

Landelijke aanbeveling neonatale invasieve gistinfecties

Initiatief: werkgroep N3 aanbevelingen

In samenwerking met: alle NICU's in Nederland, sectie neonatologie

Met ondersteuning van: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Financiering SKMS

Colofon: Naam Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, jaar van publicatie 2019

Disclaimer: De werkgroep N3 aanbevelingen heeft geen bezwaar tegen gebruik van de aanbeveling door andere (niet-NICU) centra, maar vermeldt met nadruk dat deze aanbeveling specifiek en alleen ontwikkeld is voor gebruik op de NICU.

Geautoriseerd door: sectie neonatologie, NeoNed, commissie Richtlijnen en indicatoren.

Samenstelling van de werkgroep:

- Anton van Kaam, kinderarts-neonatoloog Amsterdam UMC
- Moniek van de Loo, kinderarts-neonatoloog Amsterdam UMC
- Kim Tiemessen, NICU-verpleegkundige Amsterdam UMC
- Sandra Prins, kinderarts-neonatoloog Amsterdam UMC
- Marije Hogeveen, kinderarts-neonatoloog Radboud UMC
- Tim Antonius, kinderarts-neonatoloog Radboud UMC
- Remco Visser, kinderarts-neonatoloog Leids UMC
- Andrea van Steenis, kinderarts-neonatoloog Leids UMC
- Mayke van der Putten, kinderarts-neonatoloog Maastricht UMC
- Hendrik Niemarkt, kinderarts-neonatoloog Maxima Medisch Centrum
- Estelle Mulder, kinderarts-neonatoloog Isala Ziekenhuis
- Florian Cassel, kinderarts-neonatoloog Erasmus MC
- Nanda van Paassen, kinderarts-neonatoloog Erasmus MC
- Margriet van Stuijvenberg, kinderarts-neonatoloog UMC Groningen
- Karen de Bijl-Marcus, kinderarts-neonatoloog UMC Utrecht

Inhoudsopgave

Paragraaf organisatie van zorg

Hoofdstuk 1. Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

1.2. Definitie en doelstelling van de richtlijn

1.3. Probleemomschrijving en afbakening: definitie, patiëntenpopulatie, etiologie, incidentie NL, relevante uitkomstmaten

1.4. Methode richtlijnontwikkeling

1.5. Knelpuntenanalyse

1.6. Proces samenstelling werkgroep, belangen

1.7. Werkwijze werkgroep

1.8. Patiënten participatie

Implementatie en indicatorontwikkeling

Literatuurlijst

Hoofdstuk 2. Uitgangsvragen

2.1. Uitgangsvraag 1: Welke diagnostiek dient te worden verricht bij verdenking op een neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

2.2. Uitgangsvraag 2: : Indicaties voor vervolgbloedkweken bij een bewezen neonatale invasieve gistinfectie

Inleiding

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

2.3. Uitgangsvraag 3: Welk disseminatie onderzoek dient te worden verricht bij een bewezen neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

2.4. Uitgangsvraag 4: Dienen centraal veneuze en arteriellijnen verwijderd te worden indien er sprake is van een bewezen neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

2.5. Uitgangsvraag 5: Welke empirische behandeling dient gestart te worden bij verdenking op een neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

2.6. Uitgangsvraag 6: Welke (gerichte) behandeling dient gegeven te worden bij een bewezen neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

2.7. Uitgangsvraag 7: Wat is de behandelduur van een bewezen neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

2.8. Uitgangsvraag 8: Welke dosering van de antifungale medicamenten dient gehanteerd te worden bij een bewezen neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

