# Overzicht landelijk commentaar concept SWAB addendum CAPA *(supplement Invasive Fungal Infections)*

April 2021

| | Pagina | Naam | Organisatie | Commentaar | Respons | Wijziging |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | ErasmusMC | NVMM | Gezien de low of very low quality level of evidence op alle geformuleerde aanbevelingen, vragen we ons af of dit addendum beter als leidraad te beschouwen, en niet nadrukkelijk als richtlijn te publiceren. | In overleg met de SWAB is er gekozen voor een addendum, vergelijkbaar met de richtlijn voor antibiotica gebruik bij COVID-19 | - |
| 2 | 6 | ErasmusMC | NVMM | We lezen op blz.6 dat de **CAPA definitie** met name wordt gebruikt om studies mee te doen. Is het misschien beter om de term te gebruiken zoals 'positieve *Aspergillus* test bij een COVID-19 patiënt'? (zwaarwegend punt) | De waarde van een positieve *Aspergillus* test voor de diagnose CAPA hangt af van het materiaal waarin het getest is. Deze weging is meegenomen in de consensus definities en de commissie geeft hieraan de voorkeur. | - |
| 3 | 20 | ErasmusMC | NVMM | We zetten wat vraagtekens bij het laagdrempelig starten met antifungale therapie (aanbeveling 11) en ook bij een positieve galactomannan. We zijn bezorgd dat de behandeling voor een nieuwe klinische entiteit die met name gebaseerd is op galactomannan index tot overbehandeling kan leiden (zie aub. onze specifieke opmerkingen hieronder). | Er is veel discussie omtrent de indicatie en timing van antifungale therapie. We hebben in de flow chart en tekst opgenomen dat BAL GM fout-positief kan zijn en dat positiviteit van meerdere *Aspergillus* testen CAPA diagnose waarschijnlijker maakt. | √ |
| 4 | 7 | ErasmusMC | NVMM | We missen een kritische noot wat betreft de technische aspecten van de galactomannan. Bijvoorbeeld als het gaat om de manier waarop de BAL wordt afgenomen (mogelijk kleiner volume bij BAL op IC of het een echte state of the art BAL is | De GM bepaling is gevalideerd voor BAL en dient de instructies van de fabrikant gevolgd te worden. Er is grote variatie tussen ziekenhuizen en zorgprofessionals wie een bronchoscopie uitvoert op de ICU, bij welke indicatie en volgens welke | √ |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | met maximaal steriele afname door via de scoop? of louter een diep afzuigsel of een spoelvloeistof bronchus? kans op kruis-contaminatie bronchoscopen, de manier waarop de galactomannan wordt uitgevoerd in het lab (bijvoorbeeld wel/niet opkoken)). Verschillende case definities van CAPA zijn vooral gedreven door de positieve galactomannan. Er is bovendien een kans op publicatie bias van de verhoogde prevalentie van galactomannan in de respiratoire monsters van COVID-19 patiënten. We hadden in het Erasmus MC bijvoorbeeld onlangs een patiënt met (hoge) galactomannan waarde (11.6) zonder enige aanwijzing voor Aspergillose, en negatief voor COVID-19. | procedure. Dit kan oorzaak zijn van variatie tussen centra en een opmerking hierover is toegevoegd. | |
| 5 | 6 | ErasmusMC | NVMM | We zien weinig onderbouwing om de galactomannan cut-off van 1 te hanteren. In een gemengde populatie (bv. de studie van D'Haese uit JCM, (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22301025/) wordt een cut-off van 3.0 aangehouden. Met het verhogen van cut-off gaat de sensitiviteit weliswaar omlaag, maar het verhoogt juist de specificiteit. Hoge specificiteit is juist wat men beoogt in dit geval. | In de aangehaalde studie was op basis van een ROC curve berekent dat een cutoff van 0,8 optimaal was. Bij een BAL GM waarde van 3 was de positief voorspellende waarde 100%. In deze studie was de BAL volume 2x20 ml wat lager is dan doorgaans in de Nederlandse setting wordt gebruikt. Bartoletti vond een relatie tussen hoogte van BAL GM en sterfte. De definities gaan uit van een cutoff van 1 waarbij een marge is meegenomen om een betere specificiteit te bereiken. De commissie adviseert de cutoff te gebruiken die de instelling gebruikt voor andere patiëntengroepen. | √ |
| 6 | 15,20 | ErasmusMC | NVMM | Er is nog geen bewijs dat de behandeling van een mogelijke CAPA tot betere klinische | Er zijn studies die een effect van antifungale behandeling laten zien en | - |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | uitkomst kan leiden. In de studie van Delierre et al. bijvoorbeeld, waren alle 6 van de 19 CAPA patiënten die antifungale therapie kregen, overleden. | studies waarbij geen effect wordt gevonden. Hiervoor kunnen verschillende oorzaken zijn, zoals zekerheid omtrent diagnose. Omdat er tegelijk andere interventies plaatsvinden (zoals antivirale middelen en dexamethason) kan het moeilijk zijn effecten toe te schrijven aan individuele interventies zoals antifungale behandeling. Omdat verschillende onderzoeken wel een verhoogde sterfte laten zien bij CAPA (en vergelijkbaar met IAPA) wordt antifungale behandeling wel aanbevolen. | |
