

CAT Critically Appraised Topic

De rol van 'time to positivity' in de diagnostiek van bacteriëmie

Author: Ann-Sophie Jacob
Supervisor: Melissa Depypere

CLINICAL BOTTOM LINE

Wanneer de DTTP nagegaan wordt voor specifieke micro-organismen, kan er unaniem besloten worden dat er voor *S. aureus* geen evidentie is voor het gebruik van DTTP als diagnostisch criterium voor een CRBSI. Recent werd een gemiddelde tot hoge sensitiviteit vastgesteld voor AmpC-producerende *Enterobacterales* en *P. aeruginosa*. Gezien de meeste CRBSI veroorzaakt worden door coagulase-negatieve stafylokokken en *S. aureus* en een minderheid door gram-negatieve bacteriën, is de waarde van de DTTP als diagnostisch criterium minimaal. Het routinematig gebruik van de DTTP voor het vaststellen van CRBSI lijkt geen goed criterium.

De mediane TTP voor een bacteriëmie ligt in het bereik van 12-16 uur. Na 36 uur worden meer dan 95% van de hemoculturen positief. Hierdoor kan een overzicht van de TTP per kiem belangrijke informatie zijn naar behandelrichtlijnen toe om de selectiedruk op micro-organismen te verminderen en breed spectrum antibiotica sneller te versmallen, gezien deze resultaten vroeger de-escalatie van therapie ondersteunt. De TTP is voor vele micro-organismen een onafhankelijke predictor van mortaliteit. Een kortere TTP werd voor alle kiemen geassocieerd met een slechtere prognose. Er zijn nu nog bijkomende validaties noodzakelijk om thresholds op te stellen en algoritmes om de robuustheid en overdraagbaarheid van de cut-off waarden na te gaan, vooraleer de TTP effectief als een predictor voor mortaliteit kan dienen. Gezien de tegenstrijdige gegevens en het gebrek aan eenduidige cut-off waarden, welke micro-organisme specifiek zouden moeten zijn, is de implementatie van de TTP in de klinische praktijk waarschijnlijk te vroeg.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Detectie van micro-organismen in bloed is belangrijk voor het bepalen van optimale antimicrobiële therapie. *Time to positivity* (TTP) is de tijd vanaf de start van incubatie tot het signaal gegeven wordt dat de cultuur positief is.¹ De TTP van bloedculturen is gerelateerd aan het inoculum van micro-organismen initieel aanwezig in het staal en aan hun metabolisme. Hoe groter het initieel inoculum, hoe sneller de cut-off waarde voor detectie van positiviteit bereikt zal worden.² De TTP is ook de basis van de *differential time to positivity* (DTTP) om CRBSI te diagnosticeren. Traditioneel werd de diagnose van een CRBSI gesteld op basis van het verwijderen van de katheter en het in cultuur brengen van de tip door een kwantitatieve of semi-kwantitatieve cultuur.³ Het verwijderen van een katheter heeft een goede prognose voor het behandelen van CRBSI. Toch, zijn slechts 15-25% van de verwijderde katheters, verdacht voor infectie, ook effectief gekoloniseerd.⁴⁻⁶ Om onnodige verwijdering van katheters te vermijden en de incidentie van complicaties gepaard hiermee te verminderen, werden diagnostische procedures opgesteld waarvoor de vermoedelijk betrokken katheter niet verwijderd diende te worden.³ Blot et al. stelden reeds in 1997 vast dat een eerdere positiviteit van centrale versus perifeer genomen bloedculturen predictief was voor katheter-gerelateerde sepsis. Zij stelden de cut-off vast op ≥ 120 minuten gezien dit een hoge specificiteit en sensitiviteit had.^{2,6} Onderzoek van Malgrange et al. toonde aan dat de optimale cut-off lag op drie uur.⁷ De DTTP definieert een CRBSI als groei van eenzelfde micro-organisme uit een hemocultuurfles genomen via de katheter en via perifere vene waarbij de hemocultuurfles afgenomen via de katheter ten minste twee uur eerder positief is.

Er is één grote richtlijn voor het management van katheterinfecties, namelijk de *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) richtlijn van 2009. Deze geeft een evidentie aan de DTTP van level II A.⁸ Verder is er ook een Spaanse richtlijn, uitgebracht in 2018 door de *Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Ook deze geeft een level II A evidentie aan de DTTP om een CRBSI te diagnosticeren.⁴ Level II evidentie verwijst naar bewijs dat gebaseerd is op een klinische trial met goede methodologie, echter zonder randomisatie, waarbij de 'A' erop wijst dat dit zeer sterk aangeraden wordt voor gebruik.

QUESTION(S)

- 1) Is er wetenschappelijke evidentie om de differential time to positivity te gebruiken als diagnostisch criterium voor het aantonen van een CRBSI?
- 2) Zijn er andere toepassingen waarbij TTP nuttig kan zijn?
- 3) Is het zinvol TTP te antwoorden op het rapport?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: “Differential time to positivity”, “Time to positivity”, “DTTP”, “TTP”
- 2) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific)
- 3) Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>)
- 4) International organizations: e.g. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS; <http://www.nccls.org/>), UpToDate Online

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1. Lamy B. Blood culture time-to-positivity: making use of the hidden information. *Clinical Microbiology and Infection* 2019; **25**: 268–71.
2. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B. Diagnosis of catheter-related bacteriemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *The Lancet* 1999; **354**: 1071–88.
3. Orihuela-Martín J, Rodríguez-Núñez O, Morata L, *et al.* Performance of differential time to positivity as a routine diagnostic test for catheter-related bloodstream infections: a single-centre experience. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; **26**: 383.e1-383.e7.
4. Chaves F, Garnacho-Montero J, Luis Del Pozo J, *et al.* Executive summary: Diagnosis and Treatment of Catheter-Related Bloodstream Infection: Clinical Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC), Resumen ejecutivo del documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de la bacteriemia relacionada con catéter: Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC) y de la Sociedad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; **36**: 112–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/10.1016/j.medin.2017.09.012>.
5. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infectious Diseases* 2007; **7**: 645–57.
6. Blot F, Schmidt E, Nitenberg GR, *et al.* Earlier Positivity of Central-Venous-versus Peripheral-Blood Cultures Is Highly Predictive of Catheter-Related Sepsis. 1998.
7. Malgrange VB, Escande MC, Theobald S. Validity of earlier positivity of central venous blood cultures in comparison with peripheral blood cultures for diagnosing catheter-related bacteremia in cancer patients. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; **39**: 274–8.
8. Mermel LA, Allon M, Bouza E, *et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; **49**: 1–45.
9. Rupp ME, Karnatak R. Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infections. *Infectious Disease Clinics of North America* 2018; **32**: 765–87.
10. Mermel LA, Allon M, Bouza E, *et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; **49**: 1–45.
11. Bell T, O’Grady NP. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Infectious Disease Clinics of North America* 2017; **31**: 551–9.
12. Anon. *Morbidity and Mortality Weekly Report*.
13. Ecdc. *AER for 2017: Healthcare-associated infections acquired in intensive care units*.
14. O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, *et al.* *Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections*, 2011. 2011.
15. Herrera-Guerra AS, Garza-González E, Martínez-Resendez MF, Llaca-Díaz JM, Camacho-Ortiz A. Individual versus pooled multiple-lumen blood cultures for the diagnosis of intravascular catheter-related infections. *American Journal of Infection Control* 2015; **43**: 715–8.
16. Karampatakis T, Tsergouli K, Karantani E, *et al.* Comparison of semiquantitative and differential time to positivity methods for the diagnosis of central line-associated bloodstream infections in an intensive care unit. *Access Microbiology* 2019; **1**.
17. Gowardman JR, Jeffries P, Lassig-Smith M, *et al.* A comparative assessment of two conservative methods for the diagnosis of catheter-related infection in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* 2013; **39**: 109–16.

