

CAT

Critically Appraised Topic

Belangrijke topics in de pre-analytische fase van hemokulturen

Author: ASO Elise Willems
Supervisor: Dr. Johan Frans
Search/methodology verified by: Dr. Johan Frans
Date: 17 februari, 2009
Expiry date: februari, 2011

CLINICAL BOTTOM LINE

Informatie die verkregen wordt door een positieve hemokultuur kan zeer belangrijke therapeutische en prognostische implicaties hebben. In deze CAT wordt aan de hand van tot op heden gepubliceerde studies en geldende guidelines een kritische blik geworpen op belangrijke topics in de pre-analytische fase van hemokulturen (cfr. Inhoudstabel in attachment).

Elk geautomatiseerd hemokultuursysteem heeft zijn eigen specifieke mediumformulaties om micro-organismen te kweken. Ieder cultuurmedium dient

- een **anticoagulans** te bevatten ter inhibitie van bloedklonter-vorming. Het meest effectieve en meest gebruikte, ondanks mogelijke inhibitie van de groei van sommige micro-organismen, is SPS (natriumpolyanethole sulfonaat).
- een **bloed-medium ratio** tussen 1/5 en 1/10 te hebben. Sommige media hebben een bloed-medium ratio groter dan 1/5, maar bevatten daartoe bijkomende substanties die inhiberende bloedsubstanties kunnen binden en inactiveren. Gezien deze zowel in kwaliteit als kwantiteit verschillen tussen de verschillende media, dient de ideale bloed-medium ratio voor ieder systeem afzonderlijk bepaald te worden. Studies hierover dienen echter nog uitgevoerd te worden.
- **antibiotica inhiberende additiva** te bevatten, wanneer een patiënt onder antibioticumtherapie staat. Het gebruik hiervan heeft wel een verhoging van de laboratoriumkost tot gevolg.
- **geïnoculeerd** te worden **alvorens het opstarten van een antibioticumtherapie** of net voor het toedienen van een volgende dosis.
- **zo snel mogelijk geïnoculeerd** te worden bij symptomen van sepsis. Enkel bij een continue bacteriëmie is de afname van hemokulturen op elk tijdstip, onafhankelijk van

de lichaamstemperatuur of andere klinische symptomen van sepsis, zinvol. Echter goede studies die de timing van hemokultuurafname ten opzichte van koorts onderzochten, ontbreken.

- Of hemokultuursets nu best simultaan of met intervallen worden afgenomen, werd eveneens nog niet voldoende bestudeerd. Bijgevolg zijn de hierover geformuleerde adviezen niet eenduidig.
- In guidelines en literatuur worden verschillende **technieken** aanbevolen **om contaminatie** van een hemokultuurfles in de pre-analytische fase **te minimaliseren**. Goede reiniging en ontsmetting van de prikplaats is hierbij essentieel. Bij volwassenen is het bovendien belangrijk om zo veel mogelijk de afname van een hemokultuur via een verblijfskatheter of port-a-cath te vermijden. De meest klinisch gebruikte ontsmettingsmiddelen zijn joodtinctuur, jodofoen, 70% isopropylalcohol en chloorhexidine digluconaat. Verschillende studies die deze onderling vergeleken, stellen een hogere contaminatiegraad vast bij ontsmetting met povidone jood.
- Bij **staalreceptie** kunnen heel wat fouten, gemaakt tijdens staalafname of transport, vastgesteld worden. Betreffende het transport van hemokulturen, is er nood aan goed opgezette studies aangaande transporttemperatuur en transporttijd. Sommige fouten, zoals een hemokultuurfles die beschadigd EN lekkend op het laboratorium wordt ontvangen alsook bloedcollectietubes met een ander anticoagulans dan SPS of met geklonterd bloed, leiden tot staalverwerping. Andere fouten (vb. een onvoldoende gevulde hemokultuurfles, afname van slechts één hemokultuurset,...) vormen daarentegen geen aanleiding tot staalverwerping, maar dienen wel op het rapport vermeld te worden met eventueel de invloed van deze fouten op de betrouwbaarheid van de resultaten.
- Dankzij **key performance indicatoren** (vb. contaminatiepercentage met als streefwaarde $\leq 3\%$, true positive rate met als streefwaarde 5-15% ,...) kan ieder laboratorium met regelmaat de kwaliteit van verschillende onderdelen van de pre-analytische fase van hemokulturen beoordelen. Op basis hiervan kunnen acties ter verbetering ondernomen worden.
- Gezien de analytische sensitiviteit van hemokulturen voornamelijk bepaald wordt door het afgenomen bloedvolume, is **inoculatie van een voldoende aantal hemokulturen** belangrijk. Over het al dan niet routinematig uitvoeren van een anaërobe hemokultuur, is er nog steeds discussie.
- De **diagnostische sensitiviteit** varieert afhankelijk van de indicatie.
- De **diagnostische specificiteit** varieert sterk tussen verschillende ziekenhuizen.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

