

## Ingekomen commentaren en antwoorden - The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected Antibiotic Allergy

Nr.	Indiener(s)	Pagina- en regelnummer	Commentaar	Antwoord commissie
1.	Carolien Hooymans (NHG)	Algemeen	Duidelijke richtlijn die het vastleggen van antibiotica allergie gestructureerd aanpakt.	-
2.	Carolien Hooymans (NHG)	Algemeen	<p>De richtlijn kan van toepassing zijn voor de dagelijkse patiëntenzorg van de huisarts in de huisartsenpraktijk. Echter, zoals de huidige richtlijn opgesteld is (Engelse taal, maar ook met mogelijkheden die de huisarts niet heeft zoals provocatietesten met SIT team, multidisciplinaire beoordeling etc.) sluit deze niet aan bij de praktijk van de gemiddelde huisarts.</p> <p>Ons verzoek (afgestemd met Masja Loogman) is dan ook om deze richtlijn een 2<sup>e</sup> lijns richtlijn te laten zijn en alle verwijzingen naar gebruik door huisartsen in de 1<sup>e</sup> lijn te verwijderen. Dit betreft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- blz. 5 Although the primary focus of this guideline is hospital care, part of the guideline is applicable in primary care</li> <li>- blz. 107 The focus of this chapter is delabeling in a hospital setting. General practitioners can delabel partially, but re-exposure (or drug provocation) to the culprit antibiotic in the general practitioners offices has not been described so far.</li> <li>- blz. 107 This delabeling strategy can also be used in general practice.</li> </ul>	<p>De commissie verwacht dat bepaalde onderdelen ook kennis en adviezen zouden bevatten die voor de huisartsen nuttig en toepasbaar zouden kunnen zijn. Dat laatste is natuurlijk uiteindelijk ter beoordeling van de NHG/huisartsen zelf.</p> <p>Naar aanleiding van deze opmerking: De verwijzingen op pagina 5 en de verwijzing op pagina 107 “this van also be used in general practice” zijn verwijderd”.</p> <p>De opmerking: “The focus of this chapter is delabeling in a hospital setting. General practitioners can delabel partially, but re-exposure (or drug provocation) to the culprit antibiotic in the general practitioners offices has not been described so far” is geen advies, en is inhoudelijk correct. Er is voor gekozen om dit informatieve stuk tekst zo te laten.</p>
3.	Carolien Hooymans (NHG)	Algemeen	Titel van de richtlijn ‘guideline for the approach to suspected Antibiotic Allergy’ lijkt de lading niet te dekken:	Wat niet klopt is de mogelijke aanname dat verdenking op allergie en de anamnese en vastgelegde allergie in de praktijk twee heel

			<p>- het gaat minder om verdenking op allergie, maar m.n. om reeds vastgelegde allergieën. Idee om richtlijn breder op te stellen voor het vaststellen van nieuwe allergieën én het beoordelen van reeds vastgelegde antibiotica allergieën ‘guideline for the approach to suspected and reported Antibiotic Allergy’. Nu loopt dit ook af en toe door elkaar heen.</p> <p>- daarnaast is de richtlijn veel breder; ook antibiotica-adviezen bij antibiotica allergieën worden gegeven</p>	<p>verschillende dingen zijn. Een belangrijk onderdeel van de boodschap is inderdaad dat een vastgelegde allergie vaak niet klopt. Dat maakt dat ook de registraties te beschouwen zijn als verdenking.</p> <p>Dit brede aspect wordt omvallen door het deel van de tekst “the approach to”. Hoe benaderen we dit probleem en wat komt eruit voort. Naar aanleiding van deze opmerking is het 1<sup>e</sup> deel van de introductie van de RL uitgebreid om goed uit te leggen dat we beide situaties bedoelen.</p>
4.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 1	<p>Titel van de richtlijn is ‘suspected antibiotic allergy’, maar zou gezien de inhoud ‘reported antibiotic allergy’ moeten zijn. Alle tekst/flowchart gaan nl. uit van reported allergy (AAL) en verdelen dit vervolgens onder in suspected/non-suspected /proven. Terminologie loopt nu door elkaar</p>	<p>Zie het antwoord hierboven. Het gebruik van de terminologie in de RL is nagelopen zodat het nu overal klopt.</p>
5.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 4	<p>Guideline navigation bevat afkortingen/taalgebruik die voor lezer die niet bekend is met deze materie onduidelijk zijn, zoals culprit drug, IR, label (= antibiotic allergy label? maar wordt nergens verduidelijkt). Voorstel uitleg onder figuur toelichting van deze afkortingen/terminologie.</p>	<p>Goede suggestie, we hebben een legenda toegevoegd.</p>
6.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 6	<p>Reported allergy: maakt het nog een verschil in de (her)beoordeling of deze gerapporteerd is door patiënt, huisarts, verpleegkundige of voorschrijvend arts?</p>	<p>Nee, dat maakt relatief weinig verschil. Dit is niet zodanig onderzocht dat de commissie zich daar een duidelijk oordeel over kan vormen.</p>
7.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 6 figuur 1	<p>Delayed type reaction/non severe: beide keuzemogelijkheden geven ≤ 1 year ago. Eerste vakje zou moeten zijn &gt; 1 year ago</p>	<p>Typo, en is gecorrigeerd.</p>
8.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 6 figuur 1	<p>Van de patiënt is al een allergie vastgelegd op het moment dat de flowchart in werking treedt, aan het eind van de flowchart wordt het allergie label eventueel aangepast. Hoe leg je vast dat er uitgebreid naar allergie gekeken is? Oftewel hoe zie je het verschil in de automatiseringssystemen (ZIS) en communicatie in een vastlegging op basis van een mondelinge mededeling door een patiënt, niet uitgevraagde allergie vastgelegd door een zorgverlener of een</p>	<p>Interessante vraag/opmerking. Het hoe en wat t.a.v. het vastleggen in ICT systemen beschouwt de commissie ‘beyond the scope’ van deze richtlijn.</p> <p>Om deze reden gaan we hier niet dieper op in.</p>

