Ingekomen commentaren en antwoorden - The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) recommendations for the diagnosis and management of febrile neutropenia in patients with cancer

1. Summary and rationale of current guideline

SWAB:

Bij de Introduction op blz 4. vind ik het tweede deel (de geschreven samenvatting van de aanbevelingen) eerder verwarrend dan verhelderend. Ik zou dit weglaten en in de Introduction wel de vragen zoals genoemd op blz 5 vermelden, dan komt de Synopsis of recommendations en daarna de rest vd richtlijn.

Antwoord: Wij kunnen ons goed vinden in deze suggestie

Aanpassing: het tweede deel van de samenvatting is verwijderd.

3. What is the most suitable empirical treatment for febrile neutropenia?

3.1)Ceftazidime als eerste keus; zorgen over adequate behandeling gram-positieve bacterien (met name adequate behandeling S. aureus):

NVMM:

Nav SWAB webinar van 18 november en vraag die kwam over ceftazidime en of dat wel kan gezien ook S. aureus bij neutopene ptn. Data uitgezocht in 1 universitair centrum: In 5 jaar tijd bij hematologische neutropene ptn, 9x S. aureus bacteriemie. Absoluut gezien geen hoog aantal, maar heeft ons doen besluiten piptazo te gebruiken; willen dit niet missen in empirie bij febriele neutropenie. Suggestie dat centra die voor cefta zouden willen kiezen, eigen data bekijken en dan keuze maken

Antwoord: het is duidelijk dat er veel vragen zijn over de empirische behandeling van *S. aureus*, waarbij de kern van het antwoord van de commissie is, dat bij patienten zonder klinische symptomen die duiden op een *S. aureus* infectie (CVL infectie cellulitis) geen empirische dekking van *S. aureus* hoeft te worden gegeven.

hoewel het goed is retrospecieve data te gebruiken voor aanpassing van empirische beleid is meer informatie belangrijk dan alleen prevalentie, zoals of er klinisch verdachte foci waren (bijvoorbeeld pussige lijninsteek of cellulitis) en waarbij dus reeds empirisch aureus dekking gegeven zou worden. *S. aureus* is een zeldzame verwekker van koorts bij de neutropene patient, waarbij er in het grootste gedeelte van de patienten ook klinische symptomen zijn, waarbij aan deze verwekker gedacht moet worden en waarbij dus empirische therapie uitgebreid zal worden op deze gronden (zie aanbeveling 3.5 en 4.1).

Een vergelijkbare analyses in een van de centra van de commissieleden heeft juist tot behoud van ceftazidim geleid gezien alle aureus bacteriemieen vergezeld werden van klinische tekenen van infectie. Bovenstaande overwegingen zijn ons inziens belangrijk alvorens bloedkweekprevalentie analyse in centra te adviseren.

Aanpassing: in hoofdstuk 2 zijn er tekstuele aanpassingen gemaakt om prevalentie van aureus en pathogeniciteit in de context van de neutropene patient toe te lichten. Ook hebben we in hoofdstuk 3 tekst toegevoegd met uitleg waartegen empirische therapie bij patienten *zonder* extra symptomen gericht moet zijn.

LUMC:

We wonder why ceftazidime monotherapy is given as a first option. On p16-17 the incidence table illustrates that, especially in patients with prophylaxis, the incidence of S. aureus bacteremia is comparable to P. aeruginosa. So why choose monotherapy with an agent with no S. aureus coverage? Cefuroxime + gentamicin or ceftriaxone + gentamicin for empirical therapy is still an option in the SWAB sepsis guideline. Why is this not considered here. Aminoglycoside combination therapy is briefly mentioned but the references to support the toxicity [ref 34-36] are bases on studies in which aminoglycoside combination was given for the full treatment duration.

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

The text focuses on the advantages of cefepime, but the disadvantages of ceftazidime (no S. aureus coverage) and piperacillin-tazobactam (see e.g. MERINO trial https://doi.org/10.1001/jama.2018.12163) are not discussed.

Antwoord: zie deels antwoord hierboven.

S. aureus is een zeldzame verwekker van koorts bij neutropenie, waarbij het in verschillende publicaties soms onduidelijk is of vinden van deze verwekker vergezeld is gegaan van klinische tekenen van een infectie waarbij empirisch aureusdekking meegegeven dient te worden (bijvoorbeeld pussige insteekopening CVC of cellulitis, zie uitgebreid antwoord hierboven). De ervaring in de commissie was unaniem in dat een *S. aureus* bacteriemie bij een neutropene patient nagenoeg altijd gepaard gaat met klinische redenen om deze verwekker reeds empirisch in te dekken. Bovendien is in studies nooit gezien dat ceftazidim (ondanks deze mogelijke tekortkoming) inferieur was aan andere middelen en wordt dit in andere geraadpleegde richtlijnen ook niet als reden aangevoerd om geen ceftazidim te adviseren. Al met al zijn bovengenoemde argumenten voor ons reden geweest ceftazidim aan te bevelen.

Nadelen van pip-tazo, die kenbaar zijn in de MERINO trial, gaan per definitie niet om epirische therapie (gezien dit een trial is waarin gerandomiseerd werd tussen twee middelen voor uitbehandeling). Bovendien was de groep neutropene patienten in de MERINO studie ondervertegenwoordigd (6,4% vs 3,7%). Derhalve lijkt deze studie geen bruikbare bron te zijn om te dienen als tegenargument voor gebruik van piptazo in de empirische setting.

Aanpassing: zie hierboven

<u>*MUMC:*</u>

Aanbeveling monotherapie met ceftazidime bij high-risk neutropenie: er is (o.a.) geen S. aureus dekking in dit empirisch regime, en het spectrum is smaller t.o.v. low-risk neutropenie patiënten en patiënten met hoge MASCC score.

Antwoord: zie hierboven.

Aanpassing: zie hierboven.

<u>*SWAB :*</u>

P.18, 3.1: ik denk dat beter uitgelegd moet worden waarom geen gram pos dekking gegeven wordt hij high-risk episodes, gezien het toch hoge perc Gr+ op blz 16-17

Antwoord: voor het antwoord t.a.v. S. aureus, zie hierboven.

t.a.v. andere Gram-positieve verwekkers: het is in vele discussie waaronder tijdens het SWAB symposium en hierna duidelijk dat de uitleg t.a.v. gram positieve dekking belangrijk is en vooralsnog onvoldoende is gegeven. In behandeling van febriele neutropenie hoeft (tenzij de kliniek hiertoe aanleiding geeft in de zin van lijninfectie oid) geen empirische dekking gegeven te worden voor CNS en Enterococcen. De discussie over de empirische behandeling van Streptococcen blijft een interessante discussie, die zeer moeilijk volledig te beslechten is. Er spelen hier een drietal argumenten

1. Het klnisch syndroom als gevolg van een infectie met vergroenende streptococcen is over het algemeen mild, (mogelijk iets minder mild dan CNS en enterococ, maar zeker veel milder dan Gram-negatieve verwekkers).
2. Er is consensus binnen de commissie dat ceftazidim streptococcendekking geeft. Hierbij is opgevallen dat hier in den lande verschillend over gedacht wordt.

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

3. Ceftazidim monotherapie is niet inferieur is aan cefta + additionele gram positieve dekking en ceftazidim monotherapie is niet inferieur is aan andere beta lactam antibiotica met anti-pseudomonale activiteit.

Aanpassing: we hebben ter verduidelijking de uitleg t.a.v. de te dekken bacterien beter uitgelegd in hoofdstuk 3 en 3.1.