De incidentie van septicemieën is duidelijk toegenomen in de afgelopen 22 jaar²⁰. Het Belgische NSIH project (National Programme for the Surveillance of Hospital Infections)²¹ rapporteerde in 73 Belgische ziekenhuizen een algemene incidentie van 7,5 nosocomiale septicemie episodes per 10000 patiëntdagen in de tijdspanne oktober 1992 tot januari 2004. De mortaliteit geassocieerd met de nosocomiale septicemieën bedroeg in deze periode 31,2%. In de afgelopen jaren werd in België een stijging in de algemene incidentie van nosocomiale septicemieën waargenomen van 6,9 in 2002 naar 8 per 10000 patiëntdagen in 2007. In 2007 bedroeg de mortaliteit geassocieerd met de nosocomiale septicemieën 28,1%. In het Imeldaziekenhuis bedroeg in 2007 de incidentie van nosocomiale septicemie episodes per 10000 patiëntdagen 6,6 en de hiermee geassocieerde mortaliteit 26,2%.

Snelle toediening van geschikte antibacteriële of antifungale therapie speelt een belangrijke rol in het reduceren van de met septicemie geassocieerde hoge mortaliteit^{22,26}. De informatie die verkregen wordt door een positieve hemokultuur (identificatie van de pathogene kiem en zijn gevoeligheid aan antibacteriële of antifungale geneesmiddelen) kan daarom zeer belangrijke therapeutische en prognostische implicaties hebben¹.

Omwille van deze grote klinische impact zijn onder meer duidelijke, eenduidige richtlijnen voor goede bloedafname voor cultuur noodzakelijk. Eveneens dient met regelmaat een audit op correcte bloedafname uitgevoerd te worden. Bovendien zijn deze richtlijnen nodig om de kost toe te schrijven aan contaminatie van hemokulturen te reduceren. Deze bedraagt gemiddeld 500 tot 1000 dollar per dag per persoon^{11,27}.

Tenslotte zijn klinische laboratoria voor het verkrijgen van een ISO15189 accreditatie verplicht om staalafname-instructies op te stellen en deze mee te delen aan al de gezondheidsmedewerkers die betrokken zijn bij de afname van testen onder accreditatie.

Het Imeldaziekenhuis maakt gebruik van het BacT/ALERT 3D CMBCS. Vermits BACTEC 9000 (BD) en BacT/ALERT 3D (bioMérieux) continuous monitoring blood culture systemen (CMBCS) momenteel de enige zijn op de Belgische markt, met elk ongeveer een even groot marktaandeel, zal deze CAT aandacht besteden aan beide systemen.

In de afgelopen jaren zijn studies²⁸⁻³¹ verschenen over speciale hemokultuurmedia in CMBCS voor opsporing van een gedissemineerde *Mycobacterium* infectie of circulerende fungi zoals *Fusarium* of *Histoplasma* spp. (bv. MYCO/F Lytic (BD), BacT/ALERT MB (bioMérieux)). Deze worden in deze CAT niet verder besproken.

QUESTION(S)

A) Vragen over enkele topics in de pre-analytische fase van hemokulturen (HK) belangrijk bij de up date van een laboratorium staalafnamegids:

- 1) Wanneer is het al dan niet aangewezen om (surveillance) hemokulturen af te nemen?
- 2) Wat is de rol van het afgenomen bloedvolume en de timing van de bloedafname op de sensitiviteit van hemokulturen?
- 3) Is de afname van anaërobe hemokultuurflesjes altijd zinvol?
- 4) Hoe kan contaminatie in de preanalytische fase vermeden worden?
- 5) Hoe dient het transport van een geïnoculeerde hemokultuurfles naar een klinisch laboratorium te gebeuren?
- 6) Bestaan er criteria voor rejectie van hemokulturen?

B) Bestaan er mogelijkheden om cruciale punten in de pre-analytische fase op regelmatige basis te controleren?

SEARCH TERMS

1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term:*

- “bacteremia”, “blood stream infection”, “fungemia”, “sepsis”, “septic shock”, “sodiumpolyanethole sulfonate”.
 - Combinatie van “blood culture” & “BacT/ALERT of BACTEC” met “volume”, “anticoagulans”, “additives”, “blood-medium ratio”, “transport” “timing”, “sensitivity”, “incubation”, “inoculum size”, “detection range”, “changing needles”, “contamination”, “sensitivity”, “anaerobic”, “children”, “repeating”, “mycobacteria”, “fungi”, “delayed entry”, “incubation”, “inoculum size”, “detection range”.
 - Combinatie van “bacteremia” met “mortality”.
 - Combinatie van “skin disinfection” met “isopropylalcohol”, “chlorhexidine gluconate”, “iodine”, “alcohol”.
 - Combinatie van “diagnosis” met “fever”, “endocarditis”, “catheter-related bloodstream infections”, “meningitis”, “osteomyelitis”, “arthritis”, “soft tissue infections”, “abdominal infections”.
- 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/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>), Health Technology Assessment Database (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahp.htm>)*
 - 4) *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI; <http://www.clsi.org/>)*
 - 5) *UpToDate Online version 16.3 (2008)*
 - 6) *Cumitech 1C, Blood Cultures IV (2005), College of American Pathologists (<http://www.cap.org/>), The American Society of Microbiology (<http://www.asm.org/>), Mandell Online (<http://www.ppidonline.com/>)*
 - 7) *NSIH National Surveillance of Infections in Hospitals. (<http://www.nsih.be/>)*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1) Guidelines and Recommendations