2.9. Uitgangsvraag 9: Is er indicatie voor systemische profylaxe met een antigistmiddel bij prematuren?

Inleiding

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

Samenvatting van de aanbevelingen voor zorgverleners, eventueel stroomdiagram

NVT

Samenvatting voor zorggebruikers

NVT

Paragraaf organisatie van zorg

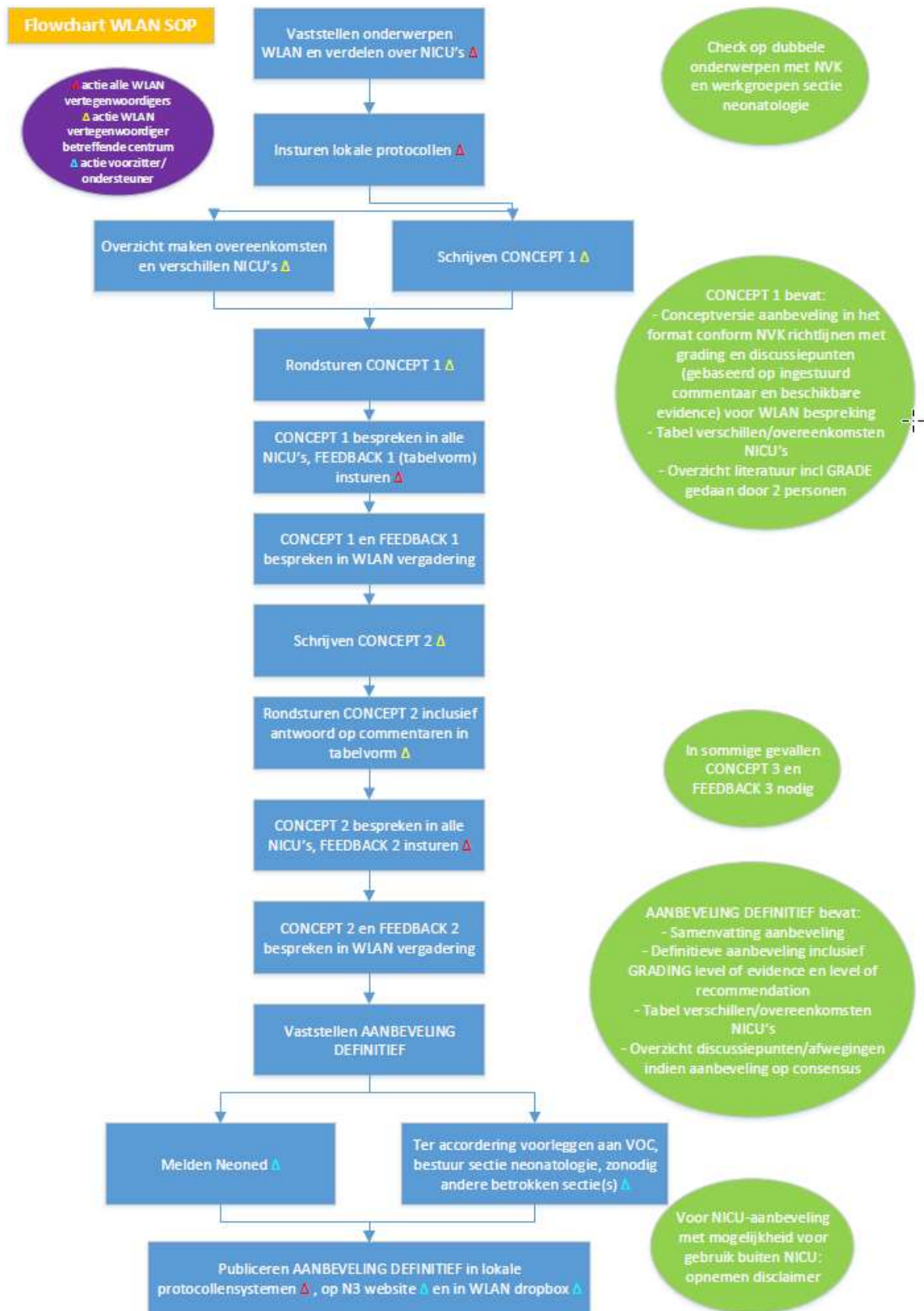
In 2013 is de Werkgroep Landelijke Aanbevelingen Neonatologie (WLAN) van start gegaan, ondertussen N3 aanbevelingen genaamd. Deze werkgroep heeft als doel uniformering van de zorg binnen de toen 10, nu 9 Neonatale Intensive Care Units (NICU's) in Nederland. Stapsgewijs worden lokale zorgprotocollen gezamenlijk omgezet naar landelijke aanbevelingen die vervolgens geïmplementeerd worden op de 9 NICU's. Ons primaire doel is komen tot een gezamenlijk ontwikkeld, breed gedragen product. We gebruiken beschikbare evidence, bestaande protocollen en zoeken nadrukkelijk naar consensus. Onze filosofie is dat het in Nederland beter is voor onze kwetsbare patiënten als er uniformiteit is in diagnose en therapie bij identieke problemen. Dit geeft ook de kans om evidence te verzamelen waar deze ontbreekt. Wij willen met nadruk vermelden dat deze aanbevelingen specifiek en alleen ontwikkeld zijn voor gebruik op de NICU!

Dewerkwijze van de werkgroep N3 aanbevelingen is als volgt (zie figuur 1):

Iedere NICU krijgt per periode één onderwerp om uit te werken. Alle bestaande (lokale) NICU-protocollen over dat onderwerp worden verzameld en dienen als basis voor de landelijke aanbeveling. Aanvullende literatuur over het onderwerp wordt verzameld en gewogen en - indien relevant - meegenomen in de concept aanbeveling. Daarnaast worden relevante deelspecialisten werkzaam in het betreffende centrum gevraagd om mee te werken aan de concept aanbeveling. Dit concept wordt verstuurd naar alle 9 NICU's in Nederland en de patiëntenvereniging (VOC). Binnen de NICU's geeft de staf neonatologie en de relevante deelspecialist(en) commentaar op de concept aanbeveling. Dit commentaar wordt teruggekoppeld aan en verder verwerkt door de werkgroep N3 aanbevelingen. Een tweede conceptversie volgt een vergelijkbare route. Hierna wordt - in het algemeen via consensus - een definitieve aanbeveling opgesteld die goedgekeurd moet worden door alle 9 NICU's.

Mede op verzoek van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) wordt als laatste stap de aanbeveling officieel geaccordeerd door de sectie Neonatologie. Omdat het hier uitsluitend gaat om aanbevelingen gemaakt voor en door de NICU's wordt geen sectie brede commentaar rondom doorlopen.

Zoals hierboven al aangegeven, kunnen sommige onderwerpen raakvlakken hebben met andere kindergeneeskundige subspecialismen. Wij wijzen er nogmaals op dat de deelspecialisten in alle NICU's betrokken zijn bij de totstandkoming van de landelijke aanbevelingen en meerdere keren de kans hebben gehad feedback te verstrekken op de concept versie(s) van de aanbeveling.



Figuur 1: Standard Operating Procedure werkgroep N3 aanbevelingen

Hoofdstuk 1. Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Er zijn verschillen tussen beleid betreffende diagnostiek, behandeling en preventie van neonatale gistinfecties op de NICU's in Nederland. Tijdens overleg van de werkgroep N3 aanbeveling werd besloten dit onderwerp op te nemen in de landelijke ronde te ontwikkelen aanbevelingen.