			allergie waar uitgebreid naar gekeken is op basis van deze SWAB richtlijn?	
9.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 6	Voor degenen die minder kennis hebben van dit onderwerp maakt een overzicht van welke antibiotica dit betreft het veel duidelijker. Bij figuur 1 graag een overzicht met alle in Nederland gebruikte 1. Penicillines 2. Beta-lactam antibiotica. Ps ik zie dat deze informatie opgenomen is in tabel 2. Graag bij figuur 1 ook een link naar tabel 2 opnemen	Dit is aangepast, bij de figuur wordt nu ook eveneens naar tabel 2 verwezen.
10.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 6 laatste regel	Similarity of sidechains: graag verduidelijken; bedoeld wordt, denk ik, tussen penicillines en cefalosporines. Wellicht nog handiger om dit in legenda op te nemen als (f) en te linken naar vak 2, 4 en 5 in het figuur	In tekst van de legenda is nu opgenomen dat het gaat om zijketen overeenkomsten tussen penicillines en cefalosporines.
11.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 7 tabel 2	Quality of evidence: GPS, graag uitschrijven afkorting GPS bij eerste gebruik	Tekstuele opmerking; dit is meegenomen in de revisie.
12.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 7 registration	When is, based on patient derived information, a reaction not allergic and can the allergy label be removed? Of niet worden vastgelegd?	Dat klopt, we hebben een regeldeel hierover toegevoegd: (or should no new allergy label be added tot he file).
13.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 18 tabel 1	What was the patients' age at the time of the reaction: in de explanation ontbreekt hoe je de leeftijd meeneemt bij het beoordelen of het een 'echte' allergie betreft. Bijv. de kans op een 'echte' allergie is kleiner bij jonge patiënten (< 18 jaar)? Graag handvat geven hoe leeftijd patiënt te interpreteren in relatie tot kans dat de gerapporteerde allergie ook een 'echte' allergie is. Ps kan hier niet de aanbeveling van bladzijde 50 overgenomen worden *An index reaction that occurred >10 years ago én als het gaat om het mogelijk negatief worden van een provocatietest in de tijd, dan is de leeftijd van de patiënt niet relevant maar de tijd sinds uitvoering van de provocatietest	In de tekst van de richtlijn staat reeds uitgelegd dat de tijd sinds het verstrijken van de initiële reactie relevant is. Als men weet hoe oud de patient nu is, en toen, dan kan men het verschil uitrekenen. Daarnaast kan de leeftijd van belang zijn omdat labels uit 'remote childhood' ook een aparte benadering vergen (zie H6). We hebben nu een verduidelijking + verwijzing gemaakt om dit te verhelderen.  De plek in de tabel is niet een plaats voor de aanbeveling.
14.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 18 tabel 1	For example, in case of penicillin allergy, did the patients receive cephalosporins? Met eenzelfde zijketen dan toch wel? Anders is het risico op kruisovergevoeligheid kleiner	Dat is dan weer de volgende denkstap. Eerst of, en dan komt daarna de vraag of de zijketen hetzelfde was, of niet. Het gaat te ver om dit op deze plek nog eens te herhalen

				daar dat elders in de RL uitgebreid staat uitgelegd.
15.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 19	This guideline provides recommendations and a flow chart (Figure 1) for the use of antibiotics in patients with an antibiotic allergy label (AAL) in the clinic, both self-reported or registered by health care workers (HCWs). Deze toelichting over de toepasbaarheid van figuur 1 hoort bij figuur 1 te staan en niet pas op blz. 19	“and a flow chart” is uit de zin verwijderd, dit is meer een visuele uitleg van een subset van de aanbevelingen.
16.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 43	To determine the risk of the actual presence of a true antibiotic allergy in patients who report such an allergy or carry a label in their medical file, specific information is needed regarding the suspected allergic event. De richtlijn beperkt zich toch alleen tot vastgelegde allergieën? Dit is een algemene opmerking over de richtlijn: gaat de richtlijn alleen over reeds vast te leggen allergieën of ook over vast te leggen allergieën. Het zou prima over beide kunnen gaan, maar is nu op een aantal plekken onduidelijk.	Deze onduidelijkheid moet worden opgelost. Het gaat om beide. ‘Reported’ (of ‘suspected’) kan betekenen dat er vanuit de anamnese een verdenking kan voortvloeien, of dat er een label al aanwezig is. In de eerste alinea van ‘Summary and scope of the guideline’ wordt dit nu verduidelijkt.
17.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 58 tabel 11	Onderscheidt grijs/zwart is nu niet heel duidelijk. Zou dit ook in kleur uitgevoerd kunnen worden? Bijv. Groen/geel/oranje/rood?	Deze vraag kwam vaker terug. De tabel is nu in kleur uitgevoerd.
18.	Carolien Hooymans (NHG)	Blz. 82	Despite the fact that	Tekstuele opmerking; is meegenomen in de revisie.
19.	Bhanu Sinha (NVMM)	Alle	Erg nuttige en toegankelijke richtlijn, waarvoor enorme waardering!	
20.	Bhanu Sinha (NVMM)	4 (afbeelding)	Groene box: s.v.p. afkorting “IR” toelichten in legenda (index reaction)	Tekstuele opmerking; is meegenomen in de revisie.
21.	Bhanu Sinha (NVMM)	6 (legenda b)	..., do not re-expose to...	Tekstuele opmerking; is meegenomen in de revisie.
22.	Bhanu Sinha (NVMM)	6 (afbeelding)	Handle according to advice...	Tekstuele opmerking; is meegenomen in de revisie.
23.	Bhanu Sinha (NVMM)	13 rec. 39	We <b>recommend</b> against...	Op basis van het gebrek aan evidence heeft de commissie geoordeeld dat dit geen sterke aanbeveling kon zijn. De term suggest wordt dan gebruikt i.p.v. recommend.

