

CAT
Critically Appraised Topic

**Evaluatie van de diagnostische opbrengst en klinische impact van een
incubatieprotocol van 4 versus 5 dagen
voor hemocultuurflessen**

Author: Julie Dom
Supervisor: Melissa Depypere
Search/methodology verified by: Melissa Depypere
Date: 12-05-2026

CLINICAL BOTTOM LINE

De recente literatuur toont aan dat een hemocultuur-incubatieduur van maximaal 4 dagen in plaats van 5 dagen doorgaans voldoende is voor het detecteren van klinisch relevante pathogenen bij gebruik van moderne geautomatiseerde bloedcultuur-incubatiesystemen zoals BACTEC (BD) en BacT/Alert Virtuo (bioMérieux). In grote retrospectieve studies werd 98,2-99,2% van alle positieve hemoculturen binnen 4 dagen gedetecteerd. Slechts een zeer klein percentage (0,8–1,8%) van de positieve flessen werd pas na 4 dagen positief, en deze betroffen meestal contaminanten of pathogenen die al eerder bij dezelfde patiënt waren aangetoond. Van de laattijdig positieve flessen werd nl. maar 2,1-16,3% als relevant beschouwd, dit komt overeen met 0,01-0,3% van alle positieve hemoculturen of 0,002-0,01% van alle afgenomen hemoculturen.

Voordelen van een 4-daags protocol zijn onder andere snellere rapportering van negativering, optimalisatie van laboratoriumcapaciteit, vermindering van workload door verminderde uitwerking van contaminanten, en een lagere kans op detectie van contaminanten die geen klinische consequenties hebben. Dit kan vooral relevant zijn in periodes van hoge werkdruk, zoals tijdens seizoensgebonden pieken.

Nadelen zijn dat een zeer klein aantal klinisch relevante infecties, zoals bacteriëmie met sommige langzaam groeiende bacteriën (vb. *Brucella* species, *Nocardia* species,...) of endocarditis, mogelijks gemist kunnen worden. In UZ Leuven toonde de data consistente resultaten, met 1,04% van alle positieve hemoculturen die laattijdig (na 96u incubatie) positief werd gevlagd door BacT/Alert Virtuo (bioMérieux). Hiervan was slechts 4,1% van de flessen relevant, zodat 0,04% van alle positieve hemoculturen en 0,003% van alle afgenomen hemoculturen een relevante pathogeen aantoonde tussen 96u en 120u incubatieduur. Slechts 0,04% van alle positieve aerobe flessen toonde een laattijdig gegroeide, relevante pathogeen, en 0,05% van de laattijdig positieve anaerobe flessen. Wel zou bij 4 dagen incubatie 1 *Candida albicans* in een aerobe fles gemist worden. Deze werd geïsoleerd bij een patiënt onder antifungale therapie en missen van deze pathogeen zou een negatieve invloed hebben op de behandelduur, waardoor deze mogelijks te kort zou zijn. Door verkorten van de incubatieduur van alle flessen van 5 dagen naar 4 dagen zou +/-5,0% van alle gecontamineerde flessen niet meer uitgewerkt moeten worden, voor de anaerobe flessen betekent dit dat 9,3% van de gecontamineerde anaerobe flessen niet meer uitgewerkt zouden worden.

Implementatie van een 4 dagen incubatie-protocol voor hemoculturen werd toegepast voor anaerobe flessen, aerobe flessen blijven tot 120u geïncubeerd, alsook deze afgenomen bij patiënten met vermoeden van endocarditis en bij kinderen gezien de beperkte validatiedata bij deze groepen.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Vraagstelling	(kader	en	motivatie)
Hemoculturen zijn de gouden standaard voor de microbiologische diagnose van bacteriëmie en fungemie. Het hemocultuur-protocol in een klinisch labo bepaalt niet alleen of en wanneer een micro-organisme wordt gedetecteerd in het bloed, maar het beïnvloedt ook belangrijke klinische beslissingen: starten of aanpassen van antibiotica, verdere technische onderzoeken, ingrepen, en ontslagplanning. Traditioneel hanteren veel laboratoria een incubatieduur van vijf dagen voor hemocultuur-flessen, dit is historisch gegroeid met klassieke, handmatige incubatiesystemen en met het oog op detectie van traag-groeiende micro-organismen. Sinds een tiental jaren zijn volautomatische systemen met automatische detectie en continue monitoring wijdverspreid, met kortere time-to-positivity (TTP) voor de meeste pathogenen. Bijkomend is er betere detectie mogelijk wegens een verbetering van de matrix in de hemocultuur-flessen. Daarmee rijst de vraag: is een vijfdaagse incubatie nog noodzakelijk, of kan men zonder diagnostisch verlies tot vier dagen incuberen?			

In ons ziekenhuis bemerkte men over de jaren twee zaken:

1. Het merendeel van de positieve flessen geeft signaal binnen 48–72 uur; laattijdig positieve hemcultuur-flessen (dag 4–5) zijn zeldzaam en vaak geassocieerd met specifieke scenario's (traag-groeiende pathogene micro-organismen of contaminanten).
2. Het behouden en verder uitwerken van flessen indien deze alsnog positief worden voorbij dag 4 vergt arbeid, tijd en ruimte in het volautomatisch systeem: langdurige incubatie betekent meer instrumentbezetting, langere (administratieve) follow-up door labo-personeel en klinici, en discreet hogere kosten door gebruik van extra consumables voor verdere uitwerking van positieve flessen.

Een vijfdaags incubatieprotocol wordt echter nog steeds aangeraden door de fabrikant in de bijsluiters van de BacT/ALERT FA Plus en FN Plus-flessen (bioMérieux).^{1,2}

Tegelijkertijd groeide de laatste jaren de aandacht voor laboratoriumefficiëntie, turnaround time (TAT) en antimicrobial stewardship (AMS). Kortere incubatieprotocollen kunnen theoretisch TAT verbeteren, capaciteit en kosten drukken. Maar deze voordelen moeten worden afgewogen tegen potentiële risico's: missen van laat-positieve klinisch relevante kiemen zou kunnen leiden tot vertraagd of niet instellen van (gerichte) therapie en slechtere patiënt-uitkomsten.

Huidige praktijk

De veelvoorkomende praktijk in secundaire en tertiaire centra: geautomatiseerde bloedkweeksystemen zoals BACTEC (Becton Dickinson) en BacT/ALERT (bioMérieux) monitoren flessen continu van zodra ze in het systeem worden geïncubeerd. Historisch werd incubatie van hemoculturen tot 7 dagen of langer aangehouden met handmatige en vroege automatische systemen. Vanaf de jaren negentig verschoof dit naar een 5-daagse standaard incubatie na meerdere evaluatiestudies^{3,4}. Zowel de Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) richtlijnen van 2007 als de American Society for Microbiology Clinical Microbiology Procedures Handbook (ASM CMPH) van 2023 raden nog steeds een incubatieduur van 5 dagen (of 120 uur) aan, tenzij adequate validatiestudies een kortere incubatieduur verantwoorden.^{6,7} Recentere data met moderne continu-monitorende systemen en verbeterde fles-media bestuderen meer en meer een 3- of 4-daagse incubatie in klinische routine-labo's.

Waarom wordt het vijfdaagse incubatieprotocol nu in vraag gesteld?

Technologische vooruitgang zorgde voor moderne detectiesystemen die groei veel gevoeliger en eerder registreren. Voor de meeste bacteriën is de TTP significant korter dan in het pre-automatiseringstijdperk. Daardoor is het mogelijk dat de aanvullende diagnostische opbrengst van dag 5 minimaal is. Daarnaast wordt capaciteit van deze geautomatiseerde systemen steeds meer een knelpunt, vnl. tijdens seizoens-gebonden pieken waardoor wachtrijen ontstaan voor incubatie.^{8,9}

Verder is in tijden van antimicrobial stewardship een snellere eindconclusie belangrijk zodat onnodig lang verderzetten van empirische therapie of opstarten van onnodige therapie bij twijfel over contaminatie vermeden wordt. Tegelijkertijd bestaat bezorgdheid dat een te vroege stopzetting van incubatie leidt tot onderschatting van bacteriëmie en foutieve de-escalatie of stopzetting van therapie.

Specifieke situaties waarin hemoculturen langer geïncubeerd moet worden dan 5 dagen zijn klassiek vermoeden van HACEK of andere traag-groeiende micro-organismen zoals gisten, vermoeden van endocarditis en vermoeden van bacteriëmie bij kinderen, waarbij het afgenomen bloedvolume mogelijk te laag is, al worden deze met de moderne geautomatiseerde incubatiesystemen ook steeds vaker binnen een periode van 5 dagen gedetecteerd.¹⁰ Klinische en observationele studies tonen tot op heden heterogene resultaten, sommige rapporteren verwaarloosbare extra opbrengst na dag 4, anderen tonen dat uitzonderlijke pathogenen nog gedetecteerd worden na dag 4 van incubatie. Deze variatie roept de vraag op naar generaliseerbaarheid van een verkort protocol.¹¹

QUESTION(S)

- 1) Vraag 1: Wat is de impact van een 4-daags vs 5-daags incubatieprotocol op de diagnostische opbrengst van hemoculturen volgens de huidige literatuur; worden relevante pathogenen frequent gemist als de incubatieduur verkort wordt?
- 2) Vraag 2: Wat tonen de data van UZ Leuven over het effect van een incubatieduur van 4 versus 5 dagen op de diagnostische opbrengst van hemoculturen?
- 3) Vraag 3: Kan een verkorte incubatieduur van hemocultuur-flessen van 4 dagen i.p.v. 5 dagen in UZ Leuven geïmplementeerd worden?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "Blood Culture", "Incubation Time", "Incubation Protocol", "Four Day vs five day Incubation"
- 2) Pubmed (Medline; from 1966), The National Institute for Clinical Excellence (<https://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>)

- 3) International organizations: e.g. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI M47), IDSA guideline 'A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology', American Society for Microbiology Clinical Microbiology Procedures Handbook (ASM CMPH, 2016)
- 4) UpToDate Online