18. Evans O, Gowardman J, Rabbolini D, McGrail M, Rickard CM. In situ diagnostic methods for catheter related bloodstream infection in burns patients: A pilot study. *Burns* 2016; **42**: 434–40.
19. Safdar N, Fine JP, Maki DG. *Meta-Analysis: Methods for Diagnosing Intravascular Device-Related Bloodstream Infection Background: No consensus exists on the best methods for*. 2005. Available at: www.annals.org.
20. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou MM, Johnson J, Tarrand J. *Differential Time to Positivity: A Useful Method for Diagnosing Catheter-Related Bloodstream Infections Background: Catheter-related bloodstream infections are asso*. 2004. Available at: www.annals.org.
21. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *Journal of Clinical Microbiology* 2003; **41**: 118–23.
22. Rijnders BJA, Verwaest C, Peetermans WE, et al. *Difference in time to positivity of hub-blood versus nonhub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients*. 2001. Available at: <http://journals.lww.com/ccmjournal>.
23. Catton JA, Dobbins BM, Kite P, et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: A comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Critical Care Medicine* 2005; **33**: 787–91.
24. García X, Sabatier C, Ferrer R, et al. Differential time to positivity of blood cultures: A valid method for diagnosing catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Medicina Intensiva* 2012; **36**: 169–76.
25. Bouzidi H, Emirian A, Marty A, et al. Differential time to positivity of central and peripheral blood cultures is inaccurate for the diagnosis of Staphylococcus aureus long-term catheter-related sepsis. *Journal of Hospital Infection* 2018; **99**: 192–9.
26. Kaasch AJ, Rieg S, Hellmich M, Kern W v., Seifert H. Differential time to positivity is not predictive for central line-related Staphylococcus aureus bloodstream infection in routine clinical care. *Journal of Infection* 2014; **68**: 58–61.
27. Quittnat Pelletier F, Joarder M, Poutanen SM, Lok CE. Evaluating approaches for the diagnosis of hemodialysis catheter-related bloodstream infections. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2016; **11**: 847–54.
28. Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. *Difference in Time to Detection: A Simple Method to Differentiate Catheter-Related from Non-Catheter-Related Bloodstream Infection in Immunocompromised Pediatric Patients*. 2003. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article/37/4/469/330691>.
29. Acuña M, O'ryan M, Cofré J, et al. Differential time to positivity and quantitative cultures for noninvasive diagnosis of catheter-related blood stream infection in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2008; **27**: 681–5.
30. Sabatier C, García X, Ferrer R, et al. Blood culture differential time to positivity enables safe catheter retention in suspected catheter-related bloodstream infection: A randomized controlled trial. *Medicina Intensiva* 2015; **39**: 135–41.
31. Park KH, Lee MS, Lee SO, et al. Diagnostic usefulness of differential time to positivity for catheter-related candidemia. *Journal of Clinical Microbiology* 2014; **52**: 2566–72.
32. Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. *Management of Central Venous Catheters in Patients with Cancer and Candidemia*. 2004. Available at: <http://cid.oxfordjournals.org/>.
33. Jo KM, Choi S, Jung KH, et al. Diagnostic usefulness of differential time to positivity in neutropenic cancer patients with suspected catheter-related candidemia. *Medical Mycology* 2020; **58**: 137–40.
34. Gits-Muselli M, Villiers S, Hamane S, et al. Time to and differential time to blood culture positivity for assessing catheter-related yeast fungaemia: A longitudinal, 7-year study in a single university hospital. *Mycoses* 2020; **63**: 95–103.
35. Bouza E, Alcalá L, Muñoz P, Martín-Rabadán P, Guembe M, Rodríguez-Crélixems M. Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal? *Clinical Microbiology and Infection* 2013; **19**.
36. Jones RL, Sayles HR, Fey PD, Rupp ME. Effect of Clinical Variables on the Volume of Blood Collected for Blood Cultures in an Adult Patient Population. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2017; **38**: 1493–7.
37. Guembe M, Rodríguez-Crélixems M, Sánchez-Carrillo C, Pérez-Parra A, Martín-Rabadán P, Bouza E. How many lumens should be cultured in the conservative diagnosis of catheter-related bloodstream infections? *Clinical Infectious Diseases* 2010; **50**: 1575–9.
38. Planes AM, Calleja R, Bernet A, et al. Evaluación de la utilidad del hemocultivo cuantitativo en el diagnóstico de la bacteriemia relacionada con catéter: análisis comparativo de dos periodos (2002 y 2012). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2016; **34**: 484–9.
39. Lambregts MMC, Warreman EB, Bernards AT, et al. Distribution and clinical determinants of time-to-positivity of blood cultures in patients with neutropenia. *European Journal of Haematology* 2018; **100**: 206–14.
40. Jacobs MR, Mazzulli T, Hazen KC, et al. Multicenter clinical evaluation of BacT/ alert virtuo blood culture system. *Journal of Clinical Microbiology* 2017; **55**: 2413–21.
41. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies. *Clinical Microbiology and Infection* 2019; **25**: 447–53.

42. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011; **52**.
43. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, *et al.* European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; **98**: 1826–35.
44. Martínez JA, Pozo L, Almela M, *et al.* Microbial and clinical determinants of time-to-positivity in patients with bacteraemia. *Clinical Microbiology and Infection* 2007; **13**: 709–16.
45. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Trikha G, Rand KH, Ramphal R. Time to Positivity of Blood Cultures Supports Antibiotic De-escalation at 48 Hours. *Annals of Pharmacotherapy* 2014; **48**: 33–40.
46. Lai C, Wang C, Liu W, Huang Y, Hsueh P. Time to blood culture positivity as a predictor of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Journal of Infection* 2011; **62**: 190–1.
47. Lai CC, Wang CY, Liu WL, Huang YT, Hsueh PR. Time to positivity of blood cultures of different *Candida* species causing fungaemia. *Journal of Medical Microbiology* 2012; **61**: 701–4.
48. Polin RA, Papile LA, Baley JE, *et al.* Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 2012; **129**: 1006–15.
49. Dierig A, Berger C, Agyeman PKA, *et al.* Time-to-positivity of blood cultures in children with sepsis. *Frontiers in Pediatrics* 2018; **6**.
50. Biondi EA, Mischler M, Jerardi KE, *et al.* Blood culture time to positivity in febrile infants with bacteremia. *JAMA Pediatrics* 2014; **168**: 844–9.
51. Lefebvre CE, Renaud C, Chartrand C. Time to positivity of blood cultures in infants 0 to 90 days old presenting to the emergency department: Is 36 hours enough? *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2017; **6**: 28–32.
52. Siméon S, le Moing V, Tubiana S, *et al.* Time to blood culture positivity: An independent predictor of infective endocarditis and mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clinical Microbiology and Infection* 2019; **25**: 481–8.
53. Sowden D, Anstey C, Faddy M. Blood culture time to positivity as a predictor of mortality in community acquired Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Journal of Infection* 2008; **56**: 295–6.
54. Hsu MS, Huang YT, Hsu HS, Liao CH. Sequential time to positivity of blood cultures can be a predictor of prognosis of patients with persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clinical Microbiology and Infection* 2014; **20**: 892–8.
55. Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, Wenzel RP, Bearman GML. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Journal of Clinical Microbiology* 2006; **44**: 1342–6.
56. Khatib R, Riederer K, Saeed S, *et al.* Time to Positivity in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Possible Correlation with the Source and Outcome of Infection. 2005. Available at: <http://cid.oxfordjournals.org/>.
57. Kim J, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: Association with 30-day mortality. *Journal of Infection* 2010; **61**: 197–204.
58. Cillóniz C, Ceccato A, de La Calle C, *et al.* Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcomes and severity in adults with bacteremic pneumococcal pneumonia. *PLoS ONE* 2017; **12**.
59. Peralta G, Rodríguez-Lera MJ, Garrido JC, Ansorena L, Roiz MP. Time to positivity in blood cultures of adults with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *BMC Infectious Diseases* 2006; **6**.
60. Neuman MI, Harper MB. Time to Positivity of Blood Cultures for Children with *Streptococcus pneumoniae* Bacteremia Downloaded from. 2001. Available at: <http://cid.oxfordjournals.org/>.
61. Willmann M, Kuebart I, Vogel W, *et al.* Time to positivity as prognostic tool in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Journal of Infection* 2013; **67**: 416–23.
62. Martínez JA, Soto S, Fabrega A, *et al.* Relationship of phylogenetic background, biofilm production, and time to detection of growth in blood culture vials with clinical variables and prognosis associated with *Escherichia coli* bacteremia. *Journal of Clinical Microbiology* 2006; **44**: 1468–74.
63. Peralta G, Roiz MP, Sánchez MB, *et al.* Time-to-positivity in patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *Clinical Microbiology and Infection* 2007; **13**: 1077–82.
64. Liao CH, Lai CC, Hsu MS, *et al.* Correlation between time to positivity of blood cultures with clinical presentation and outcomes in patients with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: Prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection* 2009; **15**: 1119–25.
65. Chen SY, Weng TH, Tseng WP, *et al.* Value of blood culture time to positivity in identifying complicated nontyphoidal *Salmonella* bacteremia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2018; **91**: 210–6.
66. Lin JJ, Weng TH, Tseng WP, *et al.* Utility of a blood culture time to positivity-incorporated scoring model in predicting vascular infections in adults with nontyphoid *Salmonella* bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2018; **51**: 652–8.
67. Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Clinical impact of time to positivity for *Candida* species on mortality in patients with candidaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013; **68**: 2890–7.

Differential time to positivity

Intravasculaire katheters worden opgedeeld in getunnelde (Hickmann, Broviac) en implanteerbare katheters (PAC) enerzijds (lange termijn katheters) en niet-getunnelde en arteriële katheters anderzijds (korte termijn katheters).^{5,9} In moderne geneeskunde zijn deze essentieel geworden voor de toediening van intraveneuze vchten, medicatie, bloedproducten en parenterale voeding alsook voor het monitoren van de hemodynamische status van de patiënt.^{10,11} Volgens data van een recente nationale studie uitgevoerd in Spanje betreffende nosocomiale infecties zou ongeveer 70% van de patiënten opgenomen in een ziekenhuis dergelijk intravasculair materiaal hebben.⁴ Lokale of systemische infecties zijn veelvoorkomende complicaties. De incidentie van deze infecties varieert en hangt af van het type katheter, de insertieplaats en de ervaring en training van het personeel dat de katheter plaatst.^{10,12} Katheter-gerelateerde bloedstroominfecties (CRBSI) zijn één van de meest frequente infecties opgelopen in het ziekenhuis, waarbij de incidentie volgens het *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) rond de 35% van alle bacteriëmiën zou liggen.¹³ Dit zorgt voor een verlengde duur van het verblijf in het ziekenhuis en voor verhoogde medische kosten.^{9,14} De mortaliteit gerelateerd aan CRBSI ligt tussen de 12 en de 25%.^{4,5,15} De complexiteit van dit type infectie maakt het noodzakelijk om beschikbare informatie omtrent het stellen van een diagnose te analyseren.