3.1)Cefepim

NVMM:

Cefepim wordt genoemd als mogelijkheid, een 3e generatie cefalosporine dat relatief onbekend is in Nederland. Wij willen onze zorg uiten over het feit dat uit een eerdere meta-analyse zou blijken dat cefepim geassocieerd is met een hogere mortaliteit (Yahav et al Lancet Inf Dis (2007) 7:338-348 en Paul et al Cochrane Library (2010) issue 11). Zoals ook in de concept richtlijn wordt vermeld zou uit een latere FDA-analyse blijken, waarin aanvullende onderzoeken zijn meegenomen, dat er geen verhoogde mortaliteit kan worden aangetoond (Kim et al Clin Inf Dis (2010) 51:381-389). Echter de auteurs van de eerder vermelde studies noemen in een antwoord hierop dat in de FDA analyse niet-gepubliceerde onderzoeken zijn meegenomen waarvan de data zijn aangeleverd door de producent en waarbij het niet goed controleerbaar is wat voor studies dat exact waren (Leibovici et al Lancet Inf Dis (2010), 10:293-294 en Leibovici et al (2010) Clin Inf Dis 51:1350-1351). Het antwoord van FDA daarop is ons inziens niet echt overtuigend (Kim et al (2010) Clin Inf Dis 51:1351-1352). Ook anderen hebben kanttekeningen geplaatst bij cefepim, maar er zijn ook auteurs die cefepim wel veilig achten. Alles bijeen genomen hebben de indruk dat de controverse nog niet definitief is beslecht. Wij hebben Prof. Leibovici gemaild met de vraag of hij aanvullende informatie/inzichten heeft, maar helaas hebben geen antwoord ontvangen.

Gezien bovenstaande willen we de overweging meegeven cefepim uit de richtlijn te laten, mede gezien het feit dat dit middel in Nederland nog niet veel wordt gebruikt. Een alternatief is de beschikbare data (ook de studies na 2010) kritisch te (her)beoordelen, inclusief pK/pD studies omdat wellicht onderdosering een verklaring kan zijn, maar dat vergt uiteraard veel aanvullend werk. De voorgestelde dosering van 3 dd 2 gram geldt als hoge dosering, dus wellicht is hiermee het probleem wel ondervangen.

Antwoord: Cefepim (een 4^{e} generatie cefalosporine) is in Nederland geregistreerd voor de indicatie koorts bij neutropenie. Voorts wordt het in alle geraadpleegde richtlijnen als optie geadviseerd en heeft het een antibiotisch spectrum dat om practische en theoretische redenen (ongemoeid laten anaerobe bacterieen zou een gunstig effect op het microbioom hebben bij patienten die allogeen getransplanteerd zullen gaan worden). Bovendien biedt het opties om carbapenems te sparen. De hierbovengenoemde overwegingen zijn meegenomen in de discussie binnen de commissie, waarbij de conclusie was dat er onvoldoende grond is dit middel niet te adviseren. Het is niet goed mogelijk, en wellicht ook niet de rol, als richtlijn commissie om uitgebreide (experimentele) analyses zelf te doen alvorens een advies te geven. we hebben ons inhoudelijk gebogen over de de discussie t.a.v gebruik cefepim. Zoals gesuggereerd is er in de meta-analyse van Leibovici een klein maar significant signaal waarbij mortaliteit groter is bij cefepime gebruik: Kijkend naar de betreffende studies zijn de twee grootste problemen het regelmatig ontbreken van een klinische infectie als doodsoorzaak in de cefepim groep en het gebruik van een (te) lage dosering. Deze discussie over de doodsoorzaak en de invloed op de trial uitkomst is ook ontstaan na bijv. de MERINO trial en is lastig te beslechten. Het tweede probleem is verwacht verholpen met een hogere dosering,

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

ondersteund door de huidige adviesdosering van de EUCAST, vooral bij de hoofdzakelijk wildtype gevoelig *P. aeruginosa* die we in Nederland tegenkomen bij deze patiëntenpopulatie. Een laatste argument schuilt in verschil tussen dagelijkse praktijk in de Nederlandse ziekenhuizen versus onderzochte studies: we adviseren cefepime als empirische therapie, waarbij dit in principe kort (48-72 uur) gegeven wordt en aangepast wordt op basis van klinische of microbiologische bevindingen. Dit in tegenstelling tot een groot deel van de in de metaanalyse van Leibovici geincludeerde studies, waarin de studiemedicatie doorgegeven is tot resolutie neutropenie.

Na bestuderen van de genoemde studies en correspondentie hierover en na bespreking hiervan binnen de commissie is besloten tot includeren van cefepime in de huidige opties. Hier staan we gezien genoemde argumenten nog steeds achter.

Aanpassing: we hebben de discussie zoals hierboven gevoerd beter toegelicht in de tekst van hoofdstuk 3.1 in een apart kopje over cefepim.

3.1)Doseringen; imipenem nu niet in Pseudomonas aeruginosa dosering

NVMM:

In de adviezen over doseringen worden telkens Pseudomonas aeruginosa doseringen geadviseerd, behalve voor imipenem (4x500 mg), waar EUCAST nu 4dd1000 mg adviseert. In onze ogen zou het logischer zijn om dat allemaal gelijk te trekken en dus ook voor de hoge imipenem dosis te kiezen of anders in ieder geval in de richtlijn te onderbouwen waarom er bij imipenem als enige niet voor de hoge dosis wordt gekozen.

Antwoord: ook deze bovenstaande vraag is duidelijk een onderdeel van discussie geweest binnen de commissie. Bij verhogen van de dosering imipenem is er iets meer, maar nog steeds niet volledige behandeling van *P. aeruginosa*, dit tegen de kosten van toxiciteit.

Er is gekozen voor de 500/500 dosering wegens volgende argumenten

1. de voorgestelde behandeling is empirische therapie, en dient aangepast te worden na bekend worden van kweken. Het is niet de bedoeling deze behandeling te handhaven om *P. aeruginosa* uit te behandelen.
2. De meeste trials die verricht zijn met imipenem, zijn uitgevoerd met de dosering 4dd500. Dit is de dosering die dus non-inferieur is aan de andere middelen.
3. Bij een hogere dosis imipenem is toxiciteit een probleem, met name nefrotoxiciteit.

Voorts: Ondanks dat *P. auruginosa* een (historisch) belangrijke verwekker is, het een zeldzame verwerkker van koorts bij neutropenie.

Aanpassing: We hebben de discussie hierover verduidelijkt in de tekst van de richtlijn in hoofdstuk 3.1 onder het kopje carbapenems.

3.3)Afkappunt MASCC score

NIV:

Wat is het afkappunt van de MASCC score, soms is dat 20 soms 25 (of er tussenin) en moeten we die maar opzoeken op internet met een calculator?

Antwoord: voor de MASCC wordt een afkapwaarde gebruikt van 21, waarbij 21 of hoger een laag risico voor complicaties met zich meebrengt terwijl onder de 21 er een hoog risico is. Deze afkapwaarde is ook als zodanig in prospectieve studies geevalueerd in wordt ook in de 2010 IDSA richtlijn voor neutropene patienten met kanker gebruikt.

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

Aanpassing: de uitleg over de MASCC cutoff en het advies deze te berekenen via mdcalc.com is in de tekst bij hoofdstuk 3.2.

NVMM:
3.3: Er wordt niet gedefinieerd welke MASCC score als hoog geldt en welke als laag. Is een optie dit toe te voegen.

Antwoord: zie hierboven.

Aanpassing: zie hierboven.

3.4) Standard risk neutropenic patients with a low risk of infectious complications; S.aureus beste IV behandelen? Monotherapie fluorquinolonen niet een betere optie?

LUMC:
It seems odd that these low risk patients are to be treated with a combined broader spectrum than i.v. ceftazidime for high risk patients. Is one of the reasons for amoxicilline + clavulanate S. aureus coverage? Then i.v. treatment would be preferable; ciprofloxacine or moxifloxacin monotherapy would be more suitable for oral treatment because of the excellent bioavailablity.

Antwoord: Voor een deel van de verklaring verwijzen we naar de beantwoording van punt 3.1 in dit bestand. Zie voor prevalentie van S aureus en de overewgingen hieromtrent ook de antwoorden op vragen hierboven. Al met al is er een zeer lage kans op *S. aureus* in bloedkweken en indien dit in bloedkweken gevonden wordt, zal er klinsche symptomatologie zijn, waarbij deze verwekker een grote kans heeft om initieel adequaat behandeld te worden. De veiligheid van de behandelingen is juist in een orale toediening onderzocht en bewezen, wat betekent dat dit een patientenpopulatie is die niet standaard (meer) opgenomen hoeft te worden.