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1. bioMérieux. BacT/ALERT® FA Plus. Ref. 410851. 9312050 E –2016-04. Marcy-l'Étoile (FR): bioMérieux; 2016.
2. bioMérieux. BACT/ALERT® FN PLUS. REF. 410852. 9309504 D –2016-04. MARCY-L'ÉTOILE (FR): BIOM bioMérieux ERIEUX; 2016
3. Paul P. Bourbeau, Janice K. Pohlman. Three days of incubation may be sufficient for routine blood cultures with BacT/Alert FAN blood culture bottles. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001 Jun;39(6):2079-82. doi:10.1128/JCM.39.6.2079-2082.2001.
4. Hardy DJ, Hulbert BB, Migneault PC. Time to detection of positive BacT/Alert blood cultures and lack of need for routine subculture of 5- to 7-day negative cultures. *J Clin Microbiol*. 1992 Oct;30(10):2743-5. doi: 10.1128/jcm.30.10.2743-2745.1992. PMID: 1400979; PMCID: PMC270513.
5. Principles and procedures for Blood Cultures; Approved Guideline, CLSI document M47-A. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); Wayne, P.A. 2007
6. Principles and procedures for Blood Cultures; Approved Guideline, CLSI document M47-A. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); Wayne, P.A. 2022
7. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Manual for Clinical Microbiology, 5th Edition, 2023
8. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, Zucker J, Dietz D, Sobieszczyk M, Choi JJ, Liu D, Russell S, Connelly C, Green DA. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol*. 2020 Jul 23;58(8):e00875-20. doi: 10.1128/JCM.00875-20. PMID: 32404482; PMCID: PMC7383550.
9. de Ponfily GP, Lourtet-Hascoet J, Porcheret H, Cambau E, Le Monnier A, Jacquier H, Vasse M, Farfour E. Seasonal variations in blood culture numbers and time to positivity and potential impact of reducing incubation periods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Oct;40(10):2087-2093. doi: 10.1007/s10096-021-04248-9. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33893569; PMCID: PMC8064422.
10. J Michael Miller, Matthew J Binnicker, Sheldon Campbell, Karen C Carroll, Kimberle C Chapin, Mark D Gonzalez, Amanda Harrington, Robert C Jerris, Sue C Kehl, Sixto M Leal, Robin Patel, Bobbi S Pritt, Sandra S Richter, Barbara Robinson-Dunn, James W Snyder, Sam Telford, Elitza S Theel, Richard B Thomson, Melvin P Weinstein, Joseph D Yao, Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2024 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM), *Clinical Infectious Diseases*, 2024;,, ciae104, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae104>
11. Ransom EM, Alipour Z, Wallace MA, Burnham CA. Evaluation of Optimal Blood Culture Incubation Time To Maximize Clinically Relevant Results from a Contemporary Blood Culture Instrument and Media System. *J Clin Microbiol*. 2021 Feb 18;59(3):e02459-20. doi: 10.1128/JCM.02459-20. PMID: 33239377; PMCID: PMC8106720.
12. McDonald LC, Fune J, Gaido LB, Weinstein MP, Reimer LG, Flynn TM, Wilson ML, Mirrett S, Reller LB. Clinical importance of increased sensitivity of BacT/Alert FAN aerobic and anaerobic blood culture bottles. *J Clin Microbiol*. 1996 Sep;34(9):2180-4. doi: 10.1128/jcm.34.9.2180-2184.1996. PMID: 8862581; PMCID: PMC229213.
13. Mazzulli T, Ratkov D, Guglielmin K, Gandhi B, Remington R, Birch R, et al. Impact of implementation of BacT/Alert Virtuo on blood culture time to positivity in sepsis patients. *Microbiol Spectr*. 2023;11(2):e05003-22. doi:10.1128/spectrum.05003-22
14. AlMutawa F, Delpont J. Evaluation of a four-day incubation protocol for blood cultures: a quality improvement project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2025 Apr;44(4):933-938. doi: 10.1007/s10096-025-05054-3. Epub 2025 Feb 10. PMID: 39928251.
15. Doern GV, Brueggemann AB, Dunne WM, Jenkins SG, Halstead DC, McLaughlin JC. Four-day incubation period for blood culture bottles processed with the Difco ESP blood culture system. *J Clin Microbiol*. 1997 May;35(5):1290-2. doi: 10.1128/jcm.35.5.1290-1292.1997. PMID: 9114430; PMCID: PMC232752.
16. Johnson AS, Touchie C, Haldane DJ, Forward KR. Four-day incubation for detection of bacteremia using the BACTEC 9240. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000 Dec;38(4):195-9. doi: 10.1016/s0732-8893(00)00199-1. PMID: 11146243.
17. Ulrich PS, Bastian IN, Chen DJ. Clinical Significance of BD Bactec FX Blood Culture Incubation Beyond 96 Hours (4 Days). *J Clin Microbiol*. 2022 Jul 20;60(7):e0054922. doi: 10.1128/jcm.00549-22. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35758670; PMCID: PMC929780
18. Menchinelli G, Liotti FM, Fiori B, De Angelis G, D'Inzeo T, Giordano L, et al. In vitro evaluation of BACT/ALERT VIRTUO, BACT/ALERT 3D, and BACTEC FX automated blood culture systems for

- detection of microbial pathogens using simulated human blood samples. *J Clin Microbiol.* 2019;57(4):e00068-19. doi:10.1128/JCM.00068-19.
19. Evaluation of BACT/-ALERT® VIRTUO®, BACT/-ALERT 3D®, and BACTEC™ FX Automated Blood Culture Systems for Detection of Microbial Pathogens Using Simulated Human Blood Samples. *Frontiers in Microbiology.* 2019. Menchinelli G, Liotti FM, Fiori B, et al
 20. Comparative Evaluation of BacT/-ALERT VIRTUO and BACTEC FX400 Blood Culture Systems for the Detection of Bloodstream Infections. *Microbiology Spectrum.* 2025. Qin Y, Liao Y, Zhou J, et al.
 21. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for *Candida* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(4):402–407. Fig. 1. Box plots of time to growth detection by species. The boxed area represents the intraquartile range. Median value is shown as the cross bar within the box, and the mean value is represented by the plus (+) symbol. The whiskers represent the range (min/max). Organisms shown include the following: CA = *C. albicans*, CG = *C. glabrata*, CP = *C. parapsilosis*, and CT = *C. tropicalis*
 22. Hashimoto T, Yahiro T, Khan S, Kimitsuki K, Nishizono A, Hiramatsu K. Validity of reducing blood culture incubation time for the BD BACTEC FX blood culture system considering microbiological and clinical aspects. *J Infect Chemother.* 2023.
 23. Infective Endocarditis. *Lancet.* 2024. Li M, Kim JB, Sastry BKS, Chen M

1. Inleiding en achtergrond

De verwerking van hemoculturen heeft in de loop van de voorbije eeuw een ingrijpende evolutie doorgemaakt, zowel op het vlak van technologie als van incubatieprotocollen. Deze ontwikkeling weerspiegelt de voortdurende optimalisatie van microbiologische detectie, gericht op een snellere en betrouwbaardere identificatie van micro-organismen in het bloed.

Sinds de introductie van het BacT/ALERT-systeem begin jaren negentig, dat groei detecteerde via pH- en CO₂-veranderingen met behulp van colorimetrie, werd automatische detectie en continue monitoring verbeterd. Klinische studies toonden aan dat de overgrote meerderheid van pathogenen binnen vijf dagen na inoculatie positief werd. Studies van onder andere Hardy (1992)⁴ en Weinstein (1996)¹² concludeerden dat een incubatie van vijf dagen voldoende was voor de meeste klinisch relevante micro-organismen, terwijl een langere incubatie hoofdzakelijk leidde tot detectie van contaminanten. Hierdoor werd de standaardincubatieduur in veel laboratoria teruggebracht van zeven naar vijf dagen.

Gedurende de eerste decennia van de 21e eeuw verbeterden zowel de samenstelling van de flessenmedia als de sensortechnologie. De introductie van FAN-flessen (Fastidious Antimicrobial Neutralization) en Plus-media met harscomponenten die antimicrobiële stoffen adsorberen, verhoogde de gevoeligheid bij patiënten die reeds antibiotica kregen.¹² Tegelijkertijd verschenen nieuwe generatie toestellen met snellere detectiealgoritmen en integratie in laboratoriuminformatiesystemen.^{3,11}

Rond deze periode verschenen ook studies die aantoonde dat een incubatietijd van drie tot vier dagen al voldoende kon zijn om meer dan 98% van alle klinisch relevante isolaten te detecteren, afhankelijk van het gebruikte systeem en de populatie. Toch bleef de vijfdaagse incubatie breed aanbevolen in internationale richtlijnen (zoals CLSI M47)⁵, voornamelijk om uitzonderlijke traag-groeiende kiemen niet te missen.

De introductie van moderne platformen zoals het BacT/Alert Virtuo-systeem (bioMérieux) zette een nieuwe fase in gang in de automatisering. Deze toestellen beschikken over geavanceerde optische sensoren, geautomatiseerde flessenhandling en verbeterde groeidetectie, wat leidde tot aanzienlijk kortere tijden tot positief signaal.¹³

Tegenwoordig hanteren de meeste klinische laboratoria een standaardincubatie van vijf dagen, hoewel steeds meer labo's op basis van lokale evaluatie, overschakelen naar vier dagen voor routine-hemoculturen. De recente herziening van de CLSI-richtlijn (M47, 2022–2023)⁶ erkent dat lokale validatiestudies kunnen aantonen dat een kortere incubatieduur van vier of zelfs drie dagen volstaat voor de detectie van 95–97% van de klinisch relevante bacteriën en gisten in geautomatiseerde hemocultuursystemen. Hoewel de huidige standaardaanbeveling vijf dagen incubatie blijft, kunnen laboratoria op basis van dergelijke gegevens hun incubatieprotocollen aanpassen in overeenstemming met de geldende accreditatie- en regelgevingsvereisten.

De evolutie van de hemocultuur-protocollen illustreert een duidelijke trend richting kortere, efficiëntere en betrouwbaardere diagnostiek, mogelijk gemaakt door geavanceerde detectietechnologieën en beter begrip van microbiële groeidynamiek in bloedkweken.

2. Onderzoeksvragen

1. Wat is de impact van een 4-daags vs 5-daags incubatieprotocol op de diagnostische opbrengst van hemoculturen volgens de huidige literatuur; worden relevante pathogenen frequent gemist indien de incubatieduur verkort wordt?
2. Wat tonen de data van UZ Leuven over het effect van een incubatieduur van 4 versus 5 dagen op de diagnostische opbrengst van hemoculturen?
3. Kan een verkorte incubatieduur van hemocultuur-flessen van 4 dagen i.p.v. 5 dagen in UZ Leuven geïmplementeerd worden?

3. Zoekstrategie en methode

Een systematische review van de literatuur werd uitgevoerd gebruik makend van Pubmed (Medline database) voor publicaties vanaf 1 januari 1996 tot 31 januari 2026. Er werd gezocht m.b.v. volgende MeSH termen: “Blood Culture”, “Incubation”, “Incubation Protocol”, “Four Day vs five day Incubation”. Er werden 587 publicaties teruggevonden waarvan 22 als relevant werden beschouwd o.b.v. een screening van de abstracten door de reviewers.

Voor de dataverzameling werd in het LIS (LWS) een KPI ‘contaminatie hemoculturen’ ingebouwd waardoor per hemocultuur-fles de relevantie van de gekweekte kiem kan worden aangegeven. Contaminatie a.h.v. invullen van ‘ja’ of ‘nee’ werd sinds 1 januari 2025 voor elke fles gedefinieerd door de ASO klinische biologie na routine-matig doorbellen en o.b.v. inkijken van het EPD. Wanneer hemoculturen als ‘contaminatie’ werden beschreven in het dossier, of wanneer maximaal hemocultuur per afname van 2 sets positief werd voor een mogelijke huid-

contaminant werd dit ook als 'contaminatie' gedefinieerd in het LIS. In UZLeuven is het beleid om 2 sets op hetzelfde tijdstip af te nemen van dezelfde afnamesite (uitzondering vermoeden kathetersepsis). Wanneer hemoculturen aanleiding gaven tot groei van een relevante pathogeen werden deze steeds als relevant aangeduid. Voor dataverwerking werd een query getrokken in het LIS, vanaf 1 januari 2025 tot 31 december 2025, waarin alle positieve hemoculturen met time-to-positivity (TTP) en de relevantie per fles werden geïnventariseerd. Verder werden ook het afnametijdstip, de afdeling van afname en het type fles (aëroob/anaëroob/pediatrische fles of BacT/ALERT® FA Plus, BacT/ALERT® FN Plus, BacT/ALERT® FA Plus met in de praktijk vaak kleiner toegevoegd bloedvolume respectievelijk) geregistreerd. Vervolgens werd gesorteerd op TTP en werden alle flessen met TTP => 96u (4 dagen) geselecteerd voor verdere verwerking. Vals positieve flessen, flessen waarbij de KPI niet werd ingevuld, werden uit de dataset verwijderd.

Vervolgens werden identificaties en patiënt-overleg nota's (PON's) in het LIS geraadpleegd om de accuraatheid van de ingevulde relevantie na te gaan. Er werd rekening gehouden met eerder positieve hemoculturen binnen 96u incubatieduur, hemoculturen in dezelfde set die eerder positief werden en beleidswijzigingen o.b.v. de laattijdig positieve fles. Beleidswijzigingen konden zijn: antibiotica-start, aanpassing van het antibiotica-beleid, stop van antibiotica, interventies zoals afname van opvolghemoculturen of katheterverwijdering enzovoort. Op basis hiervan werden de laattijdig positieve flessen herbeoordeeld wat betreft relevantie van de geïdentificeerde kiem. Wanneer voorgaande hemoculturen met dezelfde kiem en binnen dezelfde bacteriemie-episode reeds positief waren én wanneer geen beleidswijziging op basis van de specifieke hemocultuur-fles werd geregistreerd, werd de fles als 'niet relevant' opnieuw beoordeeld.