| 7 | 10 | ErasmusMC | NVMM | Blz 10. Er wordt vermeld ‘ very few biopsy or autopsy proven cases of CAPA have been reported’. Er zijn echter meerdere autopsie studies waarbij gebruikt gemaakt van specifieke schimmelkleuring, zoals: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7422463/, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365650/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876680/ 40 pts https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7440861/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7573917/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605920/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7279758/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles | Er bestaat inderdaad een risico op overbehandeling omdat een deel van de probable CAPA patiënten geen IPA zullen hebben. Er zijn echter geen betere diagnostische testen beschikbaar die de waarschijnlijkheid van IPA vergroten. Ten aanzien van te kiezen middelen verwijst de addendum naar de 2017 SWAB invasieve mycosen richtlijn. | - |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | /PMC7573917/<br><br>In geen van deze studies zijn schimmeldraden gevonden.<br><br>In het Erasmus MC zijn er 12 autopsies verricht waarvan twee een sterk positieve galactomannan in de BAL pre-mortem hadden, en ook in deze patiënten zijn geen schimmeldraden gezien. Dit maakt het heel aannemelijk dat een substantieel deel van de probable CAPA's (positief galactomannan) geen invasieve aspergillose zijn en dus helemaal niet probable. Nochtans leidt het gebruik van de CAPA richtlijn bij al deze patiënten tot combinatietherapie tenzij resistentie kan worden uitgesloten. Helaas zal dit maar in weinig ziekenhuizen mogelijk zijn omdat de BAL meestal kweek negatief is en resistentietesten met PCR ofwel niet gebruikt wordt of niet conclusief is.<br><br>In de praktijk betekent dat dus dat:<br>1. voor een hoogst onzekere aspergillusinfectie<br>2. waarbij de kans op azole resistentie 10% is<br>3. en waarbij de impact van behandeling op survival nog een groot vraagteken is<br><br>Er dan met dubbeltherapie behandeld wordt. Dat lijkt uit AB stewardship | | |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | perspectief erg onwenselijk. | | |
| 8 | 21 | ErasmusMC | NVMM | Betreft schema p. 21, zijn we van mening dat kweek van de bovenste luchtweg zeker niet automatisch moet leiden tot het verrichten van en BAL (en galactomannan bepaling). Dat suggereert het flowdiagram nu wel. Daar kunnen bijvoorbeeld niet beter een stippellijn zou staan en woorden als consider worden gebruikt (in de pijlen boven aan het figuur). In deze versie van dit figuur, kan een Aspergillus positieve kweek uit de bovenste luchtweg al snel leiden tot een probable CAPA, wat onwaarschijnlijk is als de patiënt klinisch zou verbeteren. | De commissie volgt deze aanbeveling en heeft de flow chart zo aangepast dat de klinische conditie van de patiënt het meeste gewicht heeft en dat andere factoren, zoals bijvoorbeeld een positieve trachea aspiraat kunnen bijdragen aan de afwegingen een bronchoscopie te verrichten.. | √ |
| 9 | | Anthonius | NVMM | Prima richtlijn, het is alleen de vraag of CAPA echt zo'n bijzondere entiteit is dat een aparte richtlijn gerechtvaardigd is. De associatie tussen COVID-19 en IPA lijkt veel minder sterk te zijn dan Influenza en IPA, en COVID-19 patiënten met een positieve galactomannan in de BAL blijken in sommige gevallen ook op te knappen zonder anti-schimmeltherapie. De aanbevelingen in de richtlijn voegen nauwelijks iets toe tov standaard handelingen (iig in onze ziekenhuizen is het gebruikelijk om een BAL te doen bij beademde patiënten met onverklaarde respiratoire verslechtering, en daarop zowel bacterieel als schimmeldiagnostiek uitvoeren, inclusief galactomannan). | Zie opmerking 1. | - |