Bij standaard-risico patiënten worden inventarisatiekweken over het algemeen niet afgenomen waardoor er minder bekend is over mogelijk dragerschap van resistente Gram-negatieve bacteriën, om deze reden zijn de studies naar orale behandeling van deze patiënten met dit bredere regime verricht, waarbij overigens veel meer resistentie is voor ciprofloxacine dan voor ceftazidim. Er zijn geen studies naar ciprofloxacine monotherapie en/of ciprofloxacine gecombineerd met amoxicilline als therapeutische opties voor standaard risico patiënten met een laag risico op complicaties. Dit is duidelijk een “knowledge gap”.

Als monotherapie is moxafloxacine de enige onderzochte optie. Dit wordt reeds aanbvolen in de richtlijn voor deze indicatie.

Aanpassing: Om het advies te verduidelijken hebben we het woord “monotherapy” aan de aanbeveling (3.4) toegevoegd.

3.4 Standard-risk neutropenic patients with a high-risk of serious complications 21
SWAB:
P.21: Ik zou een apart kopje maken ‘Standard risk neutropenic patients with a high risk”. De aanbevelingen voor deze groep bungelen er nu op p.23 een beetje achteraan

Antwoord: hiervoor is een apart hoofdstuk 3.4 gemaakt

Aanpassing: zie 3.4.

NVMM:
- extra kopje “standard-risk with high-risk of serious complications” zou verhelderend zijn (nu de laatste regels van paragraaf 3.5)

Antwoord: zie hierboven

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

Aanpassing: zie hierboven

NVMM:

"In this low-risk patient population P. aeruginosa ≤ 1.3% and S. aureus ≤ 1.2% bloodstream infections are rare.": vinden we de percentages Pseudomonas in Tabel 2 echt heel laag (in vergelijking met Tabel 1)? Is er ook data over standard-risk-met-high-risk-of-complications?

Antwoord: Er is geen goede data van patienten met standard-risk (korte) neutropenie en lage MASCC score (high-risk-of-complications). Deze patientenpopulatie is geexcludeerd van studies voor orale therapie en in studies waar bijvoorbeeld ceftriaxon gegeven wordt voor deze populatie is dit een subgroep. Aangezien pseudomonas infectie en kolonisatie veelal gezien wordt bij langdurige neutropenie is de verwachting dat dit in deze populatie veel voorkomt zeer beperkt. Dit is duidelijk een "knowledge gap".

Aanpassing: tekstueel

NVMM:

bij een Pseudomonas infectie en neutropenie geeft aminoglycoside monotherapie volgens ons een slechtere uitkomst. Standaard sepsis beleid is niet zo duidelijk wat daarmee bedoeld wordt. Wordt bijv. cefuroxim + tobramycine ook adequaat geacht omdat men van mening is dat in deze patiëntencategorie Pseudomonas niet standaard hoeft te worden afgedekt, zelfs niet als de patiënt naar de IC moet?

Antwoord: uitleg hierover is toegevoegd en aangepast in hoofdstuk 3.4. Voor ICU patienten geldt dat er de optie is om op basis van (eerdere) kweken of kliniek te escaleren of middelen toe te voegen.

3.6)Hemodynamically unstable neutropenic patients/neutropenic patients admitted to the ICU; zorgen over inadequate behandeling hemodynamisch instabiele kinderen.

NVK:

Op pagina 22 wordt besproken dat er voor hemodynamisch instabiele volwassen neutropene patiënten er weinig evidence is, aangezien deze patienten vaak uit studies worden geexcludeerd. Het toevoegen van een aminoglycoside wordt wel als optie genoemd. Verderop en ook in de aanbevelingen wordt dan eigenlijk alleen gezegd dat bij aanwezigheid in deze patiënten van een CVC vancomycine toegevoegd zou moeten worden.

Zouden we niet juist voor deze groep, waarin het heel snel heel slecht kan aflopen (in elk geval binnen de kindergeneeskunde) juist moeten pleiten voor een optimaal regime gericht op de pseudomonas, evt ESBL-positieve verwekkers en anaeroben? Vanco/cefta is dan m.i. niet het meest optimaal; als wij vanuit de kinderinfectiologie in consult gevraagd worden gaan we voor meropenem of piptazo + een aminoglycoside. Is er vanuit het Prinses Maxima centrum geen beleid om bij deze heel zieke kinderen niet naar zo'n soort regime te gaan?

Antwoord: Er is beperkte evidence voor empirische therapie van hemodynamisch instabiele neutropene patiënten, zowel op de volwassen als op de kinderleeftijd. Daardoor is er onvoldoende bewijs om bij deze patiëntencategorie een sterke uitspraak te doen over escalatie met carbapenems, pip-tazo of toevoegen van aminoglycosiden of zelfs glycopeptiden. Zeker in patienten waarin inventarisatiekweken afgenomen worden, waarbij geen sprake is van colonisatie met derde generatie cephalosporine resistente gram negatieve staven is aannemelijk dat de number needed to treat zeer hoog is.

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

Aanpassing: Na overleg over deze vragen is er een toevoeging aan de tekst gedaan, waarbij gekozen kan worden tot escalatie van het antibiotisch beleid met bijvoorbeeld escalatie van beta-lactam of toevoeging van een aminoglycoside bij patienten waarbij deze inventarisatiekweken ontbreken.

3. geen zoekvraag) Aanbeveling verlengde/continue infusie beta-lactams

NVMM:

Op basis van bovenstaande achtergrond zijn er in onze ogen voor piperacilline/tazobactam veel indirecte, maar obv een kleine trial dus ook directe aanwijzingen dat klinische uitkomsten beter zijn met verlengde infusie van piperacilline/tazobactam. Wij vroegen ons daarom af of voor dit middel niet toch standaard verlengde infusie geadviseerd zou moeten worden. Als de commissie het daar niet mee eens is zouden we in ieder geval willen voorstellen dat verlengde infusie van piperacilline/tazobactam bij sepsis (waar dit zeer overtuigend aangetoond is) in ieder geval geadviseerd wordt, ook bij neutropene patiënten.

Voor Pseudomonas wordt voor piperacilline-tazobactam verlengde infusie of bij continue infusie geadviseerd om Pseudomonas te dekken. Zie de EUACST richtlijn.

Antwoord: zie uitleg bij hoofdstuk 3 over toediningsmodi. NB: het betreft hier empirische therapie en bij een definitieve verwekker zal dit aangepast moeten worden.

Voorts: Het bewijs voor gebruik van continue infusie is inderdaad terug te vinden in de setting van sepsis. Zoals geadviseerd is in de conceptversie van het manuscript reeds een voorkeur voor continue/verlengde infusie van beta-lactam antibiotica bij sepsis uitgesproken.

Er is uitgebreid gediscussieerd over intermitterend vs. extended/continious infusion. Er lijkt vooralsnog onvoldoende grond te zijn om empirische behandeling van koorts bij neutropenie (bij niet septische patienten) te adviseren middels extended/continous toediening. Bovendien was er veel anecdotische ervaring vanuit de commissieleden van de richtlijn dat patienten die koorts hebben vaak wegens mucositis uitgebreide intraveneuze toedieningen krijgen, waarbij gezien bezetting van lumina van intraveneuze catheters er een practische reden is intermitterende behandeling te willen geven. Om deze redenen lijkt er onvoldoende reden een voorkeur uit te spreken.

Ook de opmerking over verlengde infusie bij pseudomonas valt onder de behandeling van een infectie, en niet onder empirische benadering van een patient met koorts, waarbij de kans op deze pseudomonas < 1 % is.

Aanpassing: revisie van hoofdstuk over mode of infusion/administration, waarin ook de optie om continu/verlengd te infunderen gegeven wordt gezien er geen bewijs is voor bijvoorbeeld bolus infusie boven deze toedingingsvormen.

4. How is treatment adjusted in case of clinical or microbiological diagnosis?

4.2) Targeted treatment; ook bij klinische diagnose en ook bij duidelijke Gram-positief pathogeen.

NVMM:

Advies 4.2 komt op ons erg voorzichtig over (bij een clinically apparent focus pas na 72h therapie aanpassen & als koorts weg): dus ook bijv flebitis, cellulitis? Misschien zou nog wat meer onderbouwing voor het tijdscriterium náást clinically stable en koortsvrij gegeven kunnen worden? Is kliniek echt zo

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

onbetrouwbaar, hoe vaak komen er meerdere infectieuze diagnoses naast elkaar voor? En is er overwogen om "likely" in plaats van "possibly" te gebruiken?

