



UZ
LEUVEN



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

21/09/2021

Auteur: Ann-Sophie Jacob

Supervisor: Melissa Depypere

Introductie

Time to positivity (TTP)

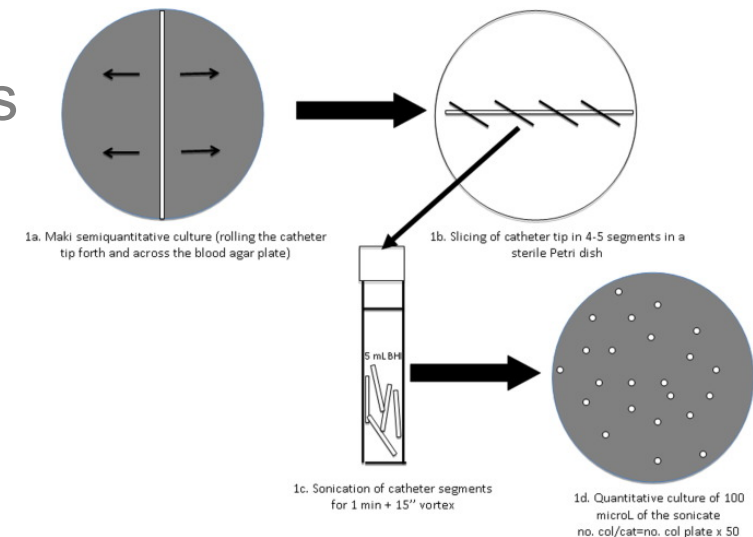
- Van start incubatie tot signaal positieve cultuur
- Gerelateerd aan initiële inoculum
 - Groter inoculum: kortere TTP
- Gerelateerd aan metabolisme micro-organismen
 - Trager metabolisme: langere TTP
- Ligt aan de basis van *differential time to positivity*

Introductie

Katheter-gerelateerde bloedstroom infecties (CRBSI)

- Diagnose: traditioneel door (semi)-kwantitatieve tipcultuur
- Slechts 15-25% verwijderde katheters blijken gekoloniseerd

→ Nood aan andere diagnostische procedures



Introductie

Differential time to positivity (DTTP)

Grondlegger: Blot *et al.* (1997)

- Eerdere positiviteit van centrale dan veneuze culturen is predictief voor CRBSI
- Optimale cut-off is ≥ 120 minuten

Definitie:

“Groei van eenzelfde micro-organisme uit hemocultuurflessen genomen via de katheter en via perifere vene waarbij de hemocultuurfles afgenomen via de katheter tenminste twee uur eerder positief is.”

Introductie

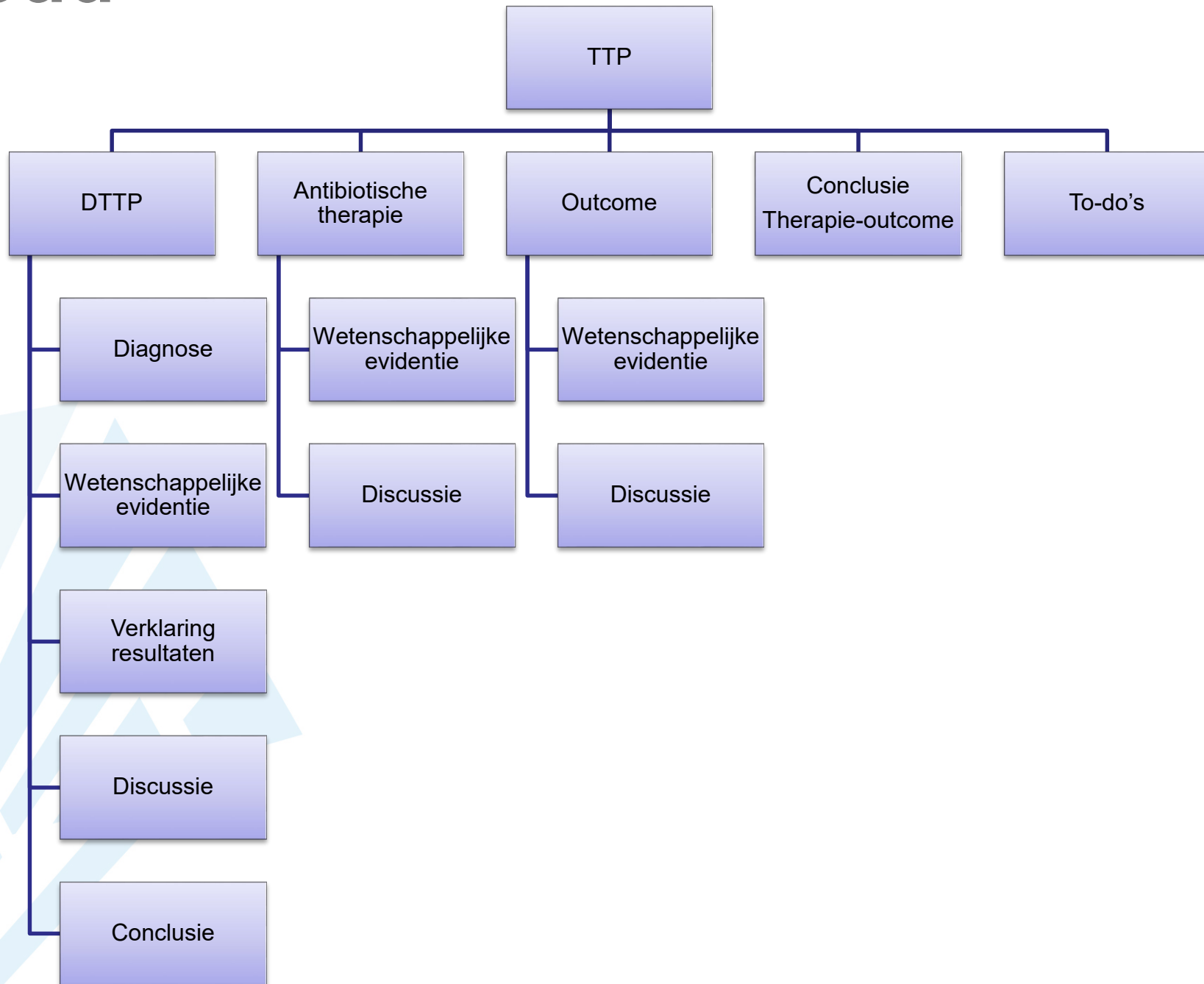
Richtlijnen katheter management:

- *Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2009*
 - *Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2018*
- Level II A evidentie voor DTTP als diagnostisch criterium

Onderzoeksvragen

1. Is er wetenschappelijke evidentie om de DTTP 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 weer te geven op het rapport?

Inhoud



Diagnose

IDSA-
richtlijn
diagnose
CRBSI 2009

Een positief resultaat van een semikwantitatieve (>15 CFU per kathetersegment) of kwantitatieve ($>10^2$ CFU per kathetersegment) cultuur waarbij hetzelfde organisme (op species niveau) geïsoleerd wordt van de katheter en een perifere bloedcultuur

Simultaan kwantitatieve 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

Diagnose

IDSA-richtlijn diagnose CRBSI

Mede gebaseerd op meta-analyse Safdar *et al.* (2005)

- DTTP hoge specificiteit als diagnostisch criterium
- Gepaarde kwantitatieve bloedculturen meest accurate diagnose met één techniek
 - Niet haalbaar in praktijk
- Voorkeur voor (semi)-kwantitatieve cultuur kathetertip met gepaarde bloedculturen

Wetenschappelijke evidentie

DTTP

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
Seifert <i>et al.</i>	2002	Oncologisch	Prospectief	Gepaarde kwantitatieve bloedculturen	18	82	86	82	86
Raad <i>et al.</i>	2004	Oncologisch	Prospectief	Tipkweek en gepaarde kwantitatieve bloedculturen	108	89	83		

Eerste studies

- Oncologische populatie
- Kleine patiëntengroep
- DTTP goed diagnostisch criterium

Opvolgstudie Raad *et al.*

- Zelfde oncologische populatie
- Grote patiëntengroep
- Lagere specificiteit
- Zowel korte- als langetermijnskatheters

Wetenschappelijke evidentie

DTTP

Studie	Jaartal	Patiëntengroep	Design	Diagnostisch criterium	Aantal patiënten	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
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

Intensieve zorgen populatie:

- Kleine patiëntenpopulatie
- Wisselende resultaten
 - Wel steeds goede specificiteit en negatieve predictieve waarde (waar vermeld)

Wetenschappelijke evidentie

DTTP

Studie	Jaartal	Patiëntengroep	Design	Diagnostisch criterium	Aantal patiënten	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
Orihuela-Martin <i>et al.</i>	2020	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	Tipkweek en klinische symptomen	302	55	83		

- Grote patiëntengroep: data van 15 jaar
- Patiëntengroep: gehele ziekenhuispopulatie (met CRBSI)
- Lage sensitiviteit en gemiddelde specificiteit
- Specifiek bepaald per micro-organisme