24.	Bhanu Sinha (NVMM)	16 rec. 59, 60	59: *ontbreekt; 60: ** (i.p.v. *)	Klopt, met dank voor deze opmerkelijkheid. Tekstuele opmerking; is meegenomen in de revisie.
25.	Bhanu Sinha (NVMM)	16	“General principles” in box plaatsen en in het begin het hoofdstuk zou helpen om het nog overzichtelijker te maken	Deze suggestie heeft de werkgroep overgenomen. De tekst is verplaatst naar het begin. (er is alleen geen kader omgezet).
26.	Bhanu Sinha (NVMM)	20 tabel 2	Piperacillin: de groepsnaam is “ureidopenicillins”	Tekstuele opmerking; is meegenomen in de revisie.
27.	Bhanu Sinha (NVMM)	20 tabel 2 *	Imipenem is altijd i.c.m. cilastatine, maar dit is GEEN beta-lactamase remmer; hier weghalen	Dit is aangepast.
28.	Bhanu Sinha (NVMM)	33 tabel 9	>90%: <b>Very</b> high risk?	Dit was weggevallen, is nu aangepast.
29.	Bhanu Sinha (NVMM)	58 tabel 11	Tabel in kleuren mogelijk i.p.v. grijs tinten?	Deze vraag kwam vaker terug. De tabel is nu in kleur uitgevoerd. Nog even bespreken hoe dan precies.
30.	NVMM	Pagina 6 Figuur 1	Delayed type reaction --> Non severe --> beide pijltjes staan naar $\leq 1$ year ago. De linker moet vermoedelijk zijn $>1$ year ago (--> All $\beta$ -lactam antibiotics are allowed).	Typo, dit is aangepast.
31.	NVMM	Pag 8, punt 6 t/m 11	Geen aparte aanbeveling over het wel/niet geven van het culprit antibioticum bij een non-severe delayed type reaction $\leq 1$ year ago terwijl op figure 1 diagram een duidelijke aanbeveling hierover staat: Avoid all penicillins (including culprit)	Deze aanbeveling was eerder weggehaald omdat het deels een doublure was met aanbeveling 10. Overigens staat dit wel in aanbeveling 14, maar dan mn voor de penicillines. Voor alle duidelijkheid nu aanbeveling 10 opnieuw geformuleerd.
32.	NVMM	Pag 9 en 10, punten 17 t/m 19	Geen aparte aanbeveling over het wel/niet geven van cefalosporines met vergelijkbare zijketens bij een severe immediate type reaction terwijl op figure 1 diagram een duidelijke aanbeveling hierover staat: Avoid all cefalosporins with similar side chains as the culprit penicillin.	Deze aanbeveling was eerder weggehaald Maar voor alle duidelijkheid nu opnieuw ingevoegd.
33.	NVMM	Pag 10, punt 19	Komt niet overeen met figure 1: We suggest that patients with a suspected or proven <i>non-severe</i> , immediate type index reaction to a penicillin can receive a therapeutic dose of cephalosporins with similar side chains (e.g. cefalexin, cefaclor, cefamandole) in a controlled setting*	Dat is correct, de commissie heeft dit aangepast.

			Aan de tekst moet >5 years ago toegevoegd worden.	
34.	NVMM	Pag 10, punten 20 t/m 23	Geen aanbeveling over het wel/niet geven van cefazoline bij delayed type reacties i.t.t. de immediate type reacties	Dat klopt, omdat onbekend is op welke onderdelen van het molecuul de T-cel herkenning gericht is.
35.	NVMM	Pag 10, punt 21	Komt niet overeen met figure 1 staat: Avoid all cephalosporins with similar side chains as ceftriaxone, unless indication is vital  Recommendation punt 21: We suggest to avoid cephalosporins with similar side chains (e.g. cefalexin, cefaclor, cefamandole) in patients with suspected or proven non-severe, delayed type allergy to amoxicillin, penicillin G, V or piperacillin, with an index reaction that occurred ≤1 year ago. Toevoegen “unless indication is vital”?	Aangepast in de figuur, in lijn met overige adviezen: “ if indicatin is vital, discuss in multidisciplinary team”.
36.	NVMM	Pag 11, punt 29	We recommend to avoid penicillins with similar side chains in patients with a suspected or proven immediate type allergy to cefaclor, cefalexin and/ or cefamandole, irrespective of severity and time since index reaction.  Terwijl op pag 10, punt 19: We suggest that patients with a suspected or proven <i>non-severe</i> , immediate type index reaction to a penicillin can receive a therapeutic dose of cephalosporins with similar side chains (e.g. cefalexin, cefaclor, cefamandole) in a controlled setting*  (en op pag. 61, conclusies: The risk of allergic cross reactivity is based on the a-priori risk on true beta-lactam antibiotic allergy; when there is a (very) low risk on true antibiotic allergy the risk of cross reactive allergy is negligible.)  Bij een vermoeden of bewezen non-severe immediate type reactie op penicillines > 5 jaar geleden is het geven van cefalosporines met vergelijkbare zijketens wel veilig in een gecontroleerde setting terwijl het omgekeerde afgeraden wordt.	Hier spelen een aantal zaken tegelijk: Belangrijkste reden: Indien er een immediate type is tegen een cephalosporine dan gaat dit waarschijnlijk om de zijketen. Bij het penicilline met dezelfde zijketen is er dan grote kans op een reactie. Omgekeerd is de vooraf kans anders, omdat het meest voorkomende aangrijpingspunt het PPL/MDM is (een vervalproduct van het oorspronkelijke penicilline. Het gaat dus niet om dezelfde voorafkansen. Daarnaast is de hoeveelheid evidence voor de kruisreactie van cephalosporine naar penicilline beperkt.
37.	NVMM	Pag 15, punt 56	We suggest that in patients with a suspected or proven <i>non-severe</i> delayed type allergy to a monobactam or carbapenem and no	Het gaat inderdaad om een incidentele zeer zeldzame situatie. De kans op een reactie is