Antwoord: infecties in neutropene patienten kunnen altijd gezien worden als nosocomiale infecties en verwekkers van deze infecties kunnen anders zijn dan in niet neutropene patienten (Velez et al. 2019). Bij de huid is er bijvoorbeeld ampele casuistiek van gram negatieve verwekkers. Bovendien kan de kliniek (met aanvullend onderzoek) misleidend zijn: beeldvorming van de thorax kan aanleiding geven een diagnose pneumonie te stellen vanwegen een infiltraat, waarbij infiltratieve afwijkingen lastig te interpreteren kunnen zijn bij neutropene patienten, en dit dus een "vals positieve" diagnose zou kunnen zijn. Als laatste dient translocatie vanuit de darm bij een neutropene patient altijd in de DD te staan. Al met al is er grond voor voorzichtigheid in behandeling van een infectie op de manier waarop je dit zou doen bij niet-neutropene patienten. Dit is de reden om te adviseren tot behandeling met standaard empirische therapie (waarbij empirische therapie bij niet neutropene patienten voor bovengenoemde indicaties uitsluitend gram positieve verwekkers dekt). Het argument is niet dat er twee diagnoses naast elkaar bestaan. De aanbeveling heeft een passend (laag) level of evidence meegekregen.

Aanpassing: geen

Empirische therapie betreft dekking middels een breedspectrum antibioticum omdat op dat moment de diagnose en verwekker niet duidelijk is. In de follow-up van behandeling van infectieziekten wordt bij het vinden van een verwekker en het stellen van de diagnose gerichte therapie gegeven. Op dat moment kan er dus een gerichte therapie gegeven worden ook als de diagnose binnen 72 uur is gesteld. Aanbeveling 4.2 gaat voorbij aan dit principe. Daar komt bij dat de aanbeveling weinig specifiek is gesteld (possibly caused by a clinically apparent infection), dat de kracht (zwak) en kwaliteit (expert opinie) erg laag is.

Wij stellen voor om de tekst onder 4.2 als volgt te wijzigen: "In case of clinical or microbiological diagnosis, therapy should be streamlined to target that specific infection".

Antwoord: Vooral vanwege bovengenoemde argument (voorkomen van andere verwekkers bij (nosocomiale) infecties bij neutropene patienten, zoals gram negatieve verwekkers van huidinfecties) dient het geven van "gerichte therapie" in deze setting kritisch beschouwd te worden: er is binnen de commisie, maar ook binnen internationale literatuur ampel casuistisch bewijs van behandelingen die te "smal" ingezet zijn omdat deze therapie gericht was op verwekkers bij niet-neutropene patienten. Bovendien zijn patienten met een klinisch focus van infectie in de studies die onderzoek deden naar emirische therapie gewoon geincludeerd en gerandomiseerd naar breedspectrum antibiotica, zoals ook wij adviseren. Er is derhalve is "expert opinion" bewijs dat patienten met een klinisch focus *zonder microbiologische diagonse* eerst met standaard breed-spectrum therapie behandeld dienen te worden (eventueel uitgebreid op basis van verwachte verwekkers, voordat versmald wordt. De duur tot versmalling komt in verdere vragen aan bod.

Aanpassing: in 4.1 is het voorbeeld van Gram-negatieve verwekkers in huidinfecties genoemd om dit probleem beter te verduidelijken. Ook is in aanbeveling 4.2 verhelderd met de tekst dat als er wel een klinisch, maar geen microbiologische diagnose is dit advies geldt.

Volgens aanbeveling 4.5 wordt breedspectrum antibiotische therapie voor 72 uur gecontinueerd ook als de bloedkweken positief zijn met Gram positieve bacteriën (meestal coagulase

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

negatieve stafylokokken en/of enterokokken) en dat deze positieve bloedkweken (en het vermoedelijk focus) worden beschouwd als de verklaring voor de koorts. De auteurs stellen dat bloedkweken alsnog ook positief kunnen worden voor andere micro-organismen (paragraaf 4.3 p 25). Hoe vaak komt dat voor?

Antwoord: polymicrobiele infecties worden regelmatig gezien in de setting van febriele neutropenie. In studies die gebruikt zijn voor epidemiologie van verwekkers (gebaseerd op meta analyse van Mikulska) wordt een prevalentie van meerdere verwekkers in bloedkweken tot 4,5% waargenomen. Er is in studies vaak niet goed duidelijk wat precies argumenten zijn om iets als contaminatie te benoemen. Het doel van aanbeveling 4,5 is om zeer voorzichtig om te gaan met gram negatieve verwekkers en deze niet onbehandeld te laten.

Aanpassing: in hoofdtuk 4.3 is de prevalentie van polymicrobiele bevindingen toegevoegd. Ook is aanbeveling 4.5 verwijderd en is in 4.4 samengevat dat bij vinden van een verklarende verwekker er versmald kan worden, maar dat er kritisch gekeken moet worden naar mogelijkheid tot contaminatie.

Naar onze mening is er bij bovenstaande situatie ruimte om de breedspectrum antibiotica terug te zetten naar profylaxe. Uiteraard is het wel van belang dat de positieve bloedkweken met Gram positieven als reële verklaring worden gezien voor de koorts (bijvoorbeeld als meerdere bloedkweken positief zijn met hetzelfde m.o.) Hier valt naar ons idee nog stewardship winst te halen door de richtlijn op dit punt aan te scherpen.

Antwoord: zie advies hierboven.

Eigenlijk vallen de verschillende punten onder recommendation 4 wat ons betreft samen te vatten als: Wanneer een infectie diagnose is gesteld kan je gericht behandelen en terug naar profylaxe. Dit lijkt ons een belangrijk uitganspunt voor antimicrobiële therapie en AB-stewardship.

Antwoord: Bovenstaande argumenten ten aanzien van een veranderd patroon van verwekkers bij neutropene patienten en grote consequenties als een gram positieve bacterie gezien wordt als verwekker, terwijl dit een contaminant (of colonisant) blijkt te zijn, hebben bijgedragen aan bovenstaande adviezen. Hierbij blijft de mening van de commissie om met een klinische diagnose zonder microbiologie data standaard empirische therapie voor neutropene patient te geven, eventueel aangevuld. Argumenten zijn hierboven gegeven en verhelderd in de tekst.

<u>NIV:</u>

Bij een lage MASCC score wordt verwezen naar het lokale protocol voor sepsis, maar soms is de empirische therapie voor sepsis smaller (m.n. geen Pseudomonas) dan de aanbevelingen bij neutropenie. Waarom is hier voor gekozen? En geldt dat ook als het focus helemaal duidelijk is en je bv voor een ernstige pneumonie wilt behandelen?

Antwoord: t.a.v. het niet dekken van de pseudomonas in deze populatie, zie het nieuwe hoofdstuk 3.4 over deze patientcategorie. T.a.v. behandeling van een focus geldt dat antibiotische dekking toegevoegd moet worden aan het “sepsis e.c.i.” schema, wat slechts in enkele gevallen uitbreiding vereist. Dit leidt ertoe dat er altijd adequate gram negatieve dekking gegeven wordt, ook als er gesuggereerd wordt dat de long of huid het focus is, omdat bij longontstekingen en zelfs huidinfecties bij neutropene patienten Gram-negatieve verwekkers voor kunnen komen, en om patienten te beschermen tegen een verkeerde diagnose in de context van grote gevolgen.

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

Aanpassing: in hoofdstuk 4.1 is tekst toegevoegd om dit te verhelderen.

NVK:
Op pagina 24 een na laatste regel staat dat pulmonary infections als focus geen reden zijn om empirische antibiotica aan te passen (itt huidinfecties). Als echter ceftazidim de empirische keus is; is bij een evident luchtwegfocus of in het griepseizoen niet beter om iets als piptazo te geven om ook optimaal gram-positief te zitten?

Antwoord: voor de dekking van gram positieve infecties door ceftazidim verwijzen we naar eerdere vragen en onze antwoorden hierop. In aanbeveling 4,1 wordt gesuggereerd dat bij een verdenking op een klinische infectie therapie verbreed kan worden met middelen om eventuele andere verwekkers te dekken. Indien er dus een verdenking is op een bacteriele luchtweginfecties kan gekozen worden voor verbreden van empirische therapie, of voor alternatieve empirische therapie, die deze verwekkers wel dekt.