| 10 | 20 | Anthonius | NVMM | In Recommendations, pagina 20, vragen we ons af wat er precies wordt bedoeld met | De strekking van de aanbeveling is om een BAL te verrichten als primaire | √ |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | punt 2:<br>We recommend maximum efforts to perform a bronchoscopy for inspection of the airways and bronchoalveolar lavage (BAL) to diagnose CAPA in patients with proven or high likelihood COVID-19 in the ICU.<br>Het lijkt alsof je een BAL zou moeten doen bij ALLE IC-patiënten met (bevestigd of verdenking op) COVID-19, terwijl punt 1 veelt aan om CAPA-diagnostiek work up te doen bij beademde patiënten met onverklaarde respiratoire verslechtering. | diagnosticum bij verdenking op CAPA in plaats van andere diagnostische materialen. Dit is in de aanbeveling verder verduidelijkt. Zie ook opmerking 8. | |
| 11 | | Comico | NVMM | Tov de recente 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria is er in uw voorstel verder onderscheid in de zekerheid van de CAPA diagnose; proven/probable/possible. Wij vragen ons af of dit toch niet bijdragend is. Wij kunnen ons voorstellen dat dit ons stuurt in bv de lengte van therapie of afwegen van bijwerkingen. Hoe handelt de commissie als er alleen maar 1 test positief is; start men toch laag drempelig antimycotica als er geen andere verklaring is voor een verslechterend beeld? | In de flow chart is het onderscheid tussen de verschillende classificaties vervangen door CAPA. Het onderscheidt is van belang voor klinisch onderzoek en minder relevant voor de klinische praktijk. | √ |
| 12 | 18 | Comico | NVMM | Het dilemma tussen start van steroiden en een mogelijke Aspergillose wordt op pagina 18 aangestipt. Heeft de commissie een suggestie hoe te handelen als er alleen maar 1 test positief is. Hoe zou de commissie handelen als bv de PCR alleen reactief is met een hoge Ct waarde. Zou de commissie dan bv geen hoge doseringen | Behandeling met dexamethason heeft een aangetoond positief effect op overleving en een mogelijk verhoging van het risico op IPA. De commissie beveelt derhalve aan terughoudend te zijn met het stoppen van corticosteroïd therapie als de diagnose CAPA wordt overwogen. Volgens de 2020 ISHAM/ECMM definitie worden ct-waardes | - |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | steroiden geven (bv in het kader van een Meduri schema). We begrijpen dat het heel erg afhankelijk is van de specifieke klinische situatie maar we krijgen graag suggesties wat voor criteria de commissie zou gebruiken om de voor-en tegens af te wegen. Als er in bovenstaande situatie (Aspergillus PCR positief met ct waarde >36) steroiden in het Meduri schema wordt gestart, start de commissie dan pre-emptive antimycotica? Hoe lang zou de commissie het dan geven? | <36 in BAL als significant beschouwd. Omdat er geen bewijsvoering is voor profylaxe/pre-emptieve behandeling wordt dit door de commissie niet aanbevolen. Het opvolgen van patiënten met aanvullende diagnostiek heeft de voorkeur van de commissie. | |
| 13 | | Comico | NVMM | Hoe vast staat de GM grens van >1 in een BAL? Sommige van ons zijn opgeleid met een afkap waarde van >0.8. Als ik mij goed herinner slaat het UMCRadboud de waarde uit zonder een interpretatie/niet gevalideerd. | Zie reactie bij opmerking 5. | √ |
| 14 | 21 | Comico | NVMM | In het stroomschema wordt er wel gebruik gemaakt van een PCR op azol resistentie maar staat er niet een Aspergillus PCR als diagnosticum (itt bv de ECMM/ISHAM consensus). | *Aspergillus* PCR wordt inderdaad aanbevolen door de 2020 ECMM/ISHAM consensus. Is toegevoegd. | √ |
| 15 | 4 | Comico | NVMM | In de recommendation 17 van de IAPA richtlijn wordt er (als we het goed lezen) geadviseerd om serum GM te vervolgen. Bij CAPA echter niet terwijl de wel overeenkomsten zijn in het beeld. Ook wordt BDG wel genoemd in de tekst maar wordt het niet geadviseerd om het te bepalen. Dit terwijl de sensitiviteit bij IAPA niet slecht is. Is er echt geen plaats voor BDG bepalingen (of GM vervolg in serum). | Serum GM is positief bij maar 15% van CAPA patiënten vergeleken met 65% bij IAPA. Verder verloopt IAPA snel progressief en treedt op bij of snel na IC opname. Screenen op serum GM bij CAPA heeft dus geen meerwaarde. Recent onderzoek laat wel zien dat een positieve serum GM geassocieerd is met zeer hoge sterfte (>85%) en is dus een prognostische marker. Serum BDG is positief bij 40% van CAPA | - |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | De sensitiviteit bij CAPA is zo te zien wel slechter dan bij IAPA maar is de specificiteit ook slecht? | patiënten, maar is niet specifiek voor IPA. Verder wordt fout-positieve reactiviteit gevonden bij IC-patiënten. Screenen van CAPA patiënten met serum BDG wordt dus niet aanbevolen en indien serum BDG positief is dient de aanwezigheid van CAPA bevestigd te worden in respiratoire materialen. | |