4. Resultaten per vraag

1) Literatuuroverzicht

Verschillende retrospectieve studies hebben de diagnostische opbrengst van hemoculturen met een incubatieduur van vijf dagen geëvalueerd en specifiek onderzocht in welke mate klinisch relevante micro-organismen na langer dan 96 uur incubatie worden gedetecteerd. Over de verschillende studies heen wordt consistent aangetoond dat het merendeel van de positieve hemoculturen snel wordt gedetecteerd: +/- 70–77% binnen 24 uur, 90–94% binnen 48 uur en meer dan 95% binnen 72 uur. Het aandeel hemoculturen dat pas na 96 uur positief wordt, blijft beperkt tot ongeveer 0,8–1,8% van alle positieve flessen.¹¹

De grootschalige studie van **Ransom et al. (2021)**¹¹ evalueerde de optimale incubatieduur voor hemoculturen met behulp van het BacT/Alert Virtuo-systeem. In deze studie werden in totaal 158.710 hemocultuurflessen afgenomen, waarvan 13.592 (8,6%) flessen positief werden gesignaleerd. Na 4 dagen incubatie werden nog 175 flessen (1,3% van alle positieve hemoculturen, 0,1% van alle hemocultuur-flessen) laattijdig positief. Vnl. **anaërobe flessen** werden na 4 dagen positief: 1,86% van de positieve anaërobe flessen werd na 96u positief en slechts 0,73% van de aerobe flessen werd later dan 96u positief. Gisten werden in 7,3% van de gevallen positief na 96u, flessen die positief waren voor *C. acnes* werden vnl. laattijdig positief (73,6%). Van alle positieve pediatrische flessen, werd 0,61% na 96u positief. Bij de laattijdig positieve isolaten ging het voornamelijk om huidcommensalen. 89 van 175 laattijdig positieve flessen (51%) leidde tot identificatie van *Cutibacterium species*. Bij 160 van 175 laat positieve hemocultuur flessen (91,4%) werd geen impact op het beleid geregistreerd in het dossier. Slechts een klein deel van de laat-positieve culturen (<0,01%) had een reële en negatieve klinische impact, bijvoorbeeld verlengde opnameduur of herpresentatie op spoedgevallen voor afname van opvolg-hemoculturen. Men besluit dat minder dan 10 flessen die laattijdig positief werden (0,006% van alle afgenomen flessen of 0,07% van alle positieve hemoculturen of 0,85% van alle laattijdig positieve hemoculturen) als significant beschouwd worden. Laattijdig positieve flessen gaven vnl. aanleiding tot detectie van contaminanten of tot identificatie van pathogenen bij patiënten waarbij voorgaande hemoculturen of een andere hemocultuur in dezelfde set reeds positief waren en behandeling reeds was opgestart.

In een aanvullende analyse van een 36-tal HACEK-groep micro-organismen werden alle flessen binnen 96u positief, wat doet vermoeden dat verlenging van de incubatie tot 5 dagen geen diagnostische meerwaarde biedt. Op basis van deze bevindingen concludeerden de auteurs dat een incubatieduur van vier dagen volstaat om bijna alle klinisch relevante pathogenen te detecteren bij gebruik van het BacT/Alert Virtuo-systeem, terwijl dit tegelijk leidt tot snellere rapportering van definitief negatieve resultaten, minder contaminaties, en efficiënter gebruik van laboratoriumcapaciteit.¹¹

De studie van **AlMuta et al. (2025)**¹⁴ bevestigt deze bevindingen met BD BACTEC. In deze studie werden 71.862 hemocultuurflessen geïncubeerd, 8774 (12,2%) werd positief na 5 dagen incubatie. Van alle positieve flessen werd 99,2% positief binnen 4 dagen en slechts 0,8% pas na meer dan 96 uur incubatie. Slechts 9 flessen (ongeveer 0,01% van alle afgenomen hemoculturen, 0,1% van alle positieve hemoculturen of 12,8% van de laat positieve flessen) bevatten een klinisch significant micro-organisme. In 5 flessen werd *S. aureus* gedetecteerd samen met een huidcontaminant of nadat andere flessen in de set reeds positief werden gesignaleerd, in 4 andere flessen werden *E. coli* en *P. aeruginosa* geïsoleerd bij patiënten onder behandeling waarbij voorgaande hemoculturen reeds positief waren voor dezelfde kiemen. Daarentegen bestond meer dan 90% van de laattijdig positieve flessen uit contaminanten, voornamelijk huidflora zoals *Micrococcus*, *Bacillus spp.*, *Cutibacterium spp.* en corynebacteriën. Van

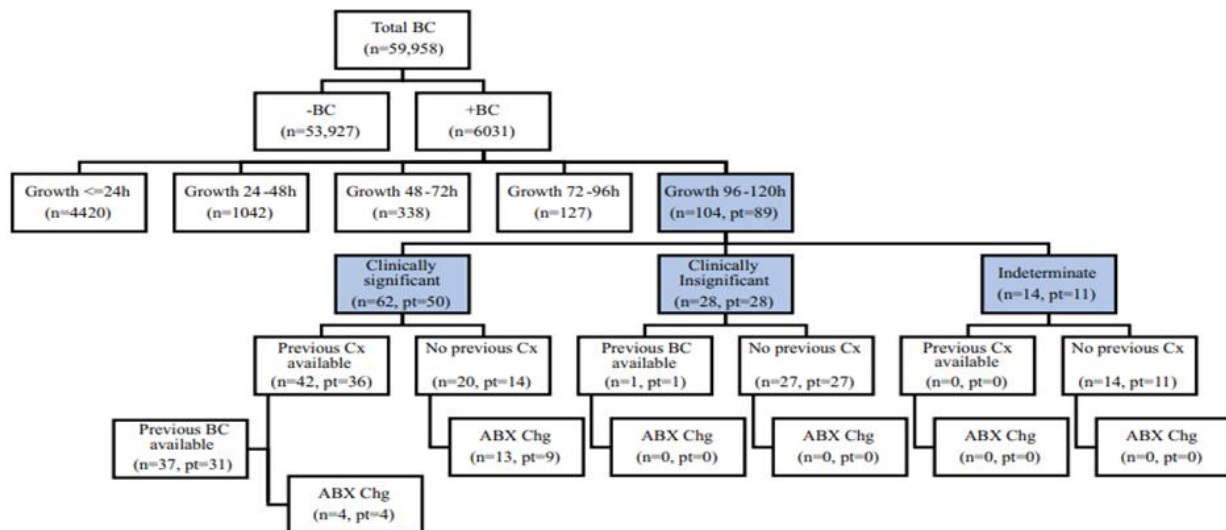
261 flessen waarin gisten geïdentificeerd werden, werd 6,5% laattijdig positief, echter bij quasi alle flessen waren voorgaande hemoculturen reeds positief. Ook 8 HACEK-groep kiemen werden geïdentificeerd, alhoewel alle 8 flessen positief werden binnen 4 dagen incubatie.¹⁴

Reeds in een eerdere studie onderzochten **Doern et al. (1997)**¹⁵ de diagnostische opbrengst van een verkorte incubatieduur met behulp van het Difco ESP- en BD BACTEC-systeem. In deze analyse werden 7.362 hemoculturen geëvalueerd, waarvan 164 flessen (2,2%) pas op dag 5 positief werden. Slechts 8 isolaten (0,1% van alle positieve hemoculturen) werden als klinisch significant beschouwd, waaronder *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes* en *Salmonella enterica*. Het merendeel van de laattijdige positieven betrof echter huidflora of contaminanten, waaronder coagulase-negatieve stafylokokken, corynebacteriën, *Micrococcus* spp. en *Bacillus* spp.

Een vergelijkbare analyse werd uitgevoerd door **Johnson et al. (2000)**¹⁶, die de impact van een verkorte incubatieduur onderzocht bij gebruik van het BACTEC 9240-systeem. In deze studie werden 29.356 hemoculturen geanalyseerd, waarvan 3.127 positief werden. Van deze positieve flessen werden 32 flessen pas op dag 5 positief. Slechts 2 van de dag-5 isolaten (0,06% van alle positieve hemoculturen, 0,007% van alle afgenomen hemoculturen) werden als klinisch significant beschouwd. Op basis van deze resultaten concludeerden de auteurs dat een vierdaagse incubatieperiode de detectie van klinisch relevante bacteriëmie slechts minimaal beïnvloedt, met een geschatte sensitiviteitsreductie van slechts 0,06% ten opzichte van een incubatieperiode van vijf dagen. Tijdens de COVID-19-pandemie evalueerden **Sepulveda et al. (2020)**⁸ een verkorte incubatie van hemoculturen tot 4 dagen in een tertiair ziekenhuis in New York. In deze retrospectieve studie werden 88.201 hemoculturen geïncubeerd met behulp van het Bactec FX- en VersaTREK-systeem (ThermoFisher). De studie rapporteerde dat ongeveer 1,8% van de positieve hemoculturen pas na meer dan vier dagen incubatie werd gedetecteerd, waarbij minstens 36,7% van deze laattijdige isolaten als contaminatie werd beschouwd. Op basis van deze bevindingen werd in het betrokken ziekenhuis de routinematige incubatieduur van hemoculturen verkort van vijf naar vier dagen, wat volgens de auteurs extra capaciteit creëerde voor de verwerking van inkomende stalen zonder significante impact op de detectie van klinisch relevante bacteriëmieën.⁸

Een grotere retrospectieve studie van **De Pontilly et al. (2020)**⁹ onderzocht seizoensvariaties in hemocultuur-positiviteit en de potentiële impact van een verkorte incubatieduur tot 96 uur via BACTEC en Bact/Alert Virtuo. In deze studie werden 292.349 hemocultuurflessen geanalyseerd, waarvan 23.363 flessen (8%) positief werden gesignaleerd. Van de positieve flessen werd 236 (1%) pas na meer dan vier dagen incubatie positief. In 78 gevallen (33%) werd hetzelfde klinisch significante micro-organisme reeds in een andere hemocultuur-fles van dezelfde patiënt binnen de eerste vier dagen gedetecteerd, de patiënten werden reeds behandeld met effectieve antibiotica. Slechts 5 isolaten (2,1% van de laattijdige positieven) werden als klinisch significant beschouwd, waaronder *Alloscardovia omnicolens*, *Campylobacter upsaliensis*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Cutibacterium acnes* en *Streptococcus gallolyticus*. Het ging om 1 anaerobe fles (*C. acnes*) en 4 aerobe flessen. Bij 3 patiënten die nog geen antibiotica kregen werd o.b.v. de positieve fles gerichte antibiotica opgestart. Twee andere laattijdig positieve flessen (*S. gallolyticus* en *C. upsaliensis*) werden positief nadat de patiënt reeds effectieve therapie kreeg. In beide casussen ging het vermoedelijk om gastro-intestinale translocatie naar de bloedbaan.⁹

Een retrospectieve studie van **Ulrich et al. (2022)**¹⁷ met het BD Bactec FX-systeem toonde hogere percentage laattijdig positieve hemoculturen. Gedurende 3 jaar werden 59.958 hemoculturen geïncubeerd, waarvan 6031 flessen (10,1%) positief werden en 104 (1,7%) van alle positieve flessen werd pas na meer dan 96 uur incubatie positief. In 62 van 104 laattijdig positieve hemoculturen (60%) werd een klinisch significant micro-organisme geïdentificeerd, echter bij verdere investigatie leidden slechts 17 flessen tot een beleidsverandering. Dit ging vnl. om starten of switchen van antibiotica, maar ook om een dosisaanpassing of verlenging van de duur. Wanneer deze bevindingen werden gecorreleerd aan het totaal aantal hemoculturen, vertegenwoordigde laattijdige detectie van klinisch significante pathogenen slechts ongeveer 0,1% van alle afgenomen hemoculturen. Slechts in 0,03% van alle hemoculturen leidde dit tot een beleidswijziging. De auteurs concludeerden dat, hoewel verlengde incubatie occasioneel klinisch relevante isolaten kan detecteren, de diagnostische meerwaarde beperkt blijft. Tegelijkertijd kunnen laattijdig positieve hemoculturen nog steeds relevant zijn en dus moet een verkorting zorgvuldig worden afgewogen en gevalideerd, gezien een niet te verwaarlozen laattijdige detectie bij 15% van de flessen in deze studie leidde tot therapie-aanpassing. Daarom werd in dit centrum een 5-dagen incubatie behouden, tenzij bij capaciteitstekorten.¹⁷