1.2. Definitie en doelstelling van de richtlijn

Deze aanbeveling werd in 2018 ontwikkeld door E.J. d'Haens, kinderarts-neonatoloog in de Isala te Zwolle en M.A.C. Hemels, kinderarts-neonatoloog in de Isala te Zwolle en T.F.W. Wolfs kinderarts-infectioloog WKZ/UMC Utrecht, in samenwerking met alle 9 NICU's, met het doel meer eenheid tussen NICU's te krijgen. De aanbeveling is deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies, en deels op kennis waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt.

1.3. Probleemomschrijving en afbakening: definitie, patiëntenpopulatie, etiologie, incidentie NL, relevante uitkomstmaten

Deze aanbeveling is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor pasgeborenen met een invasieve gistinfectie of hier verhoogd risico op hebben en opgenomen zijn op een NICU.

Neonatale invasieve gistinfecties

Candida (C.) albicans is de meest voorkomende verwekker (50-70%) van gistinfecties bij neonaten, gevolgd door de non-albicans candida species, zoals C. glabrata, C. parapsilosis, C. krusei, C. pseudotropicalis, C. lusitaniae en C. guilliermondii.¹ De non-albicans species zijn meestal nosocomiaal van origine.² Daarnaast komt Pneumocystis jiroveci voor bij patiënten met een gestoorde cellulaire immuniteit. Deze wordt in deze richtlijn verder buiten beschouwing gelaten. Neonaten raken meestal door verticale transmissie gekoloniseerd met Candida (overwegend albicans) in de perinatale periode. Maar ook horizontale overdracht (nosocomiaal) komt op de NICU voor. In het algemeen raken eerst de huid en het maagdarmkanaal gekoloniseerd en pas later de luchtwegen en andere organen. Dit kan lokale infecties, bv. dermatitis of spruw geven, maar ook leiden tot een invasieve infectie. Hoe sterker de mate van kolonisatie, hoe groter het risico op een invasieve infectie, uiteraard gecombineerd met andere risicofactoren.³

De gevolgen van een invasieve candidiasis zijn ernstig met een hoge mortaliteit (30-40%) en een verhoogd risico op een slechte neurologische uitkomst.^{3, 4, 5, 6, 7}

De incidentie van neonatale invasieve candidiasis in de literatuur is erg wisselend (2-28%) en is centrumafhankelijk en hoger bij een jongere zwangerschapsduur en lager geboortegewicht⁴). Hierbij spelen mede de risicofactoren een rol die hieronder worden weergegeven.^{8, 9, 10}

Over de incidentie in Nederland zijn geen exacte gegevens bekend, hierin zullen ook verschillen tussen centra zijn. Er is een inventarisatie gedaan in het Erasmus MC, Rotterdam en de Isala, Zwolle. Hierbij werd een incidentie van 0.5-0.8% gevonden.

Bekende risicofactoren:^{9,10,11}

- Zwangerschapsduur < 27 weken
- Geboortegewicht < 1000 gram
- Breedspectrum antibiotica (derde generatie cefalosporine, amoxicilline-clavulaanzuur en carbapenems)
- Corticosteroïden
- Maternale candida kolonisatie
- Centraal veneuze catheters (CVCs)
- Mechanische ventilatie
- Parenterale voeding met name lipiden
- Mucocutane kolonisatie met gist
- Abdominale chirurgie

1.4. Methode richtlijnontwikkeling

Zie figuur 1.

1.5. Knelpuntenanalyse:

Er werd een overzicht gemaakt van alle bestaande lokale protocollen om inzicht te krijgen in overeenkomsten en verschillen. Zie hiervoor tabel 1.

1.6. Proces samenstelling werkgroep, belangen

De landelijke werkgroep N3 aanbevelingen bestaat uit vertegenwoordiger(s) van elke NICU. Deze vertegenwoordiger(s) worden afgevaardigd door hun NICU. Zij coördineren het verzamelen van bestaande protocollen; de ontwikkeling van aanbevelingen; verzamelen van feedback; bereiken van consensus.

1.7. Werkwijze werkgroep

Algemene uitgangspunten werkgroep N3 aanbevelingen

Elke NICU vaardigt 1 (optioneel 2) vertegenwoordiger(s) af voor deelname aan de werkgroep N3 aanbevelingen. Het doel van de werkgroep is te komen tot uniform beleid voor de 9 NICU's in Nederland. De werkgroep ontwikkelt evidence based (waar mogelijk), en anders consensus based aanbevelingen voor het beleid bij veel voorkomende problemen op de NICU. De werkgroep vergelijkt bestaande protocollen, gebruikt de overeenkomsten, onderzoekt de verschillen en creëert een praktisch, goed bruikbaar, breed gedragen en snel implementeerbare aanbeveling.

De werkgroep N3 aanbevelingen is onderdeel van het Neonatologie Netwerk Nederland N3.

Ontwikkelen aanbeveling

De onderwerpen worden in de werkgroep gezamenlijk vastgesteld. Er wordt per ronde afgesproken hoeveel nieuwe aanbevelingen worden ontwikkeld en hoeveel updates van bestaande aanbevelingen worden gemaakt.

Bij het vaststellen van onderwerpen moet worden voorkomen dat in verschillende gremia hetzelfde werk wordt gedaan. Er wordt geïnformeerd bij de NVK welke richtlijnen er in de maak zijn, overleg met werkgroepen van de sectie neonatologie volgt indien van toepassing.

Bij het vaststellen van de onderwerpen en de verdeling over de NICU's wordt rekening gehouden met de lokale expertise van de NICU's.