| 16 | 20 | Comico | NVMM | Bij recommendation 6 van de CAPA richtlijn; Detection of Aspergillus in sputum and tracheal aspirate is considered insufficient evidence to support CAPA diagnosis, but warrants further diagnostics through bronchoscopy and BAL.<br>De strength is strong maar de evicence low. Kan de commissie dit toelichten? Het verrichten van een BAL is zoals u weet niet zonder complicaties. Het vinden van een Aspergillus in een respiratoir slechte patient zal toch voldoende aanwijzing zijn om antimycotica te starten? | De positief voorspellende waarde voor CAPA van bovenste luchtweg materialen, zoals sputum en tracheaal aspiraat, is laag omdat patiënten gekoloniseerd kunnen zijn met *Aspergillus* in de orofarynx. Het verrichten van bronchoscopie en BAL kan veilig bij COVID-19 patiënten en geeft informatie over de aanwezigheid van invasieve *Aspergillus* tracheobronchitis en bemonstering van de lagere luchtwegen. De commissie is daarom van mening dat een BAL de primaire diagnostische bepaling dient te zijn. | - |
| 17 | | Comico | NVMM | Er is op dit moment een tekort aan voriconazol iv. Heeft de commissie een suggestie wat dat de alternatieven kunnen zijn en wellicht een rangschikking van die alternatieven? | Hiervoor wordt verwezen naar de 2017 invasieve mycose richtlijn waar isavuconazol aanbevolen wordt als gelijkwaardig alternatief. | - |
| 18 | 6 | Comico | NVMM | Zoals u had vermeld in uw voorstel zijn er recent ook ECMM/ISHAM richtlijnen gepubliceerd. Het kan verwarrend zijn als er meerdere richtlijnen in omloop zijn die op detail van elkaar verschillen (bv onderscheid in proven/probable/possible CAPA). Zijn er meerdere richtlijnen nodig? Is er bv een | Ondanks internationale richtlijnen heeft de SWAB nationale richtlijnen opgesteld, waarbij nationale experts de bewijsvoering kunnen wegen in het licht van de Nederlandse setting. De SWAB heeft aangegeven een addendum te willen toevoegen aan de 2017 invasieve mycose | - |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | specifiek Nederlandse situatie waarbij de ECMM/ISHAM consensus onvoldoende aansluit? | richtlijn. | |
| 19 | 6 | AmsterdamUMC | NVMM | De vraag die gesteld wordt in Key Question 1 (What is the case definition of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis) wordt niet beantwoord in de evidence summary of de conclusions. Wel wordt er gerefereerd naar een recente 'consensus CAPA case definition', maar wat deze case definition inhoudt wordt niet vermeld. | Dat is correct. De eigenlijke case definitie is toegevoegd (tabel 1). | √ |
| 20 | 10 | AmsterdamUMC | NVMM | Is het mogelijk om bij de conclusies van Key Question 2 een advies te geven welke diagnostische modaliteiten in te zetten en dus Key Question 2 te beantwoorden? Bijvoorbeeld: Is het aan te raden om bij iedere patiënt serum galactomannan te bepalen? -> het antwoord hierop staat nu verderop in de recommendations.<br>En wat is de rol van Aspergillus PCR op BAL materiaal? | De key questions zijn bedoeld om de bewijsvoering omtrent de vraag weer te geven en niet aanbevelingen te doen. De commissie heeft met behulp van een flow chart weergegeven welke stappen ondernomen zouden kunnen worden. Omtrent de rol van Aspergillus PCR zie opmerking 14. | - |
| 21 | 10 | AmsterdamUMC | NVMM | Waarom wordt er bij Key Question 3 gesproken over Aspergillus pneumonia i.p.v. over CAPA? Wordt dit als een aparte entiteit gezien? Zo ja, wat is daar dan de definitie van? Zo nee, dan zouden we graag willen voorstellen om "Aspergillus pneumonia" vervangen door invasieve pulmonale aspergillose (of CAPA). Dan blijft het ziektebeeld waar we het over hebben helderder. | Deze benaming geeft inderdaad verwarring. De tekst is aangepast. | √ |
| 22 | 10 | AmsterdamUMC | NVMM | Het zou tabel 5 mogelijk verduidelijken als het verschil tussen probable en putative | Een toelichting is toegevoegd. | √ |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | uitgelegd wordt. | | |
| 23 | 17 | AmsterdamUMC | NVMM | P 17 regel 7-9: in deze studie werd niet alleen amfotericine B verneveld, maar werd ook liposomaal amfotericine B intraveneus gegeven. Misschien hier aan de tekst toevoegen, dat de combinatie van deze twee middelen, samen met toedienen van GM-CSF en gamma interferon, leidde tot klinisch herstel van de patiënt. | De voorgestelde aanpassing is toegevoegd. | √ |