Figuur 1 (Ulrich et al., 2022): Classificatie van alle BD Bactec FX hemocultuur resultaten (n=59 958) volgens time to positivity (TTP) en relevantie. N = aantal hemoculturen, pt = aantal patiënten, BC = blood culture, ABX Chg = antibiotica-aanpassing na laattijdig positieve hemocultuur (+BC>96u), Cx = voorgaande hemoculturen

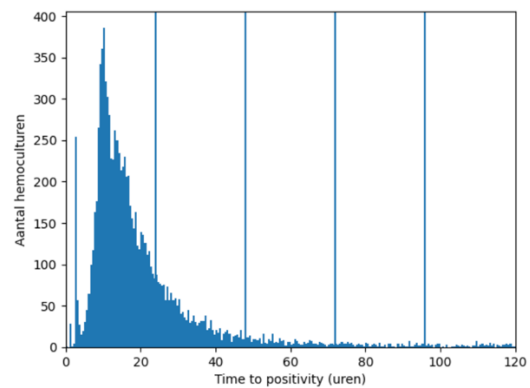
Deze studie vertoont zowel overeenkomsten als verschillen met eerdere studies naar optimale incubatietijden voor andere systemen, zoals BacT/Alert Virtuo, BacT/Alert FAN en Difco ESP. In deze studie werd 1,7% van de positieve kweken pas na 96 uur gedetecteerd, terwijl Bourbeau et al.³ en Doern et al.¹⁵ respectievelijk 4% en 4,7% rapporteerden, en Ransom et al.¹¹ slechts 0,11%. Voor belangrijke pathogenen zoals *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.* en *Enterococcus spp.* werd het overgrote merendeel (>98%) vóór 96 uur gedetecteerd, vergelijkbaar met de andere systemen. De klinische relevantie van laat-positieve kweken is moeilijk te vergelijken tussen studies vanwege verschillen in methodologie, maar in deze studie werd 56% van de kweken >96 uur als klinisch significant beschouwd. Daarnaast leidde 15% van deze gevallen tot een aanpassing van de antibiotische therapie, wat hoger ligt dan in sommige andere studies. Dit verschil kan mogelijk verklaard worden door snellere detectietijden in andere systemen zoals BacT/ALERT Virtuo (bioMérieux), waardoor dezelfde infecties daar eerder zouden worden opgespoord.¹⁸ Anderzijds moet opgemerkt worden dat de studie en beoordeling van relevantie van laattijdig positieve hemoculturen gebaseerd is op documentatie van behandelend artsen, zonder directe betrokkenheid van microbiologen of de betrokken onderzoekers/auteurs. Dit zou mogelijks kunnen leiden tot een overschatting of onderschatting van het aantal significante kweken.

Cruciaal is dat laattijdig positieve hemoculturen in de meerderheid van de gevallen geen klinisch relevante meerwaarde bieden. In grote cohorten, waaronder deze van Ransom et al.¹¹ en De Pontilly et al.⁹, betreft het overwegend contaminanten of huidcommensalen, zoals coagulase-negatieve stafylokokken en *Cutibacterium spp.* *C. acnes* vertegenwoordigt een aanzienlijk aandeel van de laattijdig positieve culturen: in de studie van Ransom et al. werd 51% van alle flessen die na 96 uur positief werden geïdentificeerd als *Cutibacterium species*, waarbij 73,6% van alle *Cutibacterium*-positieve flessen pas na vier dagen positief werd. Wanneer laattijdige detectie van klinisch relevante pathogenen zoals *S. aureus*, *E. coli* en *Candida species* optreedt, gaat het voornamelijk om casussen waarin dezelfde kiem reeds in eerder afgenomen hemoculturen van dezelfde patiënt werd aangetoond en therapie reeds was ingesteld. Het aandeel laattijdig gedetecteerde isolaten met een aantoonbare impact op het klinisch beleid is dan ook zeer beperkt en bedraagt doorgaans <0,1-0,2% van alle afgenomen hemoculturen.¹¹

2) Data UZ Leuven

Tijdens de studieperiode van 1 jaar (1 januari - 31 december 2025) werden in UZ Leuven in totaal 125751 hemocultuur-flessen afgenomen en geïncubeerd in het BACT/ALERT® VIRTUO® systeem (bioMérieux). Hiervan werden 9.665 hemocultuur-flessen (7,7%) positief gesignaleerd binnen maximale incubatieduur van 120 uur. Van de positieve flessen werden 435 flessen (±4,5% van de positieve of 0,3% van alle afgenomen flessen) als vals positief beschouwd o.b.v. een negatieve subcultuur. Dit waren telkens hemocultuur-flessen met zeer lage time to positivity of TTP (+/- 3 uur) maar ook enkele met zeer hoge TTP (>90 uur). De overige 9.230 flessen werden geclassificeerd als correct positief, waarvan 4.557 aerobe flessen, 4.178 anaerobe flessen en 495 pediatrische flessen. Van deze flessen werden 7028 (+/-76%) positief na 24 u incubatie en 8706 (94,3%) na 48u incubatie. Na 72u en 96u incubatie werden respectievelijk 97,5% en 99,0% van de hemocultuur-flessen positief gevestigd.

Figuur 2: Hemocultuur-flessen gesorteerd op TTP (UZ Leuven, 2025)



Tabel 1: Overzicht hemoculturen UZ Leuven (2025)

Overzicht hemoculturen (2025)	n	%
Totaal HC positief	9665	100
Vals positief	435	4,5
Reëel positief	9230	95,5
↳ Aeroob	4557	49,4
↳ Anaeroob	4178	45,3
↳ Pediatrie	495	5,4

Laattijdige positiviteit (>96 uur)

Van de 9.230 correct positieve hemoculturen werden 96 flessen pas na meer dan 96 uur incubatie positief, wat overeenkomt met **1,0%** van alle positieve hemoculturen of **0,08%** van alle afgenomen hemoculturen. Dit betekent dat **99,0%** van alle positieve hemoculturen binnen 96 uur detecteerbaar was.

Van deze 96 laattijdig positieve flessen werden 58 (60,41%) geclassificeerd als contaminatie, terwijl 38 flessen (39,58%) als klinisch relevante infecties werden beschouwd. Wanneer dit wordt gerelateerd aan alle correct positieve hemoculturen, vertegenwoordigen laattijdige contaminaties **0,63%** (58/9.230) en laattijdige klinisch relevante isolaten **0,41%** (38/9.230) van het totaal aantal positieve hemoculturen. Wanneer alle afgenomen hemoculturen in beschouwing worden genomen, leidt maar **0,03%** (38/125751) van de flessen tot een laattijdig positief signaal bij aanwezigheid van een klinisch relevante pathogeen.

Tabel 2: Overzicht & relevantie laattijdig (>96u) positieve hemoculturen (UZ Leuven, 2025)

d	n	% van totaal afgenomen HC (n=125751)	% van totaal HC+ (n=9230)	% van totaal HC+ =>96 (n=96)
Reëel laat positief (>96u)	96	0,08%	1,04%	100%
↳ Contaminatie	58	0,05%	0,63%	60,41%
↳ Klinisch relevant (gemiste pathogenen)	38	0,03%	0,41%	39,58%

Analyse volgens type hemocultuur-fles

Aerobe flessen
In totaal werden 59282 aerobe flessen (BacT/ALERT FA Plus) afgenomen gedurende de studieperiode, 4557 hiervan (7,7%) werden positief net als de bijbehorende subcultuur.

Van in totaal 96 laattijdig positieve flessen waren 23 aerobe flessen, wat overeenkomt met **0,50%** van de positieve aerobe flessen die pas na 96 uur incubatie als reëel positief gesignaleerd werden. Dit komt overeen met **0,04%** van alle afgenomen aerobe flessen die positief zijn na 96u. Binnen de laattijdig positieve aerobe flessen werd de geïdentificeerde kiem in 9 flessen (39,13%) als contaminatie beschouwd en in 14 flessen (60,87%) als klinisch relevant. Dit wil zeggen dat **0,20%** van alle reëel positieve aerobe flessen laattijdig positief is en een contaminant bevat, terwijl **0,30%** van alle reëel positieve aerobe flessen laattijdig positief is en een relevante pathogeen aantoon. Gerelateerd aan alle afgenomen aerobe flessen, wordt **0,02%** van alle afgenomen aerobe flessen laattijdig reëel positief terwijl ze weldegelijk een klinisch relevante pathogeen aantonen.

Tabel 3: Overzicht en relevantie aerobe, laattijdig (>96u) positieve hemoculturen (UZ Leuven, 2025)

Aerobe flessen (n= 59282)	n	% van totaal afgenomen HC aeroob (n= 59282)	% van totaal HC+ aeroob (n=4557)
Reëel positieve flessen	4 557	7,75%	100%
Laattijdig positief (>96u) & aeroob	23	0,04%	0,50%
→ Contaminatie	9	0,02% (39,1% van HC+>96u)	0,20%
→ Klinisch relevant	14	0,02% (60,9% van HC+>96u)	0,30%

-Anaerobe

flessen

Er werden 58504 anaerobe flessen (BacT/ALERT FN PLUS) afgenomen tijdens de studieperiode, waarvan 4178 flessen als reëel positief werden gesignaleerd binnen de 5 dagen.

Daarnaast waren 69 van de 96 laattijdig positieve flessen anaeroob, in totaal werden **1,65%** van alle anaerobe flessen na 4 dagen reëel positief. Dit komt overeen met **0,12%** van alle afgenomen anaerobe flessen die positief worden gesignaleerd na 96u.

Binnen de laattijdig positieve anaerobe flessen werden 48 flessen (69,57%) als gecontamineerd beschouwd en 21 flessen (30,43%) toonden groei van een klinisch relevante kiem. Dit wil zeggen dat **1,15%** van alle anaerobe flessen contaminatie vertoont, terwijl klinisch relevante pathogenen zouden worden gemist in **0,50%** van alle anaerobe flessen bij verkorten van de incubatieduur van 5 dagen naar maximaal 4 dagen. Gerelateerd aan alle afgenomen anaerobe flessen, wordt **0,04%** van alle afgenomen anaerobe flessen laattijdig positief met een klinisch relevante pathogeen.

Tabel 4: Overzicht en relevantie anaerobe, laattijdig (>96u) positieve hemoculturen (UZ Leuven, 2025)

Anaerobe flessen (n= 58504)	n	% van totaal afgenomen HC anaeroob (n= 58504)	% van totaal HC+ anaeroob (n=4178)
Reëel positieve flessen	4178	7,14%	100%
Laattijdig positief (>96u) & aeroob	69	0,12%	1,65%
→ Contaminatie	48	0,08% (69,6% van HC+>96u)	1,10%
→ Klinisch relevant	21	0,04% (30,4% van HC+>96u)	0,50%

- Pediatrische aerobe flessen

In totaal werden gedurende 1 jaar 7965 hemoculturen (BacT/ALERT FA Plus) afgenomen bij kinderen, hiervan werden 495 flessen (6,2%) positief binnen 5 dagen.