De vertegenwoordigers van alle NICU's sturen hun lokale protocollen over alle WLAN onderwerpen naar de betreffende centra.

Verantwoordelijke centrum (niet perse de vertegenwoordiger) schrijft CONCEPT 1 van de aanbeveling en stuurt deze rond voor commentaar.

- CONCEPT 1 bevat:
 - Conceptversie aanbeveling in het format conform NVK richtlijnen met grading en discussiepunten (gebaseerd op ingestuurd commentaar en beschikbare evidence) voor de werkgroep N3 aanbevelingen vergadering

- Tabel verschillen/overeenkomsten verschillende NICU's
- Overzicht literatuur incl GRADE gedaan door 2 personen

Binnen elk centrum wordt CONCEPT 1 door de staf besproken, commentaar wordt verzameld FEEDBACK 1 (=commentaar ronde betrokken professionals). CONCEPT 1 en FEEDBACK 1 worden besproken tijdens de vergadering van de werkgroep N3 aanbevelingen.

Aan de hand van de discussie in de werkgroep-bespreking en de ingestuurde feedback wordt CONCEPT 2 gemaakt. Er wordt een antwoord op de inhoudelijke commentaren meegestuurd (tabel vorm). Zo nodig volgt nader literatuuronderzoek op basis van de geleverde feedback.

CONCEPT 2 wordt aan de vertegenwoordigers van alle NICU's gestuurd en opnieuw besproken in de staf. Uitgangspunt is nu alleen nog commentaar te geven op punten die nieuw of gewijzigd zijn in CONCEPT 2 en die voor het betreffende centrum niet op de in CONCEPT 2 geformuleerde wijze geïmplementeerd zouden kunnen worden (FEEDBACK 2).

CONCEPT 2 en FEEDBACK 2 worden in de werkgroep-vergadering besproken. In sommige gevallen kan een CONCEPT 3 en FEEDBACK 3 nodig zijn.

Vaststellen definitieve versie aanbeveling (AANBEVELING DEFINITIEF).

- AANBEVELING DEFINITIEF bevat:
 - Samenvatting aanbeveling
 - Definitieve aanbeveling inclusief GRADING voor level of evidence en level of recommendation
 - Tabel verschillen/overeenkomsten verschillende NICU's
 - Overzicht discussiepunten en afwegingen indien aanbeveling op basis van consensus

Per centrum is een verpleegkundige aangewezen die meeleest (bij voorkeur CONCEPT 1) om te waarborgen dat eventuele verpleegkundige aspecten voldoende aan bod komen. Deze verpleegkundige is eveneens betrokken bij de ontwikkeling van de richtlijn van het eigen centrum.

Accorderen aanbeveling

Feedback 1 en 2 (en eventueel 3) = commentaar ronde alle betrokken professionals van de 9 NICU's in Nederland

AANBEVELING DEFINITIEF wordt gestuurd naar vertegenwoordiger van de VOC ter waarborging van het patiënten perspectief. De VOC heeft 1 maand de tijd om commentaar te geven (=commentaar vertegenwoordiger patiënten). Bij geen commentaar wordt akkoord verondersteld.

NICU-specifieke aanbevelingen:

1. Melden aan Neoned (actie voorzitter/ondersteuner)

2. Ter accordering voorleggen aan bestuur sectie neonatologie (actie voorzitter/ondersteuner)
3. Sectie bevestigt accordering aan voorzitter werkgroep N3 aanbevelingen
4. Voorzitter werkgroep N3 aanbevelingen stuurt accordering aan SKMS

NICU-specifieke aanbevelingen met input andere subspecialismen:

1. Betreffende specialismen in ontwikkeling betrekken (actie centrum dat aanbeveling ontwikkelt)
2. Betreffende specialismen in feedback rondes betrekken (vastleggen wie commentaar heeft gegeven)
3. Melden aan Neoned
4. Ter accordering voorleggen aan bestuur sectie neonatologie en andere betreffende sectie(s) (actie voorzitter/ondersteuner)
5. Sectie(s) bevestig(t)en accordering aan voorzitter werkgroep N3 aanbevelingen
6. Voorzitter werkgroep aanbevelingen stuurt accordering aan SKMS

NICU-aanbeveling met mogelijkheid voor gebruik buiten NICU:

1. Proces van accorderen idem aan NICU-specifieke aanbeveling
2. Opnemen van disclaimer met betrekking tot gebruik buiten NICU
 - Mag worden gebruikt door regionale ziekenhuizen NICU-centra onder expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's
3. Geen sectie brede commentaarronde

De AANBEVELING DEFINITIEF wordt na accordering geplaatst in de werkgroep N3 aanbevelingen dropbox, wordt geïmplementeerd in de centra, wordt gepubliceerd op de N3 website (<https://neonatologynetwork.eu/n3-aanbevelingen>).

Implementatie aanbeveling

De aanbevelingen worden in de oorspronkelijk door de werkgroep N3 aanbevelingen vastgestelde vorm gepubliceerd in de lokale protocollen systemen. Eventuele lokale aanpassingen/aanvullingen (in principe alleen logistiek) worden specifiek bv in rood weergegeven. Bij het maken van een update worden alle lokale aanpassingen/aanvullingen bekeken op mogelijkheid deze te implementeren in de aanbeveling.

1.8. Patiënten participatie:

De VOC leest mee met de landelijke aanbevelingen en geeft waar zij dat nodig acht feedback.

Implementatie en indicatorontwikkeling

Na landelijke consensus worden de landelijke aanbevelingen lokaal geïmplementeerd in de lokale protocollen systemen. Zie ook bij werkwijze.