| 24 | 17/18 | AmsterdamUMC | NVMM | P 17/18: Hier wordt geschreven: “that registrations of fungal infection complications are not optimal”. We kunnen ons voorstellen, dat dit zo is, maar waarop is dit gebaseerd? Misschien is het goed om hier een referentie toe te voegen. | Invasieve mycosen zoals CAPA worden niet genoemd in de WHO core set voor COVID-19 klinisch onderzoek. Referenties zijn toegevoegd. | √ |
| 25 | 18/20 | AmsterdamUMC | NVMM | Recommendation 4 lijkt enigszins in tegenspraak met de laatste alinea op pagina 18. | Bij gebrek aan bewijs geeft de commissie geen aanbeveling voor of tegen het gebruik van LFD-testen, maar dit sluit een mogelijke rol van deze testen in de genoemde setting niet uit. | - |
| 26 | 21 | AmsterdamUMC | NVMM | In een aantal centra wordt naast de kweek en GM op BAL materiaal ook Aspergillus PCR gedaan om IPA aan te tonen of uit te sluiten. Is het een idee om hier iets over toe te voegen aan deze richtlijn (en in de flowchart)? Wat is de betekenis van alleen een positieve Aspergillus PCR op BAL, bij negatieve kweek en negatieve GM in deze BAL en negatieve serum GM? | Aspergillus PCR is toegevoegd. Zie ook antwoord op opmerking 14. | √ |
| 27 | 7 | LUMC | NVMM | Pagina 7, tabel 3; patiënt 1 tm 4, een biopt afgenomen tijdens bronchoscopie is niet bewijzend voor invasieve groei en dus niet voor proven PA, zeker niet gezien de verder | Er is om andere redenen contact geweest met de eerste auteur van dit artikel die bevestigd heeft dat de 4 patiënten voldoen aan de proven categorie. | - |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | summiere beschrijving van de methode/ bevindingen in het betreffende artikel: “Anatomopathological examination of tissue samples obtained via bronchoscopy” | | |
| 28 | 8 | LUMC | NVMM | Pagina 8 tabel 4; kolomtitel # of CAPA cases , zoals in de tekst benoemd liepen de definities sterk uiteen, is het niet eerlijker om te zeggen # of patients with positive Aspergillus diagnostics? We weten namelijk niet of het echt allemaal CAPA cases waren (geen enkele was proven) en deze titel suggereert toch dat het hier vastgestelde cases waren. | In de tabel wordt de classificatie van de auteurs gevolgd. De mogelijke variatie tgv het gebruik van verschillende definities wordt in de tekst genoemd. | - |
| 29 | 10 | LUMC | NVMM | Pagina 10, conclusions, BAL GM may be the most reliable test to diagnose CAPA […]. BAL GM lijkt het vaakst positief te zijn, maar lijkt in sommige gevallen mogelijk ook fout pos te zijn (zie ook punt over pagina 15) dus deze conclusie lijkt ons te sterk. Zou de formulering niet beter zijn “A positive BAL GM is found most often but a positive BAL GM test should not be considered definite proof of CAPA” | Een positieve BAL GM wordt nooit beschouwd als definitieve bewijs voor IPA. Een positieve BAL GM is niet bewijzend voor invasieve groei van *Aspergillus* en kan fout positief zijn. Er is wel een associatie gevonden tussen BAL GM concentratie en sterfte. We hebben toegevoegd dat de waarschijnlijkheid van CAPA groter is als meerdere testen positief zijn vergeleken met alleen de GM test. | √ |
| 30 | 11 | LUMC | NVMM | Pagina 11, tabel 5, kolom Time to first Asp. Positive sample after ICU admission in days. Asterisk in 2e rij lijkt niet te kloppen. Studie van Alanio et al. is een Franse studie en wordt al elders in de tabel aangegeven. | Is verduidelijkt. | √ |
| 31 | 13 | LUMC | NVMM | Pagina 13, Three cohort studies have identified risk factors for CAPA. Er worden vier studies genoemd. | Drie cohort studies hebben een risicofactor gevonden, terwijl dat in de vierde cohort studie niet is gevonden. | - |
| 32 | 15 | LUMC | NVMM | Pagina 15, These observations might implicate that in some critically ill COVID-19 | Een positieve BAL GM kan naast *Aspergillus* kolonisatie inderdaad ook wijzen op fout- | √ |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | patients positive Aspergillus tests reflects colonization rather than invasive disease. In de studie van Bartoletti zit een onbekend aantal patiënten bij wie alleen de BAL GM positief was en in de studie van Alanio zit 1 patiënt bij wie alleen de BAL GM positief was die herstelde zonder therapie. Het is mogelijk dat bij deze patiënten zelfs geen sprake was van kolonisatie met Aspergillus, maar van een fout-positieve test. In de groep patiënten met alleen een positieve GM in de BAL is dat een reële mogelijkheid gezien de data die er zijn over de matige tot redelijke specificiteit van deze test (hoewel niet bekend in deze setting). | positieve uitslag. Dit aspect is toegevoegd aan de tekst. | |