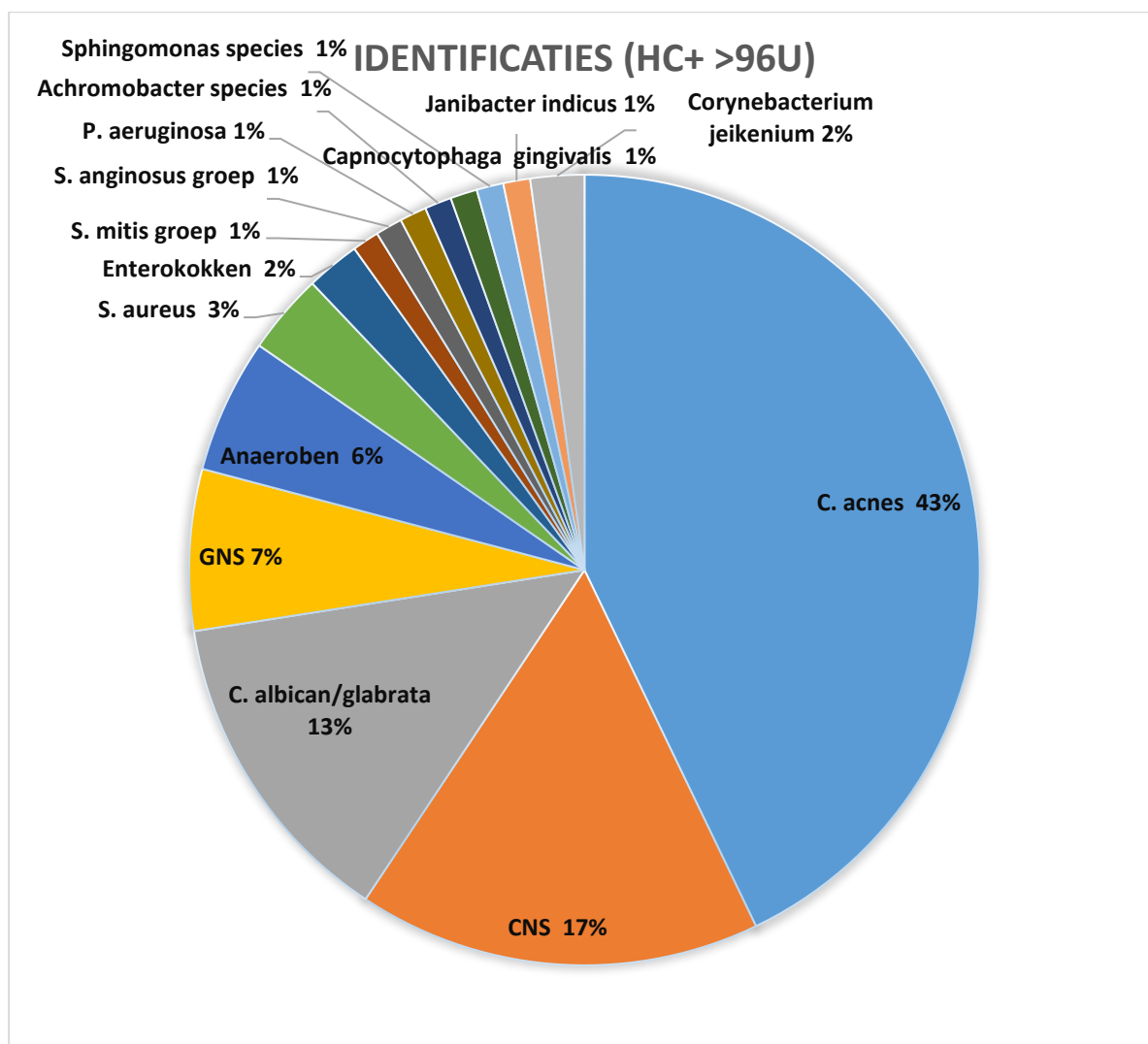
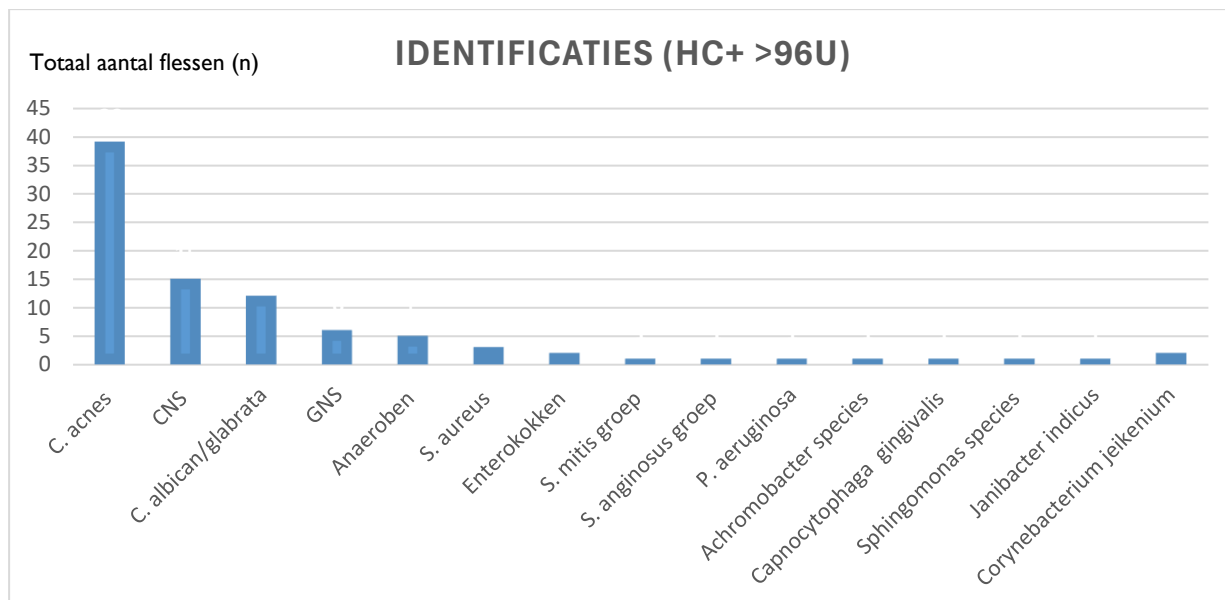
Van deze 495 positieve hemocultuur-flessen werden 4 flessen (0,80%) pas na 96 uur positief. Hiervan werden 3 flessen (75%) als klinisch relevant beschouwd en 1 fles (25%) als gecontamineerd, wat overeenkomt met **0,61%** klinisch relevante laattijdige positiviteit binnen de positieve hemocultuur-flessen van de pediatrische populatie.

Gerelateerd aan alle afgenomen flessen, worden dus 0,05% van alle flessen laattijdig positief of **0,04%** wordt laat positief met een klinisch relevante pathogeen.

Relevantie 'gemiste pathogenen' na 4 dagen

In de laattijdig positieve hemocultuur-flessen worden volgende micro-organismen geïdentificeerd: *C. acnes* (CUAC, n=39), flessen coagulase-negatieve stafylokokken (CNS, n=15), *Candida species* (*C. albicans* (n=2) of *C. glabrata* (n=10), flessen Gram-negatieve staven (*E. coli* (n=2), *K. pneumoniae* (n=2) en *S. marcescens* (n=2)), anaeroben (n=5), *S. aureus* (n=3) en enterokokken (n=2). Verder werden volgende kiemen geïdentificeerd: *P. aeruginosa* (n=1), *Achromobacter species* (n=1), *S. mitis* groep (n=1), *S. anginosus* (n=1), *Capnocytophaga gingivalis* (n=1), *Sphingomonas species* (n=1), *Janibacter indicus* (n=1), *Kocuria species* (n=1), *Rothia denticariosa* (n=1), *Paenibacillus species* (n=2), *C. jeikeium* (n=2) en *Metamycoplasma hominis* (n=1). Zie figuur 3 en 4 voor een gedetailleerd overzicht. In 1 fles werden in de Gram-kleuring Gram-positieve staven waargenomen maar de groei kon niet geïdentificeerd worden. In 1 fles werden zowel *C. acnes* als *S. warneri* teruggevonden.

Figuur 3: Identificaties van micro-organismen in laattijdig (>96u) positieve flessen (UZ Leuven, 2025)



Figuur 4: Identificaties van micro-organismen in laattijdig (>96u) positieve flessen (UZ Leuven, 2025)

Alle isolaten van *C. acnes* werden gecategoriseerd als 'contaminatie', behalve drie isolaten. Eén van de kiemen werd geïsoleerd bij een patiënt waarbij slechts 1 fles van 2 sets positief was en opvolg-hemoculturen negatief bleven. In een andere fles waarin *C. acnes* werd geïdentificeerd werd ook *S. warneri* geïsoleerd, deze fles werd ook beschouwd als gecontamineerd. Uiteindelijk konden alle 39 flessen waarin laattijdig *C. acnes* werd opgepikt na herbeoordeling als contaminatie beschouwd worden.

Van 15 flessen waarin een CNS werd geïdentificeerd werden 14 flessen als contaminatie beschouwd, echter in slechts één van vier afgenomen flessen groeide *S. warneri* waardoor na review van de klinische nota ook alle flessen die aanleiding gaven tot isolatie van een CNS als gecontamineerd gecategoriseerd werden.

Gram-negatieve staven werden in 6 laattijdig positieve hemocultuur-flessen teruggevonden, het ging om 2 flessen met *E. coli*, 2 met *K. pneumoniae* en 2 met *S. marcescens*. Alle flessen werden als relevant beschouwd, echter vijf flessen waarin *S. marcescens*, *K. pneumoniae* en *E. coli* groeide, waren telkens afgenomen na ten minste 5 dagen gerichte therapie. Bij alle zes flessen waren voorgaande hemoculturen of flessen in dezelfde set telkens al tijdig positief gevestigd. Hierdoor had geen enkele fles nog een invloed op antibioticabeleid (antibiotica-therapie werd telkens opgestart o.b.v. de positief fles).

In 3 flessen werd *S. aureus* teruggevonden, alhoewel deze flessen als relevant benoemd waren, betrof het telkens flessen afgenomen onder gerichte therapie en waarbij andere flessen in dezelfde set of afname reeds positief waren. Eén patiënt met methicilline-sensitieve staphylococcus aureus (MSSA) kunstklep-endocarditis kreeg reeds 5 dagen Pip-Tazo, twee andere patiënten kregen al minstens 3 dagen flucloxacilline bij MSSA bacteriëmie. Verder werden 2 flessen waarin *E. faecalis* en *E. faecium* werd geïsoleerd afgenomen onder minstens 2 dagen effectieve therapie, waardoor deze na review ook als niet relevant werden geklasseerd.

Daarnaast werd in 1 fles *S. mitis* groep geïsoleerd, dit was opnieuw een fles afgenomen bij een patiënt onder gerichte therapie o.w.v. *S. mitis* endocarditis o.b.v. eerder positieve hemoculturen waardoor geen beleidswijziging plaatsvond. Eén fles waarin *S. anginosus* werd geïsoleerd behoorde tot een afname waarvan reeds 2 andere flessen positief waren voor dezelfde pathogeen, er was geen invloed op het antibioticabeleid.

Van 12 flessen waarin *C. albicans* en *C. glabrata* werd teruggevonden, werd 1 fles foutief als contaminatie beschouwd, deze werd afgenomen bij een patiënt onder antifungale therapie. Echter gezien het om de enige positieve fles in de set ging en de totale behandelduur gebaseerd is op de datum van de eerste negatieve set, werd deze na review van de PON alsnog als relevant beschouwd. Van de andere 11 flessen werden 10 flessen als irrelevant beschouwd na review van de PON en o.b.v. voorgaande hemoculturen die reeds positief waren en/of flessen in dezelfde set die tijdig positief werden en dezelfde gist aantoonde waardoor geen beleidswijziging plaatsvond. Het ging onder andere om een patiënt met een thrombus in de vena cava superior als persisterende strooihaard van *Candida glabrata* fungemie, waarvoor op de dag van afname van de hemocultuur reeds enkele dagen antifungale therapie was opgestart en in de set opvolg-hemoculturen meerdere flessen positief waren. Drie andere flessen waren afkomstig van patiënten met abdominale focus voor de fungemie. Vervolgens werd 1 van de 11 flessen als mogelijk relevant beschouwd, het ging om de enige positieve fles van 2 sets, de patiënt stond nog niet onder antifungale therapie bij afname. In het medisch dossier werd de kiem als mogelijke contaminant aangeduid door de behandelend arts, gezien de patiënt geen septische kliniek vertoonde. Een katheter werd echter wel verwijderd, waarvan de cultuur negatief bleef, er werd volgens de richtlijnen toch gestart met antifungale behandeling.

Van 5 anaerobe flessen werden slechts 1 fles als gecontamineerd beschouwd, het ging om een fles waarin groei van *Egertella lenta* geïdentificeerd werd, dewelke het klinisch beleid niet beïnvloedde. Eén fles met *Parvimonas micra* werd als relevant beschouwd, maar deze was afgenomen bij een patiënt waarbij 7 andere hemocultuur-flessen (afgenomen op dezelfde dag) negatief bleven en de patiënt geen septische kliniek vertoonde. Aldus werd deze na review van de klinische nota's toch als contaminatie beschouwd. Eén van drie andere relevante flessen werden afgenomen bij een patiënt met een abdominale focus voor sepsis, het gericht antibioticabeleid werd dan ook afgestemd rekening houdend met de isolatie van de betreffende kiem waaronder klinisch beterschap werd bemerkt. De twee andere flessen werden afgenomen onder effectieve therapie, eerder afgenomen hemoculturen waren reeds positief met hetzelfde micro-organisme, het antibioticabeleid werd niet verder aangepast.