- ¹ Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Disease Society of America. *Crit Care Med* 2008;36(4):1330-1349.
- ² Dellinger et al., Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327.
- ³ O' Grady et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-1349.
- ⁴ CLSI. Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2007.
- ⁵ Mandell L.A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:S27-S72.
- ⁶ Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG; Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy); Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK; German Society for Cardiology, Heart, and Circulatory Research). German guidelines for the diagnosis and management of infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(6):643-657.
- ⁷ ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114(5):e84-231.
- ⁸ Reinhart et al., Diagnosis and Therapy of sepsis. Guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine. *Der Internist* 2006;47:357-3773.
- ⁹ Baron E. J. et al. *Cumitech 1C, Blood Cultures IV*, 2005. ASM Press, Washington, D.C.
- ¹⁰ Stevens D.L. et al. IDSA Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *CID* 2005;41:1373-1406.
- ¹¹ Cohen et al., Diagnosis of infection in sepsis. *Crit Care Med* 2004;32(11 Suppl): S466-494.
- ¹² Horstkotte et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis Executive Summary. *European Heart J* 2004;25:267-276.

2) Systematic Reviews and Meta-analyses

- ¹³ Spitalnic S. J. et al. The significance of changing needles when inoculating blood cultures: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1995;21:1103-1106.
- ¹⁴ Falagas et al. Comparison of utility of blood cultures from intravascular catheters and peripheral veins: a systematic review and decision analysis. *J Med Microbiol* 2008;57(Pt1):1-8.
- ¹⁵ Safdar N. et al. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med*. 2005;142:451-66.

3) Reviews

- ¹⁶ Hall et al. Updated review of Blood Culture Contamination. *Clin Micro Reviews* 2006;788-802.
- ¹⁷ Washington et al. Blood culture, principles and techniques. *Mayo Clin Proc* 1975;50:91-98.
- ¹⁸ Smith J.W. et al. Infectious arthritis: clinical features, laboratory findings and treatment. *Clinical Microbiology and Infection* 2006;12(4):309-314.
- ¹⁹ Loens K. et al. Minireview: Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2009;47(1):21-31.

4) Original Articles

- ²⁰ Rodríguez-Créixems M et al. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):234-249.
- ²¹ Suetens et al. Surveillance of nosocomial bloodstream infections in Belgian hospitals: results from the national surveillance network, 1992-2004 en 2007 (preliminair). Scientific Institute of Public Health, Brussels. <http://www.nsih.be>
- ²² Kang et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;37:745-751.