Aanpassing: er is in hoofdstuk 4.1 een zin toegevoegd voor bovengenoemde situatie (aureus pneumonie bij influenza).

NVMM: de opmerking over grampositieve dekking bij huidfocus komt niet in de tekst voor

Antwoord: in hoofdtuk 4.1 staat beschreven dat bij een huidfocus gram positieve dekking toegevoegd moet worden om o.a. S.aureus te dekken.

Aanpassing: geen

MUMC:
Hoofdstuk 4.3 stroomlijnen/versmallen bij positieve kweken:
Ons inziens lijkt stroomlijnen van antibiotisch regime in geval van een duidelijk Gram-positief pathogeen als S. aureus geïndiceerd en lijkt 72u continueren van Gram-negatieve dekking strikt genomen onnodig breed in dit geval.
NVMM
Wij zijn het niet helemaal eens met advies 5 (Gram pos in bloedkweek) en naar ons idee komt het ook niet overeen met de praktijk. Als je een duidelijke verwekker hebt zou je wel de therapie moeten versmallen en teruggaan naar cipro (bij high-risk).

Antwoord: dit is een terecht punt, dat initieel niet meegenomen is omdat *S. aureus* als verwekker in bloedkweken zonder klinische redenen om aan deze verwekker te denken zeldzaam is.

Aanpassing: hierover is een zin toegevoegd aan 4.3, ook is dit onder andere grond geweest om aanbeveling 4.4 en 4.5 te combineren.

5. Treatment duration in FUO

LUMC:
Streamlining after 48h probably is safe. Please consider. Ref 79 and https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208819 and https://doi.org/10.1111/ejh.13001 support a more progressive approach and indicate that the probability of a positive blood culture is <=3% when there is no growth after 36h, 24h and 24h incubation respectively.

Antwoord: Er is geen experimentenle trialdata die behandeling met de termijn van 48 uur onderzoekt en geen van de door ons geraadpleegde richtlijnen adviseert deze duur, toch is na heroverleg binnen de commissie op basis van onder andere bovenstaande literatuur en

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

ervaring met dit beleid bij een groot deel van de centra van commissieleden de consensus om 48 uur te adviseren. Dit hebben we doorgevoerd in (een groot deel van de) adviezen.
Aanpassing: aanbevelingen en tekst veranderd naar 48 uur.

NVMM:
Recommendation 5 (optimal duration of treatment for FUO)
In de aanbeveling 5.1 staat dat empirische antibiotica na 72 uur gestaakt kunnen worden bij een klinisch stabiele patiënt, negatieve bloedkweken en dat de patiënt koortsvrij is of dat staken antibiotica overwogen kan worden indien de opgenomen patiënt niet koortsvrij is (aanbeveling 5.2).
In de onderbouwing (p 27) wordt o.a. Slobbe et al (ref 77) genoemd waarbij gesteld wordt dat dit een studie is waarin patiënten koortsvrij zijn geworden. Echter in die studie wordt beschreven dat empirische antibiotica worden gestaakt onafhankelijk van koorts. Verderop wordt nogmaals gesteld dat los van de Nederlandse trial (SHORT trial) geen onderzoek is gedaan naar patiënten die niet koortsvrij worden. Ook hier geldt dat Slobbe et al dit beschrijven (retrospectief). Bovendien is er een andere recente Nederlandse studie het vermelden waard (Niessen et al, Early discontinuation of empirical treatment in neutropenic patients with acute myeloid leukemia and high risk myelodysplastic syndrome. Antimicrob Resist Infect Control (2020) 9:74). Ook hier wordt empirische antibiotica gestaakt onafhankelijk van de koorts, op voorwaarde dat de patiënt stabiel is, de bloedkweken na 3 dagen nog negatief zijn en er geen pulmonaal focus is met onbekende etiologie. In deze retrospectieve studie leidt dit een reductie van het carbapenem gebruik zonder aantoonbaar nadelige gevolgen voor patiënt.
Gezien het voorgaande willen wij pleiten om aanbeveling 5.1 aan te passen en te noemen dat de empirische antibiotica gestaakt kan worden (en terug naar profylaxe) na 3 dagen bij negatieve bloedkweken, onafhankelijk van de koorts, mits de patiënt stabiel is. Dan kan aanbeveling 5.2 ook worden geschrapt.

Antwoord: Hoewel de rationale om antibiotica te staken wat ons betreft duidelijk is, is er hier geen goed prospectief onderzoek naar gedaan. Preliminaire data uit de short-trial laten zien dat er oversterfte is bij vroegtijdig (na 72 uur) staken van antibiotica. Hierbij dient aangemerkt te worden dat er sprake was van infectieuze oversterfte door meropenem-ongevoelige microorganismen (candida, stenotrofomonas). Al met al zijn deze data nog niet gepubliceerd en vooralsnog lastig interpreteerbaar: er zijn geen prospectieve data en bij dergelijke retrospectieve analyses is er een zeer groot risico op confounding bias. Er lijkt derhalve in beschouwing van patienten een verschil te zijn tussen een patient die koortsvrij wordt en een patient met persisterende koorts. Bovendien is koorts bij een neutropene patient een alarmsymptoom met hoge mortaliteit en betekent staken van antibiotica bij patient met persisterende koorts dus ook dat je koorts niet meer als discriminerend symtpoom kan gebruiken voor behandeling van (levensbedreigende) infecties. Derhalve lijkt het onderscheid tussen 5.1 en 5.2 relevant.
Aanpassing: deze uitleg is verduidelijkt in hoofdstuk 5

NVZA:
Recommendation 5.1; "if no fever persists, blood cultures are negative and the patient is clinically stable, empiric therapy should be discontinued after 72 hrs (and revert to prophylaxis).'

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

Misschien nog iets verduidelijken dat het gaat om een totaal van min.72 uur behandelen waarbij aan alle voorwaarden is voldaan. En dus niet 72 uur nadat aan alle voorwaarden is voldaan. Zelfde geldt voor deze zelfde zin die in de tabel op blz 27 staat.

Antwoord: dit is een terecht punt, geadresseerd met onderstaande wijzigingen.

Aanpssing: dit is verduidelijkt in de aanbeveling, ook is de behandeladviesduur verkort naar 48 uur.

SWAB:

P. 27, wat te doen als de koorts persisteert: ik mis hier een beetje de wellicht obligate suggestie vooral op zoek te gaan naar andere (opportunistische) infecties, gisten ed

Antwoord/Aanpassing: hier is een opmerking over toegevoegd aan het einde van hoofdstuk 5.

6. Surveillance cultures & resistant bacteria; wat te doen met non-fermenters?

NVMM:

Op pagina 27 wordt ingegaan op het aanpassen van empirische therapie op basis van kolonisatiekweken met resistente bacteriën. Hierbij wordt ingegaan op resistente Enterobacterales en P. aeruginosa, en micro-organismen die niet standaard behandeld worden met empirische therapie (VRE, Candida en penicilline resistente vergroenende streptokokken). In de praktijk zijn hematologie patiënten regelmatig gekoloniseerd met andere micro-organismen, in het bijzonder non-fermenters. Impliciet adviseert de richtlijncommissie dat de empirische therapie hier niet op aangepast hoeft te worden, maar het zou o.i. goed zijn dat expliciet te maken, waarbij wellicht apart stil gestaan moet worden bij Acinetobacter baumannii, aangezien deze enerzijds pathogener is dan de andere non-fermenters, maar anderzijds relatief weinig voorkomt in Nederland.

Antwoord: inderdaad is er naast bepalen van en aanpassen op resistentie van enterobacterales en van pseudomonas niet te adviseren dit ook voor andere verwekkers te doen.

Aanpassing: dit is aangepast in de tekst van hoofdstuk 6.

LUMC:

Carbapenem resistance should also be mentioned here. Also "guided" is probably a bit vague; "should be adapted to cover ESBL…etc…. identified by surveillance cultures" is probably a more clear phrase.

Antwoord: akkoord

Aanpassing: de tekst hieromtrent is aangepast.

