

## Landelijke aanbeveling neonatale invasieve gistinfecties

## Doel van deze aanbeveling

Deze aanbeveling werd in 2018 ontwikkeld door dr. M.A.C. Hemels en drs. E.J. d'Haens (neonatologen Isala kliniek) in samenwerking met T. Wolfs, lid sectie Kinderinfectieziekten NVK, en alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen de Nederlandse NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies, en deels op kennis waarover neonatologen/kindercardiologen/experts van deze NICU's consensus hebben bereikt.

Betrokken NICU-verpleegkundige: J de Boer

## Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor pasgeborenen (pasgeborenen vanaf AD 24 weken tot de leeftijd van 28 dagen postterm) met en risico of verdenking op gistinfectie

## Definities

In dit document worden de volgende definities gehanteerd:

C. Candida

CVC Centraal veneuze catheter

## Epidemiologie/ achtergrond

Hierin zullen moeten worden opgenomen voor zover van toepassing:

- overzicht van overeenkomsten/verschillen tussen NICUs
- evt conclusie uit literatuurstudie + *level of evidence A1-D (GRADE)*
- aanbeveling + *grade of recommendation 1A-2C(GRADE)*
- bijhouden commentaar vanuit NICU's op concepten

## Achtergrond

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. lusitanae* en *C. guilliermondii*<sup>1)</sup>. De non-*albicans* species zijn meestal nosocomiaal van origine<sup>2)</sup>. 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<sup>3)</sup>.

De gevolgen van een invasieve candidiasis zijn ernstig met een hoge mortaliteit (30-40%) en een verhoogd risico op een slechte neurologische uitkomst<sup>3) 4) 5) 6) 7)</sup>.

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 geboortegewicht<sup>4)</sup>. Hierbij spelen mede de risicofactoren een rol die hieronder worden weergegeven<sup>3) 9) 10)</sup>.

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<sup>9) 10) 11)</sup>

- 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

## Diagnostiek

### 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

### Vervolg bloedkweken

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 <sup>12) 13)</sup>. (grade moderate)
- Bij klinische achteruitgang onder behandeling
- Voorafgaand aan een switch van de systemische antigist behandeling

### Disseminatie onderzoek

#### ***Bij bloedkweek en/of liquorkweek positief:*** <sup>10) 14) 15)</sup>

- Funduscopie door oogarts: endophthalmitis, chorioretinitis
- Echo abdomen: micro-abcessen, lever/miltlaesies, trombus in de grote vaten □ Echo nieren: micro-abcessen ("gistbollen") <sup>14)</sup>

**NB:** indien echo nieren geen bijzonderheden laat zien, laagdrempelig herhalen bij nierfunctiestoornissen of tekenen van urineweg obstructie <sup>16)</sup> (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 overwegen

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

#### ***Bij alleen urinekweek positief:***

- Echo nieren; <sup>17) 18) 19)</sup>

**NB:** indien aanvankelijk geen bijzonderheden, overweeg herhalen echo bij tekenen van nierfunctiestoornissen of urinewegobstructie

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

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

## Behandeling

*Indien mogelijk alle centraal veneuze en arteriële lijnen verwijderen* of indien onmisbaar bij voorkeur vervangen na 48 uur lijnvrije pauze <sup>8) 21) 4) 13) 22)</sup>. (grade moderate)

## Medicatiekeuze

Intrinsieke gevoeligheid van Candida soorten <sup>23)</sup>:

	Fluconazol	Amfotericine B	Echinocandines
<b>C. albicans</b>	S	S	S
<b>C. tropicalis</b>	S tot I	S	S
<b>C. parapsilosis</b>	S	S	vaak R
<b>C. glabrata</b>	S-DD tot R	S tot I	S tot I
<b>C. krusei</b>	R	S tot I	S tot I
<b>C. lusitaniae</b>	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 (LAmB) 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 <sup>13)</sup>. (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 <sup>13) 24) 25) 26)</sup> (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

### **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 kinderartsinfectioloog/medisch microbioloog. Echinocandines hebben wel een verminderde activiteit tegen *C.parapsilosis* <sup>30)</sup>. Data met betrekking tot farmacokinetiek en veiligheid bij (premature) neonaten zijn bij echinocandines beperkt <sup>27) 28) 29)</sup>
- Flucytosine heeft veel bijwerkingen en wordt alleen aanbevolen bij moeilijk behandelbare infecties <sup>13)</sup> in combinatie met L-AmB <sup>30) 10)</sup> (grade high)

### **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 <sup>13)</sup>. Bij gecompliceerde systemische candida-infecties behandelt men over het algemeen langer <sup>13)</sup>. 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.