Definitie CRBSI

Twee grote definities worden gebruikt om een katheter-gerelateerde bloedstroominfecties (BSI) te definiëren, namelijk de centrale-lijn geassocieerde bloedstroominfecties (CLABSI) en de katheter-gerelateerde bloedstroominfecties (CRBSI).⁹ Een CLABSI is volgens de definitie van het *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) “een BSI bij een patiënt die een centrale lijn had gedurende 48 uur alvorens de ontwikkeling van de BSI en waarbij deze niet gerelateerd is aan een infectie op een andere locatie”. De CRBSI is een klinische definitie die over het algemeen specifieke microbiologische informatie vereist om de katheter te identificeren als bron van de BSI.¹⁴

Diagnose CRBSI

Definitie

Een correcte diagnose van CRBSI is belangrijk gezien er verregaande consequenties geassocieerd kunnen zijn met een inaccurate of gemiste diagnose. Zo kunnen er onnodige katheterwissels zijn, procedurecomplicaties, een verhoogde mortaliteit en verhoogde kosten geassocieerd met een langdurig ziekenhuisverblijf.^{9,12} Enkele klinische symptomen zoals koorts en rillen kunnen geassocieerd zijn aan CRBSI, maar zijn zeker niet specifiek en lokale inflammatie rond de katheter heeft een lage sensitiviteit.^{3,5} De definitieve diagnose van CRBSI vereist zowel klinische symptomen van sepsis alsook microbiologisch bewijs. Volgens de criteria van *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) is er voor een definitieve diagnose van CRBSI één van volgende noodzakelijk: ⁸

- Een positief resultaat van een semikwantitatieve (>15 CFU per kathetersegment) of kwantitatieve (>10² CFU per kathetersegment) cultuur waarbij hetzelfde organisme (op species niveau) geïsoleerd wordt van de katheter en een perifere bloedcultuur
- Simultaan kwanitatieve bloedculturen met een ratio van >3:1 CFU/mL micro-organismen (katheter versus perifeer)
- Differential time to positivity (DTTP) waarbij de cut-off wordt vastgesteld op minimum twee uur

Micro-organismen vaak geassocieerd aan CRBSI

De meest voorkomende oorzakelijke pathogenen zijn coagulase-negatieve stafylokokken (CNS), *Staphylococcus aureus* en *Candida* species. Gram-negatieve staven zijn verantwoordelijk voor 19% en 21% gerapporteerd door respectievelijk CDC en de *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance* database.¹⁴ De cijfers van de ECDC van 2017 tonen eenzelfde trend waarbij CNS (19%) en *Staphylococcus aureus* (17%) het meest frequent gerelateerd zijn aan CRBSI. Enterokokken en *Escherichia coli* zijn verantwoordelijk voor ongeveer 15% van de CRBSI.¹³

Wetenschappelijke evidentie DTTP

Enkele studies evalueerden de DTTP-methode om CRBSI te diagnosticeren in vergelijking met de roll-plate methode. Hierbij werd een sensitiviteit en specificiteit gevonden voor de DTTP van respectievelijk 58% en 83%, in tegenstelling tot de roll-plate methode, dewelke een sensitiviteit en specificiteit had van respectievelijk 95% en 78%. Wanneer deze beide methodes gecombineerd werden, werd een 100% sensitiviteit bekomen en een specificiteit van 68%.^{16,17} Een studie van Evans *et al.* vergeleek de validiteit van de DTTP met een oppervlakkige kwantitatieve cultuur, waarbij de wisser in het lumen van de katheter werd gebracht. Voor zowel centraal veneuze als arteriële katheters had de DTTP een betere specificiteit (97%) dan de oppervlakkige culturen (83%). De sensitiviteit was voor beiden 50%. De positieve predictieve waarde (PPV) was voor beiden laag, namelijk 50% voor de DTTP en 14% voor oppervlakkige culturen. De negatieve predictieve waarde (NPV) was voor beiden 97%.¹⁸

De meest recente richtlijnen van IDSA geven voor DTTP een evidentie van level II A. Dit is hoogstwaarschijnlijk mede gebaseerd op een meta-analyse van Safdar *et al.* Daarin werden verschillende technieken om een CRBSI te diagnosticeren met elkaar vergeleken, waarbij voor de DTTP de hoogste specificiteit gevonden werd. Dit artikel stelde dat de gepaarde kwantitatieve bloedculturen eigenlijk de meest accurate diagnose zouden stellen wanneer er slechts één techniek gebruikt werd. Echter, de belangrijkste bevinding was dat bij intravasculaire medische hulpmiddelen (IVD) een kwantitatieve of semikwantitatieve cultuur van de katheter gecombineerd met twee bloedculturen een accurate diagnose toelaat van een IVD-gerelateerde bloedstroominfectie.¹⁹

Bacteriëmie

Blot *et al.* gingen als eerste de accuraatheid na van de DTTP voor het diagnosticeren van een CRBSI in een setting met voornamelijk oncologische patiënten. Zij besloten dat de DTTP een specificiteit had van 91%, een sensitiviteit van 94% en een positieve en negatieve predictieve waarde van respectievelijk 94% en 91%.² Malgrange *et al.* toonden gelijkaardige resultaten in een gelijkaardige populatie. Bij kankerpatiënten vonden zij een 100% specificiteit en een sensitiviteit van 81%. Positieve en negatieve predictieve waarden waren 100%.⁷

Een studie van Raad *et al.*, die ook voornamelijk een oncologische populatie includeerde, toonde gelijkaardige resultaten met een hoge sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 89% en 83% voor zowel korte als langetermijnkatheters.²⁰ Gezien in de oncologische populatie vooral patiënten met lange termijn katheters geïncludeerd werden, ging Seifert *et al.* dit specifiek na voor kankerpatiënten met korte termijn katheters. Hun resultaten bevestigden de uitkomst van de andere studies in vergelijkbare patiëntenpopulaties. Er werd zowel een sensitiviteit en specificiteit van 82% gezien, een positieve predictieve waarde van 82% en een negatieve predictieve waarde van 86%.²¹

Rijnders *et al.* evalueerden de DTTP voor het eerst in een andere patiëntenpopulatie, namelijk voor patiënten op een intensieve zorgafdeling met voornamelijk korte termijn katheters. De resultaten van deze studie moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden, gezien de kleine patiëntenpopulatie. In deze studie was de positieve predictieve waarde 33% en een sensitiviteit van 25% werd bekomen.²² Gowardman *et al.* gingen de accuraatheid van de DTTP na in een intensieve zorgenpopulatie. Hierbij werd gezien dat slechts vier van de negen CRBSI's gedetecteerd werden met het criterium van de DTTP, wat een sensitiviteit van 44% opleverde en een positieve predictieve waarde van 67%. De specificiteit (98%) en de negatieve predictieve waarde (96%) lagen hoog.¹⁷ Catton *et al.* voerden gelijkaardig onderzoek in een vergelijkbare patiëntenpopulatie. In deze studie werd een sensitiviteit van 72% bekomen en een specificiteit van 95%.²³ Ook Garcia *et al.* gingen de validiteit na van de DTTP op een intensieve zorgafdeling, ook specifiek gericht op de evaluatie voor korte termijn katheters. Hier werd een hogere sensitiviteit bekomen, namelijk 80% met een specificiteit van 99%. De positieve predictieve waarde bedroeg 92% en de negatieve predictieve waarde 98%. In deze studie werden er ook vier polymicrobiële CRBSI's gezien. Hieruit werd besloten dat de DTTP niet bruikbaar is en faalt bij polymicrobiële infecties.²⁴

Een meer recente gerandomiseerde studie, die data omvat van 15 jaar, van Orihuela-Martin *et al.* ging de bruikbaarheid van DTTP na in hun centrum voor alle CRBSI's waarbij alle micro-organismen geïncludeerd werden van patiënten gehospitaliseerd op verschillende afdelingen. Over het algemeen was de sensitiviteit laag (55%) en de specificiteit was gemiddeld (83%). Wanneer zij specifiek naar bepaalde micro-organismen keken zagen zij dat de sensitiviteit voor CNS laag was (60%) tot zeer laag voor *S. aureus* (34%), enterokken (40%) en non-AmpC producerende *Enterobacterales* (42%). Enkel voor AmpC-producerende gram-negatieve staven en *Pseudomonas aeruginosa* kon de sensitiviteit als gemiddeld bevonden worden (76% en 87% respectievelijk). Specificiteit was laag voor CNS (61%) en 85%-93% voor de andere kiemen.

Voor een lage prevalentie van CRBSI zou de positieve predictieve waarde, voor een DTTP van meer dan 2 uur, voor coagulase-negatieve stafylokokken 15% zijn en tussen de 20 en 25% liggen voor *S. aureus*, enterokokken, non-AmpC-producerende gram-negatieve staven en *P. aeruginosa*. Daarnaast zou de DTTP een negatieve predictieve waarde hebben voor alle micro-organismen van meer dan 90% in een setting waar de prevalentie van een bacteriëmie, veroorzaakt door deze micro-organismen, minder dan 10% zou zijn. Specifiek voor AmpC-producerende kiemen en *P. aeruginosa* zou de PPV hoger dan 90% zijn bij een prevalentie van CRBSI van 30%.³

Gezien het pathogene karakter van *S. aureus* en de geassocieerde hoge mortaliteit van een bacteriëmie met deze kiem gingen Bouzidi *et al.* de performantie van de DTTP voor *S. aureus* na in een populatie van kankerpatiënten met katheters. Wanneer de richtlijnen voor diagnosestelling van een CRBSI werden gevolgd en de DTTP meer dan 120 minuten moest bedragen, werd er een excellente specificiteit bekomen (100%) maar een slechte sensitiviteit (42%).²⁵ Dit is niet de enige studie die afwijkende resultaten voor *S. aureus* vaststelde. Reeds in de eerste twee studies omtrent de DTTP van Blot *et al.* waren de enige twee vals negatieve resultaten bacteriëmiën veroorzaakt door *S. aureus*.^{2,6} Ook Kaasch *et al.* keken specifiek naar de CRBSI veroorzaakt door *S. aureus* om de DTTP te evalueren in een routine klinische setting. Er werd een positieve en negatieve predictieve waarde van respectievelijk 46% en 70% gevonden, en een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 37% en 77%. Wanneer in deze studie als enige diagnostisch criterium de DTTP was genomen, bleven tien patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie ongediagnosticeerd.²⁶