7. CVC verwijderen bij opname op de IC

NVZA:

mbt het verwijderen van de CVC bij opname op de ICU. Dit advies vond ik niet zo expliciet terug in de rest van de richtlijn of in de Summary onder 7 'What are the indications for removal of central venous line in patients with febrile neutropenia?'. Mogelijk verder toe te lichten in de richtlijn.

Antwoord: in het richtijnmanuscript hebben we afgezien van uitgebreide adviezen t.a.v. verwijderen van CVC omdat hierover bij neutropene patienten geen onderzoek is verricht met uitzondering van antibiotisch indekken bij aanwezigheid van een CVC. Wel staat in de eerste zin, dat elke lijn zonder medische noodzaak verwijderd dient te worden. Derhalve volstaat behandeling t.a.v. deze CVC volgens (inter)nationale of locale richtlijnen, waarbij niet bij elke

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

patient die wordt opgenomen op de ICU een CVC verwijderd dient te worden (wel in het geval van hemodynamische instabiliteit).

Aanpassing: een referentie naar een internationale richtlijn voor CLABSI is toegevoegd.

NVMM:

- remove CVC geldt niet alleen voor ICU

Antwoord: Het klopt dat deze aanbeveling eigenlijk niet alleen voor de ICU patiënt geldt. “In all patients, CVC removal is advised if there is no medical requirement.”

Aanpassing: het schema op p 10 is aangepast om dit te verhelderen.

8. What is the role for G-CSF in treatment of febrile neutropenia?

NVMM:

6.8. Referentie 107 verwijst naar verouderde Cochrane review. Inmiddels is er een update beschikbaar (Mhaskar R, Clark OAC, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD003039. DOI: 10.1002/14651858.CD003039.pub2. Accessed 02 November 2021.) Zowel de oudere versie als de update van de Cochrane review concluderen dat er wel een effect is op duur van ziekenhuisopname. In paragraaf 8 wordt geschreven dat er geen effect is op “length of hospital stay” op basis van enkele apart aangehaalde studies. Tekstueel is het onduidelijk dat er in de tekst na het aanhalen van de review wordt overgegaan op de bespreking van andere studies (referenties 108-110) en bijkomend is het niet duidelijk waarom de conclusie van de Cochrane review m.b.t. duur van ziekenhuisopname niet wordt opgenomen in de bespreking.

6.8 “In these studies, febrile patients were treated with antibiotics and with G-CSF, in contrast with treating with G-CSF prophylactically (108-110)” à De twee armen in de aangehaalde studies waren antibiotica+G-CSF versus enkel antibiotica. Deze zin doet vermoeden dat het AB+G-CSF versus enkel G-CSF zou zijn. Tevens ging het niet om profylaxe maar om behandeling in de aangehaalde studies.

Antwoord: Dank voor de toevoeging, we passen de referentie aan en zullen in de tekst ons richten op het belangrijkste punt namelijk dat G-CSF geen reductie van mortaliteit geeft.

Aanpassing: dit is tekstueel verhelderd

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

Onderstaande tekstuele suggesties zijn stuk voor stuk doorgenomen en daar waar relevant aangepast.

Tekstuele wijzigingen en/of punten per hoofdstuk

3. Synopsis of recommendations 7

NVMM:

- 1. RecommendationS … are…
- "For which patients groups is this guideline written": misschien betere formulering "How to define.. "?, aangezien er aanbevelingen onder volgen. De titel van de richtlijn bevat ook "diagnosis".
- tweede puntje over koorts is misschien makkelijker leesbaar met "≥" in plaats van "or above" of er staat volgens onterecht 'or '

Onderwerp 2 ontbreekt.

- Kopje 3. What is the most suitable empirical treatment for febrile neutropenia?

Toevoegen: 2. ' …with one of THE following beta-lactam antibiotic drugs with antipseudomonal activity: …'

Punt 1 en 2: antibiotica schrijf je formeel niet met hoofdletters. Voorstel tazobactam en cilastin met kleine letter te schrijven. In de tekst (zie bijv. hoofdstuk 4 bij 3.1.) wordt geschreven piperaccilline-tazobactam. Overweeg of standaard piperacilline /tazobactam of piperacilline-tazobactam te schrijven.

8 . non-mold fungal infections…' waarom niet gewoon yeast infections noemen? Of wordt er nog iets anders bedoeld?

Recommendation 3, p7 punt 8: "patient has not received antifungal prophylaxis".

Voorstel "patient has not received adequate antifungal prophylaxis

> **Antwoord:** Niet aangepast; omdat er geen definitie is van adequate antifungale profylaxe kan dit verwarrend zijn. Persisterende positiviteit in inventarisatiekweken onder profylaxe blijft ook een mogelijk "ingredient" voor behandeling.

- Kopje 4: '1. In patients in with a probable clinically apparent infectious origin for fever, antimicrobial coverage of empirical therapy should be expanded to include targeting of causative pathogens for that specific infection.' > 1x te vaak het woord IN; zinsopbouw kan misschien wat helderder?
- Recommendation 9, p9 titel: "what additional investigations…". Additional komt hier wat uit de lucht vallen, wordt hier bedoeld in aanvulling op bloedkweken?

Voorstel "what investigations should be done in addition to blood cultures to rule out……

of Het woord 'Investigations' is denk ik niet het juiste woord hiervoor, moet zijn (radiology, laboratory) tests bijvoorbeeld?

> **Antwoord:** hoewel het terecht is dat dit hoofdstuk niet over de volledige aanpak gaat lijkt het helder dat de belichte onderdelen hier (beeldvorming, urinekweek) een greep uit deze handelingen zijn waar de commissie adviezen over geeft.

- Kopje 8, 1. Spatie teveel en bij G-CSF ook de afkorting uitschrijven?
- Kopje 2: 'A CT-scan is preferred due to a higher sensitivity.' compared to a chest X-ray erbij schrijven?
- Kopje 3: UTI afkorting uitwerken

Recommendation 9, p9, punt 2: waarom CXR er niet uit? Wil je niet liever altijd een CT thorax, omdat schimmelinfecties frequent in de diffentiaal diagnose staan?

Idem p 30, paragraaf 9.1 en recommendation p31.

> **Antwoord:** er is een wens om laagdrempelig bij iedereen een CT-thorax te verrichten, dit punt is ook bediscussieerd in de richtlijncommissie. Omdat de prevalentie van schimmelinfecties bij kortdurende (standaard) neutropenie laag is en omdat het niet in alle ziekenhuizen mogelijk is om bij iedereen binnen 24h een CT-scan te maken hebben we gekozen de X-thorax als optie te laten staan, ook is dit bij kortdurende neutropenie wellicht een kosteneffectieve optie om

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

als eerst gedaan te worden. We hebben vooral verandeld over het nut (of gebrek daaraan) van routine radiologie.

LUMC:

5. 5. In patients with central venous catheters (CVC), addition of empirical Gram-positive coverage (e.g., glycopeptide or oxazolidones such as vancomycin or linezolid) is only recommended when infection of the CVC is clinically apparent

Consider making this a weak recommendation, as the outcome described in the cochrane review (ref 66) was mortality, while the duration of hospitalization and duration of fever could not be assessed.

Antwoord: hoewel er vele parameters zijn als uitomst lijkt de hoeveelheid aan trials samengevat in een meta analyse een sterke grond voor een aanbeveling.

6. In hemodynamically instable patients that are admitted to the ICU, vancomycin may be added in patients in which a CVC is present prior to development of fever.

Moderate (probably should be weak)

Antwoord: het is uit deze opmerking niet goed duidelijk waarom de schrijver denkt dat de aanbeveling zwak zou moeten zijn. Onze aanbeveling is gestoeld op ernstig zieke patienten, ontbreken van adequate gram positieve dekking voor bekende en frequent optredende pathogenen (die onder normale omstandigheden niet virulent zijn, maar bij ernstig zieke patienten misschien schadelijk kunnen zijn) in combinatie met afwezige literatuur over de behandeling van deze patienten. Een zwakke aanbeveling zou kunnen leiden tot onvoldoende druk deze aanbeveling goed te overwegen.

8. Persistence of fungal spp. in surveillance culture

Patient has not received antifungal prophylaxis

Adult: moderate (probably should be weak), Children: weak

Adult: moderate, Children: very low

Antwoord: ook hier is het onduidelijk waarom de schrijvers van deze opmerking de aanbeveling zouden willen afzwakken. Er is adequate literatuur dat afwezigheid van darmcolonisatie de kans op een candidainfectie klein maakt. Dan is het logsich aan te bevelen dat candidabehandeling niet overwogen zou moeten worden zonder deze kolonisatie.