| 33 | 18 | LUMC | NVMM | Pagina 18 final consideration, Positive TA Aspergillus culture or any unexplained respiratory deterioration in critically ill COVID-19 patients are considered triggers to perform a bronchoscopy and BAL (flow chart). Antifungal therapy should be started as soon as possible. BAL GM results may be awaited if available the same day, but if not, antifungal therapy should be started pre-emptively while awaiting Aspergillus test results. PCR lijkt hier het noemen waard, ook bij de recommendations en in de flow chart (en niet alleen na bekend worden van een positieve GM) , want ook die is snel uit te voeren in sommige centra en in andere IPA settings van bewezen aanvullende waarde voor de diagnose, hoewel de exacte waarde nog moet worden vastgesteld (maar | De rol van PCR is toegevoegd. Zie ook opmerking 14. | √ |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | dat geldt ook voor de LFD). Waarom dan niet hier noemen als diagnosticum? | | |
| 34 | 18/21 | LUMC | NVMM | Pagina 18 final considerations en flow chart (pagina 21). Bij indicaties voor aanvullende diagnostiek wordt onverklaarde achteruitgang kliniek benoemd, echter bij indicatie wel/ niet behandelen staat klinische toestand niet vermeld. Moet dat ook niet worden meegenomen bij de overweging wel/niet behandelen (doen wij wel in elk geval? | Klinische toestand dient inderdaad te worden meegenomen bij de afweging om wel of niet te behandelen. Dit is toegevoegd aan de tekst en de flow chart. | √ |
| 35 | 21 | LUMC | NVMM | Pagina 21, flow chart. Achter antifungal therapy staat een verwijzing, maar die wordt niet gespecificeerd. | De specificatie is toegevoegd. | √ |
| 36 | | | NVMM | Zonder het hele document te hebben kunnen lezen (tijdgebrek) merk ik op dat in onze ziekenhuizen veel te veel AB wordt gegeven.<br>Na al die COVID patiënten kunnen wel zeggen dat het aantal secundaire bacteriële infecties een zeldzaamheid is<br>ik zou dan ook willen pleiten om antibiotica alleen in overleg of bij uitzondering toe te dienen<br>ook het meten van CRP en PCT levert in dit aspect ook weinig meerwaarde op om indicatie beter te stellen | Op basis van Nederlandse gegevens komt CAPA voor bij ongeveer 10% van de COVID-19 patiënten op de IC en heeft een sterfte van 50%. De addendum heeft als doel deze complicatie zo goed mogelijk op te sporen en waar geïndiceerd te behandelen met antifungale middelen. | - |
| 37 | 3 | | NVZA | IAPA: M.i. is het voor deze richtlijn niet relevant om deze informatie (zo uitgebreid) te noemen. | De tabel met kenmerken van IAPA is verwijderd. | √ |
| 38 | | | NVZA | Er is nu geen (expliciete) informatie opgenomen over antifungale profylaxe, waar daar eerder wel een uitspraak over | Een zin over antifungale profylaxe is toegevoegd. | √ |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | werd gedaan (https://swab.nl/nl/article/nieuws/503/covid-19-geassocieerde-pulmonale-aspergillose-capa). M.i. is het zinvol om daar wel expliciet een passage aan te wijten. | | |
| 39 | 23 | | NVZA | We recommend against the use of posaconazole oral suspension. Toelichten waarom? | Een toelichting is toegevoegd. | √ |
| 40 | 23 | | NVZA | Posaconazole tablets cannot be crushed and thus not be used for administration over the nasogastric tube. Dit betekent dan dat bij patiënten met een neus-maagsonde geen posaconazol kan worden gegeven, als ook de suspensie wordt afgeraden | Nee, intraveneus posaconazol is dan nog wel een optie. | - |
| 41 | 23 | | NVZA | Triazole drug target concentrations. An overview of target concentrations is presented in Table 8. Expliciteren dat het om 'trough' concentrations gaat | Is aangepast. | √ |
| 42 | 23 | | NVZA | Tabel 8. Dit wekt m.i. de indruk dat er onderscheid bestaat tussen situaties waarin de 'lower target' moet worden nagestreefd en wanneer de 'upper target' zou moeten worden aangehouden. Anders verwoorden ('threshold'?) of 1 kolom maken? | Lower target is gerelateerd aan effectiviteit en higher target is gerelateerd aan toxiciteit. Dit is in de tekst duidelijker weergegeven. | √ |
| 43 | | (Reinier deG) | NVMM | Waarom is er een verschil van de cut off wat betreft BAL Galactomannan >/=0.8 bij IAPA en >/=1 bij CAPA? | Is aangepast. Zie opmerking 5. | √ |
| 44 | 21 | (UMCU) | NVMM | Een opmerking die we zouden willen maken gaat over de flow-chart op pagina 21. Ons inziens is een (onverklaarde) verslechtering op de IC leidend om de diagnose CAPA te overwegen. Een suggestie kan zijn dit bovenaan in de flowchart te zetten gevolgd | De tekst en flow chart zijn aangepast waar nu meer gewicht is toebedeeld aan de klinische conditie van de patient. | √ |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | door stap 2 met diagnostiek, zoals radiologie, GM en/of BAL. | | |