Dialysepatiënten

Pelletier *et al.* gingen de bruikbaarheid van de DTTP na voor hemodialysepatiënten, gezien er een vermoeden was dat door externe factoren dit criterium eventueel ongeldig was voor dit type patiënten. Bloed dat tijdens de dialyse door een geïnfecteerde katheter circuleert voordat kweken worden verkregen zou de dichtheid van micro-organismen in de katheter kunnen verdunnen. Deze studie vond dat de DTTP niet bruikbaar is, gezien ze zeer variabele en niet-suggestieve tijdsintervallen bekwamen.²⁷

Neonaten en pediatrie patiënten

De richtlijn voor CRBSI bij kinderen is het nemen van een cultuur gecombineerd met een tipkweek van de katheter. Hiervoor moet de katheter uiteraard steeds verwijderd worden, wat bij neonaten moeilijk kan zijn, gezien de noodzaak tot vasculaire toegang en moeilijkheden bij het perifeer aanprikken van deze patiëntenpopulatie. Om deze problematiek te vermijden, deden Guerti *et al.* een onderzoek naar de DTTP bij neonaten op intensieve zorgen. Hun analyse stelde voor optimale resultaten in tegenstelling tot de richtlijn een DTTP van slechts 60 minuten voorop. Wanneer deze cut-off gebruikt werd, werd een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 94% en 71% bekomen en een positieve en negatieve predictieve waarde van respectievelijk 88% en 83%. Gaur *et al.* gingen de validiteit na van de DTTP in pediatrie, immuungecompromitteerde patiënten. Deze studie bekwam een sensitiviteit en een specificiteit van respectievelijk 89% en 100% en een positieve en negatieve predictieve waarde van 100% en 89%.²⁸ Een tweede studie bij pediatrie patiënten met voornamelijk korte termijn katheters toonde een specificiteit van 91% maar een lagere sensitiviteit van 58%. De positieve en negatieve predictieve waarde waren respectievelijk 61% en 90%.²⁹

Een *randomised controlled trial* van Sabatier *et al.* evalueerde het nut van de DTTP om een korte termijn katheter te behouden in patiënten op de intensieve zorg. Wanneer men rekening hield met de DTTP en enkel de katheters verwijderde met een DTTP die suggestief was, diende er slechts 32% van de katheters gewisseld of verwijderd te worden. Wanneer er na meer dan 72 uur nog steeds positieve hemoculturen gevonden werden, werden deze katheters alsnog verwijderd (24%). Echter de kweek van al deze katheters bleek negatief. Deze studie gaf aan dat er 68% van de korte termijn katheters behouden konden worden wanneer er rekening wordt gehouden met de DTTP.³⁰ In de studie van Rijnders *et al.* werd aangetoond dat slechts acht van de 100 patiënten met vermoeden van een CRBSI effectief een bewezen CRBSI hadden.²² Dit toont aan dat er veel katheters onnodig verwijderd worden. Methodes om een CRBSI te diagnosticeren zonder het verwijderen van de katheter zijn nodig.

Candidemie

De richtlijn van de DTTP voor het diagnosticeren van CRBSI geldt niet enkel voor bacteriëmiën, maar ook voor candidemie. Gezien deze aanpak beïnvloed kan worden door een ander micro-organisme zoals *Candida* species, die een veel tragere groei hebben, is het nodig deze techniek apart te evalueren voor fungi.

Park *et al.* gingen retrospectief na hoe bruikbaar de DTTP is voor candidemie. In een niet-neutropene patiëntenpopulatie bedroeg de sensitiviteit 86% en de specificiteit 72%. Specifieke gegevens voor *C. glabrata* lagen een stuk lager dan voor de andere *Candida* species met een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 77% en 50%.³¹ Gezien in deze studie de populatie neutropene patiënten zeer klein was en hieromtrent geen uitspraak gedaan kon worden, volgde er nog een opvolgstudie specifiek gericht op deze patiëntenpopulatie. De richtlijn bij candidemie is namelijk het onmiddellijk verwijderen van de katheter, hoewel een studie aantoonde dat slechts 27% van de candidemieën in deze patiëntenpopulatie veroorzaakt werd door een katheter, gezien de gastro-intestinale tractus hier een belangrijke bron blijkt.³² In deze studie werd bij neutropene oncologische patiënten een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 80% en 100% beschreven.³³ Muselli *et al.* gingen de relatie van de DTTP en candidemie retrospectief na in een gemengde populatie (wel een significanter deel oncologische patiënten) en vonden echter geen grote verschillen in specificiteit wanneer een cut-off van 2 of 5 uur vooropgesteld werd. De specificiteit in deze studie voor de voorgestelde cut-off van twee uur voor de DTTP bedroeg 69%, de sensitiviteit 100%. De positieve predictieve waarde bedroeg 68% en de negatieve predictieve waarde 100%.³⁴ Een andere studie includeerde alle patiënten met een candidemie en een katheter. Er werd met een cut-off voor de DTTP van 120 minuten een sensitiviteit van 95% bekomen en een specificiteit van 40%. De positieve predictieve waarde bedroeg 67% en de negatieve predictieve waarde 86%.³⁵

Mogelijke verklaringen voor slechte resultaten

De intrinsieke groeisnelheid van een specifiek micro-organisme beïnvloedt de DTTP. Voor elk gegeven verschil in het initiële inoculum, zal de DTTP korter zijn voor snelgroeïende species dan voor species die trager groeien. Hierdoor wordt verwacht dat de sensitiviteit voor kiemen die snel groeien zal verhogen bij een gedaalde cut-off voor de DTTP, waarbij voor de traaggroeïende kiemen de specificiteit zou stijgen bij een verhoogde cut-off waarde. De studie van Orihuela-Martin *et al.* ging dit na voor de door hen verkregen data. Hierbij werd gevonden dat wanneer de cut-off gereduceerd werd tot één uur, de sensitiviteit van de DTTP voor AmpC-producerende *Enterobacteriales* verbeterde, welke snelgroeïende gramnegatieve kiemen zijn.³ Ook in andere studies werd er voor snelgroeïende kiemen zoals *S. aureus* een kortere tijd tot positiviteit van de culturen gezien.²⁵ In contrast hiermee staan de trager groeïende micro-organismen zoals de gisten. Meer specifiek werd er in de studie van Park *et al.* een langere detectietijd gezien voor *C. glabrata*, wat correleerde met een slechte sensitiviteit en specificiteit. Volgens hun analyse zou de optimale cut-off voor de DTTP voor deze *Candida* meer dan zes uur bedragen.³¹ Om deze hypothese van specifieke groeikarakteristieken en de relatie tot de DTTP te ondersteunen zouden er bijkomende studies uitgevoerd moeten worden.

Wanneer er specifiek gefocust wordt op *S. aureus* is een mogelijke verklaring dat deze bacterie enerzijds hoge adhesie-eigenschappen voor intravasculair materiaal heeft, maar anderzijds ook een grotere neiging tot metastatische infecties dan andere micro-organismen. Het hoge percentage bacteriën dat dan in de bloedbaan terecht komt, verhoogt het perifere inoculum, wat de DTTP zou minimaliseren.^{17,25} Aan de andere kant kan er geargumenteerd worden dat net door het pathogene en adhesieve karakter van *S. aureus*, systematisch geprobeerd moet worden om alle katheters te verwijderen, zelfs al is er een bewezen focus van infectie. Dit maakt de DTTP bij *S. aureus* mogelijks minder relevant, gezien het klinisch beleid niet sterk beïnvloed zou mogen worden.

Verder worden ook technische fouten aangehaald, zoals een lange pre-incubatie periode, die een invloed kunnen hebben op het positief worden van culturen wanneer er verschillen zouden zijn tussen het technisch-analytisch proces van perifere culturen en deze van de katheter.^{1,17,26} In een in vitro studie werd gezien dat de inoculum ratio behouden blijft tussen de katheter en perifere culturen als de bloedculturen op kamertemperatuur bewaard worden tot acht uur na afname. Een langere pre-incubatieperiode kan leiden tot vals negatieve DTTP resultaten.²¹ In ziekenhuislaboratoria kan dit in de praktijk echter geen grote afwijkende factor zijn, gezien er steeds permanentie is om de stalen die toekomen tijdig te incuberen. Het afnemen van de culturen kan ook een rol spelen, gezien er kan verwacht worden dat het eerste aantal milliliters (mL) van bloed van de katheter het hoogste inoculum zal bevatten.²⁶ Echter, wanneer twee gepaarde sets culturen afgenomen worden zal er altijd een cultuur van de katheter zijn die niet dit hoge inoculum van de eerste aantal mL bevat. Ook wordt er vaak als richtlijn voor de afname van hemoculturen gesteld dat de eerste mL niet gebruikt mogen worden voor cultuur om contaminatie en residuele effecten van toegediende infusies te reduceren.²³

Moeilijkheden bij gebruik DTTP

De resultaten van de bloedculturen kunnen een definitieve diagnose stellen en dus belangrijke prognostische informatie leveren.