Verder werd nog een fles met groei van *Paenibacillus species* foutief als relevant beoordeeld, gezien opvolg-hemoculturen telkens negatief bleven en er geen klinisch gevolg werd gegeven aan het resultaat van de hemocultuur.

Bij een kind met vermoeden van katheterinfectie werden 2 flessen met groei van *C. jeikeium* opgepikt, deze werden als relevant beoordeeld gezien de patiënt klinisch septisch werd en geen andere oorzakelijke kiemen werden geïdentificeerd. Na review van de PON's waren 2 hemoculturen afgenomen via verschillende lumina van de katheter waren reeds positief geworden, deze flessen hadden dus geen direct gevolg op het beleid.

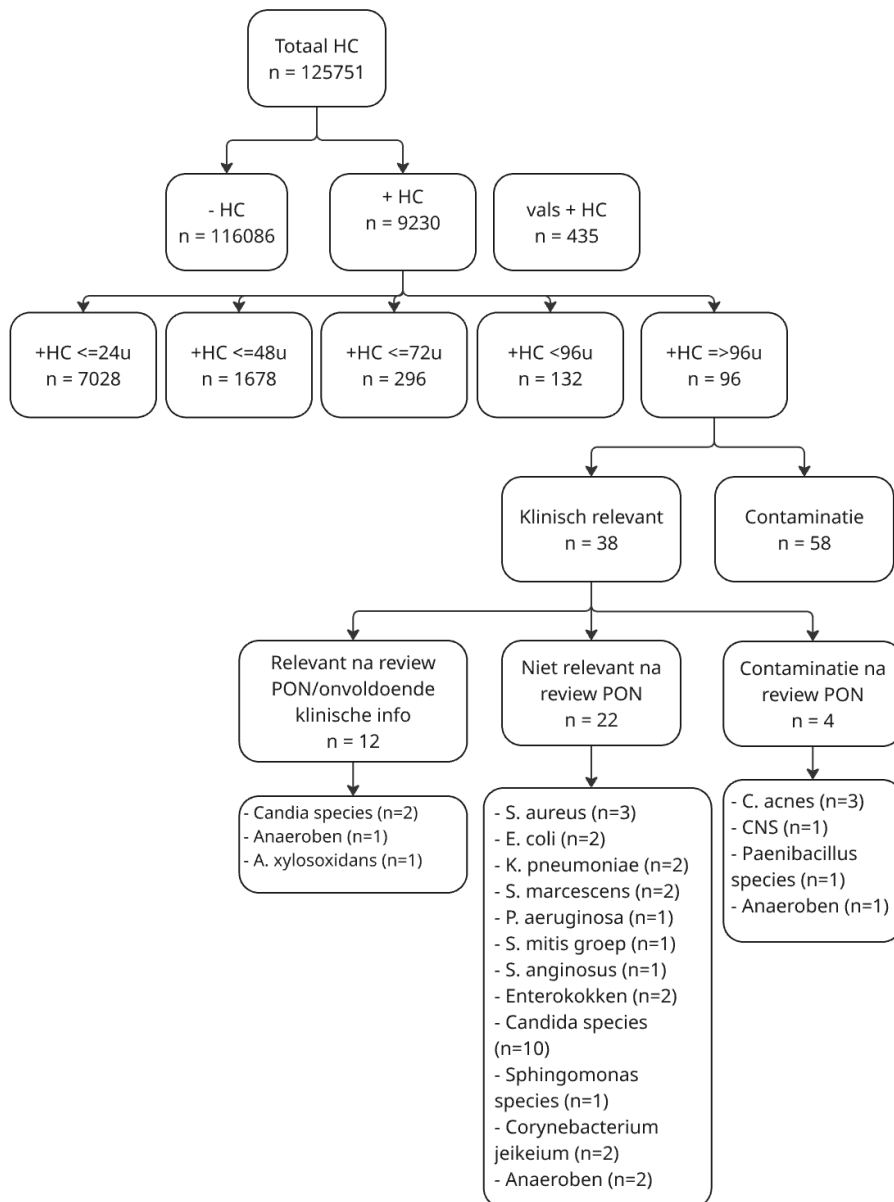
Verder werd een fles met *Sphingomonas species* als relevant beoordeeld o.w.v. groei van dezelfde kiem uit de cultuur van een verwijderde katheter bij een septische, immuun-gecompromiteerde patiënte zonder andere infectiefocus. Echter ook hier waren voorgaande hemoculturen afgenomen via de katheter reeds positief. In één fles groeide *Capnocytophaga gingivalis*, dewelke als relevant werd beoordeeld bij een immuun-gecompromiteerde patiënt met septische kliniek. Bovendien groeide dezelfde kiem in 11 van 12 later afgenomen hemoculturen, binnen 96u incubatieduur.

Klinische relevantie geïdentificeerde kiemen	Klinisch relevant (n/totaal HC+>96u)	Afname onder therapie (n/totaal HC+>96u)	Andere fles positief (n/totaal HC+>96u)	Klinische info/beleidswijziging
<i>C. acnes</i>	0/39	-	-	3 flessen: contaminatie na PON-review
CNS	0/16	-	-	1 fles: CUAC+STWA, contaminatie na PON review
GNS	0/6	5/6	6/6	<i>E. coli</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>K. pneumoniae</i> : ≥5 dagen effectieve antibiotica of andere flessen in dezelfde set positief <96u
<i>S. aureus</i>	0/3	3/3	3/3	≥3 dagen antibiotica, telkens laatste positieve fles voor negativeren HC
Enterokokken	0/2	2/2	2/2	≥2 dagen antibiotica
Streptokokken	0/2	2/2	2/2	
Anaeroben	1/5	2/5	2/5	- <i>Parvimonas micra</i> (n=1): contaminatie - <i>Clostridium species</i> (n=2): afgenomen na =>5 dagen antibiotica - <i>Prevotella species</i> (n=1): Recidiverende cholangitis, gerichte therapie aangepast!
<i>P. aeruginosa</i>	0/1	0/1	1/1	
<i>A.xylosoxidans</i>	1/1	0/1	0/1	Pneumosepsis bij muco-patiënt, in bronchus-aspiraats reeds groei zelfde kiem, therapie-verlenging!
Gisten	2/12	1/12	10/12	-CDAL (n=1): patiënt onder antifungale therapie o.w.v urosepsis, behandelduur verlengd! -CDGL (n=1): patiënt op ITE, katheter verwijderd en antifungale therapie opgestart o.b.v. laattijdig positieve fles (EPD: 'contaminatie?')
Andere	0/10	-	2/10	- <i>Sphingomonas species</i> (n=1) - <i>Capnocytophaga gingivalis</i> (n=1) - <i>Paenibacillus species</i> (n=2), <i>C. jeikeium</i> (n=2), <i>Janibacter indicus</i> (n=1), <i>Kocuria species</i> (n=1), <i>Rothia denticariosa</i> (n=1), <i>Metamycoplasma hominis</i> (n=1)

Tabel 5: Laattijdig (>96u) positieve flessen, herbeoordeling relevantie o.b.v. identificatie (UZ Leuven, 2025)
HC+>96u = laattijdig positieve hemoculturen (tussen 96 en 120u), *C. acnes* = *Cutibacterium acnes*, CNS = coagulase-negatieve stafylokok, GNS = Gram-negatieve staven, *S. aureus* = *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*, *A. xylosoxidans* = *Achromobacter xylosoxidans*, CDAL = *Candida albicans*, CDGL = *Candida glabrata*, ITE = intensieve zorgen, EPD = elektronisch patiëntendossier

Van 38 als relevant gecategoriseerde hemoculturen werden na review van de PON's 34 flessen als contaminatie of niet relevant beschouwd. Slechts 4 flessen werden als relevante beschouwd nadat ze laattijdig positief werden signaleerd. Dit betekent dat slechts **0,04%** van alle positieve hemoculturen of 0,003% van alle afgenomen hemoculturen laattijdig positief en relevant is. Van de flessen die na PON-review als niet relevant werden beschouwd, werden 3 flessen positief voor *S. aureus*, de relevantie van deze laattijdig positieve flessen kan bediscussieerd worden. Voor ongecompliceerde *S. aureus* bacteriemie wordt in tot 14 dagen na datum van de eerste negatieve opvolg-hemoculturen behandeld, zodat de 3 laattijdig positieve flessen wel impact hebben op de totale behandelduur wanneer ze zouden worden opgepikt in afwezigheid van andere positieve flessen in dezelfde set, wat bij deze casussen niet het geval was. In deze casussen waren ook de volgende opvolg-hemoculturen steeds negatief. Wanneer hiermee wordt rekening gehouden blijft de relevantie van deze flessen beperkt.

Van de 4 als relevant beschouwd laattijdig positieve hemoculturen, waren 2 flessen aeroob (BacT/ALERT® FA Plus) en 2 flessen anaeroob (BacT/ALERT® FN Plus). Dit wil zeggen dat 0,04% van alle aerobe positieve aerobe flessen laattijdig positief is met een relevante pathogeen waarvoor beleidsaanpassing noodzakelijk is, terwijl 0,05% van alle positieve anaerobe flessen laattijdig positief en relevant is. *C. glabrata* werd laattijdig opgepikt in een anaerobe fles bij een patiënt opgenomen op intensieve zorgen en met katheters in situ. De patiënt vertoonde geen infectieus beeld, in het EPD werd daarom de relevantie van de gist door de behandelend arts in twijfel getrokken. Uiteindelijk werd wel antifungale therapie opgestart en werden de katheters verwijderd, al bleven de culturen van de kathetertips negatief. Anaerobe media zijn in principe geen geschikte omgeving voor kweek van gisten. Verder werd een *Prevotella species* opgepikt in laattijdig positieve anaerobe flessen bij een patiënt met cholangitis. Hierdoor werd het gericht antibiotica-beleid gebaseerd op de positieve fles. In een aerobe fles werd een *Achromobacter xylosoxidans* laattijdig teruggevonden. De *A. xylosoxidans* werd geïsoleerd bij een muco-patiënt met een pneumosepsis waarbij dezelfde kiem uit een bronchusaspiraats werd geïsoleerd, de behandelduur werd echter verlengd o.b.v. de positieve hemocultuur. Vervolgens werd nog een *C. albicans* geïsoleerd uit een laattijdig positieve aerobe fles bij een patiënt onder antifungale therapie bij urosepsis.