- ²³ Kang et al., Bloodstream infections caused by antibiotic resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:760-766.
- ²⁴ Kreger et al. Gram-negative bacteremia. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980;68:344-355.
- ²⁵ Micek et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1306-1311.
- ²⁶ Leibovici et al. Bacteremia and fungemia of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 1992;14:436-439.
- ²⁷ Bates et al. Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. *JAMA* 1991;265(3):365-369.
- ²⁸ Crump J.A. et al. Controlled comparison of BACTEC 13A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB and ISOLATOR 10 systems for detection of mycobacteremia. *J Clin Microbiol* 2003;41(5):1987-1990.
- ²⁹ Vetter E. et al. Comparison of the BACTEC MYCO/F Lytic bottle to the Isolator tube, BACTEC Plus Aerobic F/bottle, and BACTEC Anaerobic Lytic/10 bottle and comparison of the BACTEC Plus Aerobic F/bottle to the Isolator tube for recovery of bacteria, mycobacteria, and fungi from blood. *J. Clin Microbiol* 2001;39:4380-4386.
- ³⁰ Werngren J. et al. Evaluation of a novel kit for use with the BacT/ALERT 3D system for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2006;44(6):2130-2132.
- ³¹ Fuller D.D. et al. Evaluation of BACTEC MYCO/F Lytic medium for recovery of mycobacteria, fungi, and bacteria from blood. *J Clin Microbiol* 2001;39(8):2933-2936.
- ³² Eng. J. Effect of sodium polyanethol sulfonate in blood cultures. *J Clin Microbiol* 1975;1(2):119-23.
- ³³ Pien B.C. et al. Controlled Clinical Comparison of BacT/ALERT Standard Aerobic and Standard Anaerobic Blood Culture Bottles Inoculated Directly or after Transport in Sodium Polyanethol Sulfonate Tubes *J Clin Microbiol* 2007;45(4):1357-1359.
- ³⁴ Rosner R. Comparison of recovery rates of various organisms from clinical hypertonic blood cultures by using various concentrations of sodium polyanethol sulfonate. *J Clin Microbiol* 1975;1(2):129-131.
- ³⁵ Reimer L.G. et al. Effect of sodium polyanetholesulfonate and gelatin on the recovery of *Gardnerella vaginalis* from blood culture media. *J Clin Microbiol* 1985;21(5):686-688.
- ³⁶ Bouza et al. Is the Volume of Blood Cultured Still a Significant Factor in the Diagnosis of Bloodstream Infections? *J Clin Microbiol* 2007;45:2765-2769.
- ³⁷ Riedel S. et al. Timing of Specimen Collection for Blood Cultures from Febrile Patient with Bacteremia, *J Clin Microbiol* 2008;46(4):1381-1385.
- ³⁸ Li J. et al. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994;32:2829-2831.
- ³⁹ Barenfanger J. et al. Comparison of chlorhexidine and tincture of iodine for skin antisepsis in preparation for blood sample collection. *J Clin Microbiol* 2004;42(5):2216-2217.
- ⁴⁰ Trautner et al. Skin antisepsis kits containing alcohol and chlorhexidine gluconate or tincture of iodine are associated with low rates of blood culture contamination. *Control Hosp Epidemiol* 2002;23:397-401.
- ⁴¹ Tokars JI. Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patient care and health care quality assurance. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):333-341.
- ⁴² Krumholz H.M. et al. Blood culture phlebotomy: switching needles does not prevent contamination. *Ann Intern Med* 1990;113(4):290-292.
- ⁴³ Leisure M.K. et al. Changing the needle when inoculating blood cultures. A no-benefit and high-risk procedure. *JAMA* 1990;264(16):2111-2112.
- ⁴⁴ Pein et al., Controlled clinical comparison of BacT/ALERT standard aerobic and standard anaerobic blood culture bottles inoculated directly or after transport in sodium polyanethol sulfonate tubes. *J Clin Microbiol* 2007;45(4):1357-1359.
- ⁴⁵ Sautter R.L. et al. Effects of delayed-entry conditions on the recovery of microorganisms from BacT/ALERT and BACTEC blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2006;44(4):1245-1249.
- ⁴⁶ Chapin K. et al. Comparison of Bactec 9240 and Difco ESP blood culture systems for detection of organisms from vials whose entry was delayed. *J Clin Microbiol* 1996;34(3):543-549.
- ⁴⁷ Lemming et al. Bactec 9240 blood culture system: to preincubate at 35°C or not? *Clin Microbiol Infect* 2004;10:1089-1091.
- ⁴⁸ Seegmuller et al. Sensitivity of the BacT/ALERT FA-medium for detection of *Pseudomonas aeruginosa* in pre-incubated blood cultures and its temperature-dependence. *J Med Microbiol* 2004;53:869-874.
- ⁴⁹ Richter S.S. et al. Minimizing the workup of blood culture contaminants: implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm. *J Clin Microbiol* 2002;40(7):2437-2444.
- ⁵⁰ Bekeris et al. Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(10):1222-1225.
- ⁵¹ Hall M.S. et al. Effect of Volume Blood Cultured on Detection of Bacteremia. *J Clin Microbiol* 1976;3(6):643-645.