<b>Lokalisatie</b>	<b>Therapieduur</b>
CVC gerelateerde infectie	14 dagen, verwijder CVC
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

## 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 <sup>13) 31) 32) 33) 34)</sup>. (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 <sup>35)</sup>**

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 kopje "empirische behandeling".**

### **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 <sup>28)</sup>

## Profylaxe

Er is bewijs in de literatuur dat systemische profylaxe met een antigistmiddel de kolonisatie <sup>36)</sup> en incidentie van invasieve schimmel- en gistinfecties bij kinderen < 1000 gram vermindert <sup>37) 38) 39) 40)</sup>. (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 <sup>41), 42)</sup>. 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 <sup>37) 43) 44)</sup>. (grade very low) Hoewel een intraveneus toegediend middel als fluconazol effectiever lijkt dan nystatine oraal, is hier tot nu toe ook onvoldoende bewijs voor <sup>41) 36) 45)</sup>. (grade moderate) Het vroeg starten van antigistprofylaxe, bij voorkeur in de eerste 72 uur postpartum, lijkt het meest effectief <sup>43) 7)</sup>. (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 <sup>46)</sup>. Tevens kunnen bijwerkingen optreden wat een risico vormt voor de individuele patiënt <sup>25)</sup>. 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.

## Referenties

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, Pagni 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

centrum	AMC	LUMC	MMC
plaats	Amsterdam	Leiden	Veldhoven
<b>Protocol ontvangen</b>	ja	ja	nee
<b>aantal pagina's</b>	5	5	
<b>Inleiding</b>			
<b>Definities</b>			
invasieve candidiasis			
schimmel			
gist			
<b>Risicofactoren/epidemiologie</b>			
<1000			
<27weken			
eigen afdeling		ja	
kolonisatie positief			
<b>Pathofysiologie/oorzaken</b>			

<b>Diagnostiek</b>			
--------------------	--	--	--

bloedkweek	ja duur/contaminatie	>10dagen inzetten
urinekweek		blaaspunctie/cathether
Liquor		ja

**dissemenatieonderzoek/screening orgaaninvasie**

echo nieren	ja	ja
funduscopie	ja	ja
echo cerebrum	ja	ja
ja echo lever/milt	ja	ja

echo cor	ja	ja
<b>Klinische kenmerken</b>	ja	ja
Differential diagnose		
herhalen disseminatieonderzoek		
<b>Behandeling</b>		ja
<b>fluconazol</b>	ja	ja
dosis	verwijzing	ja
bijwerkingen		ja
<b>amphotericine B</b>	ja	ja
dosis	verwijzing	ja
bijwerkingen		ja
<b>ambisome</b>	nee, alleen als escape	ja
dosis		ja
bijwerkingen		ja
<b>5-flucytosine</b>	nee	ja
dosis	nee	ja, 150 mg/kg/d in 4x
bijwerkingen	nee	ja
<b>echocandines</b>	ja/micafungin	ja
dosis		
bijwerkingen		
<b>duur</b>	ja 3 weken	
<b>uithalen lijn vervolg diagnostiek</b>	ja	
<b>Profylaxe</b>	ja	

indicaties	geen indicatie obv onvold evidence	ja
kolonisatie candida		
patientengroepen		
<1000		<750
<26		<27
nystatine		nee
fluconazol		ja
<b>Flowdiagram</b>	ja	






CHD, longhypoplasie/dry lung, RDS en ernstige PPHN

verwijst naar protocol verwijst naar protocol

behandeling van bijzondere ziektebeelden  
ECMO criteria

ja



UMCN	UMCG	MUMC	VUMC	UMC
Nijmegen	Groningen	Maastricht	Amsterdam	Utrecht
ja	ja	nee	geen	geen
3	8			
	ja			
ja				
ja < 28 weken				
ja				

ja

--	--	--	--	--

ja

ja

ja

ja

ja

ja

ja

ja

ja

ja

ja

nee

ja, NB niet bij renale  
candidiasis ja ja ja ja, 100  
mg/kg in 4 dd iv ja ja

ja

ja

ja

ja  
<28  
ja

ja evt ja ja

ja  
<27

--	--

verwijst naar protocol

verwijst naar protocol

		ja	ja	





isala	SKZ
Zwolle	Rotterdam
ja	ja
8	1
	geen info
ja	
ja	
ja	ja
ja	ja < 26
ja	
	geen info
ja	geen info
	geen info
	geen info

ja langer  
ja ja

ja  
ja  
ja  
ja  
ja  
>7  
dg  
n  
pos  
BK

geen info

ja geen info  
ja  
ja  
ja  
ja ja geen info

geen info

ja  
ja  
50-100 mg/kg/d in 2x  
ja

ja afh diagnose  
ja

geen info

ja ja

ja

ja/ <750

<27 ja

ja vanaf voll enterale voeding ja tot 6 wkn pp of  
voll enteraal ja

--	--