Figuur 5: Alle hemocultuur resultaten BACT/Alert (bioMérieux) volgens time to positivity (TTP) en relevantie o.b.v. identificatie, klinische nota en eventuele andere positieve hemoculturen. n = aantal hemoculturen, HC = hemocultuurfles, PON = patiënt-overlegnota, AB = antibiotica

3) Praktische implementatie in UZ Leuven

De Infectious Diseases Society of America (IDSA)¹⁰ en American Society for Microbiology (ASM)⁷ stellen in hun richtlijnen van 2024 dat incubatie langer dan 5 dagen zelden nodig is bij gebruik van moderne geautomatiseerde

bloedkweeksystemen met continue monitoring zoals BACT/ALERT VIRTUO (bioMérieux). Er wordt geen exacte minimale incubatieduur gespecificeerd, maar men benadrukt dat de moderne systemen de meeste klinisch relevante pathogenen na 24-48 uur detecteren. Dit geldt ook voor traag-groeiende micro-organismen zoals HACEK groep en *Brucella* spp., *C. acnes* vormt echter een uitzondering en vereist vaak een langere incubatieduur. *Candida species* groeien meestal, maar niet steeds, in de aerobe cultuurmedia die in de moderne systemen gebruikt worden. Bijvoorbeeld wanneer patiënten reeds antifungale therapie krijgen worden deze frequent niet opgepikt. *Candida species* groeien aeroob, daarom raden de richtlijnen aan om bij vermoeden van candidemie meerdere aerobe flessen af te nemen i.p.v. 1 aerobe en 1 anaerobe fles per set.¹⁰

De belangrijkste factor voor opsporen van een bacteriëmie of fungemie is de hoeveelheid bloed die per set wordt afgenomen. Bij volwassenen wordt 20–30 mL per set aanbevolen, waarna zowel aerobe als anaerobe flessen worden gevuld. Daarnaast is het aantal afgenomen sets belangrijk, meestal worden 2 (soms 3) sets afgenomen, waarbij vooral het beschikbare totale bloedvolume doorslaggevend is. Bij kinderen wordt aanbevolen om pediatrische flessen ofwel 1-2 aerobe cultuurmedia te gebruiken, afhankelijk van het bloedvolume en de instructies van de fabrikant. Het gewenste bloedvolume is afhankelijk van de leeftijd en het gewicht en is minimaal 2 ml per set, tot 10 ml/per set bij kinderen van 12,8-36,3 kg. Vanaf 36,3 kg wordt aanbevolen om net als bij volwassenen 20-30 ml per set te inoculeren in de hemocultuur-flessen.¹⁰ In UZ Leuven werd na uitgebreide validatie beslist om de pediatrische fles te vervangen door de Bact/ALERT® FA Plus-fles. Er wordt rekening gehouden met de leeftijd van de patiënt, op basis hiervan wordt een verwacht gewicht gerelateerd. Voor kinderen onder 10 jaar volstaat afname van 1 hemocultuur-fles gevuld met 1-10ml (1-2 ml bij kinderen <1 maand, 2-4 ml bij kinderen van 1 maand tot 3 jaar, 4-10 ml bij kinderen van 3 tot 10 jaar), terwijl bij kinderen vanaf 10 jaar één koppel wordt afgenomen met 10 ml bloed per fles. In de praktijk is frequent een lager bloedvolume beschikbaar bij pediatrische patiënten in UZ Leuven, wat kan leiden tot vals negatieve resultaten. Bij neutropenie, vermoeden van endocarditis of katheterinfectie worden 2-4 hemoculturen aangeraden, zo mogelijk via alle verschillende katheterlumina.¹⁰

CLSI M47-A (2022)⁶ raadt voor routinediagnostiek met geautomatiseerde hemocultuur-systemen een standaard incubatieduur van 5 dagen aan, ook voor *Brucella species* en HACEK-kiemen. Bij vermoeden van endocarditis is verlenging van deze incubatieduur niet noodzakelijk. Verder beschrijft men dat verkorting van de incubatieduur naar 4 of zelfs 3 dagen mogelijk is om 95-97% van de relevante bacteriën en gisten te detecteren. Dit suggereert dat verkorting mogelijk is zonder significant verlies aan diagnostische opbrengst. Indien deze bevindingen gevalideerd worden in bijkomende studies, kan een 4 dagen incubatie overwogen worden, mits conform met de geldende accreditatie- en kwaliteitsnormen.

In eerdere studies die geleid hebben tot reductie van de incubatieduur van hemoculturen van 7 dagen naar 5 dagen bij gebruik van geautomatiseerde incubatiesystemen, werd doorgaans als criterium gehanteerd dat 97,8-99% van de klinisch relevante micro-organismen binnen de gewenste verkorte incubatieduur gedetecteerd dient te worden. In de studie van Ransom et al (2021)¹¹ werden gelijkaardige resultaten gevonden: slechts 1,3% van de hemoculturen werd positief gevlagd na 96u en hiervan had slechts +/- 6% (0,01% van alle afgenomen flessen) een positieve impact op het beleid, de overige resultaten leidden tot overbodige bijkomende diagnostiek of onnodige antibioticatherapie.^{4,15}

De validatiedata van UZ Leuven tonen gelijkaardige cijfers, +/-1% van de positieve hemoculturen wordt laattijdig positief, hiervan is slechts 12,5% relevant terwijl 87,5% van de flessen een contaminant bevat. Gerelateerd aan alle positieve hemoculturen is de kans op missen van relevante kiemen bij verkorten van de incubatieduur van 5 naar 4 dagen slechts 0,13%. Bovendien worden 99,5% van de relevante kiemen gedetecteerd binnen 96u incubatie.

Relevantie laattijdig positieve HC	Totaal afgenomen HC	Totaal HC positief	Laat positief (% van positieve HC)	Contaminatie (% van HC+>96u)	Klinisch relevant (% van HC+>96u)	Klinisch relevant (totaal HC+)	Implementatie 4 dagen incubatie
Ransom et al (2021)	158 710	13 592	1.3%	91,4%	8,5%	0,07%	ja
Ulrich et al (2022)*	59 958	8 516	1.7%	83,7%	16,3%	0,30%	nee
AlMuta et al (2025)	71 862	8 774	0.8%	52,8%	12,8%	0,01%	ja
De Pontilly et al (2020)	292 349	23 363	1.0%	65%	2,1%	0,02%	ja
Doern et al (1997)	-	7 362	2.2%	73,2%	4,8%	0,10%	ja
Johnson et al (2000)	29 356	3 127	1.0%	93,7%	6,3%	0,06%	ja

UZL (2025)	125 751	9230	1.04%	95,8%	4,2%	0,04%	ja*
------------	---------	------	-------	-------	------	-------	-----

Tabel 6: Overzicht totaal aantal positieve hemoculturen en relevantie laattijdig positieve flessen in de recente literatuur vergeleken met data van UZ Leuven (2025)

*Definitie van relevant is strenger dan in de andere studies: indien 'sepsis' of 'bacteriëmie' vermeld werd samen met geïdentificeerd micro-organisme in EPD, of indien symptomen toegeschreven werden aan micro-organisme of nood tot antibioticadekking werd vermeld. Mogelijks significant: Indien geen vermelding van de kiem aanwezig in het EPD. Niet significant: enkel indien expliciet noteren van contaminatie in EPD.

5. Kritische bespreking van de resultaten

1) Literatuur

De bevindingen in de recente literatuur zijn consistent en tonen aan dat slechts een klein percentage hemoculturen pas na vier dagen incubatie positief wordt. Hoewel het aandeel laattijdige positieven in sommige studies tot ongeveer 0,8–1,7% van alle positieve hemoculturen kan bedragen, bestaat een aanzienlijk deel van deze isolaten uit contaminanten of micro-organismen met beperkte klinische relevantie. De studie van Ransom et al (2021)¹¹, waarbij net als in UZ Leuven gewerkt wordt met BacT/Alert Virtuo met FA en FN Plus media (bioMérieux) rapporteerde dat slechts 1,3% van alle positieve hemoculturen laattijdig positief werden en dat slechts 0,07% hiervan klinisch relevant bleek. De meerderheid van de hemoculturen die na 96 uur positief worden bevatten contaminanten zoals *C. acnes* en coagulase-negatieve stafylokokken.

Hoewel in sommige studies, zoals die van Ulrich et al.¹⁷, een relatief hoger percentage klinisch relevante laattijdige isolaten wordt gerapporteerd, blijft de globale impact op therapeutische beslissingen gering. Bovendien leidt het merendeel van de laattijdig positieve resultaten (≥80–90%) niet tot een aanpassing van het beleid en eerder tot bijkomende diagnostiek of potentieel onnodige behandeling. In enkele studies zoals deze van Ransom et al (2021) en AlMuta et al. (2025) werden in totaal een 40-tal HACEK micro-organismen geïncubeerd, deze werden steeds opgepikt binnen de verkorte incubatieduur van 4 dagen.^{11,14}

Wanneer de klinische relevantie wordt beoordeeld in verhouding tot het totale aantal afgenomen hemoculturen, vertegenwoordigen klinisch significante isolaten die pas na meer dan 96 uur incubatie worden gedetecteerd doorgaans minder dan 0,1–0,3% van alle hemoculturen.

Deze bevindingen suggereren dat het overgrote merendeel van klinisch relevante bacteriëmieën reeds binnen vier dagen incubatie detecteerbaar is.

In verschillende studies werd bovendien vastgesteld dat dezelfde pathogenen vaak reeds in andere hemocultuurflessen van dezelfde patiënt binnen de eerste vier dagen werden geïsoleerd.

Deze resultaten suggereren dat een incubatieduur van vier dagen in veel klinische settings voldoende is om het merendeel van de klinisch relevante bacteriëmieën te detecteren, ook met HACEK micro-organismen, terwijl verlengde incubatie vooral leidt tot een hogere detectie van contaminanten.

2) Data UZ Leuven

Wanneer laattijdige positiviteit wordt bekeken vanuit het perspectief van contaminatie versus klinisch relevante isolaten, blijkt dat de meerderheid van de laattijdig positieve flessen (1,04%) contaminatie of niet relevante flessen betreft (95,8%). Slechts 4,2% van alle laattijdige positieven vertegenwoordigt een klinisch relevante pathogeen die aanleiding geeft tot aanpassing van het antibioticabeleid.

Relatief tot alle correct positieve hemoculturen betekent dit dat +/- 0,95% van alle flessen laattijdig positief is door contaminatie, en ongeveer 0,04% laattijdig positief is met klinisch relevante pathogenen die gemist zouden worden bij verkorting van de incubatieduur met 1 dag. Slechts een aanvaardbare 0,003% van alle afgenomen flessen bevat een klinisch relevante pathogeen dewelke gemist zou worden bij verkorting van de incubatieduur van 5 naar 4 dagen. Dit betekent dat er 33.333 hemoculturen 1 extra dag (tot 5 dagen) geïncubeerd moeten worden om 1 extra relevante bacteriëmie laattijdig te detecteren. Of, voor elke 2500 hemoculturen die positief worden gevlagd, zal 1 extra relevante laattijdig positieve fles worden opgepikt. Een belangrijk aandachtspunt is dat de detectiekinetiek systeem-specifiek is. Het BacT/Alert Virtuo-systeem vertoont significant snellere detectietijden in vergelijking met het BD Bactec FX-systeem, met verschillen van 1,9–2,1 uur in in vitro studies (waarbij bekende micro-organismen in gecontroleerde concentraties werden toegevoegd aan hemocultuurflessen) en 1–4,5 uur in klinische studies.^{18,19} Dit verklaart waarom studies met het Virtuo-systeem lagere percentages laattijdig positieve culturen rapporteren (0,1–0,8%) in vergelijking met studies met het Bactec FX-systeem (1,7–2%).

Binnen de klinisch relevante laattijdige isolaten werden 2 aerobe flessen (0,04% van alle positieve aerobe flessen), 2 anaerobe flessen (0,05% van alle positieve anaerobe flessen) en geen pediatrie flessen gedetecteerd na review van de klinische gegevens en voorgaande hemocultuur-resultaten. Deze resultaten tonen dat slechts een zeer klein aandeel van aerobe en anaerobe klinisch relevante hemoculturen pas na 96 uur incubatie positief wordt, terwijl een aanzienlijk deel van de laattijdig positieve hemoculturen toe te schrijven is aan contaminatie of niet relevant

meer is o.w.v. eerder positieve flessen. In de pediatrie populatie werden slechts 4 flessen laattijdig positief. Er wordt beslist om in de pediatrie populatie de incubatieduur van 5 dagen te behouden, gezien het frequent lager afgenomen bloedvolume, wat een cruciale determinant is voor detectie. Bijkomend hebben we momenteel een te beperkte hoeveelheid validatiedata om hierover een beslissing in te nemen.

Gisten werden in 2 van 12 laattijdig positieve flessen nog als relevant beschouwd na review van de klinische nota, het ging om een *C. glabrata* en een *C. albicans*. 10 andere flessen werden laattijdig positief, uit deze flessen werd vnl. *C. glabrata* geïsoleerd, vaak kregen deze patiënten reeds antifungale therapie, de relevantie van de flessen was echter beperkt omdat andere flessen in dezelfde set of afname tijdig positief werden. De IDSA guidelines bespreken dat deze flessen vaak niet opgepikt worden wanneer voor afname van hemoculturen reeds antifungale therapie werd gestart. Ook is gekend dat *Candida non-albicans* species zoals *C. glabrata* gemiddeld een hogere TTP vertonen vergeleken met *C. albicans* en dat hierdoor *C. non-albicans* frequenter teruggevonden wordt na 96u incubatie. Dit verklaart mogelijks het hoog aandeel *C. glabrata*-stammen binnen de laattijdig positieve flessen. Daarnaast wordt ook beschreven dat pathogenen afkomstig vanuit de gastro-intestinale tractus, zoals *Candida species*, aanleiding kunnen geven tot een hogere TTP.