- ⁵² Weinstein et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983;5:35-53.
- ⁵³ Bouza et al. Is the Volume of Blood Cultured Still a Significant Factor in the Diagnosis of Bloodstream Infections? *J Clin Microbiol* 2007;45:2765-2769.
- ⁵⁴ Brown D.F.J. et al. Effect of sample volume on yield of positive blood cultures from adult patients with hematological malignancy. *J Clin Pathol* 1990;43:777-779.
- ⁵⁵ Sandven P. et al. The Importance of blood volume cultured on detection of bacteraemia. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1981;89:149-152.
- ⁵⁶ Kellogg J.A. et al. Clinical Laboratory Comparison of the 10-ml Blood Culture System with BACTEC Radiometric Blood Culture Media. *J Clin Microbiol* 1984;20:618-623.
- ⁵⁷ Koontz F.P. et al. Multicenter comparison of the high volume (10ml) NR BACTEC plus system and the standard (5ml) NR Bactec system. *Diagnost Microbiol Infect Dis* 1991;14:111-118.
- ⁵⁸ Tenney J.H. et al. Controlled evaluation of the volume of blood cultured in detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol* 1982;15:558-561.
- ⁵⁹ Plorde J.L. et al. Specimen Volume Versus Yield in the BACTEC Blood Culture System. *J Clin Microbiol* 1985;22:292-295.
- ⁶⁰ Cockerill F.R. et al. Optimal Testing Parameters for Blood Cultures. *Clin Inf Dis* 2004;38:1724-1730.
- ⁶¹ Lee et al. Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed? *J Clin Microbiol* 2007; 45:3546-3548.
- ⁶² Kellogg J.A. et al. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(4):381-385.
- ⁶³ Connell T.G. et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2007;119(5):891-896.
- ⁶⁴ Isaacman D.J. et al. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr* 1996;128(2):190-195.
- ⁶⁵ George B.J. et al. Effect of inoculum size on detection of *Candida* growth by the BACTEC 9240 blood culture system using aerobic and anaerobic media. *J Clin Microbiol* 2005;43:433-435.
- ⁶⁶ Schelonka R.L. et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996;129(2):275-278.
- ⁶⁷ Saito T. et al. Anaerobic bacteremia: the yield of positive anaerobic blood cultures: patient characteristics and potential risk factors. *Clin Chem Lab Med* 2003;41(3):293-297.
- ⁶⁸ Iwata K. et al. Is anaerobic blood culture necessary? If so, who needs it? *Am J Med Sci* 2008;336(1):58-63.
- ⁶⁹ Morris A.J. et al. Rationale for selective use of anaerobic blood cultures. *J Clin Microbiol* 1993;31(8):2110-2113.
- ⁷⁰ Ortiz E. et al. Routine use of anaerobic blood cultures: are they still indicated? *Am J Med* 2000;108(6):505-506.
- ⁷¹ Murray P.R. et al. Critical assessment of blood culture techniques: analysis of recovery of obligate and facultative anaerobes, strict aerobic bacteria, and fungi in aerobic and anaerobic blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1992;30(6):1462-1468.
- ⁷² Pottumarthy S. et al. Assessment of the yield of anaerobic blood cultures. *Pathology* 1997;29(4):415-417.
- ⁷³ James P.A. et al. Clinical value of anaerobic blood culture: a retrospective analysis of positive patient episodes. *J Clin Pathol* 2000;53(3):231-233.
- ⁷⁴ Horvath L.L. et al. Detection of fifteen species of *Candida* in an automated blood culture system. *J Clin Microbiol* 2007;45(9):3062-3064.
- ⁷⁵ Bannister E.R. et al. Evaluation of routine anaerobic blood cultures in the BacT/Alert blood culture system. *Am J Clin Pathol* 1995;104(3):279-282.
- ⁷⁶ Riley J. Comparison of recovery of blood culture isolates from two BacT/ALERT FAN aerobic blood culture bottles with recovery from one FAN aerobic bottle and one FAN anaerobic bottle. *J Clin Microbiol* 2003;41:1399-1403.
- ⁷⁷ Dunne W.M. et al. Assessing the need for anaerobic medium for the recovery of clinically significant blood culture isolates in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(9):837-838.
- ⁷⁸ Zaidi A.K. et al. Value of routine anaerobic blood cultures for pediatric patients. *J Pediatr* 1995;127(2):263-268.
- ⁷⁹ Cornish N. et al. Reassessment of the routine anaerobic culture and incubation time in the BacT/alert FAN blood culture bottles. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:93-99.
- ⁸⁰ Schifman R.B. et al. Blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study involving 640 institutions and 497134 specimens from adult patients. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(3):216-221.
- ⁸¹ Rangel-Frausto M. S. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273(2):117-123.

⁸² Karwowska et al. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous-oral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(11):1021-1026.

⁸³ Butler J.A. et al. Repeated laparotomy for postoperative intra-abdominal sepsis. An analysis of outcome predictors. *Arch Surg* 1987;122:702-706.

⁸⁴ Tabriz M.S. et al. Repeating blood cultures during hospital stay: practice pattern at a teaching hospital and a proposal for guidelines. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(7):624-627.

5) *Reference Works, Handbooks and Databases*

⁸⁵ Isenberg H.D. *Clinical Microbiology Procedures Handbook, March 2007*. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

⁸⁶ Murray P.R. *Manual of Clinical Microbiology, 9th edition, April 2007*. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

⁸⁷ Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. *Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition, October 2004*. Elsevier, online version, last checked januari 2009.

⁸⁸ Up to date Online version 16.3 (2008): Blood cultures for the detection of bacteremia.

⁸⁹ Miller J.M., *A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology, 2e edition, 1998*. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

⁹⁰ Up to date Online version 16.3 (2008): Diagnostic approach to infective endocarditis.

⁹¹ Up to date Online version 16.3 (2008): Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in adults and children and neonates.

⁹² Up to date Online version 16.3 (2008): Diagnosis of osteomyelitis in adults.

⁹³ Up to date Online version 16.3 (2008): Diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults.

⁹⁴ Up to date Online version 16.3 (2008): Clinical features and diagnosis of CAP in children.

⁹⁵ Up to date Online version 16.3 (2008): Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in adults and children.