			<p>history of cephalosporin allergy, cephalosporins can be administered in a clinical setting, irrespective of the time since the index reaction.</p> <p>Terwijl op pag 14 punt 46: We suggest to <i>avoid</i> aztreonam in patients with a suspected or proven, <i>non-severe</i>, delayed type ceftazidime or cefiderocol allergy, when the index reaction occurred <math>\leq 1</math> year ago.</p> <p>Bij een non-severe delayed type allergie voor aztreonam zou je als het <math>\leq 1</math> jaar geleden dan neem ik aan liever ook geen ceftazidim of cefiderocol willen geven gezien de kruisallergie? (Dit zal in de praktijk realiseer ik me zelden voorkomen)</p>	zo klein, en het gaat dan nog steeds om een niet ernstige reactie dat dit niet opweegt tegen de eventuele verwarring bij het verder uitsplitsen van deze aanbeveling.
38.	NVMM	Pagina 17 en verder	<i>Clostridium difficile</i> moet zijn <i>Clostridioides difficile</i>	Tekstuele opmerking; is meegenomen in de revisie.
39.	NVMM	Tabel 2, pagina 20	Cefepim, een 4 <sup>e</sup> generatie cefalosporine en geregistreerd in Nederland, ontbreekt. Het middel zal waarschijnlijk als 1 van de eerste keus middelen genoemd worden in de SWAB richtlijn Koorts bij neutropenie en heeft tevens potentie om als carbapenem-sparend alternatief ingezet te worden. Het heeft een kruisreactie met cefotaxim, ceftriaxon en cefuroxim en mogelijk met andere cefalosporines (zie bijv. Collins et al, Open Infectious Diseases, 2021).	Cefepim is toegevoegd aan de tabel.
40.	NVMM	Hoofdstuk 16	Fidaxomicine, een '18-member-lactone' macrolide wordt niet genoemd. Dit middel zal in de nieuwe SWAB richtlijn waarschijnlijk een meer prominente plaats krijgen in de behandeling van CDI. Het is daarom goed om overwegingen omtrent dit middel te noemen (zie bijv. Shaer et al., Pharmacy (Basel), 2019 en Larikov et al, CID, 2013).	Dit middel hoort bij niet-beta-lactams, maar wordt toch weinig gebruikt. De lage gebruiksfrequentie was een reden dit middel niet te beschrijven. De commissie is van mening dat dit pas bij een revisie herzien moet worden.
41.	NVMM	Pag 20, Table 2	<p>*Often used in combination with beta-lactamase inhibitors:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- clavulanic acid is duidelijker dan co-amoxiclav, omdat er van de andere middelen ook alleen de B-lactamase inhibitor wordt beschreven</li> <li>- Bij ceftazidim* toevoegen; B-lactamase inhibitor: avibactam</li> <li>- Bij ceftolozane* toevoegen; B-lactamase inhibitor: tazobactam</li> </ul>	Tekstuele opmerkingen; deze zijn meegenomen in de revisie.

			<p>- cilastine is geen B-lactamase remmer; Cilastatine is een competitieve, reversibele remmer van dehydropeptidase-1, het nierenzym dat imipenem metaboliseert en inactieveert</p> <p>- Aan meropenem kan nog * vaborbactam worden toegevoegd als B-lactamase inhibitor; is geregistreerd in Nederland, echter nog niet verkrijgbaar</p>	
42.	NVMM	Pag 58, table 11	<p>-Horizontale kolom beta-lactam antibiotica; amoxicillin moet amoxicillin worden</p> <p>-Waar is de overeenkomst tussen aztreonam en de middelen anders dan cefiderocol en ceftazidim op gebaseerd? Met name of het middel gegeven mag worden bij overgevoeligheid tegen ceftriaxon, cefotaxim en cefuroxim is relevant.</p>	<p>- De eerste opm.: tekstuele opmerking; is meegenomen in de revisie.</p> <p>- Dat is in de praktijk wel zo, maar deze tabel beoogt een totaaloverzicht te geven. Het is behalve op chemische structuur ook op literatuur gebaseerd.</p>
43.	NVMM	Pag 59, penicilline-penicilline	Piperacilline wordt vermeld onder de anti-stafylokokken penicillines groep; "In patients that have a penicillin allergy it is possible to remain sensitized to other penicillins, including the aminopenicillins (amoxicillin) and anti-staphylococcal penicillins (flucloxacillin, piperacillin)..."	Het is niet duidelijk wat de vraag precies is.
44.	NVMM	Pagina 61, conclusions	Piperacilline wordt vermeld onder de aminopenicillines groep; "Cross-reactivity between aminopenicillins is based on the R1 side chain similarity of amoxicillin, ampicillin and piperacillin."	Piperacilline is een ureidopenicilline;. Geen aminopenicilline. Dit is aangepast.
45.	NVMM	Pagina 97	Fluoroquinolons --> Fluoroquinolones	Tekstuele opmerking; is meegenomen in de revisie.
46.	NVMM	Pagina 102	Fluorquinolones --> Fluoroquinolones; marcolides --> macrolides	Tekstuele opmerking; is meegenomen in de revisie.
47.	NVMM	Pagina 105	Jirovecii met kleine letter	Tekstuele opmerking; is meegenomen in de revisie.
48.	NVMM	Pagina 106	De noten onder de tabel (*/**) lijken niet overeen te komen met waar ze naar verwijzen.	Dank voor deze opmerking; dit is meegenomen in de revisie. Zelfde opmerking als commentaar No.23.
49.	NVvAKI	titelpagina	Het verdient aanbeveling om al in de titel op te nemen wat in summary and scope of the guideline staat, nl at het gaat om patiënten in het ziekenhuis. Aanbeveling 10 leest anders alsof de huisarts dit zelf mag gaan doen	Zie eerdere opmerkingen gemaakt door de NHG en de antwoorden hierop. Dit is aangepast.
50.	NVvAKI	Blz. 43	Het verdient aanbeveling om het Geneesmiddel Allergie Paspoort aan patiënten mee te geven (Brockow et al 2016 Drug allergy	Dat het label in een paspoort staat betekent niet dat het juist is beoordeeld. Daarentegen