Literatuurlijst algemene inleiding

1. Arendrup MC, Fisher BT, Zaoutis TE. Invasive fungal infections in the paediatric and neonatal population: diagnostics and management issues. *Clinical Microbiology Infections* 2009;15:613-624
2. Bendel CM. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol*, 2007;27:357–364
3. Leibovitz E. Strategies for the prevention of neonatal candidiasis. *Pediatr Neonatol* 2012;53(2):83-90
4. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 2013;30(2):131-141
5. Hsieh E, Smith PB, Benjamin DK. Neonatal fungal infections: when to treat? *Early Human Development* 2012;88(suppl 2):S6-S10
6. Williams EJ, Embleton ND, Bythell M, et al. The Changing profile of infant mortality from bacterial, viral and fungal infection over two decades. *Acta Paediatrica* 2013;102:999-1004
7. Kaufman DA. "Getting to Zero": preventing invasive Candida infections and eliminating infection-related mortality and morbidity in extremely preterm infants. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 2:S45-49
8. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117:84-92
9. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics* 2010;126(4):e865-873
10. Botero-Calderon L, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M et al. Advances in the treatment of invasive neonatal candidiasis. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(7):1035-1040
11. Saiman L, Ludington E, Dawson J et al. Risk factors for candida species colonization of neonatal intensive care patients. *Ped inf dis J* 2001;20(12):1119-1124

Hoofdstuk 2. Uitgangsvragen

2.1. Uitgangsvraag 1: Welke diagnostiek dient te worden verricht bij verdenking op een neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Uniformiteit omtrent de keuze van diagnostiek bij verdenking op een neonatale gistinfectie is gewenst.

Algemene principes, samenvatting van de literatuur, aanbevelingen

Initiële diagnostiek

- Bloedkweek (het liefst > 1 ml bloed)

Bij positieve bloedkweek met gist en/of sterk klinisch vermoeden:

- Urinekweek (bij voorkeur blaaspunctie of eenmalige catheterisatie)
- Liquorkweek

NB contra-indicatie: lokale huidinfectie met candida ter plaatse van de punctie

2.2. Uitgangsvraag 2: Indicaties voor vervolgbloedkweken bij een bewezen neonatale invasieve gistinfectie

Inleiding

Vervolg bloedkweken zijn van belang ter monitoring van het effect van de behandeling en om de behandelduur te bepalen.

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

Indicaties vervolg bloedkweken:

- Na starten en onder antifungale behandeling laagdrempelig en regelmatig (bijv. bij inbrengen nieuw infuus) ter monitoring van het effect van de behandeling en in elk geval vervolgen tot kweken negatief worden/blijven om de behandelingsduur te kunnen bepalen. ^{12, 13} (grade moderate)
- Bij klinische achteruitgang onder behandeling
- Voorafgaand aan een switch van de systemische antigist behandeling

2.3. Uitgangsvraag 3: Welk disseminatie onderzoek dient te worden verricht bij een bewezen neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Disseminatie onderzoek is van belang voor vervolg onderzoeken, therapie en prognose.

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

Bij bloedkweek en/of liquorkweek positief: ^{10, 14, 15}

- Funduscopie door oogarts: endophthalmitis, chorioretinitis
- Echo abdomen: micro-abcessen, lever/miltlaesies, trombus in de grote vaten
- Echo nieren: micro-abcessen ("gistbollen") ¹⁴
NB: indien echo nieren geen bijzonderheden laat zien, laagdrempelig herhalen bij nierfunctiestoornissen of tekenen van urineweg obstructie ¹⁶ (grade high)
- Echo cor: endocarditis, trombus, vegetaties
te overwegen bij 1 positieve bloedkweek en in ieder geval te doen als er meerdere positieve bloedkweken zijn omdat het risico dan toeneemt
- Echo cerebrum: ventriculitis, hydrocephalus, abcesvorming
NB: bij positieve liquorkweek verdere beeldvorming middels MRI cerebrum met contrast overwegen ter evaluatie van mate van en activiteit van cerebrale disseminatie.

Op klinische indicatie kan nog een MRI worden verricht ter uitsluiting van een osteomyelitis, bijvoorbeeld bij zwelling of minder gebruik van een ledemaat.

Bij alleen urinekweek positief:

- Echo nieren; ^{17, 18, 19}
NB: indien aanvankelijk geen bijzonderheden, herhalen echo bij tekenen van nierfunctiestoornissen of urinewegobstructie

Er is geen eenduidig advies te geven over wanneer en/of dit disseminatieonderzoek herhaald moet worden. ¹⁵

Echter bij het persisteren van positieve kweken (>5-7 dagen) moet het herhalen van disseminatie onderzoek sterk overwogen worden. ²⁰ (grade moderate)

2.4. Uitgangsvraag 4: Dienen centraal veneuze en arteriële lijnen verwijderd te worden indien er sprake is van een bewezen neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Centraal veneuze en arteriële lijnen kunnen een neonatale gistinfectie onderhouden.

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

Indien mogelijk alle centraal veneuze en arteriële lijnen verwijderen of indien onmisbaar bij voorkeur vervangen na 48 uur lijnvrije pauze. ^{8, 21, 4, 13, 22} (grade moderate)

2.5. Uitgangsvraag 5: Welke empirische behandeling dient gestart te worden bij verdenking op een neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Uniformiteit omtrent de keuze van empirische behandeling bij verdenking op een neonatale gistinfectie is gewenst.