De performantie van de geautomatiseerde bloedkweeksystemen is echter wel volume-dependent. Om correct en accuraat gebruikt te kunnen worden, moet er een even groot volume bloed afgenomen worden in de hemocultuurflessen van de katheter en de perifere flessen. Zowel over- als ondervulling is geassocieerd aan een gedaalde sensitiviteit en specificiteit.³⁶ Een groter bloedvolume in een hemocultuurfles resulteert in een snellere tijd tot detectie. Een studie van Jones *et al.* toonde aan dat hemoculturen van een centraal veneuze katheter over het algemeen een groter volume bevatten dan perifeer genomen culturen. Dit toont het klinisch belangrijke probleem aan van een gebrek aan positiviteit van culturen met een te laag volume. De diagnostische methoden voor het aantonen van een CRBSI, zoals de DTTP, die volume-dependent is, kunnen dus afwijkend zijn.³⁶ Indien een katheter meerdere lumina heeft, is het volgens de *richtlijn Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection* van de IDSA⁸ een nog onopgeloste kwestie van hoeveel lumina er bloed afgenomen moet worden om een correcte diagnose te stellen van CRBSI. Guembe *et al.* gingen dit na in een retrospectieve studie en kwamen tot de conclusie dat wanneer er hemoculturen afgenomen worden om de diagnose van CRBSI te stellen, er bloed genomen moet worden uit alle lumina. Zo niet, kan een groot deel van de infecties niet gedetecteerd worden.³⁷ Ook Planes *et al.* kwamen tot de conclusie dat er uit elk lumen van katheters een staal genomen moet worden om niet-gediagnosticeerde gevallen te vermijden.³⁸ Echter, het nemen van zulke hoeveelheden bloed zou kunnen leiden tot nosocomiale anemieën. Herrera-Guerra *et al.* gingen het effect na van individuele versus gepoolde kweken van meerdere lumina. Hierin werd aangetoond dat het afnemen van bloed van meerdere lumina en het samenvoegen van deze stalen in dezelfde hemocultuurfles even effectief is als de inoculatie van individuele flessen om kolonisatie aan te tonen.¹⁵ De DTTP wordt echter niet gedefinieerd wanneer er culturen uit meerdere lumina genomen worden. Er is onduidelijkheid over of het voor een diagnose van CRBSI voldoende is om slechts uit één lumen een suggestieve DTTP te hebben, of dat dit uit alle verschillende lumina suggestief moet zijn.

Discussie

Bij de interpretatie van de resultaten van bovenstaande studies zien we over het algemeen dat er een hogere specificiteit en negatieve predictieve waarde gevonden wordt en een lagere sensitiviteit en positieve predictieve waarde. Er kan dus vanuit gegaan worden dat wanneer de DTTP suggestief is, er waarschijnlijk een CRBSI bij de patiënt aanwezig is. Gezien de lagere sensitiviteit is het vaak zo dat wanneer de DTTP niet suggestief is, er eventueel een CRBSI aanwezig is en dat dit een vals negatief resultaat is. Wanneer de studies die de DTTP-methode geëvalueerd hebben in een oncologische setting bekeken worden, worden er in elke studie goede tot excellente resultaten bekomen zowel voor de specificiteit (82-100%) als voor de sensitiviteit (82-100%). In deze patiëntenpopulatie lagen ook de positieve (82-100%) en de negatieve predictieve waarde (83-100%) hoog. Daartegenover staan de studies die het gebruik van de DTTP nagingen op een ICU. Hierbij waren de resultaten van de verscheidene studies zeer wisselend. Hieruit zou besloten kunnen worden dat de DTTP als diagnostisch criterium eerder gebruikt kan worden in de oncologische setting, maar op de ICU wellicht geen goede performantie heeft. De meest recente studie, die alle patiëntenpopulaties includeerde, bekwam geen gunstig resultaat voor de DTTP. Met een sensitiviteit van 55% zou er in bijna de helft van de CRBSI's een vals negatief resultaat gevonden worden. Er werd een specificiteit van 83% bekomen, wat resulteert in 20% vals positieve DTTP-waarden. Voor dialysepatiënten werd besloten dat de DTTP zo goed als onbruikbaar is. Voor pediatrie patiënten zijn er nog niet veel grote studies opgezet, en de uitgevoerde studies bekwamen wisselende resultaten. Hierover kan er moeilijk een besluit genomen worden.

Wanneer men de DTTP bekijkt voor specifieke micro-organismen, kan er unaniem besloten worden uit bovenstaande studies dat voor *S. aureus* er geen evidentie is voor het gebruik van de DTTP als diagnostisch criterium voor een CRBSI. Alle studies rapporteerden een zeer slechte sensitiviteit en een slechte tot gemiddelde specificiteit. Gezien het pathogeen karakter van deze kiem en de noodzaak tot correcte diagnose is de DTTP hier onbruikbaar. De meest recente studie van Orihuela-Martin *et al.* bevestigde de resultaten voor *S. aureus*, en vond enkel een gemiddelde tot hoge sensitiviteit voor AmpC-producerende *Enterobacterales* en *P. aeruginosa*.³ Gezien de meeste CRBSI veroorzaakt worden door coagulase-negatieve stafylokokken en *S. aureus* en een minderheid door gram-negatieve bacteriën, is de waarde van de DTTP als diagnostisch criterium niet groot. Wanneer er gekeken wordt naar *Candida* species dan ligt de specificiteit over het algemeen hoger dan de sensitiviteit. In deze studies worden zeer wisselende resultaten gevonden met een sensitiviteit van 77-95% en een lagere specificiteit (40-72%). Bij het gebruik van de DTTP voor CRBSI met *Candida* species zouden er te veel vals positieve resultaten gevonden worden.

Er zijn enkele moeilijkheden om de resultaten van bovenstaande studies te bespreken en te vergelijken. Allereerst houden deze studies houden bijna nooit rekening met de vullingsgraad van de hemocultuurflessen van de data die geïncubeerd werden in de studie. In het merendeel is er in de methodologie wel een richtlijn omtrent het afnemen van de bloedculturen, maar retrospectief werd dit niet meer nagegaan. In veel studies hebben de patiënten meerdere katheters, alsook katheters met meerdere lumina. Echter, slechts in enkele studies wordt er vermeld hoe de DTTP van patiënten met katheters met meerdere lumina berekend werd. Ook kunnen vele studies slechts een zeer kleine patiëntenpopulatie includeren, waardoor de betrouwbaarheid van de statistische analyse daalt, en de gevonden resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden.

De pre-incubatietijd van de hemoculturen wordt zelden gespecificeerd, wat zoals hierboven vermeld wel degelijk een invloed kan hebben op de DTTP.¹ Gezien dit allemaal studies zijn uitgevoerd in een ziekenhuis, kan er wel verwacht worden dat de culturen binnen een correct tijdsinterval geïncubeerd werden. De grootste moeilijkheid om de resultaten onderling te vergelijken is het verschillend gebruik van een methode om CRBSI te diagnosticeren. De meerderheid van de studies gebruikt een (semi)kwantitatieve tipkweek als criterium voor de definitieve diagnose, maar sommige studies maken gebruik van een simultane kwantitatieve bloedcultuur. Gezien deze verschillen in methodologie en het anders classificeren van gevallen als CRBSI of non-CRBSI, zouden deze methoden andere resultaten kunnen bekomen. Echter, gezien de IDSA beide criteria toelaat om een CRBSI te diagnosticeren, zou dit slechts een miniem verschil mogen geven.

Conclusie

Het doel van dit onderzoek was om na te gaan of er voldoende evidentie was om de DTTP systematisch te rapporteren naar de klinici toe, zodat zij dit als diagnostisch criterium steeds kunnen meenemen in hun diagnosestelling of de BSI effectief een CRBSI is. Gezien de zeer wisselende resultaten in patiëntenpopulaties en per type micro-organisme lijkt het routinematig gebruik van de DTTP voor het vaststellen van CRBSI geen goed criterium. Er moet zorgvuldig geëvalueerd worden per patiënt of dit gebruikt kan worden om een diagnose te stellen. Daarom zal dit niet systematisch aan de klinici gerapporteerd worden.

Time to positivity

Invloed op behandelingsstrategie

Gezien TTP gerelateerd is aan het inoculum, zou dit informatie kunnen opleveren die klinici kan helpen in hun besluitvorming. Zo wordt in de literatuur TTP onderzocht als predictieve waarde om antibiotische therapie te sturen, om een mogelijke focus van infectie aan te geven en om de outcome te voorspellen. Wat betreft het potentieel nut van de TTP om antimicrobiële therapie te sturen, hebben de meeste papers gefocust op de onco-hematologische patiëntenpopulatie met febriele neutropenie. Dit komt hoogstwaarschijnlijk doordat bij deze patiënten een hoog risico op antimicrobiële selectiedruk gecombineerd wordt met een hoog risico op CRBSI.¹ In deze patiëntenpopulaties komen BSI's voor in 10-38% van de patiënten³⁹, welke gepaard gaat met een mortaliteit van 12-30%.⁴⁰ Empirische therapie is vaak moeilijk, gezien het risico op multiresistente bacteriën.⁴¹ Hierdoor wordt er in deze patiëntenpopulatie empirisch vaak breed spectrum antibioticatherapie en zelfs combinatietherapie opgestart, hoewel de meeste patiënten vaak geen infectie hebben.^{39,42} Dit is in overeenstemming met de meest recente IDSA richtlijnen voor patiënten met neutropenie.⁴² Gezien toenemende resistentiegraad door het gebruik van breed spectrum antibiotica zijn de-escalatie strategieën zeer belangrijk. De huidige richtlijnen geven het advies om antibiotica te vernauwen als er microbiologische resultaten zijn of tot de neutropenie en/of koorts opklaart.^{42,43} Het bepalen van de kans op bacteriëmie wanneer hemoculturen de eerste 24 uur negatief blijven, kan een grote impact hebben op de-escalatiestrategieën van antibioticabeleid.⁴¹

Puerta-Alcade *et al.* onderzochten dit in deze specifieke patiëntenpopulatie. De mediane TTP was 12 uur, waarbij 92% van de culturen positief was binnen de 24 uur en 97% binnen de 36 uur. Voor gram-negatieve staven was de TTP significant korter dan voor gram-positieve kokken (10 uur versus 13,5 uur). Multiresistente gram-negatieve kiemen waren allemaal positief binnen de eerste 24 uur. CNS, *Candida* species, anaërobe gram-negatieve kiemen en *Stenotrophomonas maltophilia* werden het meest frequent pas na 24 uur gedetecteerd.⁴¹ De distributie van de TTP van hemoculturen in neutropene patiënten werd ook nagegaan door Lambregts *et al.* In hun onderzoek was de mediane TTP 15.6 uur. Voor 92% van de bacteriëmieën bedroeg de TTP minder dan 24 uur.