			Passport) waarop aangegeven kan worden waar patient allergisch voor is, welke klachten maar ook hoe dit is vastgesteld en wat de alternatieven zijn. Dit zou moeten gebeuren voor elke potentiële reactie maar ook na evaluatie bij allergie specialist	was de commissie wel van mening dat de communicatie van een allergie verbetering behoeft. Daartoe werd enkele zinnen aan het betreffende hoofdstuk toegevoegd.
51.	NVvAKI	Blz. 53	In de tekst worden 5 studies genoemd. In dezelfde alinea worden er 3 beschreven. Het is niet duidelijk of de prospectieve studie beschreven in de volgende alinea tot deze 5 studies hoort en dus positief resultaat een positieve provocatie betekent of dat je dit moet lezen als een nieuw stuk; in dat geval is onduidelijk waar een positief resultaat op gebaseerd is	Dat kan verduidelijkt worden. Verwarring ontstond wellicht omdat er 2x2 studies na elkaar werden besproken. De volgende alinea gaat over een prospectieve studie. Dit is opgelost door te schrijven: five retrospective studies... En "In two other studies performed in outpatient populations....
52.	NVvAKI	Blz. 55	Reintroductie na 1 jaar bij non severe delayed type reacties: wordt hiermee bedoeld dat dit bij de huisarts mag? Want er is literatuur dat dit niet gebeurt in de praktijk, men pakt vaak een ander antibioticum voor het geval dat het toch fout gaat. Dus als de bedoeling is dat de huisarts dit gaat doen, hoe denkt de commissie dit te implementeren?	De implementatievraag is er niet een die de richtlijncommissie moet beantwoorden. Echter, gezien het commentaar van de huisartsen bovenaan is dit van minder belangrijke orde nu.
53.	NVvAKI	Blz. 58	Waarom wordt hier niet de EAACI tabel Romano 2019 gebruikt die in veel meer detail laat zien of er sprake is van identieke of gelijkende zijketens? Dan is ook gelijk duidelijk waarom in een studie van Blanca et al 75% van de patiënten met een amoxi allergie penicilline verdraagt	Reden was dat de tabel verschillende gradaties tracht weer te geven die voor de advisering in deze richtlijn minder relevant worden geacht. Dit was de reden dat er door de commissie een meer overzichtelijke tabel werd geconstrueerd. De EAACI tabel is wel een belangrijke bron geweest daarbij.
54.	NVvAKI	Blz. 87	Recente publicatie van Stone en Phillips suggereert dat wel provocatie gedaan moet worden met ander cefalosporine bij cefazoline allergie om de minieme kans op sensitisatie tegen ring uit te sluiten	Doordat deze publicatie recent is, is deze niet gevonden in het literatuuronderzoek. Het is vrijwel onmogelijk om tot het einde toe in de richtlijninformatie deze literatuuronderzoeken te herhalen. De commissie constateerde dat het beschreven probleem reeds is ondervangen door aanbeveling 27.

55.	NVvAKI	Blz. 102	Tabel 2 staat marcolides ipv macrolides	Tekstuele opmerking; is meegenomen in de revisie.
56.	NVvAKI	104	Originele tekst: Severe delayed cutaneous adverse reactions (SCARs) have also been described in association with vancomycin use, such as drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and less commonly IgA bullous dermatosis (LABD), Stevens–Johnson (SJS) syndrome and TEN. These reactions require specific treatment and avoidance of glycopeptides in the future.	
57.	NVvAKI		Voorstel om hier te noemen dat overwogen kan worden om HLA typering te gebruiken. Bij DRESS beelden zijn de patiënten veelal blootgesteld aan meerdere antibiotica/medicatie waarbij heel vaak een tijdsrelatie lastig te leggen en vaak ook de verkeerde conclusies getrokken worden. HLA typering kan een instrument zijn om nader te bepalen welk culpruit medicijn dan meer of minder waarschijnlijk is. In onze ervaring opent dit ook mogelijkheden: indien iemand langdurig vancomycine/teicoplanin, cefalosporine en piptazo heeft gehad, alvorens de DRESS is herkend, geeft een positieve uitslag voor HLA A*32:01 en een negatieve uitslag voor HLA B62 toch argumenten om de vanco/teico te staken en piptazo te hervatten.  Literatuur : Rutkowski JACI In pract 2017 Epub 2016 Nov 30.HLA B62 as a possible risk factor for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms to piperacillin/tazobactam en meerdere artikelen over associatie vanco/teico met HLA-A*32:01.	Dat HLA typering kan bijdragen aan een evaluatie, maar dat is dan een evaluatie door een expert. De commissie vond dat te gedetailleerd om verder op in te gaan. Bovendien zijn experts het ook nog niet eens over hoe deze HLA typering precies gebruikt zou moeten worden. Bij een update van de richtlijn zal hier opnieuw aandacht aan geschonken worden.  Wel is besloten hier ter informatie een meer algemene zin over toevoegen.
58.	NVvAKI		NB KPMG adviseert (Dutch Working party on Pharmacogenetics) bij geneesmiddelen bewaking ook bepaling van HLA –B*57:01 bij flucloxacilline gebruik: associatie met ernstige levertest afw (DILI).	DILI ligt buiten de scope van de richtlijn.
59.	NVvAKI	algemeen	1 <sup>e</sup> ik mis een apart hoofdstuk (evt in de samenvatting) over kinderen; in de diverse studies wordt er wel onderscheid gemaakt maar niet in de conclusies; als er geen onderscheid is, ook prima maar ik kan het nu niet vinden. 2 <sup>e</sup> uiteraard zal iedereen dit noemen, figure 1, onder non-severe moet > 1 year ago staan.	Er namen kinderartsen deel aan de richtlijncommissie. De bevindingen uit de literatuur waren zodanig dat aparte adviezen voor kinderen vooralsnog niet nodig bleken.