6) *Posters, "grey literature", presentations, package leaflets, expert opinions*

⁹⁶ <http://www.biomerieux.com/> (last checked, januari 2009): Bijsluiter BacT/ALERT SN, SA, FA, FN & PF. Online Documentation for Troubleshooting: 10 Frequently Asked Questions: BacT/ALERT Systems & Media.

⁹⁷ <http://www.bd.com/> (last checked, januari 2009): Bijsluiter BACTEC Standard/10 Anaerobic/F, BACTEC Standard/10 Aerobic/F, BACTEC PLUS Aerobic/F, BACTEC PLUS Anaerobic/F & BACTEC PEDS PLUS/F.

⁹⁸ J. T. Eastman, Pathologist and Chief of Microbiology, Immunology and Allergy Labs Dept. of Pathology and Laboratory Medicine Lancaster General Hospital. *ClinMicroNet*, december 2007.

⁹⁹ Walter E., Director of Microbiology, Tristar Health System, Nashville. *ClinMicroNet*, december 2007.

¹⁰⁰ Van Meensel B. et al., Routine use of the BacT/ALERT FAN anaerobic bottle: Indicated or not? 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 2006.

APPRAISAL

Definities^{4,9}:

Bacteriëmie: De aanwezigheid van een bacterie/bacteriën in de bloedbaan. Kan de oorzaak zijn van sepsis.

Fungemie: De aanwezigheid van een fungus/fungi (gisten of schimmels) in de bloedbaan. Kan de oorzaak zijn van sepsis.

Sepsis: systemic inflammatory response syndrome (SIRS) plus infectie.

Septische shock: sepsis met arteriële hypotensie ondanks adequate vulling.

Severe sepsis: sepsis geassocieerd met orgaan functiestoornissen, hypoperfusie, of hypotensie.

Hemokultuur: het bloedvolume afgenomen via eenzelfde venapunctieplaats of intravasculaire toegang en verdeeld over 1 of meerdere hemokultuurflessen. In de praktijk (pragmatisch) bestaat een hemokultuur dus (meestal) uit 1 aërobe en 1 anaërobe fles.

Een hemokultuur, of deze bestaat uit 1 hemokultuurfles of verscheidene flessen geïnoculeerd met bloed afkomstig van eenzelfde venapunctieplaats of intravasculaire toegang, wordt als positief beschouwd als één of meerdere flessen groei vertonen.

Contaminant: Een micro-organisme geïsoleerd uit een hemokultuur dat geïntroduceerd werd in de cultuur tijdens mediumpreparatie, mediumtransport, staalafname of staalverwerking en niet pathogeen is voor de patiënt van wie de hemokultuur werd afgenomen.

Lysis-centrifugatie hemokultuurmethode: een hemokultuurmethode waarbij micro-organismen eerst vrijgezet worden uit bloedcellen door middel van lysis, vervolgens door centrifugatie gescheiden worden van de overige bloedcomponenten en daarna getransfereerd worden op vaste cultuurmedia.

Continuous monitoring blood culture system: een hemokultuurmethode waarbij door middel van een CO₂ afhankelijke colometrische (BacT/ALERT 3D) of fluorometrische (BACTEC 9000) methode mogelijke groei van micro-organismen in het hemokultuurmedium wordt opgespoord.

1) Analytical performance characteristics

1.1 Preanalytical considerations

1.1.1 Staalreceptiënt

Elk geautomatiseerd hemokultuursysteem heeft zijn eigen specifieke mediumformulaties om micro-organismen te kweken. Firma's verrijken hun media met verschillende additiva, verschillende concentraties anticoagulans en verschillende atmosferen om de microbiële groei te bevorderen. Onafhankelijk van de hemokultuurmethode, is het gebruik van een combinatie van complementaire media noodzakelijk om de opbrengst van alle potentiële pathogenen te optimaliseren omdat geen enkel medium of systeem in staat is om alle micro-organismen die in een bloedbaan aanwezig kunnen zijn, te detecteren^{4,9,85}.

In de volgende paragrafen wordt aandacht besteed aan

- het anticoagulans
- de bloed-medium ratio
- de voor- en nadelen van antibiotica inhiberende additiva.

1.1.1.1 Anticoagulans

Ieder kultuurmedium dient een anticoagulans te bevatten ter inhibitie van bloedklontervorming. Het meest effectieve anticoagulans, SPS (natriumpolyanethole sulfonaat) heeft als bijkomende voordelen dat het lysozyme neutraliseert, de fagocytose en delen van de complementcascade inhibeert, sommige aminoglycosiden en polymyxines inactieveert en de sensitiviteit en de detectiesnelheid voor Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën doet stijgen^{3,32,33,86}. Ondanks mogelijk inhibitie van de groei van *Francisella tularensis*, *Gardnerella vaginalis*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* species, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Haemophilus ducreyi*, *Capnocytophaga* species en *Streptobacillus moniliformis* blijft SPS het meest gebruikelijke anticoagulans^{4,33,86}. Omdat heparine, EDTA en citraat toxisch zijn voor micro-organismen dient afname van bloed in collectietubes die deze bevatten, vermeden te worden.