Ook hier werd een kortere TTP gezien voor gram-negatieve kiemen in vergelijking met gram-positieve bacteriën (respectievelijk 14.5 versus 16.7 uur). Enkel voor gram-positieve bacteriën of anaërobe micro-organismen was er meer dan 24 uur nodig om gedetecteerd te worden. Een CRBSI werd geassocieerd met een TTP van meer dan 24 uur.³⁹ In beide studies werd gevonden dat episodes met een TTP van meer dan 24 uur vaker gerelateerd waren aan katheters.^{39,41} Daarentegen vonden Blot *et al.* in een studie omtrent de diagnose van CRBSI dat de mediane TTP van de bloedculturen van de katheter significant verschilde tussen de patiënten met CRBSI (mediaan 9h 45min) en deze zonder CRBSI (mediaan 19 uur).²

Jacobs *et al.* gingen de TTP na in een ziekenhuisbrede patiëntenpopulatie. Hierbij werd gezien dat de mediane TTP het kleinst was voor gram-negatieve staven en enterokokken, met beiden een TTP van 8.6 uur. CNS waren de stafylokokken waarvoor de TTP het langst was met een mediane TTP van 19 uur. *S. aureus* had een kortere TTP, namelijk 16 uur.⁴⁰ Een gelijkaardige studie rapporteerde dat er binnen 48 uur 98% van de aërobe kiemen en 74% van de anaërobe kiemen gedetecteerd werden. Voor gram-positieve kokken was de mediane TTP significant korter voor stafylokokken verdacht voor een reële bacteriëmie (15 uur) dan voor een vermoedelijke contaminant (22 uur).³⁹ Martinez *et al.* gingen hetzelfde na, waarbij ook streptokokken en gram-negatieve organismen de kortste TTP (<11 uur) hadden, terwijl anaërobe kiemen de langste TTP hadden (>15 uur). In deze studie werd een onderscheid gemaakt tussen MRSA en MSSA (mediane TTP respectievelijk 14.5 uur versus 11.7 uur) gezien de significant snellere positiviteit van MSSA. Hiertegenoverstaand werden geen verschillen geobserveerd tussen extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producerende *E. coli.* of *Klebsiella* species. Voor urosepsis of bacteriëmie met biliaire focus werd de kortste TTP weerhouden, terwijl bij ongekende focus een langere TTP werd gezien.⁴⁴ Bijkomend blijkt uit de studies dat onafhankelijk van het micro-organisme, endovasculaire infecties geassocieerd zijn met een hogere bacteriële load dan infecties die van andere bronnen afkomstig zijn zoals een urinaire of respiratoire infectie, die een lager bloedinoculum hebben. Klinische condities kunnen ook gerelateerd zijn aan een hogere graad van bacteriëmie. Dit kan geassocieerd zijn aan een deficiëntie in het fagocytenstelsel in deze patiënten.⁴⁴ De studie van Pardo *et al.* toont aan dat negatieve culturen na 48 uur incubatie ook negatief blijven tot cultuurfinalisatie op dag vijf, met een 99,8% NPV om definitieve culturen te voorspellen.⁴⁵

De TTP kan ook gebruikt worden om antibioticaresistentie te voorspellen. Zo werd reeds aangehaald dat de TTP korter zou zijn voor methicilline-gevoelige *S. aureus* (MSSA) dan voor methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA). Gezien dit een grote impact kan hebben op antibioticabeleid van klinici, onderzochten ook Lai *et al.* dit gegeven verder. De mediane TTP voor alle isolaten van *S. aureus* was 20 uur, met een kortere mediane TTP voor MSSA (14 uur) dan voor MRSA (29 uur). Voor een TTP cut-off van 11.5 uur werd een NPV gezien van 91%, een sensitiviteit van 92 % en een specificiteit van 57%. Deze hoge NPV kan de aanwezigheid van MRSA excluderen en vroegtijdig gerichte therapie in de hand werken.⁴⁶

Ook voor verschillende *Candida* species werd de TTP nagegaan. De vroege detectie van het species van *Candida* kan belangrijke gevolgen hebben naar therapie toe, aangezien eerstelijns therapie onvoldoende kan zijn voor *C. glabrata* en *C. krusei*. De mediane TTP voor alle isolaten was 26 uur, waarbij de mediane TTP voor *C. glabrata* significant langer (56 uur) was dan deze voor *C. albicans*, *C. tropicalis* en *C. parapsilosis* en deze van *C. tropicalis* bleek opmerkelijk korter (17 uur). Voor een TTP van 25 uur, werd een NPV van 99% bekomen voor het identificeren van *C. glabrata* en *C. krusei*.⁴⁷

Sepsis bij neonaten en pediatrische patiënten is een klinisch uitdaging en zowel empirische antimicrobiële therapie als therapieduur is moeilijk vast te stellen. Huidige richtlijnen stellen dat therapie gestopt kan worden na 48 uur therapie wanneer culturen negatief blijven.⁴⁸ Echter, gezien bovenstaande gegevens over TTP zou dit ingekort kunnen worden. Dierig *et al.* vonden een mediane TTP van 11.7 uur in een pediatrische patiëntenpopulatie. Binnen 24 uur waren 88 % van de culturen positief, 96% en 98% na respectievelijk 36 en 48 uur. In hun analyse bleek dat de TTP niet gerelateerd was aan patiëntkarakteristieken, maar louter aan de micro-organismen.⁴⁹ De kortste TTP werd gezien voor *E. coli.* en groep B streptokokken (ongeveer 9 uur voor beiden), terwijl deze het langst was voor *S. aureus* en CNS (14 en 16 uur respectievelijk). Biondi *et al.* zagen een mediane TTP van 13 uur. Op 24, 36 en 48 uur was respectievelijk 91%, 96% en 98% van de culturen positief. Deze studie besluit dat 24 uur in plaats van 48 uur adequaat is om de meest klinisch relevante kiemen te identificeren.⁵⁰ Lefebvre *et al.* gingen hetzelfde na als de vorige studie, maar met gebruik van een ander toestel voor incubatie van hemoculturen. Op 24, 36 en 48 uur incubatie waren respectievelijk 88%, 97% en 99% van de culturen positief. Ook hier was er een significant kortere mediane TTP voor pathogenen (13, 5 uur) dan voor contaminanten (21 uur) en geen enkele pathogene kiem werd nog gedetecteerd na 36 uur incubatie.⁵¹ Dit komt overeen met de resultaten van Biondi *et al.*

Zoals reeds aangehaald bij de bespreking van de DTTP zijn er tussen verschillende studies methodologische verschillen, wat het onderling vergelijken hiervan niet eenvoudig maakt. Zo rekent de studie van Puerta-Alcade et al. de TTP vanaf tijd van incubatie terwijl Lambregts et al. dit doet vanaf tijd van afname. Dit zou de resultaten kunnen beïnvloeden. Echter, in beide studies werden gelijkaardige resultaten bekomen. Wanneer er gekeken wordt naar de TTP van alle bovenstaande studies kan er besloten worden dat de mediane TTP voor een bacteriëmie in het bereik ligt van 12-16 uur. Deze conclusie geldt zowel voor studies met hematologische patiënten als voor deze met neonaten, als voor studies die alle patiëntenpopulaties includeerden. Gram-negatieve aërobe pathogenen, enterokokken en streptokokken worden het snelst positief, gevolgd door *S. aureus*. Alle studies kwamen tot de conclusie dat er na 36 uur meer dan 95% van de culturen positief geworden waren, met uitzondering van enkele traaggroeiende organismen zoals *Candida* species en anaëroben. Dit kan een impact hebben op het beleid voor patiënten met neutropenie, gezien deze patiënten in praktijk vaak langer dan 36-48 uur behandeld worden in afwachting van microbiologische resultaten. Op basis van deze data zou er na dit tijdsinterval ook zonder microbiologische bewijs voor infectie gestopt kunnen worden met antimicrobiële therapie. Ook voor neonaten heeft deze kortere cut-off waarde mogelijkwijze een implicatie. Hierdoor zou de hospitalisatieduur voor neonaten verkort kunnen worden en kan zo ook het risico op nosocomiale complicaties verminderd worden. De richtlijnen voor het behandelen van neonaten zeggen echter dat er maar 48 uur behandeld moet worden in afwezigheid van microbiologisch bewijs.^{39,41} Bijgevolg zal de klinische implicatie van het inkorten van de antibioticaduur met 12 uur hoogstwaarschijnlijk niet zeer groot zijn. Een overzicht van de TTP kan dus potentieel belangrijke informatie zijn naar toekomstige behandelrichtlijnen toe om de selectiedruk op micro-organismen te verminderen en breed spectrum antibiotica sneller te versmallen, gezien deze resultaten vroege de-escalatie van therapie ondersteunt.^{39,41} In twee studies werd een vergelijking gemaakt tussen de TTP van pathogenen en vermoedelijk contaminanten. In alle studies werd voor stafylokokken gemiddeld een TTP gezien van 10-17 uur, terwijl dit voor contaminanten lag rond 21.5 uur. Dit impliceert dat er rekening gehouden zou kunnen worden met de TTP wanneer klinici niet zeker zijn over de relevantie van CNS in hemoculturen.