			3 <sup>e</sup> vind ik het lastig waarom verder gekozen is voor 5 jaar als afkappunt voor wel of niet geven of testen; in eerdere schema stond altijd 10 jaar en ik kan niet goed vinden waarom deze nu 5 jaar is geworden.	De 5 jaar is afkomstig uit de PENFAST studie, waarin, gevalideerd, de 5 jaar als criterium gebruikt kon worden. Daarnaast zien we in studies die laten zien dat de kans op allergie afneemt over 10 jaar, ook na 5 jaar al een behoorlijke reductie. Overigens zijn de resultaten van de huidtesten die dit aangaven niet altijd met een orale provocatie bevestigd
60.	NVvAKI	flowchart	In de flowchart figure 1 zie ik een fout. Zie bijlage. Ik heb het met rood omcirkeld. Je ziet dat er twee opties zijn, maar beide <1 year ago. Ik denk dat dit niet klopt.	Tekstuele opmerking; deze typo is meegenomen in de revisie.
61.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)		<p>Goedendag,</p> <p>Graag complementeren wij als eerste de werkgroep met dit enorme werk, waarmee al de literatuur samen is gedragen en geanalyseerd. De adviezen in de richtlijn zorgen voor een mindset en veel verandering in de huidige zorg, wat zeker veel verbetering zal opleveren, maar ook nog een keer veel werk zal betekenen om dit veilig te implementeren in de praktijk.</p> <p>Cutane geneesmiddelenreacties mn cutane matig ernstige en zeker ernstige vertraagde reacties worden voornamelijk gezien door dermatologen voor het stellen vd diagnose, opstellen van een behandelplan, beloopcontroles en hiermee ook aanvullend advies tav eventuele diagnostiek en toekomstig gebruik geneesmiddelen. Deelname van dermatologen aan deze werkgroep was zeker zinvol geweest. Wij denken dat de missende klinische ervaring met deze type reacties invloed heeft erop hoe deze reacties benaderd worden in de richtlijn (zie beneden).</p> <p>Gezien de korte tijd die wij hadden om de richtlijn te lezen, was het niet mogelijk om alle hoofdstukken grondig door te nemen. Sommige aspecten/ punten komen terug in verschillende hoofdstukken.</p> <p>Wij hopen dat met dit feedback nog een en ander duidelijker en veiliger voor de toepassing in de praktijk kan worden gemaakt in de richtlijn. Wij zijn beschikbaar voor vragen.</p> <p>Met vriendelijke groeten, Thomas en Heike</p>	

62.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)	Flow-chart fig1	“proven AB allergy ( by formal work up)” toevoeging ? “ or very suspective diagnose by Dermatologist” TEN, DRESS , AGEP en andere SCAR zijn dermatologische diagnoses. Er kan reden zijn voor diagnostic ,maar regelmatig niet omdat huidtesten slecht gevalideerd zijn, provocatie in principe gecontra-geïndiceerd, dus dan “ Handel according to advise provided by allergist and/or dermatologist”	Dit blijft een lastig punt, omdat de standaarden in de allergie nu eenmaal ook van huidtesten en provocatietesten afhangen. De mate van ‘gespecialiseerdheid’ van de dermatoloog wbt allergieën speelt ook nog een rol. Aan de tekst is toegevoegd ‘or specialized dermatologist’.
63.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)	Page 6	figuur 1 Bij de non-severe delayed type reactions is er beide keren de keus tussen “ ≤ 1 year ago”. Dit zal > 1 year en ≤ 1 year ago moeten zijn?	Tekstuele opmerking; deze typo is meegenomen in de revisie.
64.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)	Page 8 , point 10 Page 42	< 1 jaar tav milde delayed reacties , expositie met culprit drug without testing ref 51 en 52 vinden tijdsinterval niet een sterke predictor , waarom word dit dan zo prominent opgenomen in de beslis boom ? formeel milde reacties kunnen een ernstig MPE zijn	Het leggen van de ‘tijds grens’ is lastig. Binnen de commissie is hierover veelvuldig gediscussieerd. Duidelijk was in ieder geval dat een niet ernstige late reactie zeker niet per definitie betekende dat het nooit meer gegeven mocht worden. Daarnaast is kort erop opnieuw toedienen ook niet voor de hand liggend. Helaas moeten we constateren dat de ‘ 1 jaars grens’ nog het best beschreven was. Dit blijft ook (deels) een kennishiaat, deels expert opinion.
65.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)		Wat is definitie van severe reaction? alleen SCAR ? of worden ook andere kenmerken mee genomen ? Progressie na herhaalde reactie Intensiteit van interventies ook betreffend andere delayed type reacties.	De definities van de ernst van de reactie zijn opgenomen in tabel 8, en zijn daar na te lezen.
66.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)	Page 8	7. We suggest that patients with suspected* <i>non-severe</i> , immediate type index reactions that occurred >5 years ago, can receive a therapeutic dose of the culprit beta-lactam antibiotic in a controlled setting**.  In feite is dit een advies voor provocatie zonder huidtest vooraf, daarnaast word de setting van provocatie een beetje open gelaten (invulling van de betreffende institutie?)	Ja de literatuur is goed beschouwd. Meer evidence is echter altijd wenselijk. Op grond van de bevindingen is de aanbeveling dan ook “weak’ en de level of evidence ‘low’. Dat sluit juist aan bij deze opmerking. Wel is er veel literatuur, met cumulatief grote aantallen patienten dat dit wel goed gaat. De commissie vond dat er voldoende bevinden

			<p>Geeft literatuur hier wel genoeg evidence? Meeste studies laten zien , dat huidtest positiviteit afneemt met de tijd , maar vervolgens worden huidtest positieve patienten uitgesloten van drug challenge en van directe drug challenges (zonder huidtest) worden vaak patienten uitgesloten met urticaria</p> <p>Is de literatuur hier wel goed en in detail betreffend deze punten gecheckt?</p> <p>De sensitiviteit van huidtesten zowel voor snelle als ook langzame reacties is niet slecht, door deze weg te laten neemt het risico voor patiënten wel toe.</p> <p>Moet het beleid / flow chat niet worden genuanceerd?</p>	<p>waren om dit beleid uit te voeren. Zie ook de referenties van Romano en Trubiano (refs). Daaruit blijkt dat de kans zeer klein is.</p> <p>De sensitiviteit van huidtesten is misschien niet heel slecht, maar feit is dat in de praktijk hiervoor geen tijd is terwijl wel een antibioticum moet worden gekozen. In het kader van antibiotic stewardship is het noodzakelijk dat ook dan een rationele keuze moet worden gemaakt en niet een 2<sup>e</sup> keus, of onnodig breed spectrummiddel moet worden gekozen.</p> <p>De flowchart kan dus niet met huidtesten worden uitgebreid, tenzij direct ' bedside' uitgevoerd. Dat is qua implementatie nu een 'brug te ver'.</p>
67.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)	Page 10	<p>19. We suggest that patients with a suspected or proven <i>non-severe</i>, immediate type index reaction to a penicillin can receive a therapeutic dose of cephalosporins with similar side chains (e.g. cefalexin, cefaclor, cefamandole) in a controlled setting*</p> <p>In feite is dit een advies voor provocatie en geen huidtesten te doen, daarnaast word de setting van provocatie een beetje open gelaten (invulling van de betreffende institutie?) implementatie zal hier wel een issue worden</p>	<p>Dat klopt, echter wordt wel duidelijk steeds aangegeven welke voorwaarden er aan een gecontroleerde setting zijn verbonden: **A clinical setting, in which the patient is observed, with trained personnel, where rapid and adequate treatment can be administered when an allergic reaction occurs.</p>
68.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)	Page 16	<p>58. We recommend avoiding re-exposure to the culprit NBLA and all other NBLA within the same class when the index reaction was severe.</p> <p>Vgl mijn kennis geldt dat niet voor macroliden , alle overige AB groepen wel. kruisreactiviteit tussen macroliden is zeer zeldzaam</p>	<p>Zie ook de conclusie op basis van de zeer beperkte literatuur op p 102: Cross-reactivity to marcolides is unlikely, but the risk of cross-reactivity increases if the index reaction was an anaphylactic reaction. (evidence Very low). Hieruit volgt dan ook als vanzelf de genoemde aanbeveling.</p> <p>Daarnaast was de uitvoerbaarheid en</p>