Micro-organisme	Sensitiviteit	Specificiteit
Coagulase-negatieve stafylokokken	60%	61%
<i>S. aureus</i>	34%	87%
Enterokokken	40%	86%
Non-AmpC producerende <i>Enterobacterales</i>	42%	85%
AmpC-producerende <i>Enterobacterales</i>	76%	93%
<i>P. aeruginosa</i>	87%	87%

- Lage sensitiviteit
 - Uitzondering: *P. aeruginosa*
- Hoge specificiteit
 - Uitzondering: CNS
- Voornamelijk bruikbaar voor
 - AmpC producerende *Enterobacterales*
 - *P. aeruginosa*

Wetenschappelijke evidentie

DTTP

S. aureus

Studie	Jaartal	Patiëntengroep	Design	Diagnostisch criterium	Aantal patiënten	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
<i>Bouzidi et al.</i>	2018	Oncologisch	Retrospectief	Indeling experten (kliniek en tipkweek)	64	42	100		
<i>Kaasch et al.</i>	2013	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	Tipkweek en klinische symptomen	30	77	37	46	70

Verklaring resultaten

- DTTP beïnvloedt door intrinsieke groeisnelheid organisme
 - Cut-off waarde per kiem?
 - Sensitiviteit mogelijk verhoogd voor snelgroeïende kiemen bij kortere DTTP?
- ➔ Studies tonen hogere sensitiviteit voor snelgroeïende kiemen bij kortere cut-off van DTTP
- ➔ Optimale cut-off voor bepaalde *Candida* species zou meer dan zes uur bedragen

Bijkomende studies nodig om per kiem waarde vast te stellen

- Technische inconsistenties tussen studies
 - Langere pre-incubatieperiodes
 - Verschillende richtlijnen afname culturen
 - Katheters met meerdere lumina
 - Over- en ondervulling

Discussie

Algemene trend

- Hogere specificiteit en NPV
- Als DTTP suggestief: waarschijnlijk CRBSI
- Lagere sensitiviteit en PPV
- Als DTTP niet suggestief: grote kans op vals negativiteit

Betere resultaten bij onco-hematologische populatie dan bij ICU patiënten

Meest recente en relevante studie

- 20% vals positieve resultaten
- 50% van CRBSI vals negatief resultaat

Conclusie

DTTP

Wisselende resultaten

- Per patiëntengroep
- Per micro-organisme

Routinematig gebruik DTTP niet aanbevolen

- Per situatie verder te evalueren

TTP niet rapporteren naar clinici toe voor deze toepassing

Andere toepassingen

TTP

Antibiotische
therapie

Outcome

TTP is gelinkt aan inoculum

→ Kan dit extra informatie geven voor management patiënten?

In literatuur voornamelijk gelinkt aan

- De-escaleren antibiotische therapie
- Outcome patiënten voorspellen

Literatuur

Focus op onco-hematologische populatie

- Neutropene koorts
- Hoog risico op CRBSI (10-38%)
- Risico op multiresistente kiemen

Focus op pediatrie patiënten

- Sepsis bij neonaten uitdagend
- Empirische therapie en duur moeilijk vast te stellen

→ Empirisch breedspectrum antibiotica

→ De-escalatiestrategieën belangrijk

Wetenschappelijke evidentie

Antibiotische
therapie

Studie	Jaartal	Patiëntengroep	Design	Aantal patiënten	Mediane TTP	Positief binnen 24 uur	Positief binnen 36 uur	Gram-negatieve staven	Gram-positieve kokken
<i>Puerte-Alcade et al.</i>	2018	Oncologisch	Prospectief	850	12 uur	92%	97%	10 uur	13,5 uur
<i>Lambregts et al.</i>	2018	Oncologisch	Prospectief	190	15.6 uur	92%	97.6%	14.5 uur	16.7 uur
<i>Jacobs et al.</i>	2017	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	5709	12.2 uur	-	-	8.6 uur	17.5 uur
<i>Martinez et al.</i>	2007	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	1872	-	-	-	<11 uur	14.5 uur

- Mediane TTP van 12-16 uur
- Groot deel positief na 36 uur
- Gramnegatieve kiemen hebben kortste TTP

Wetenschappelijke evidentie

Studie	Jaartal	Patiëntengroep	Design	Aantal patiënten	Mediane TTP	Positief binnen 24 uur	Positief binnen 36 uur
<i>Dierig et al.</i>	2018	Pediatrie	Prospectief	562	11.7 uur	88%	96%
<i>Biondi et al.</i>	2014	Pediatrie	Retrospectief	392	13 uur	91%	96%
<i>Lefebvre et al.</i>	2017	Neonaten	Prospectief	98	13,5 uur	88%	97%