SCHEMA p.10

NVMM:

- “cilastin” > “cilasTAtin”
- “bacteriemia” > “bacteremia/ bacteraemia”
- onder Additional coverage ook nog blokje over gistdekking en over ESBL/ MDR pseudomonas dekking?

Antwoord: voor gistdekking zijn aanbevelingen gedaan. ESBL/pseudomonasdekking is behandeld in het hoofdstuk over inventarisatiekweken.

- ook een sterretje onderaan met “niet als de koorts is ontstaan onder cipro” ?

4. Introduction 11

NVMM:

- Let op Engelse zinsopbouw, bijv zin aanpassen: ‘No Dutch guidelines…’ naar ‘ There are currently no Dutch guidelines available…’

5. Method 12

NVMM:

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

-“In case clinical trials consistently used other dosages (which was the case in ceftazidime), this dose was advised.” Zin aanpassen naar bijv: ‘ If reviewed clinical trials consistently used different dosages compared to… THESE dosages were advised.’?
-“sub questions” 1 woord? Subquestions?
- “whenever source guidelines had (a?) high level of agreement, advise was adapted” > beetje cryptische zin: advies overgenomen of aangepast?

6. Guideline content 14

NVMM:
- “ the innate IMMUNE response”

1.3 High- and standard-risk neutropenia 15

NVMM:
- 6.1.3 p.15: “We therefore propose different treatment for [standard risk] patients in which admission to the intensive care unit (ICU) is required for support of the febrile episode (see paragraph 3.2)” à Paragraaf 3.2 waarnaar verwezen wordt heeft het niet over patiënten op de IC. Wordt paragraaf 3.5 bedoeld?

2. Most common microbiological causes of febrile neutropenia 16

NVMM:
- apart kopje voor kinderen zou overzichtelijk zijn
- “randomized control**LED** trial”-
- “34 **CHILDREN**”
- tabel 1 met verwekkers hoog-risico: een extra kolom met gist/schimmel zou mooi zijn (ook als die er niet waren/ of er niet naar gekeken is zou ik informatief vinden).
Deze kolom is toegevoegd.

- tabel 2 met verwekkers hoog-risico: wat betekent “N/A”: geen S au/ pseud gevonden of geen data beschikbaar?
Antwoord: Dit betekent geen data beschikbaar of niet omschreven.
- tabel met verwekkers hoog-risico: misschien een apart tabelletje voor de kinder-studie?
Antwoord: dit betreft slechts een studie, zie tekst.

2.2 Most common microbiological causes of febrile neutropenia in standard-risk neutropenic patients 17

NVMM:
Garnica 2014 weergave van getallen is niet in lijn met de rest van de tabel
>>Aangepast

3. Choice of initial empirical antimicrobial therapy/ What is the most suitable empirical treatment for febrile neutropenia? 18

NVMM:
p. 17/ 18
- standard- risk en low-risk worden door elkaar gebruikt, is wat verwarrend
>>Aangepast
- eerste zin onder kopje 2.2 leest wat lastig. “.. describing adult neutropenic patients”?
>>Aangepast
- MASCC definitie staat pas op p. 20
>>Aangepast.
- percentages ≤1.3 en ≤1.2 tussen haakjes?
>>Aangepast.

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

- Mbt tot cefepime op deze pagina en in alle aanbevelingen en schema: niet alle laboratoria hebben standaard de gevoeligheidsbepaling voorhanden. Ook wordt dit middel (nog) niet veel gebruikt in NL. Misschien reden voor een extra opmerking en cefepime in het rijtje misschien overal onderaan zetten?

Zie reactie op punt 2, van de hoofdpunten.

3.1 High-risk neutropenic patients 18

NVMM:

-3.1. laatste alinea: schrijfwijze antibiotica en dosering imipenem. T.a.v. piperacilline-tazobactam dosering: zie opmerking bij hoofdstuk 3 onderwerp 3.

-laatste alinea paragraaf 3.1. Imipenem/Cilastin 500/500mg. Dit moet zijn Imipenem/Cilastatin

-laatste alinea paragraaf 3.1 Dosages for children should be altered according to age and weight (). - Hier moet waarschijnlijk nog www.kinderformularium.nl toegevoegd worden.

>>Aangepast.

3.2 Standard-risk neutropenic patients – risk assessment 20

NVMM:

Voor niet ingewijden is de MASCC score geen bekend begrip. Is het een optie deze score toe te lichten?

>>Aangepast

3.5 Standard-risk neutropenic patients with a low-risk of serious complications 21

NVMM:

- "moxifloxacin has" > "moxifloxacin Was"
- "..low prevalence of P aeruginosa in this.." > "..low prevalence of P aeruginosa INFECTIONS in this.."?
- zelfde zin: zie ook hierboven bij p. 17/18, is de prevalentie Pseudomonas echt heel veel lager dan in high risk? Waar staat de data met <1%? Tabel 2 gaat over standard-risk-met-low-risk-of-complications, of niet?

>>Aangepast; (≤1%)

- [high ESBL prevalence] inpatient treatment with a carbapenem is advised" > brondocument zegt should be considered (ASCO/IDSA guideline). Als dit het advies van de SWAB commissie is, dan misschien zonder bronvermelding opschrijven?

>>Aangepast naar should be considered.

- "these patients should be considered as AT high risk"

>>Aangepast.

- low risk vs high risk of complications: is er nog een reden om augmentin te geven als anaerobe dekking of gaat het hier om verbreding van het gramnegatieve spectrum?

Moxifloxacine kan QTc tijd verlenging geven (hoger risico dan bij ciprofloxacine). Is te overwegen een opmerking toe te voegen dat bij co-medicatie die ook QTc tijd verlenging geeft de combinatie amoxi-clav + cipro te prefereren is?

>>toegevoegd

3.4 Additional treatment for patients with central venous catheters 22

NVMM:

- kopje 3.4 gaat eigenlijk over empirisch dekken van CNSen/enterokokken i.h.a., niet alleen bij CVC (dus ook aanbeveling 5 op p 24 misschien geldig voor alle patienten ongeacht of ze een CVC hebben)

Antwoord: deze vraag is niet volledig begrepen. Reccomendation 5 gaat over indekken van een CVC infectie. Dit is niet mogelijk bij patienten zonder CVC.

- misschien ook logisch om na het kopje over grampositieven het kopje over gisten te laten volgen?

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

Antwoord: hier is aanmerkelijk minder literatuur over een geen trials. Daarom hebben we dit voorbehouden aan patienten met hoge ziektelast (ICU en enterocolitis) We hebben ervoor gekozen de indeling te maken op klinische presentatie.

- "most bacteria associated with CVC-infection which are" >> "that are"

>>Aangepast.

- CNS nog uitschrijven?

>>Aangepast.

- kopje 3.5 onderaan en in de aanbevelingen en het schema: is linezolid hier bij vermelden gewenst?

Antwoord: we hebben gekozen de antibioticagroep oxazolidonen te noemen. Dit hebben we in de flowchart aangepast.

- oxazolidone > oxazolidinone

>>Aangepast.

3.5 Hemodynamically unstable neutropenic patients/neutropenic patients admitted to the ICU 22

NVMM:

p. 23

- 3.5 Eerste zin pg 23: aan eind van de zin staat 2x een punt (.)
- "The choice to start treatment with.." >> "Starting .."
- advies 2 kinderen: cefepime staat niet in het kinderformularium (wel in het kompas een kinderdosering). Piptazo is voor kinderen <2jr en imipenem < 1jaar off-label staat er trouwens, misschien nog relevant?

Antwoord: dit is relevant, maar verwacht zal het zichzelf duiden bij het kiezen van een middel voor empirische therapie.

- Tabel: zie eerder commentaar t.a.v. schrijfwijze antibiotica en dosering imipenem en piperacilline-tazobactam bij hoofdstuk 3, onderwerp 3.

Aangepast.