Verder werd er gezien dat voor *S. aureus* de gevoeligheid een rol speelt in de groeisnelheid. MRSA hadden immers een langere mediane groeitijd dan MSSA. Dit werd zeer duidelijk aangetoond in de studie van Lai et al., waarbij er een groot verschil in TTP werd gezien en een goede NPV werd bekomen.⁴⁶ Gezien de discrepanties tussen studies omtrent het verschil in TTP voor MRSA en MSSA zal dit voorlopig met voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden en niet als een strikte richtlijn gebruikt mogen worden. Wanneer dit in verdere studies bevestigd wordt, zou dit een belangrijke factor kunnen zijn in het sneller gericht behandelen van deze pathogeen. De relatie van TTP en groeisnelheid werd ook nagegaan voor gram-negatieve kiemen, maar kon niet bevestigd worden. Enkele studies zochten ook een verband tussen de TTP en de focus van infectie. Zo werd besloten dat endovasculaire infecties een hoger inoculum hebben in bloedculturen en dus een kortere TTP, terwijl BSI afkomstig van een andere focus een langere TTP hebben. Voor de TTP gerelateerd aan CRBSI werden tegenstrijdige resultaten bekomen. Gezien een gering aantal studies de TTP relateert aan een focus van infectie en de gevonden tegenstrijdige resultaten, lijkt de TTP als predictor voor de focus van een infectie niet bruikbaar.

Ook voor *Candida* species werd er een hypothese opgesteld omtrent de TTP en de initiële therapie. De zeer hoge NPV bij een TTP van 25 uur toont aan dat wanneer de TTP minder dan 25 uur bedraagt, er slechts een zeer kleine kans is op een bacteriëmie met *C. glabrata* of *C. krusei*, gezien deze een opmerkelijk langere TTP hebben, en dat een behandeling met fluconazole geïndiceerd is.⁴⁷

Voor bovenstaande interpretaties moet er in acht genomen worden dat TTP niet louter geassocieerd is aan het inoculum en er ook andere beïnvloedende factoren zijn die in een routinepraktijk niet over het hoofd gezien mogen worden. Zo werden reeds het bloedvolume en de transporttijd aangehaald. Hoewel hemocultuurflessen nu reeds beads bevatten om het effect van antibiotica te minimaliseren, kan antimicrobiële therapie nog een invloed hebben. Pardo et al. gingen in hun studie ook het effect van antibiotica op de TTP na. De mediane TTP voor patiënten die wel antibiotica kregen was 17 uur, terwijl deze voor patiënten zonder antibiotica op 13 uur lag. Toch was de aanwezigheid van BSI op 48 uur niet significant beïnvloedt door antibioticagebruik.

Invloed op outcome patiënt

Naast het gebruik van de TTP voor het de-escaleren van antibioticatherapie wordt er ook geopperd dat TTP gebruikt zou kunnen worden om de outcome van de patiënten te voorspellen.¹

Zoals reeds aangehaald in het vorige deel van de onderzoeksvraag is *S. aureus* een pathogeen micro-organisme, geassocieerd met een hoge mortaliteit bij sepsis.⁵² Enkele studies zijn specifiek gericht op het nagaan van de associatie van de TTP en de mortaliteit voor een bacteriëmie met *S. aureus*. Sowden *et al.* vonden in hun studie dat een TTP van minder dan 12 uur een significante predictor was van mortaliteit op 30 dagen.⁵³ Siméon *et al.* gingen hetzelfde na, alsook keken ze naar de associatie van *S. aureus* met infectieuze endocarditis. Er werd een mediane TTP van 13,7 uur gevonden, met een iets kortere TTP voor een MSSA (13 uur) dan voor een MRSA (15 uur), wat aansluit bij de resultaten van vorige studies. De associatie tussen de TTP en infectieuze endocarditis werd nagegaan in een uni- en multivariaat analyse, waaruit geconcludeerd werd dat de TTP van de eerste positieve bloedcultuur geassocieerd was aan infectieuze endocarditis en 30-dagen mortaliteit. De prevalentie van infectieuze endocarditis was hoger bij zowel patiënten met korte (<10h) en lange TTP (>18h). De 30-dagen mortaliteit was 25% bij patiënten met TTP <13,7 uur versus 16% in patiënten met een TTP groter dan 13,7 uur.⁵² Hsu *et al.* gingen voor *S. aureus* bacteriëmie na of de TTP gebruikt kan worden om de responsiviteit op therapie in te schatten. Hiervoor werden patiënten met een persisterende bacteriëmie geïncludeerd en werd de correlatie met patiënten outcome bestudeerd. Er werd gevonden dat de patiënten met minder dan een 1,5-voudige verhoging in de tweede TTP in vergelijking met de eerste TTP een slechtere prognose hadden. Wanneer de TTP van de opvolghemocultuur niet stijgt met een factor 1,5, is er mogelijk risico op een ineffectieve behandeling van de bacteriëmie en zou therapie uitgebreid moeten worden. In tegenstelling tot bovenstaande studies werd een TTP <12 uur niet geassocieerd aan een hogere mortaliteit. Hieropvolgend werd een TTP van de tweede culturen van minder dan 12 uur wel sterk geassocieerd aan mortaliteit.⁵⁴ In de studie van Marra *et al.* was de mediane TTP 12 uur. Endocarditis werd voornamelijk geassocieerd met een TTP ≤ 12 uur (25%) dan >12 uur (9%). In de univariaat analyse werd TTP van ≤12 uur geassocieerd met een hogere mortaliteit.⁵⁵ Mediane TTP was 15,5 uur in de studie van Khatib *et al.* en bleek het meest kort in patiënten met endocarditis en intraveneuze katheters en het langst voor bot- en respiratoire infecties. In deze studie werd ook een correlatie gezocht tussen de TTP en de duur van de bacteriëmie en de outcome van de patiënt. Dit eerste gegeven had een negatieve correlatie. Een TTP van minder dan 14 uur was een significante risicofactor voor het ontwikkelen van een metastatische infectie en de hieraan gerelateerde mortaliteit.⁵⁶ De relatie van een *S. aureus* bacteriëmie en de hieraan geassocieerde mortaliteit werd ook nagegaan door Kim *et al.* Zij vonden een mediane TTP van 16 uur, met een significant kortere TTP voor endovasculaire bronnen (11 uur). De mediane TTP was niet significant verschillend voor de patiënten die stierven of overleefden tot 30 dagen, maar patiënten met een TTP >48 uur hadden de hoogste case-fatality rate.⁵⁷

Streptococcus pneumoniae blijft een van de meest frequente oorzaken van een pneumonie verworven buiten het ziekenhuis en is in 25% van de gevallen gecompliceerd met een bacteriëmie.⁵⁸ De identificatie van vroege predictoren van ernstige klinische outcome is dus van groot belang. Cilloniz *et al.* ging de optimale cut-off na voor TTP in relatie tot mortaliteit in het ziekenhuis en deze bleek 9,2 uur. Deze TTP deelde de patiëntenpopulatie dan ook op in een vroege en late detectiegroep. De vroege detectiegroep had een langer ziekenhuisverblijf, een hogere mortaliteitsratio, een hogere 30-dagen mortaliteitsratio alsook een hogere ratio van invasieve mechanische ventilatie vergeleken met de latere detectiegroep.⁵⁸ In een studie van Peralta *et al.*, waarbij de focus ook lag op *S. pneumoniae* bacteriëmie, werd besloten dat de patiënten met de kortste TTP een factor hadden die dit kon verklaren zoals bijvoorbeeld meningitis, in tegenstelling tot de mortaliteit waar een korte TTP geen predictor voor bleek.⁵⁹ Neumann *et al.* konden geen verschil aantonen in TTP wanneer de populatie gestratificeerd werd naar diagnose. De conclusie van deze studie was dat de TTP niet gebruikt kan worden om de aanwezigheid van een focale infectie aan te tonen.⁶⁰

P. aeruginosa is een belangrijke gram-negatieve kiem die op verschillende plaatsen in het lichaam infecties kan veroorzaken. Gezien er een grote mortaliteit verbonden is aan bacteriëmie met deze pathogeen, gingen Willmann *et al.* de associatie na tussen TTP en het risico op mortaliteit en focus van infectie. De TTP was geassocieerd aan een hogere mortaliteit, terwijl de toediening van adequate empirisch therapie geen significant beschermend effect had en geen voorspellende waarde was voor de mortaliteit. De patiënten met een TTP <18 uur waren vaker neutropeen. De kortere TTP en hogere bacteriële lading zou eventueel verklaard kunnen worden door hun onvermogen om de infectie te klaren. In deze analyse werd er geconcludeerd dat de TTP niet nuttig is om de bron van een BSI te voorspellen.⁶¹ Niet enkel voor *P. aeruginosa* werden er associaties tussen TTP en variabelen nagegaan. Gelijkaardige studies werden uitgevoerd voor *E. coli*. Een analyse van Martinez *et al.* concludeerden dat een TTP van ≤7 uur onafhankelijk geassocieerd kan zijn met een fatale outcome. Geschikte empirische therapie was niet geassocieerd aan een betere outcome.⁶² Een tweede studie die specifiek focuste op BSI met *E. coli* vond een mediane TTP die significant korter bleek voor patiënten die stierven dan voor deze die overleefden (respectievelijk 9,7 uur versus 11,2 uur). Een TTP van 10,25 uur voor het voorspellen van mortaliteit was geassocieerd met de beste sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 71% en 65%.