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

Intrinsieke gevoeligheid van Candida soorten: ²³

	Fluconazol	Amfotericine B	Echinocandines
C. albicans	S	S	S
C. tropicalis	S tot I	S	S
C. parapsilosis	S	S	vaak R
C. glabrata	S-DD tot R	S tot I	S tot I
C. krusei	R	S tot I	S tot I
C. lusitaniae	S	S tot I	S

S=sensitive, R= resistent, I=intermediate, DD= dose-dependent

Empirische behandeling:

- Bij neonaten is de kans op een meningo-encephalitis groot. Liposomaal Amfotericine B (L-AmB) en fluconazol zijn daarom beide een geschikte keuze als empirische behandeling bij verdenking op een systemische Candida infectie, omdat deze middelen in tegenstelling tot de echinocandines goed doordringen in de meningen. Dit is conform de SWAB richtlijn. ¹³ (grade low)

NB Er bestaat ook conventioneel AmB (c-AmB), de dosering is anders dan L-AmB dus cave medicatiedoseringsfouten! Gezien het risico en bijwerkingenprofiel van C-AmB, is L-AmB het middel van voorkeur, conform de SWAB richtlijn. (grade low)

Overwegingen bij maken van een keuze;

- Niet alle Candidasoorten zijn gevoelig voor fluconazol. Bij bekende mucocutane kolonisatie met een niet-albicans soort heeft L-AmB daarom de voorkeur
- Wanneer onder profylactische toediening van fluconazol een [verdenking op] candidemie ontstaat, dan dient dit beschouwd te worden als doorbraakinfectie en wordt geadviseerd een ander middel dan fluconazol te kiezen als empirische behandeling. ^{13, 24, 25, 26} (grade low)
- Echinocandines dienen bij neonaten niet gebruikt te worden als empirische behandeling voordat meningitis is uitgesloten. Tevens worden lage concentraties in de urine bereikt. Echinocandines kunnen wel bij parenchymateuze nierinfecties gebruikt worden.

2.6. Uitgangsvraag 6: Welke (gerichte) behandeling dient gegeven te worden bij een bewezen neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Uniformiteit omtrent de keuze van gerichte behandeling bij een bewezen neonatale gistinfectie is gewenst.

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

Gerichte behandeling:

- L-AmB heeft de voorkeur in geval van therapie falen bij fluconazol (klinische achteruitgang en/of persisterende positieve bloedkweken ondanks > 72 uur adequate behandeling) of bij voor fluconazol ongevoelige gist in bloed- of kolonisatiekweken.
- L-AmB heeft de voorkeur bij candidemia met andere dan in bovenstaande tabel genoemde Candidaspecies.
- Fluconazol heeft de voorkeur bij een bewezen meningo-encephalitis en of een urineweginfectie met *Candida albicans* of subspecies die gevoelig zijn voor fluconazol.
- Bij therapie-falen bij fluconazol en/of L-Am B bij een candidemie zonder meningo-encephalitis kan een echinocandine (micafungin of caspofungin) overwogen worden bij gebleken gevoeligheid, bij voorkeur in overleg met de kinderarts-infectioloog/medisch microbioloog. Echinocandines hebben wel een verminderde activiteit tegen *C.parapsilosis*.³⁰ Data met betrekking tot farmacokinetiek en veiligheid bij (premature) neonaten zijn bij echinocandines beperkt.^{27, 28, 29}
- Flucytosine heeft veel bijwerkingen en wordt alleen aanbevolen bij moeilijk behandelbare infecties¹³⁾ in combinatie met L-AmB.^{30, 10} (grade high)

2.7. Uitgangsvraag 7: Wat is de behandelduur van een bewezen neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Uniformiteit omtrent de behandelduur bij een bewezen neonatale gistinfectie is gewenst.

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

Duur behandeling

Er zijn geen data betreffende de optimale behandelingsduur voor systemische candidiasis. Meestal wordt gekozen om minimaal 14 dagen na het negatief worden van bloed, liquor en/of urinekweek door te behandelen.¹³ Bij gecompliceerde systemische candida-infecties behandelt men over het algemeen langer.¹³ Goede follow-up na het staken van de therapie is noodzakelijk. Recidieven komen voor. Onderstaande tabel kan richting geven aan de duur bij verschillende klinische situaties.

Lokalisatie	Therapieduur
CVC gerelateerde infectie	Verwijder CVC. Behandel tot 14 dagen na negatieve kweken
Congenitale cutane candidiasis zonder tekenen van disseminatie	14 dagen; zo nodig langer obv kliniek

Gedissemineerde infectie	14-28 dagen na het verdwijnen van de klinische verschijnselen en het negatief worden van de bloedkweken
Renale candidiasis ("gistbollen")	14 dagen na negatieve urinekweek, in ieder geval tot gistbollen verdwenen zijn (dit duurt meestal langer dan 14 dagen)
Endocarditis	Minimaal 6 weken en afhankelijk van kliniek en bevindingen bij echocardiografie
Endophthalmitis	In overleg met oogarts/kinderarts-infectioloog minimaal 4-6 weken
Meningitis	Minimaal 6 weken en afhankelijk van kliniek en beeldvorming langer
Osteomyelitis	In overleg met kinderarts-infectioloog minimaal 4-8 weken

2.8. Uitgangsvraag 8: Welke dosering van de antifungale medicamenten dient gehanteerd te worden bij een bewezen neonatale invasieve gistinfectie?

Inleiding

Uniformiteit omtrent de dosering van de antifungale medicamenten bij een bewezen neonatale gistinfectie is gewenst.