Een studie³⁴ waarbij de sensitiviteit van 4 hemokultuurflessen die enkel van elkaar verschilden in SPS concentratie werd vergeleken, stelde de hoogste sensitiviteit vast bij een 0,05 massa/volume % (m/v %) SPS concentratie. Het toxische effect van SPS op bepaalde bacteriën werd in deze studie enkel waargenomen bij een concentratie boven de 0,05 m/v % . Echter deze studie bevatte niet alle SPS sensitieve bacteriën. Daarnaast verscheen er ook een studie³⁷ die aantoonde dat het inhiberend effect van SPS naast concentratie ook medium afhankelijk is.

De SPS concentratie in de BACTEC en BacT/ALERT aërobe en anaërobe hemokultuurflessen varieert tussen 0,02 en 0,05 m/v % (cfr. Tabel 1.1).

Tabel 1.1: Overzicht van de SPS concentratie in de BACTEC en BacT/ALERT aërobe en anaërobe hemokultuurflessen^{96,97}.

Type hemokultuurfles	SPS concentratie (m/v%)
BACTEC Standard/10 Aerobic/F	0,035
BACTEC Standard/10 Anaerobic/F	0,025
BACTEC PLUS (An)aerobic/F	0,05
BACTEC PEDS PLUS/F	0,02
Bact/Alert SN of SA	0,035
Bact/Alert FA	0,05
Bact/Alert FN	0,044
Bact/Alert PF	0,025

In de BacT/ALERT FA, SN, PF hemokultuurflessen, die gebruikt worden in het Meldziekenhuis, varieert de SPS concentratie tussen de 0,025 en 0,05 m/v %⁹⁸. Gezien het toxische effect van SPS zowel concentratie als medium afhankelijk is en zowel de SPS concentratie als de samenstelling van het medium varieert tussen de verschillende BacT/ALERT hemokultuurflessen, zal het toxische effect van SPS afhankelijk zijn van het type BacT/ALERT hemokultuurfles.

*De bijsluiters van de BacT/ALERT FA, SN, PF hemokultuurflessen⁹⁸ waarschuwen allen voor mogelijk inhibitie van de groei van *P. anaerobius* door SPS. Op de bijsluiters van de BacT/ALERT FA en PF hemokultuurflessen wordt bovendien bijkomend gewaarschuwd voor mogelijk inhibitie van de groei van *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* en *Neisseria gonorrhoeae*. Gegevens over mogelijke inhibitie van de overige SPS sensitieve bacteriën zijn niet vermeld op deze bijsluiters. In de laboratriumgids wordt daarom best vermeld dat SPS mogelijks kan leiden tot inhibitie van de groei van *Francisella tularensis*, *Gardnerella vaginalis*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria species*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Haemophilus ducreyi*, *Capnocytophaga species* en *Streptobacillus moniliformis*.*

1.1.1.2 **Bloed-medium ratio**

De bloed-medium ratio dient tussen de 1/5 en 1/10 te liggen^{4,9,85}. Dit om de concentratie van bloedsubstanties die de microbiële groei inhiberen te verlagen (lysosymen, antistoffen, fagocyten, antibiotica ...). Een verdunning van minder dan 1/5 door te veel bloed in een hemokultuurfles te inoculeren, dient vermeden te worden omdat de sensitiviteit hierdoor kan dalen en de kans op klontervorming, waarin micro-organismen kunnen gecapteerd worden, kan toenemen. Sommige commerciële hemokultuurmedia (cfr. Tabel 1.2) hebben een bloed-medium ratio groter dan 1/5, maar bevatten daartoe bijkomende substanties (vb. SPS, actieve kool) die inhiberende bloedsubstanties kunnen binden en inactiveren^{96,97}. Gezien deze substanties zowel in kwaliteit als kwantiteit verschillen tussen de verschillende commerciële hemokultuurmedia, dient de ideale bloed-medium ratio voor ieder hemokultuurmedium afzonderlijk bepaald te worden. Studies hierover ontbreken.

Bij de productie van zowel BACTEC als BacT/ALERT hemokultuurflessen wordt een vacuüm in de flessen gecreëerd in overeenstemming met het aanbevolen af te nemen bloedvolume. Gezien in functie van de tijd dit vacuüm toeneemt, wordt in de praktijk de afname van het aanbevolen bloedvolume in een hemokultuurfles bemoeilijkt (cfr. telefonisch contact met wetenschappelijk medewerker van de firma bioMérieux en BD).

Tabel 1.2: Overzicht van de bloed-medium ratio in de BACTEC en BacT/ALERT aërobe en anaërobe hemokultuurflessen^{96,97}.