De tekst over de aanbeveling voor standard-risk neutropenie met low MASCC zit vervat in 6.3.5, die verder voornamelijk handelt over high-risk neutropene patiënten op de IC (de standard-risk neutropenie met hoge MASCC heeft wel een apart hoofdstuk (3.3)). In de rest van paragraaf 6.3.5 (en de aanbevelingen) wordt niet consequent vermeldt dat bepaalde aanbevelingen enkel gelden voor high-risk neutropenie. Dit heeft een negatief effect op de leesbaarheid van de tekst.

Antwoord: Er is verduidelijkt dat deze aanbevelingen voor alle patienten gelden

6.3.5 Wat wordt er exact bedoeld met "high local incidence"?

Antwoord: Daar is helaas geen goede definitie van

4. How is treatment adjusted in case of clinical or microbiological diagnosis? 25

NVMM:

- voorstel voor extra recommendation (uit de tekst): "oral outpatient treatment is not recommended for patients in which fever develops during prophylactic treatment with fluoroquinolones"

Aanpassing: geen gezien duidelijk in tekst

4.1 Should empirical antibiotic therapy be adjusted in case of a clinically apparent focus?

4.2 Neutropenic enterocolitis

NVMM:

p. 25

- Misschien nog een opmerking over gistdekking bij neutropene enterocolitis toevoegen?

Antwoord: in hoofdstuk 3.6 en recommendation 3.8 is er opgenomen dat er condities zijn waarin gistdekking gegeven kan worden (combinatie van: locale prevalentie EN (niet geven van

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

profylaxe OF persisterend dragerschap in kweken) EN hoge ziektelast (ICU opname OF enterocolitis).

- laatste zin 4.2 “patients that suffer **FROM** neutropenic enterocolitis”
- Titel 4.3 “pathogen**S”**
- “although the evidence is very low”: weinig evidence of low quality?
- “are equivocal about the advice that” > “are equivocal in advising..”?
- het woord “streamlined” is soms wat verwarrend. M.n. bij het advies over gram-negatieven uit de bloedkweek zou “targeted” misschien beter zijn? Ieg ergens een goede definitie ervan geven.

Antwoord: hier is een zin over streamlining toegevoegd aan 4.3

- advies 1 “in patients in with” > 1x “in” teveel (ook p. 7)

>>Aangepast

- 4.2. Laatste zin: wordt bedoeld see chapter 6?

>>Aangepast naar, see chapter 3.6.

4.3 Should empirical antibiotic therapy be streamlined in retrieval of possible causative pathogen from blood culture. 26

NVMM:

p. 26

- advies 2 onder kopje 4.3: “possibly” > “likely”?

>>Zie reactie op punt 9 van de hoofdpunten.

- advies 5 “blood cultureS”

>>Aangepast

- kopje 5. “(defined as FEVER WITH lack of …)”

>>Aangepast

5. What is the optimal duration of treatment for FUO? 27

NVMM:

- Pag 27. tweeërlaatste regel spatie tussen “or” en “the”

>>Aangepast

- Misschien nog een tijds- definitie voor kolonisatie geven, bijv een jaar?

Antwoord: Hier is geen goede literatuur over, omdat dit patienten betreft die continue antibiotische druk ondergaan. We hebben in de tekst *recent* en *weekly* genoemd.

- FUO met persisterende koorts, misschien hier ook nog een opmerking over schimmels?

Antwoord: Genoemd aan einde van dit hoofdstuk.

6.6 p27-28: Enkele tekstuele aanpassingen in deze paragraaf (niet-grammaticale zinnen, vergeten spaties).

>>Aangepast

6. What is the predictive value of surveillance cultures for infections with resistant bacteria? 28

NVMM:

p. 28

- “When patients are colonized with ESBL-producing *Enterobacterales* or *P. aeruginosa* resistant to these antibiotics, empirical antimicrobial treatment should be adjusted accordingly.” > ons inziens een sterkere aanbeveling dan (naast) de huidige aanbeveling 1.

>>Aangepast

- laatste 8 regels van kopje 6 over surveillance cultures voor resistant bacteria: ik zou een apart kopje over gistdekking maken, bij 3.4 in de buurt (initiële antibiotica zijn duidelijk > voeg je vanco toe? Voeg je een echinocandine toe? Voeg je anaerobe dekking toe bij enterocolitis?)

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

- spatie tussen “made” en “[96, 97]”

>>Aangepast

- “absence of adequate antifungal prophylaxis”) zie ook opmerking pagina 7

>>zie antwoord.

6.6 In deze paragraaf wordt een stuk gewijd aan empirische gistdekking (dit is +- herhaling van advies dat eerder werd gegeven in 6.3.5). De titel van deze paragraaf is echter “What is the predictive value of surveillance cultures for infections with resistant bacteria?”. Advies over empirische gistdekking behoort niet tot de uitgangsvraag.

6.6 [..] the adjustment of antibiotic therapy due to VRE colonization is only recommended when infection with enterococci is highly suspected or in critically ill patients (e.g., ICU admission, see chapter 3.3)” à Paragraaf 6.3.3 gaat niet over IC opname (dit is 6.3.5).

>>Aangepast

Tevens wordt in de paragraaf over IC opgenomen patiënten niet gesproken over aanpassen van therapie aan VRE kolonisatie.

Antwoord: dit geldt voor alle patienten

7. What are the indications for removal of CVC in patients with febrile neutropenia? 29

NVMM:

- laatste zin stukje CVCs: referenties guidelines toevoegen?

Zie aanpassing

- CVC recommendation 2: “CLABSI guideline**S”**

Antwoord: Vooralsnog referentie naar uitsluitend IDSA richtlijn.

- meerdere regels in CVC stukje: **“A** CVC”

>>Aangepast

6.7 laatste zin: “[…] as per the central line-associated BSI (CLABSI), S. aureus bacteremia and Candidemia guidelines” mist referenties naar de aangehaalde richtlijnen.

>>Aangepast

6.7 In dit stuk worden aanbevelingen overgenomen van de IDSA guideline over CLABSI (de gerefereerde IDSA richtlijn gebruikt zelf CRBSI als afkorting). De aanbeveling heeft het over “Removal of CVC […] should be in concordance with CLABSI guideline.”. Moet hier niet duidelijker worden vermeld dat er wordt verwezen naar de IDSA guideline?

LUMC:

please specify and consider providing hyperlink/DOI to IDSA CLABSI guideline

>>Aangepast

7.2 Urine analysis 31

NVMM:

- “of an UTI remain**S** the gold standard”

>>Aangepast

p. 31

- aanbeveling 3: “or **IF** the patient has..”

>>Aangepast

LUMC:

This statement seems not supported by/argued in the text.

7. References 33

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56

Overig commentaar:

MUMC: Het gebruik doorheen de richtlijn van de term FUO: wat ons betreft ongelukkig gekozen gezien dit een apart ziektebeeld op zich is met diagnostische work-up, hetgeen verwarrend werkt.

Antwoord: gezien internationale literatuur toch deze term aangehouden

AUMC:

In de tekst dezelfde volgorde & kopjes aanhouden als in de flow chart zou heel handig zijn voor de lezer.

Het taalgebruik is nu soms wat Nederlands Engels. Eerste zin pagina 4 bijvoorbeeld: “Fever is often the only sign of onset of infection in the neutropenic patient” -> veranderen naar: ‘In neutropenic patients the only sign of infection is often fever’. THE neutropenic patients: Nederlands woord? Het woord ‘the’ wordt vaak gebruikt en is niet correct Engels. Zoals ‘of the recent literature’ naar ‘of recent literature’. “… as is done…’ beter ‘similar to…’ Etc.

>>Aangepast

NVK:

-De titel klopt niet: ofwel koorts bij neutropenie ofwel febriele neutropenie

Antwoord: Dit vonden wij ook: dit betrof een vrije interpretatie van SWAB en NIV.

-Omdat de richtlijn enkel chemotherapie geïnduceerde neutropenie beschrijft zou ik dat ook toevoegen aan de titel zodat het nog duidelijker is voor welke patiëntengroep deze richtlijn bedoeld is

-Tenslotte een kleine vraag: waarom wordt een Nederlandse richtlijn in het Engels geschreven?

Antwoord: Zodat we het ook internationaal gelezen kan worden; in het NTVH en TVI zal een Nederlandse samenvatting worden gepubliceerd.

Download van SWAB.nl | 2026-10-30 10:56