Deze studie toonde dus aan dat TTP belangrijke prognostische informatie over mortaliteit kan bieden onafhankelijk van andere prognostische klinische parameters.⁶³ Voor *Klebsiella pneumoniae* werd door Liao et al. ook de relatie nagegaan tussen klinische presentatie en patiënten outcome. Deze korte TTP was ook gerelateerd aan een hogere mortaliteit.⁶⁴

Non-tyfoïd *Salmonella* zijn noemenswaardige pathogenen voor een voedselinfectie bij mensen. Hoewel dit zich klinisch voornamelijk presenteert met zelflimiterende diarree, kan non-tyfoïdale *Salmonella* ook bacteriëmie veroorzaken. Chen et al. gingen na voor deze pathogeen of TTP bruikbaar was, gezien de hieraan geassocieerde bacteriëmieën veelal gecompliceerd zijn met een diepe of vasculaire infectie. De mediane TTP voor non-tyfoïdale *Salmonella* was 16 uur en 81% van de culturen werden positief binnen 20 uur incubatie. In hun multivariaat analyse was een snelle TTP van <10 uur een onafhankelijke voorspeller van gecompliceerde bacteriëmie.⁶⁵ Een andere studie kwam eenzelfde algemene TTP uit van 17 uur, waarbij een TTP <10 uur voornamelijk geassocieerd zou zijn aan vasculaire infectie. Een vroege diagnose bij deze pathologie is cruciaal om klinische outcome te verbeteren.⁶⁶

Ook voor *Candida* species werd de impact van TTP op mortaliteit nagegaan, gezien uiteraard ook bij patiënten met candidemie een kortere tijd tot detectie leidt tot een korte tijd tot initiatie van behandeling en dit een significant voordeel kan hebben op de outcome van patiënten. In deze studie bleek de mediane TTP 27 uur, met sterke verschillen tussen de species. *C. tropicalis* had ook hier de kortste TTP (18 uur) en *C. glabrata* de langste (50 uur). Voor patiënten met een katheter-gerelateerde candidemie was de TTP ook significant korter dan voor patiënten met een niet-katheter gerelateerde focus (respectievelijk 23 versus 29 uur). In deze analyse werd gezien dat een korte TTP <24 uur en een laattijdige initiatie van behandeling (>72 uur) onafhankelijke voorspellers waren voor de mortaliteit na zes weken. Snellere antifungale therapie is nodig om de outcome voor de patiënten te verbeteren.⁶⁷

Siméon et al. speculeren dat het bifasisch verschil van de TTP gerelateerd aan infectieuze endocarditis twee niet-gerelateerde biologische fenomenen kan reflecteren. Zo zou een *S. aureus* bacteriëmie geassocieerd kunnen zijn aan een hoger inoculum, wat de korte TTP verklaart, en zou een risicofactor kunnen zijn voor infectieuze endocarditis. Eenmaal deze ontwikkeld is, gaan bacteriën langzaam in een trage metabolische staat binnen de vegetaties, welke verantwoordelijk kunnen zijn voor een langere TTP wanneer deze bacteriën in de circulatie komen en geïnoculeerd worden in hemocultuurflessen.⁵² Een mogelijke verklaring voor de opmerkelijke resultaten van Kim et al., is dat de patiënten met een laaggradige bacteriëmie een langere TTP hadden en geen ernstige klinische presentatie vertoonden. Hierdoor kan empirische antibioticatherapie vertraagd opgestart zijn, of te vroeg gestopt gezien de culturen nog negatief waren na 24-48 uur.⁵⁷

Met een uitzondering van één studie werd voor *S. aureus* een korte TTP (<12uur) geïdentificeerd als een predictieve factor voor mortaliteit. In deze ene studie die een uitzondering was, werd wel een korte TTP van de tweede hemocultuur met mortaliteit geassocieerd. Een korte TTP zou een risicofactor kunnen zijn voor het ontwikkelen van metastatische infecties. Ook endocarditis werd in enkele studies gerelateerd aan een kortere TTP in *S. aureus* bacteriëmie. Voor *S. pneumoniae* vond één studie een positieve relatie tussen een korte TTP en een hogere mortaliteit, maar twee andere studies konden een korte TTP niet identificeren als een predictor voor een hoge mortaliteit. Volgens één studie zou een korte TTP dan weer gerelateerd zijn aan klinische factoren. Het verschil in studies zou verklaard kunnen worden door verschillen in methodologie zoals een andere patiëntenpopulatie (volwassenen versus kinderen) of andere reeds aangehaalde technische variabelen.⁵⁹ Voor alle besproken gram-negatieve kiemen, met de uitzondering van *Salmonella*, was een korte TTP geassocieerd aan een hogere mortaliteit. In meerdere studies werd ook besloten dat adequate empirische therapie niet geassocieerd was met een betere outcome. Aansluitend bij de resultaten die voorheen besproken werden, zag men hier ook dat de TTP niet nuttig is om de bron van een BSI te voorspellen. Een korte TTP bij non-tyfoïd *Salmonella* zou geassocieerd zijn aan een gecompliceerde bacteriëmie, maar niet rechtstreeks aan een verhoogde mortaliteit. Voor *Candida* species werd een korte TTP wel gerelateerd aan hogere mortaliteit.

De TTP is voor alle besproken micro-organismen, buiten voor non-tyfoïd *Salmonella*, een onafhankelijke voorspeller van dood en werd voor alle kiemen zeker geassocieerd met een slechtere prognose voor de patiënt. Er is echter niet steeds een lineaire relatie, wat extra voorzichtigheid vraagt naar interpretatie toe.¹ Er zijn nu nog bijkomende validaties noodzakelijk om thresholds op te stellen en algoritmes om de robuustheid en overdraagbaarheid van de cut-off waardes na te gaan, vooraleer de TTP effectief als een echte predictor voor mortaliteit zou kunnen dienen. Deze algoritmes zouden stijgen in performantie door naast het includeren van de microbiële variabele, ook klinische variabelen te includeren.

Deze kunnen uiteraard ook een rol spelen in de outcome van de patiënt, maar werden niet besproken in dit overzicht. Er is een grote nood aan meer specifieke studiedata die data includeren van beïnvloedende factoren, zoals onder andere het volume van de bloedculturen en de tijd van pre-incubatie. Gezien de soms tegenstrijdige gegevens en het gebrek aan eenduidige cut-off waarden, die micro-organisme specifiek zouden moeten zijn, is implementatie van de TTP in de klinische praktijk waarschijnlijk te vroeg.¹

Conclusie

Wanneer men de resultaten van de TTP met voorzichtigheid interpreteert, rekening houdend met de klinische context van de patiënt, zou dit nuttig kunnen zijn om therapie te sturen en de outcome van de patiënt te voorspellen. Buiten de louter diagnostische functie van de TTP, namelijk het vaststellen van een BSI, zou deze dus ook een therapeutische en predictieve waarde kunnen hebben. Echter, gezien het gebrek aan grote gerandomiseerde studies, de soms tegenstrijdige gegevens van de huidige studies en het ontbreken van goed onderbouwde cut-off waarden voor de interpretatie van de TTP, lijkt het momenteel niet nuttig om dit op dit tijdstip reeds te rapporteren aan de clinici.

To do/ACTIONS

Gezien het besluit van dit onderzoek is dat in UZ Leuven de TTP (nog) niet aan de clinici gerapporteerd zal worden, volgen momenteel geen acties.

ATTACHMENTS

Attachment I

Studie	Jaartal	Patiëntengroep	Design	Diagnostisch criterium	Aantal patiënten	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
Alle micro-organismen									
Blot <i>et al.</i>	1999	Oncologisch	Prospectief	Tipkweek	17	94	91	94	91
Malgrange <i>et al.</i>	2001	Oncologisch	Prospectief	Tipkweek	21	81	100	100	100
Raad <i>et al.</i>	2004	Oncologisch	Prospectief	Tipkweek en gepaarde kwantitatieve bloedculturen	108	89	83		
Seifert <i>et al.</i>	2002	Oncologisch	Prospectief	Gepaarde kwantitatieve bloedculturen	18	82	86	82	86
Rijnders <i>et al.</i>	2001	Intensieve zorgen	Prospectief	Tipkweek	6	25		33	
Gowardman <i>et al.</i>	2013	Intensieve zorgen	Prospectief	Tipkweek	9	44	98	67	96
Catton <i>et al.</i>	2005	Intensieve zorgen	Prospectief	Gepaarde kwantitatieve bloedculturen	36	72	95		
Garcia <i>et al.</i>	2012	Intensieve zorgen	Prospectief	Tipkweek	15	80	99	92	98
Orihuela-Martin <i>et al.</i>	2020	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	Tipkweek en klinische symptomen	302	55	83		
<i>S. aureus</i>									
Bouzidi <i>et al.</i>	2018	Oncologisch	Retrospectief	Indeling experten (kliniek en tipkweek)	64	42	100		
Kaasch <i>et al.</i>	2013	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	Tipkweek en klinische symptomen	30	77	37	46	70

Neonaten en pediatrische patiënten									
Guerti <i>et al.</i>	2007	Intensieve zorgen	Retrospectief	Tipkweek	16	94	71	88	83
Gaur <i>et al.</i>	2002	Oncologisch	Prospectief	Gepaarde kwantitatieve bloedculturen	9	89	100	100	89
Acuna <i>et al.</i>	2008	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	Tipkweek	25	58	91	61	90
Candidemie									
Park <i>et al.</i>	2014	Niet neutropeen	Retrospectief	Tipkweek	61	85	82		
Min Jo <i>et al.</i>	2019	Neutropeen	Retrospectief	Tipkweek	15	80	100		
Muselli <i>et al.</i>	2019	Oncologisch	Retrospectief	Tipkweek	52	100	69	68	100
Bouza <i>et al.</i>	2013	Gehele ziekenhuispopulatie	Retrospectief	Tipkweek	24	95	40	86	67