| 45 | 21 | (UMCU) | NVMM | Een item wat ons betreft verder wat onderbelicht is, is de frequente vals positieve waarden van de GM bij de BAL in IC patiënten. Volgens de flow-chart zou je iedereen die een (onverklaarde) verslechtering op de IC heeft en een positieve GM in de BAL moeten beschouwen als probable CAPA en dus moeten behandelen. Wij zouden het prettig vinden als hier wat nuance op wordt aangebracht. | Er is enige nuance aangebracht door te stellen dat meerdere positieve *Aspergillus* testen meer gewicht hebben dan alleen BAL GM positiviteit. | √ |
| 46 | | (UMCU) | NVMM | Daarnaast: is het overwogen om een uitspraak over eventuele profylaxe op te nemen in de richtlijn? | Er is een opmerking omtrent profylaxe toegevoegd. | √ |
| 47 | 3 | (UMCU) | NVMM | Punt 1<br>In de introductie van het addendum wordt uitgebreid stilgestaan bij influenza en de influenzageassocieerde pulmonale Aspergillose (IAPA). In IAPA zien we met name een tracheabronchitis; de epitheliale schade die ontstaat door de influenza-infectie lijkt daarin een belangrijke risicofactor. Aan het begin van de COVID19-pandemie was er nog weinig bekend over SARS-CoV2-infectiemechanismen en het beloop van COVID19. Het radiologisch beeld van COVID19 was nieuw en werd beschouwd als niet-typisch voor een virale luchtweginfectie. Het ernstige beeld dat optrad na initiële infectie werd vergeleken met de superinfectie bij influenza; | De tabel met IAPA kenmerken is verwijderd. | √ |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | inmiddels weten we dat dit juist het natuurlijk beloop is bij ernstige gevallen van COVID19.<br>Het is derhalve duidelijk geworden dat COVID19 en influenza ziektebeelden zijn die in belangrijke mate verschillen in pathogenese, met fundamentele verschillen in onderliggende virusreplicatie en immuunrespons.1,2 Immunologische ontregeling, hyperinflammatie, endotheleitis en trombotische complicaties zijn belangrijke oorzaken van het ernstige beloop; bacteriële superinfecties zoals we die kennen van Influenza lijken nauwelijks een rol te spelen bij COVID19.3<br>De uitgebreide beschrijving van IAPA in dit addendum suggereert dat influenza-infecties ons veel leren over SARS-CoV2-infecties, terwijl juist de verschillen zo duidelijk zijn geworden. In dit kader lijkt het ons minder geschikt dat 75% van de “General introduction” gaat over IAPA.<br>Ons voorstel:<br>In de inleiding (blz 3) het volgende gedeelte schrappen: “IPA secondary to influenza was recognized…” t/m (blz 4) “(revised version December 2017)”, inclusief tabel 1 en de tabel met “Recommendation 17”.<br>Dit vervangen door een dergelijke tekst:<br>“At the beginning of the COVID19-epidemic, it was thought that a clinical entity comparable to influenza-associated pulmonary aspergillosis (IAPA) might exist | | |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | for COVID19. However, as the experience with severe COVID19-infections increased and our understanding of the typical clinical course of the disease progressed, it has become apparent that influenza and SARS-Cov2 are very different viruses in regard to their pathogenesis and the risk factor they form for superinfection with bacteria and fungi. Aspergillosis as a possible complication of severe COVID19-infection therefore warrants separate evaluation." | | |
| 48 | | (UMCU) | NVMM | Punt 2<br>In de populatie van patiënten opgenomen met COVID19 blijkt relatief vaak sprake te zijn van Aspergillus-kolonisatie zonder invasieve infectie. Tevens worden met enige regelmaat lage galactomannan-indexen gevonden bij een positieve kweek. Terecht wordt in de richtlijn gesteld dat een verhoogde galactomannan-index in respiratoir materiaal van COVID19-patiënten niet bewijzend is voor een invasieve aspergillose. Ditzelfde geldt voor kweek van Aspergillus, zeker in afwezigheid van een positieve galactomannan.<br>Preexistente longschade bij onderliggend lijden (COPD, emfyseem, bronchiectasien, astma), alsmede de verminderde trilhaarfunctie bij SARS-CoV2 infectie spelen mogelijk een rol bij Aspergillus-kolonisatie van COVID19-patiënten.<br>In ons ziekenhuis, inclusief de IC, zien wij | Flow chart is aangepast. | √ |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | regelmatig COVID19-patiënten met uitgebreide Aspergillus-kolonisatie klinisch verbeteren zonder antifungale therapie.