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

Dosering

Zie voor doseringen, bijwerkingen, monitoring en spiegels van antifungale medicamenten

<http://www.kinderformularium.nl>

Hieronder worden de afwijkende of ontbrekende adviezen t.o.v. het kinderformularium benoemd.

Fluconazol IV

Opmerking: dosering wijkt af van de dosering uit kinderformularium. ^{13, 31, 32, 33, 34} (grade low)

- Startdosering 25 mg/kg/dg op de eerste dag IV
- Dosering 12 mg/kg/dag à 24 uur (de tweede dag) in 1 dosis
- Geen indicatie voor standaard spiegelbepaling. Overweeg spiegelbepaling bij onvoldoende klinisch therapeutisch effect. Range spiegel 5-20 mg/l. (grade high)

Conventioneel Amfotericine- B IV ³⁵

Zie: NEOFAX 2010. Guidelines for the Use of Amphotericin B, Conventional

NB Gezien het risico en bijwerkingenprofiel van C-AmB, is dit niet het middel van voorkeur, zie ook uitgangsvraag 5 bij 2.5.

Micafungin

Dosering: 4-10 mg/kg per dag conform kinderformularium

Aanvullend advies: bij (preterm) neonaten 10 mg/kg/dag geven en bij neonaten > 1 maand 4 mg/kg/dag. ²⁸

2.9. Uitgangsvraag 9: Is er indicatie voor systemische profylaxe met een antigistmiddel bij prematuren?

Inleiding

Uniformiteit omtrent het geven van systemische profylaxe met een antigistmiddel bij prematuren is gewenst.

Algemene principes, samenvatting van de literatuur en aanbevelingen

Profylaxe

Er is bewijs in de literatuur dat systemische profylaxe met een antigistmiddel de kolonisatie ³⁶ en incidentie van invasieve schimmel- en gistinfecties bij kinderen < 1000 gram vermindert. ^{37, 38, 39, 40} (grade very low) Echter de incidentie van schimmel- en gistinfecties in het merendeel van deze studies is hoog (5-10%) of extreem hoog (>10%), waardoor de uitkomsten met enige terughoudendheid geïnterpreteerd moeten worden. Er werd in deze studies geen significant effect gevonden op de mortaliteit. ^{41, 42} Over de effecten op de lange termijn uitkomst is nog onvoldoende bekend door gebrek aan grote studies.

Ook orale profylaxe in de vorm van nystatine verlaagt de incidentie van invasieve gistinfecties, zonder effect op de mortaliteit. ^{37, 43, 44} (grade very low) Hoewel een intraveneus toegediend middel als fluconazol effectiever lijkt dan nystatine oraal, is hier tot nu toe ook onvoldoende bewijs voor. ^{41, 36, 45} (grade moderate) Het vroeg starten van antigistprofylaxe, bij voorkeur in de eerste 72 uur postpartum, lijkt het meest effectief. ^{43, 7} (grade moderate) Hoewel systemische antigistprofylaxe in de vorm van fluconazol veel gebruikt wordt op de NICU, zijn er nog onvoldoende gegevens over de veiligheid, risico op resistentievorming en lange termijn gevolgen bekend. ⁴⁶ Tevens kunnen bijwerkingen optreden wat een risico vormt voor de individuele patiënt. ²⁵ Overmatig en onnodig gebruik moet dus vermeden worden.

Conclusie en aanbeveling

Op basis van de beschikbare literatuur en de lage incidentie van gistinfecties in Nederland is er op dit moment onvoldoende evidence om alle prematuren antigistprofylaxe te geven.

Indicatoren

Niet van toepassing.

Literatuur

1. Arendrup MC, Fisher BT, Zaoutis TE. Invasive fungal infections in the paediatric and neonatal population: diagnostics and management issues. *Clinical Microbiology Infections* 2009;15:613-624
2. Bendel CM. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol*, 2007;27:357–364
3. Leibovitz E. Strategies for the prevention of neonatal candidiasis. *Pediatr Neonatol* 2012;53(2):83-90
4. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 2013;30(2):131-141
5. Hsieh E, Smith PB, Benjamin DK. Neonatal fungal infections: when to treat? *Early Human Development* 2012;88(suppl 2):S6-S10
6. Williams EJ, Embleton ND, Bythell M, et al. The Changing profile of infant mortality from bacterial, viral and fungal infection over two decades. *Acta Paediatrica* 2013;102:999-1004
7. Kaufman DA. "Getting to Zero": preventing invasive *Candida* infections and eliminating infection-related mortality and morbidity in extremely preterm infants. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 2:S45-49
8. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117:84-92
9. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics* 2010;126(4):e865-873
10. Botero-Calderon L, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M et al. Advances in the treatment of invasive neonatal candidiasis. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(7):1035-1040
11. Saiman L, Ludington E, Dawson J et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care patients. *Ped inf dis J* 2001;20(12):1119-1124
12. SWAB richtlijn XII Invasieve schimmelinfecties 2017
13. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of American. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50
14. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis*. 2001;32(7):1018-1023.
15. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, et al. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):634–640
16. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(11):959-963
17. Wynn JL, Tan S, Gantz MG. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):331-339