Laattijdig reëel +HC per type fles	n	+HC>96u (%)	Contaminatie (%)	Pathogeen (%)	Gemiste pathogenen/totaal +HC per type fles
Totaal	96	100			
- Aeroob	23	23,9	91,4%	8,6%	0,04%
-Anaeroob	69	71,9	95,7%	4,3%	0,05%
-Pediatrie	4	4,2	100,0%	0%	0%

Tabel 7: Overzicht relevante kiemen vergeleken met totaal positieve hemoculturen per fles-type (UZ Leuven, 2025)

Er werd bij de dataverwerking geen rekening gehouden met hemoculturen afgenomen bij patiënten met vermoeden van endocarditis, al was geen enkele fles met expliciete aanvraag voor vermoeden van endocarditis laattijdig positief. CLSI adviseert in de recentste richtlijnen van 2022 nog steeds een incubatie van 5 dagen. Daarom wordt gekozen om ook bij deze populatie, waarvoor reeds een aparte aanvraag beschikbaar is, de incubatieduur van 5 dagen te behouden.

3) Praktische implementatie

Op basis van de huidige richtlijnen, literatuur en de data van UZ Leuven kan een 4-dagen incubatieprotocol veilig geïmplementeerd worden voor routine anaerobe hemoculturen geïncubeerd via het BacT/ALERT VIRTUO systeem. Voor aerobe flessen wordt een standaard incubatieduur van 5 dagen behouden. Volgens onze studie zou het gerechtvaardigd zijn om hier ook een 4-daagse incubatie te implementeren. Echter, in ons ziekenhuis worden jaarlijks 60-80 candidemieën gediagnostiseerd waarbij de therapieduur afhankelijk is van de eerste negatieve set. Wel kan in tijden van de grote instrumentbezetting in de incubatoren, op basis van dit onderzoek, een 4-daags incubatieprotocol tijdelijk worden geïmplementeerd voor de aerobe flessen.

Bij verdenking op endocarditis dient de huidige incubatieduur van 5 dagen behouden te blijven. Infectieuze endocarditis vertegenwoordigt een unieke klinische situatie waarbij bloedkweken de hoeksteen vormen van de diagnostiek en waarbij een gemiste diagnose ernstige therapeutische en prognostische consequenties heeft. Hoewel moderne geautomatiseerde bloedcultuursystemen de meerderheid van oorzakelijke pathogenen binnen 24-48 uur detecteren, rechtvaardigt de ernst van de aandoening een voorzichtige benadering, vnl. omdat 5-10% van de casussen cultuur-negatieve endocarditis betreft.²³

HACEK-groep bacteriën, die 5-10% van de community-acquired endocarditis veroorzaken, worden in de studies van Ransom et al en AlMuta et al telkens voor 96u incubatie opgespoord.^{10,13} Toch werd in onze dataset 1 *Capnocytophaga gingivalis*, een traaggroeiende en moeilijk kweekbare Gram-negatieve staaf gelijkaardig aan de HACEK-kiemen, pas opgepikt na meer dan 96u incubatie. In deze casus werden echter meerdere flessen van een volgende afname positief binnen de verkorte incubatieduur van 4 dagen.

Hemoculturen bij patiënten met vermoeden van endocarditis worden via een specifieke, aparte aanvraag aangevraagd, waarbij ook meer dan 2 sets worden afgenomen. Bijgevolg worden voor deze 'endocarditis'-aanvraag geen wijzigingen doorgevoerd.

Bij klinisch vermoeden van bacteriëmie met HACEK-kiemen, al dan niet gerelateerd aan endocarditis, kan steeds via overleg met het microbiologie labo een verlengde incubatieduur van 5 dagen of langer aangevraagd worden.

Gelijkaardig aan de werkwijze voor endocarditis blijft de aanvraag en workflow voor hemoculturen bij kinderen identiek. De IDSA-richtlijn van 2024 benadrukt dat het bloedvolume de belangrijkste variabele is voor het detecteren van bacteriën en fungi bij patiënten met bloedbaaninfecties. Voor kinderen dient een leeftijds- en gewichtsafhankelijk bloedvolume te worden afgenomen gaande van 2 tot 10 mL per set.¹⁰ In ons centrum wordt bij afname van deze hemoculturen frequent een te laag bloedvolume aan de hemocultuur-flessen toegevoegd.

Cruciaal is het benadrukken aan de clinici dat bloedvolume de belangrijkste factor is voor detectie van bacteriëmien en fungemieën.

Voor opvolgen van *S. aureus*-bacteriëmie kan een traditionele incubatieduur van 5 dagen relevant zijn. Aangezien de eerste negatieve opvolghemocultuur het startpunt bepaalt voor de berekening van de behandelduur, is het essentieel dat deze hemoculturen voldoende lang worden geïncubeerd om een vals-negatief resultaat te voorkomen. Dit risico is relevant gezien de studies van Ransom et al. en Ulrich et al. aantonen dat *S. aureus* in een klein maar klinisch significant percentage van de gevallen pas na 96 uur wordt gedetecteerd, met name in de context van laaggradig bacteriëmie onder antibiotische therapie. In onze data bevatten slechts 3 laattijdig positieve flessen *S. aureus*, bij alle casussen was minstens één fles in dezelfde set of afname positief voor 96u incubatieduur en bleven minstens 3 sets opvolghemoculturen definitief negatief. Dit wil zeggen dat het telkens om de laatste positieve fles voor negativering van de hemoculturen ging, en dat de patiënt met effectieve antibioticatherapie behandeld werd. Dezelfde redenering geldt voor *Candida* fungemie, waarbij de behandelduur eveneens wordt berekend vanaf de eerste negatieve hemocultuur. Gezien één van twee relevante laattijdig positieve flessen, deze waarin *C. glabrata* groeide, van een patiënt werd afgenomen die niet onder antifungale therapie stond en waarbij andere hemoculturen voor start van therapie negatief bleven werd de relevantie van deze fles in vraag gesteld. Daarnaast was een twee, aerobe fles waarin *C. albicans* laattijdig werd opgepikt wel relevant, gezien het om de enige fles in de set ging die positief werd gevestigd, waardoor de therapieduur verlengd werd. Hiermee rekening houdend zouden de meeste relevante *S. aureus*-species opgepikt worden maar niet alle *Candida* species-positieve flessen bij een reductie van incubatieduur van 5 naar 4 dagen. Al zou de impact minimaal zijn, met hoogstens 1-2 dagen verlenging van antifungale therapieduur, deze fles zou in principe niet gemist mogen worden. Ook relevant is dat *Candida non-albicans* species gemiddeld een hogere TTP hebben dan *C. albicans* species, en dat wanneer patiënten onder antifungale therapie staan gisten frequent niet worden opgepikt.^{21,22} Verdere opvolging van het aandeel van laattijdig positieve *Candida* species is dus gewenst alvorens reductie van de incubatieduur van aerobe flessen, welke een geschikt medium zouden zijn voor opsporen van gisten.

Slechts 69 anaerobe flessen (0,05% van alle anaerobe flessen) werden positief na dag 4. Voor de anaerobe flessen geldt verder: verkorting van de incubatieduur van 5 naar 4 dagen zou ongeveer 149 incubatieplaatsen gemiddeld vrijmaken, overeenkomend met een capaciteitswinst van ~12% binnen de huidige configuratie van 3 BacT/ALERT Virtuo-systemen (1284 plaatsen). Indien alle hemocultuurflessen gedurende maximaal 4 dagen zouden worden geïncubeerd, zou dit leiden tot een vermindering van 5,0% van alle contaminanten. Wanneer we enkel de anaerobe flessen in rekening brengen, zou 9,3% van de gecontamineerde anaerobe flessen niet verder uitgewerkt worden.

6. Conclusie en aanbevelingen

Het doel van deze studie was om de optimale incubatieduur voor hemoculturen te beoordelen bij gebruik van het BacT/Alert Virtuo systeem met FA en FN Plus media (bioMérieux). Retrospectieve review van 125.751 hemoculturen afgenomen in UZ Leuven gedurende 1 jaar (2025) toonde aan dat slechts 1,04% van de positieve hemocultuur-flessen werd gevestigd na 96u, al was maar +/-4,2% van deze flessen klinisch relevant. Gerelateerd aan alle positieve hemoculturen, was maar 0,003% laattijdig positief en klinisch relevant. Deze cijfers liggen in lijn met de recente literatuur over verkorte hemocultuur-incubatie tot 4 dagen waarbij het risico op missen van relevante kiemen in positieve hemoculturen tussen 0,01 en 0,3% ligt.

Verkorten van de incubatieduur van 5 dagen naar maximaal 4 dagen is bijgevolg verantwoord in UZ Leuven, al wordt gekozen om enkel voor de anaerobe flessen de incubatieduur te verkorten naar 4 dagen. Alhoewel het volgens deze studie verantwoord zou zijn om ook voor de aerobe flessen de incubatieduur te verkorten, wordt o.b.v. het hoog aantal candidemieën (60-80 jaarlijks) en een potentieel gemiste *C. albicans* bij 4 dagen incubatie gekozen om voor de aerobe flessen een standaard incubatieduur van 5 dagen te behouden. In tijden van te grote bezetting van de incubatoren kan o.b.v. dit onderzoek wel tijdelijk een verkorte incubatieduur voor de aerobe flessen worden geïmplementeerd. Ook bij vermoeden van endocarditis en in de pediatrie wordt de maximale incubatieduur van 5 dagen behouden. Blijvende continue monitoring van laattijdig positieve aerobe kweken, de hemoculturen bij kinderen en bij vermoeden van endocarditis blijft belangrijk, net als jaarlijkse evaluatie van deze data en opvolging van correcte afname van hemoculturen om het terugvinden van relevante kiemen te blijven optimaliseren en het kweken van contaminanten te voorkomen.

To do/ACTIONS

- 1) Aan klinici en verpleegkundigen het belang van **correcte afname van hemoculturen** benadrukken, waarbij vooral het afnemen van een adequaat bloedvolume (20-30 mL per set of minstens 10 mL per fles bij volwassenen, 2-10 mL per set bij kinderen, afhankelijk van het gewicht) leidt tot optimale detectie van relevante pathogenen.
- 2) **Informereren van de klinici over de aangepaste maximale hemocultuur-incubatieduur**, met toelichting over de uitzonderingen waarmee automatisch wordt rekening gehouden indien de aanvraag correct verloopt. Bij vermoeden van endocarditis is reeds een afzonderlijke aanvraag voorzien voor hemoculturen, waarbij ook meerdere sets worden afgenomen. Bij kinderen wordt doorgaans 1 hemocultuurfles afgenomen, die eveneens via een specifieke pediatrie aanvraag wordt aangevraagd. In beide situaties blijft de hemocultuur-incubatieduur ingesteld op 5 dagen. Hierdoor zal er in de praktijk weinig veranderen voor de klinici, enkel voor hemoculturen zonder vermoeden van endocarditis en buiten de pediatrie context zal een definitief negatief resultaat 24 uur vroeger beschikbaar zijn. Bij vermoeden van HACEK-kiemen kan contact opgenomen worden met microbiologie labo waarna de incubatieduur handmatig kan worden verlengd van 4 naar 5 dagen of langer.
- 3) **Implementatie van de verkorte incubatie-duur bij standaard hemocultuur-aanvragen op BacT/Alert Virtuo en LWS.** Het Virtuo-systeem zou de fles na 96 uur moeten uitwerpen indien de threshold voor groei niet bereikt werd, indien dit ingesteld werd in het toestel moet gecontroleerd worden dat in het LIS een 'definitief negatief'-resultaat wordt geantwoord bij de hemocultuur-fles zoals dit voordien pas na 120u incubatie gebeurde.
- 4) **Continue monitoring van laattijdig positieve kweken bij pediatrie flessen en vermoeden van endocarditis.** De KPI 'contaminatie hemoculturen' wordt verder opgevolgd, ook om de contaminatie-cijfers gedurende de volledige incubatieduur op te volgen. Jaarlijkse evaluatie van deze cijfers is nuttig om in de toekomst eventueel ook in de uitzonderlijke situaties de incubatieduur te verkorten, of om zo nodig de klinici te sensibiliseren om een correcte afname van hemoculturen voorop te stellen.