				eenduidigheid in het beleid voor NBLA, een argument voor deze aanbeveling.
69.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)		<p>59. We suggest that, in general (see next recommendation), when the index reaction was <i>non-severe</i>, the culprit NBLA and all other NBLA within the same class can be re-introduced in a controlled setting.</p> <p>Gaat dit ook over delayed type reactie?</p> <p>- Controleerde setting levert hier niet veel op in deze gezien de vertraging in de reactie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wat is non-severe? MPE (maculopapuleus exantheem) kan zeer ernstig zijn</li> </ul> <p>Kruisreactie binnen diverse AB groepen kan zeer groot zijn, bv aminoglycosiden of sulfonamiden geïnduceerd MPE zeer vervelend/ ernstig zijn (ook al is het alleen een huidreactie) en juist goed te testen met plakproeven ;</p>	<p>- Ja dit gaat ook over delayed type. Wat dan bedoeld wordt is een goede patiënt instructie en follow-up. Dit wordt nu uitgelegd in het betreffende hoofdstuk.</p> <p>Zie tabel 8 voor beoordeling van de ernst, ook een MPE valt daar wel of niet onder.</p> <p>MPE kan getest worden met intracutane testen of plakproeven. Er is hierover nu een voetnoot opgenomen.</p>
70.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)	Page 18	<p>Did the reaction result in hospital admission, ICU admission or the administration of adrenalin?</p> <p>Vraag focused op Immediate type reactive. Echter voor delayed type is dit ook relevant: bvb Did the reaction result in (prolonged) hospital admission, ICU admission or the administration of systemic corticosteroids or other immunosuppressant's (TEN, DRESS) .</p>	<p>De commissie was het eens dat dit inderdaad breder gezien moet worden, er staat nu alleen: "what was the severity of the reaction" (inderdaad ongeacht welk type). Ook op pg 19 in tabel 1 hebben we daartoe een kleine aanpassing gemaakt : "This identifies the severity of the reaction and the probability of an immediate <u>or delayed type</u> reaction."</p>
71.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)	TABEL 3	<p>TEN : desquamatie (= schilfering) moet zijn detachement</p> <p>AGEP : is een neutrophiele dermatose , waarbij neutros in de huid en in het perifere bloed verhoogd zijn</p> <p>Ik miss andere SCAR : generaliseerde FDE, drug induced IgA dermatose (vaak a ABs)</p> <p>Ook vertraagde reacties die formeel geen SCAR zijn kunnen zeer ernstig zijn en is er niet altijd sprake van laag risico, bij re-expositie. Dit zou hier beter genuanceerd moeten worden.</p>	<p>De tekst is aangepast, de tabel bevat nu ook extra tekst over andere SCARs, al blijft het lastig om volledig te zijn hierin. Daardoor kan de laatste opmerking alleen ondervangen worden door de reactie te scoren op ernst volgens de daarvoor in de RL aangereikte criteria (tabel 8).</p>

72.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)	Pagina 37	<p>Advies non –severe reactie &lt; 5 jaar geleden , geen huidtest maar gecontroleerde re-expositie</p> <p>Ref 41 ziet idd minder positieve huid testen na &gt; 5 jaar, maar huidtest positieve patiënten worden vervolgens uitgesloten van provocatie, De literatuur onderbouwd de beoogde strategie dan niet goed.</p>	<p>Dat advies berust op het geheel aan literatuur over afname van de kans op allergie (herhaling) over de tijd; en mn ook op ref 90. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. JAMA Intern Med. 2020;180(5):745-52.</p> <p>De commissie vond dit voldoende, hoewel zoals eerder ook aangegeven hierboven, de kracht van de het bewijs beter had mogen zijn.</p>
73.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)	Page 54	<p>Patients with non-severe, delayed type index reactions &gt;1 year ago are considered at low risk for true antibiotic allergy upon re-exposure.</p> <p>Ik zie de evidence niet in de bespreking van de literatuur, maar ik kan in de korte tijd ook niet helemaal induiken in alle artikelen. praktisch kan na 1 jaar een ernstig MPE (wat hier mi non-severe word genoemd) nog steeds optreden bij re-exposure. Wel denk ik, dat gezien de reactie niet levensbedreigend is, je het risico kunt nemen, maar een allergy kan nog steeds optreden. Of moet het low risk for severe reaction?</p>	<p>De keuze voor dit beleid wordt o.a. toegelicht op pagina 55, met opgave van referenties. Een MPE kan ernstig zijn, wat meer de uitzondering is dan de regel . Als een MPE aan de criteria van een ernstige reactie voldoet dan moet ook daarnaar gehandeld worden. Zie ook de uitleg hierboven.</p> <p>Ter verduidelijking is nu opgenomen in tabel 8 dat als een MPE aan de criteria voor een ernstige reactie voldoet, deze ook als zodanig beschouwd dient te worden.</p>
74.	Thomas Rustemyer & Heike Rockmann (NVDV)	Diverse	<p>Cefazoline geen kruisreactiviteit met andere BL incl. cefalosporines gezien geen overeenkomsten met R zijketens</p> <p>Ik begrijp, dat de literatuur aangeeft dat het risico nihil is, echter zie ik wel zeer regelmatig kruisreactiviteit zowel bij immediate type als ook delayed type reacties , waarbij huidtesten goed voorspellend zijn</p> <p>Blijkbaar laat deze uitgebreide review toe het beleid en de strategie te veranderen.</p>	<p>De commissie herkent dit niet, ook al omdat cefazoline allergie op zichzelf een zeldzaamheid is. Mogelijk is er een selectiebias wbt verwijzing. We zijn het wel eens dat bij een cefalosporineallergie het altijd moet worden uitgezocht (zie aanbeveling 27).</p>

