest aanbevolen om door te gaan met empirische therapie (inclusief atypische dekking) totdat aanvullende diagnostiek (PCR, kweek) is verricht. De verwarring ontstaat voornamelijk omdat de algemene tendens van het COVID-19 addendum is om zo veel mogelijk de SWAB CAP richtlijn te volgen.	Het CAP advies gaat over patiënten zonder diagnose (empirie voortzetten), terwijl het hier gaat om patiënten met een diagnose (COVID-19), waarbij veel onnodig antibiotica lijkt te worden gegeven. Onze conclusie op basis van beschikbare literatuur was dat bij patiënten met COVID-19 de kans op <i>Legionella</i> (en andere atypische verwekkers) erg klein is. Wij zijn derhalve geen voorstander van (dubbel)therapie totdat je ieder mogelijk micro-organisme met specifieke PCR hebt uitgesloten.

		<p>Wel zien wij ruimte om een onderscheid te maken tussen bijv. een nieuwe COVID-19 golf die slechts beperkte gevolgen heeft voor de capaciteit (cf. een 'normaal' influenzaseizoen waarbij overigens de kans op influenza én een <i>Legionella</i> co-infectie ook laag is) en één die de normale capaciteit overschrijd en waarbij het uitvoeren van een Legionella PCR een te groot beslag legt op tijd en middelen. Het beperken tot een <i>Legionella</i> urine antigeen is dan alleen van toepassing zolang COVID-19 een oncontroleerbare pandemische vorm zou hebben.</p>	
<b>26</b>		<p>Pagina 9, tekstueel: 'In addition, the guideline committee endorses' staat er dubbel.</p>	<p>Bedankt, dit is aangepast</p>
<b>27</b>		<p>Pagina 9 en 10: vergelijkbaar met het bovenstaande commentaar op aanbeveling 5: geschikte diagnostiek voor atypische verwekkers zoals PCR wordt niet genoemd. Wij zijn van mening dat, indien beschikbaar, deze ter overweging genoemd moet worden.</p>	<p>Zie commentaar 3 en 25</p>
<b>28</b>		<p>key questions 1 and 2 (risk of bacterial pneumonia and bacterial species): data van China en de VS zijn lastig te interpreteren of deze van toepassing zijn op de Nederlandse situatie. Het veelvuldig gebruik van empirische breed spectrum (combinatie) therapie in deze landen leidt mogelijk tot een diagnostische onderschatting van het werkelijke aantal bacteriële co-infecties. Tevens geeft het een vertekend beeld van het resistentieprofiel van de wel gevonden bacteriën. Deze beperkingen worden impliciet beschreven (bijv.: In one small study from China in which the timing (i.e. community-acquired or hospital-acquired) of sputum cultures was not reported, ...) maar zou explicieter genoemd kunnen worden om de beperking van de</p>	<p>De commissie heeft deze aspecten uiteraard meegewogen. Een uitgebreidere beschrijving heeft geen consequenties voor de aanbevelingen.</p>

		toepasbaarheid van deze data voor de Nederlandse situatie te benadrukken.	
<b>29</b>	NVII	Vanuit de NVII is er geen commentaar op deze richtlijn	Bedankt voor uw reactie