<br>Wat betreft de verdenking op superinfecties zou in de workup van COVID19-patiënten de klinische respons leidend moeten zijn; derhalve vinden wij het gepast om terughoudend te zijn met diagnostiek voor aspergillose in afwezigheid van een klinische verdenking. Deze overwegingen volgen wel uit de “Recommendations” op pagina 20 en de notes op pagina 22 maar worden onduidelijk vertaald in de flowchart.<br>Wat ons betreft ligt het daarom voor de hand om in de flowchart op pagina 21 “Unexplained deterioration” het startcriterium te laten zijn voor verdere diagnostiek. Een positieve kweek zonder macroscopische afwijkingen bij bronchoscopie en negatieve galactomannan leidt nu in de flowchart tot probable invasieve pulmonale aspergillose, terwijl kolonisatie of hooguit een “possible aspergillose” veel aannemelijker is.<br>Ons voorstel:<br>1. Begin de flowchart op bladzijde 21 met “Deterioration, not otherwise explained” en laat de andere drie ingangen vervallen. Radiologie kan in een tweede instantie worden meegenomen in de evaluatie.<br>2. Laat in het schema bij afwezigheid van typische afwijkingen bij radiologie en | | |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | afwezigheid van galactomannan de indeling uitkomen op “kolonisatie” of “possible CAPA”. | | |
| 49 | 20 | (UMCU) | NVMM | Punt 3<br>Er wordt nu apart advies gegeven voor de behandeling van invasieve aspergillose bij COVID patiënten. Indien er een indicatie gesteld wordt voor het starten van antifungale therapie en TDM kan verwezen worden naar de adviezen in de algemene richtlijn behandeling schimmelinfecties. Eventuele toekomstige verschillen in beleid bij COVID kunnen dan wel in het addendum worden opgenomen.<br>Ons Voorstel:<br>Verwijs voor therapie en TDM naar de algemene richtlijn. | Er wordt voor behandeling verwezen naar de 2017 SWAB richtlijn (aanbeveling 9). In aanbeveling 13 wordt nu ook verwezen naar deze richtlijn | √ |
| 50 | | (UMCU) | NVMM | Punt 4<br>Patiënten met klassieke risicofactoren voor invasieve schimmelinfectie vallen buiten dit addendum en men dient zich altijd bewust te blijven van het risico van invasieve aspergillose in deze patiëntencategorie. We zien wel dat immuunsuppressie een belangrijk deel uitmaakt van de behandeling van ernstige COVID. Daarmee wordt een klassieke risicofactor geïntroduceerd in deze patiëntengroep. Het is tot op heden onduidelijk of dit het risico op (schimmel)infecties bij COVID patiënten daadwerkelijk verhoogd maar mede gezien de ernstige structurele longschade valt te overwegen om patiënten met bewezen | Er zijn geen aanwijzingen dat antifungale profylaxe van meerwaarde is bij genoemde patiëntengroep. Er is ook geen antifungaal middel geregistreerd voor *Aspergillus* profylaxe bij IC-patiënten. Derhalve geeft de commissie er de voorkeur aan deze patiënten te vervolgen obv klinisch response en vervolg diagnostiek. | - |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Aspergillus-kolonisatie (positieve kweek) en hoge dosis immuunsuppressie antifungale profylaxe te geven. | | |
| 51 | 6 | | NVALT | p6: de ISHAM/ECMM consensus definitie voor CAPA wordt genoemd, maar de criteria van definitie zijn niet opgenomen in de richtlijn. Ik merk dat ik toch behoefte heb aan een definitie, al is het een voorlopige. Mi zou het goed zijn de volledige ISHAM/ECMM consensus definitie op te nemen aangezien ik verwacht en merk dat deze internationaal gebruikt wordt. | De definities zijn toegevoegd (Tabel 1). Zie ook opmerking 19. | √ |
| 52 | 20/21 | | NVALT | p 20 recommendations en 21 flowchart: in de recommendations wordt gezegd: "Screening of critically ill COVID-19 patients for serum GM or BDG is not recommended.", daarnaast blijkt uit de tekst en uit eerdere studies dat de serum GM slechts in een zeer klein deel van de CAPA patienten positief is (dit itt de influenzae -ass PA).<br>Vervolgens wordt in de flowchart de serumGM wel meerdere malen genoemd en zelfs als 1 van de ingangswaarnemingen gebruikt. Oi is dit niet logisch en past de serum GM niet in de standaard workup van deze patienten. Ons voorstel zou daarom zijn de serum GM niet te bepalen. | Serum GM is een prognostische marker die geassocieerd is met angioinvasie en een zeer hoge sterfte. De bepaling heeft dus waarde om de ernst van de CAPA te bepalen (stagering). | - |
| 53 | 3 | | NVIC | Voeg bij uitgangsvraag 1 een verwijzing toe naar een bijlage waar de diagnostische criteria staan. | De diagnostische criteria zijn toegevoegd. | √ |



Download van SWAB.nl | 2026-11-12 14:33