75.	R. Moorlag (NVZA)	Vanaf 72	Mbt overzicht/leesbaarheid, gezien de uitgebreidheid van de richtlijn mbt kruisreactiviteit en de grote hoeveelheid pagina's/tabellen met recommendations en conclusions hierbij is het in hoofdstuk IV en V te overwegen om in de kop van de tabel ook te benoemen om welke groep het gaat. Dus bv ipv 'Recommendations for immediate type allergie' daaraan toe te voegen om welke groep het gaat.	Zoveel als mogelijk is dit toegepast in deze hoofdstukken.
76.	R. Moorlag (NVZA)	Blz. 107	Het hoofdstuk in hospital delabeling komt wat summier over in vergelijking met de overige richtlijn terwijl dit waarschijnlijk voor veel huizen nieuwe materie waarmee men wel aan de slag wil. Ik mis hier de recommendations met de aanduiding van quality of evidence  Daarnaast denk ik dat er behoefte is aan meer praktische informatie over hoe een provocatie (oraal / subcutaan) test in te steken. Wat zaken die in mij op komen. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschil in geschiktheid per groep antibiotica?</li> <li>- Wat voor doseringen / concentraties worden gebruikt / praktische handvaten voor uitvoeren subcutane test voor ziekenhuizen zonder bereidingsafdeling?</li> <li>- Iv toegang vereist?</li> <li>- Klinische observatie tijd</li> </ul> Wie kan subcutane testen beoordelen, hoe lang wachten voor aflezen	Zoals beschreven betreft dit een aanvullend hoofdstuk, waarvoor geen formele literatuurstudie en weging van de evidence kon worden verricht. De commissie is het eens dat het onderwerp weldegelijk van belang is. Probleem is ook dat nu nog goede literatuur hierover ontbreekt, en dat inzichten nog in ontwikkeling zijn. Bij een revisie zal het doel kunnen zijn dit hoofdstuk uit te breiden. Hiervoor ontbrak nu de tijd en de middelen.
77.	Anna Leenders (NVZA)	4	IR, GI en NBLA nog nergens uitgeschreven	Tekstuele opmerking; dit is meegenomen in de revisie.
78.	Anna Leenders (NVZA)	12	** niet gedefinieerd	Tekstuele opmerking; dit is meegenomen in de revisie.
79.	Anna Leenders (NVZA)	16	** toegelicht maar niet in tabel aanwezig als verwijzing	Tekstuele opmerking; dit is meegenomen in de revisie.
80.	Anna Leenders (NVZA)	16	2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> punt van general principles: als pt dus gerapporteerde allergie heeft met severe delayed type reaction op een penicilline, dan mag nooit cefazoline worden gegeven? In tabel 3 staan wel de allergische reacties, maar staat niet specifiek 'severe' benoemd behalve bij de SCAR. Volgens mij moet hier ook naar tabel 8 worden verwezen? Dit geldt overigens voor alle verwijzingen naar tabel 3 in	Omdat in tabel 8 iets wordt gezegd over de ernst van de reacties is dat wel logisch. Een SCAR is ernstig 'by nature'. De verwijzing naar tabel 8 is hier ook aangebracht in de legenda.

			de synopsis of recommendations (ook naar tabel 8 verwijzen)? Of begrijp ik het nu verkeerd.	
81.	Anna Leenders (NVZA)	16	Kan zijn dat alle SWAB richtlijnen dit zo hebben, maar ik vind het verwarrend dat de general principles niet op een nieuwe pagina beginnen, het lijkt nu net alsof het bij het vorige hoofdstuk hoort.	Tekstuele opmerking; meegenomen in de revisie.
82.	Anna Leenders (NVZA)	26	Opmaak: bron 21 is in superscript	Tekstuele opmerking; dit is meegenomen in de revisie.
83.	Anna Leenders (NVZA)	Algemeen	Misschien verdient het in de richtlijn nog iets meer aandacht waarom alle cefalosporines moeten worden vermeden bij een penicilline allergie severe type delayed reaction. In de PICO uitwerking is dit duidelijk terug te lezen, maar de vertaling naar de aanbeveling mist wat mij betreft wat toelichting of verwijzing in de richtlijn tekst (of ik heb er overheen gelezen).	Hoofdstuk 8b gaat hier in zijn geheel over. We hebben dit opnieuw beschouwd, echter het toevoegen van meer tekst geeft hier geen verdere duidelijkheid. Verdere vertaling van het advies wordt personalized medicine, en valt buiten de scope van de RL.
84.	NIV		De NIV heeft geen inhoudelijk commentaar. Wel vraagt zij haar aandacht voor het volgende. In figuur 1 staat een fout; als men de aanbevelingen 10 en 15 leest moet er links onder in het algoritme > 1 year staan ipv kleiner en gelijk aan 1 jaar, dat staat er nu 2x.	Tekstuele opmerking; is aangepast.
85.	Menno Riemeijer		L.S., Ik heb de indruk dat bij fig 1 , flowchart, een foutje is ingeslopen. Bij non severe delayed type reaction staat 2x < 1 jr bij de keuzemogelijkheden. Ik denk dat dit 1x > en 1x < zou moeten zijn. Met vr groet, Menno Riemeijer	Tekstuele opmerking; is aangepast.