18. Robinson JL, Davies HD, Barton M. Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care - a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis* 2009;9:183
19. Phillips JR, Karlowicz MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(2):190-194
20. Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:822–827
21. Janum S, Afshari A. Central venous catheter (CVC) removal for patients of all ages with candidaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD011195
22. Brass EP, Edwards JE. Should the guidelines for management of central venous catheters in patients with candidemia be changed now? *Clin Infect Dis* 2010;51:304–306
23. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(10):745–750
24. Turner K, Manzoni P, Benjamin DK. Fluconazole pharmacokinetics and safety in premature infants. *Curr Med Chem*. 2012;19(27):4617-4620
25. Egunsola O, Adefurin A, Fakis A. Safety of fluconazole in paediatrics: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2013 Jun;69(6):1211-1221
26. Watt K, Manzoni P, Cohen-Wolkowicz M. Triazole use in the nursery: fluconazole, voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. *Curr Drug Metab*. 2013;14(2):193-202
27. Caudle KE, Inger AG, Butler DR. Echinocandin use in the neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother* 2012;46(1):108-116
28. Wasmann RE, Muilwijk E, Burger DM, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Micafungin. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:267–286
29. Autmizguine J, Guptill JT, Cohen-Wolkowicz M. Drugs. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children: clinical implications 2014;74(8):891-909
30. Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(6):1381-1395
31. Wade KC, Benjamin DK Jr, Kaufman DA, et al. Fluconazole dosing for the prevention and treatment of invasive candidiasis in young infants. *Ped Inf disease J* 2009;28(8):717-723
32. Tripathi N, Watt K, Benjamin DK Jr. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis. *Seminars in Perinat* 2012;36:416-423
33. Ericson J, Manzoni P, Benjamin DK Jr. Old and new: appropriate dosing for neonatal antifungal drugs in the nursery. *Early Human Developm* 2013;89S1:S25-S27
34. Piper L, Smith PB, Hornik CP, et al. Fluconazol loading dose pharmacokinetics and safety infants. *Ped Inf Disease* 2011;30(5):375-378
35. NEOFAX 2010. Guidelines for the Use of Amphotericin B, Conventional
36. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, et al. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics*. 2001;107(2):293-298
37. Aydemir C, Oguz SS, Dizdar EA, et al. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(3):F164-168

38. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1660-1666
39. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2483-2495
40. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species. *Pediatrics*. 2008;121(4):703-710
41. Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD003850
42. Benjamin DK Jr, Hudak ML, Duara S, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(17):1742-1749
43. Austin N, Cleminson J, Darlow BA et al. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD003478
44. Howell A, Isaacs D, Halliday R. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(6):F429-433
45. Violaris K, Carbone T, Bateman D, et al. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. *Am J Perinatol*. 2010;27(1):73-78
46. Castagnola E, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, et al. Fluconazole use and safety in the nursery. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 2:S11-15

Zoekverantwoording

PubMed, 2018

Medisch-specialistische richtlijnen 2.0 - Versie 2, oktober 2012

centrum	AMC	LUMC	UMCN	UMCG	isala	SKZ
plaats	Amsterdam	Leiden	Nijmegen	Groningen	Zwolle	Rotterdam
Protocol ontvangen	ja	ja	ja	ja	ja	ja
aantal pagina's	5	5	3	8	8	1
<u>Inleiding</u>						
Definities						geen info
invasieve candidiasis					ja	
schimmel						
gist						
Risicofactoren/epidemiologie				ja	ja	
<1000			ja		ja	ja
<27weken			ja < 28 weken		ja	ja < 26
eigen afdeling		ja	ja			
kolonisatie positief					ja	
Pathofysiologie/oorzaken						geen info
Klinische kenmerken	ja	ja		ja	ja	geen info
Differential diagnose						geen info
<u>Diagnostiek</u>						geen info
bloedweek	ja duur/ contaminatie	>10dagen inzetten		ja	ja langer	
urineweek		blaaspunctie/katheter		ja	ja	
Liquor		ja		ja	ja	

disseminatieonderzoek/screening orgaaninvasie	ja		ja			
echo nieren	ja	ja		ja	ja	
funduscopie	ja	ja		ja	ja	
echo cerebrum	ja	ja		ja	ja	
echo lever/milt	ja				ja	
echo cor	ja	ja		ja	ja	
herhalen disseminatieonderzoek					>7 dgn pos BK	
Behandeling		ja		ja		geen info
fluconazol	ja, eerste keuze	ja, eerste keuze		ja, eerste keuze	ja, eerste keuze	geen info
dosis	verwijzing	ja		ja	ja	
spiegel bepaling	ja grenzen hoger obv 1 artikel	ja, geen grenzen, liquorspiegelbepalingen	op indicatie en ogv kreat			
bijwerkingen		ja			ja	
amphotericine B	ja	ja		bij renale candidiasis	ja, tweede keuze	geen info
dosis	verwijzing	ja			ja	
bijwerkingen		ja			ja	
ambisome		ja, tweede keuze		ja tweede keuze, niet bij renale candidiasis	geen info	
dosis		ja		ja		
bijwerkingen		ja		ja	ja	
5-flucytosine				ja	ja	
dosis				ja	ja	
bijwerkingen				ja	ja	

echocandines	ja/micafungin	ja		ja		
dosis						
bijwerkingen						
duur	ja 3 weken			ja tabel afh van localisatie	ja afh diagnose	
uithalen lijn	ja				ja	
vervolg diagnostiek						geen info
Profylaxe	ja	ja	ja	ja		ja
indicaties	geen indicatie obv onvold evidence	ja				
kolonisatie candida				ja	ja	
Patiënten groepen						
<1000		<750	ja	ja	ja/ <750	
<26		<27	<28	<27	<27	ja
nystatine		nee	ja	ja	ja	vanaf voll enterale voeding
fluconazol		ja	evt	ja	ja	tot 6 wkn pp of voll enteraal
Flowdiagram	ja			ja	ja	
Van de overige centra hebben we geen protocol ontvangen omdat die er niet waren						