- Korte mediane TTP
- 96% van alle culturen positief binnen 36 uur

Wetenschappelijke evidentie

Mediane TTP voor
bacteriëmie 12-16 uur

- Hemato-oncologische populatie
- Pediatriche patiënten

Kortste TTP voor
respectievelijk

- Gram-negatieve aërobe pathogenen
- Streptokokken
- Enterokokken
- *S. aureus*
- CNS

Na 36 uur meer dan
96% van de culturen
positief

- Uitzonderingen van anaërobe kiemen en *Candida* species

Wetenschappelijke evidentie

Studie	Jaartal	Patiëntengroep	Design	Aantal patiënten	Mediane TTP MRSA	Mediane TTP MSSA
<i>S. aureus</i>						
Martinez <i>et al.</i>	2007	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	223	14.5 uur	11.7 uur
Lai <i>et al.</i>	2010	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	90	29 uur	14 uur
Kim <i>et al.</i>	2010	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	753	17 uur	15 uur
Siméon <i>et al.</i>	2018	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	587	15 uur	13 uur

Discussie

Neutropene patiënten
vaak langer dan 36-48
uur behandeld

- Na 36 uur meer dan 96% van culturen positief
- TTP zou antimicrobiële therapie kunnen verminderen

Voor neonaten richtlijn
om 48 uur te
behandelen

- Na 36 uur meer dan 96% van culturen positief
- TTP minder nut gezien slechts 12 uur minder behandelen

Discussie

S. aureus: gevoeligheid speelt mogelijk rol in groeisnelheid

- Werd bevestigd in alle studies
- Slechts één studie zag verschil van meer dan twee uur

→ Geen strikte richtlijn

Zou belangrijke factor in behandeling kunnen zijn

Wetenschappelijk evidentie

Outcome

Studie	Jaartal	Patiëntengroep	Design	Aantal patiënten	Associatie mortaliteit	Opmerkingen
<i>S. aureus</i>						
<i>Sowden et al.</i>	2008	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	146	Ja: TTP < 12 uur	
<i>Siméon et al.</i>	2018	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	587	Ja : TTP <13.7 uur	
<i>Hsu et al.</i>	2014	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	87	Niet met 1 ^e TTP	2 ^e TTP < 12 uur wel
<i>Marra et al.</i>	2006	Gehele ziekenhuispopulatie	Retrospectief	113	Ja: TTP < 12 uur	
<i>Khatib et al.</i>	2005	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	312	Ja: <14 uur	
<i>Kim et al.</i>	2010	Gehele ziekenhuispopulatie	Prospectief	753	Ja: > 48 uur	TTP >48 uur hadden de hoogste case-fatality rate

Wetenschappelijke evidentie

S. aureus:

- Korte TTP (< 12-14uur) is in vele studies predictor voor mortaliteit
- Één studie toont hoge mortaliteit voor zeer lange TTP

S. pneumoniae:

- Geen eenduidige resultaten omtrent mortaliteit en TTP

Gram-negatieve bacteriën:

- Voor *P. aeruginosa*, *E. coli* en *K. pneumoniae* wel associatie met korte TTP
- Voor non-typhoïd *Salmonella* geen eenduidige associatie

Discussie

TTP kan voorspeller zijn voor outcome van patiënten

- Hogere mortaliteit en dus slechtere prognose bij korte TTP

Om bruikbare predictor te zijn

- Tresholds opstellen per specifieke kiem
- Robuustheid van TTP als predictor nagaan (sensitiviteit, specificiteit etc.)
- Eventueel klinische variabelen in acht te nemen in mogelijk algoritme

Implementatie in praktijk te vroeg

Conclusie

TTP zou predictieve waarde kunnen hebben

- Naar therapie toe
- Naar outcome patiënt toe
- Rekening houdend met individuele patiënt en klinische situatie

Probleem

- Gebrek aan cut-off waarden
- Gebrek aan gerandomiseerde studies
- Tegenstrijdige resultaten huidige studies

Gevolg

- Momenteel niet routinematig bruikbaar in praktijk
- Niet rapporteren aan clinici

Antwoord onderzoeksvragen

1. Is er wetenschappelijke evidentie om de DTTP te gebruiken als diagnostisch criterium voor het aantonen van een CRBSI?

→ **Routinematig gebruik van DTTP als diagnostisch criterium niet aanbevolen**

2. Zijn er andere toepassingen waarbij TTP nuttig kan zijn?

→ **Eventueel voor outcome patiënt/therapie**

→ **Nog niet routinematig te gebruiken**

3. Is het zinvol TTP weer te geven op het rapport?

→ **Momenteel TTP niet rapporteren naar clinici**

Momenteel geen verdere to-do's in afwachting van verdere studies

Bedankt voor uw aandacht!