Type hemokultuurfles	Bloed-medium ratio
BACTEC Standard/10 Aerobic/F	1/4
BACTEC Standard/10 Anaerobic/F	3/20
BACTEC PLUS (An)aerobic/F	1/2.5
BACTEC PEDS PLUS/F	3/20
Bact/Alert SN of SA	1/4
Bact/Alert FA	1/3
Bact/Alert FN	1/4
Bact/Alert PF	1/5

1.1.1.3 Antibiotica inhiberende additiva

Wanneer een patiënt onder antibioticumtherapie staat, is het belangrijk een hemokultuurmedium te gebruiken waaraan additiva zijn toegevoegd die het inhiberende effect van antibiotica op de groei van mogelijks in de bloedbaan aanwezige micro-organismen verhinderen.

In de BACTEC PLUS Aerobic/F, BACTEC PLUS Anaerobic en BACTEC PEDS PLUS/F hemokultuurflessen zijn harsen aanwezig als antibiotica inhiberende additiva⁹⁷. In de BacT/ALERT FA, FN en PF hemokultuurflessen heeft actieve kool deze functie⁹⁶.

Uit laboratoriumexperimenten blijkt dat het absorberende of neutraliserende vermogen van deze substanties varieert naargelang de geneesmiddelklasse, en dat de tijd, vereist om de aanwezige antibiotica te verwijderen, kan variëren van uren tot dagen. Tevens is dit neutraliserende vermogen afhankelijk van de toegediende dosis en het tijdstip van staalafname. Vergelijking van deze additiva toont geen onderling verschil in sensitiviteit. Uit sommige studies blijkt dat deze media enkel beter zijn dan standaard media wanneer de hemokulturen afgenomen werden onder antibioticumtherapie. Andere studies stellen eveneens een betere opbrengst vast wanneer de bloedafname niet onder antibioticatherapie plaatsvond. Het is dus niet duidelijk of het voordeel van deze additiva enkel toe te schrijven is aan inhibitie van antibiotica-effecten. Het gebruik heeft wel een verhoging van de laboratoriumkost tot gevolg, enerzijds omdat deze media op zich al duurder zijn dan standaard media en anderzijds, omdat in deze media vaker contaminanten groeien dan in standaard media. Daarnaast is ervaring met de interpretatie van de specifieke Gramkleuringen noodzakelijk.

Besluit: Gezien het gebruik van antibiotica inhiberende additiva zowel voordelen (sensitiviteitsverhoging) als nadelen (additionele kosten, interpretatiemoeilijkheden) heeft, werd in het Imeldaziekenhuis besloten om bij volwassenen, ook deze niet behandeld met antibiotica, gebruik te maken van een aëroob hemokultuurmedium waaraan een antibiotica inhiberend additivum werd toegevoegd (BacT/ALERT FA) en een anaëroob medium zonder dit additivum (BacT/ALERT SN). Zowel de BacT/ALERT PF als de BACTEC PEDS PLUS/F (pediatrische hemokultuurflessen) bevatten een antibioticum inhiberend additivum.

1.1.2 Timing van bloedafname voor cultuur

Gezien de opbrengst van hemokulturen beduidend lager ligt wanneer hemokultuurflessen geïnculeerd worden onder antibioticumtherapie (exclusief in geval van een fungemie) is het ten sterkste aangeraden bloed voor cultuur af te nemen alvorens het opstarten van een antibioticumtherapie of net voor het toedienen van een volgende dosis^{2-5,9,11,36,85,86-89}.

Vermits koorts ongeveer 1 uur na de influx van bacteriën in het bloed ontstaat, raden alle guidelines aan om bij snel oplopende temperatuur en/of rillingen of andere symptomen van sepsis (rode flush, zweten, bloeddrukdaling, tachycardie, vermindering van urineproductie, daling van P_aO_2 ,...) zo snel mogelijk hemokulturen af te nemen en niet te wachten tot de hoogste temperatuur van de koortsepisode wordt bereikt. Dit om te vermijden dat het bloed al steriel geworden is ten gevolge van klaringsmechanismen. Tot op heden is er slechts één retrospectieve studie³⁷ verschenen die de timing van hemokultuurafname ten opzichte van koorts onderzocht. Het gebrek aan documentatie over eventueel gebruik van antipyretica in de onderzoekspopulatie van deze studie trekt de vaststelling om geen significante kansverhoging om een bacteriëmie op te sporen wanneer hemokulturen werden afgenomen op moment van een temperatuurstijging, in twijfel. Enkel bij een continue bacteriëmie (vb. endocarditis) is de afname hemokulturen op elk tijdstip onafhankelijk van de lichaamstemperatuur of andere klinische symptomen van sepsis zinvol^{12,90}.

Zoals beschreven in paragraaf 2.1 wordt de analytische sensitiviteit van hemokulturen voornamelijk bepaald door het bloedvolume en is afname van meerdere hemokultuursets aangewezen. Over het feit of hemokultuursets nu best simultaan of met intervallen worden afgenomen, bestaan geen goede studies. De studie van Li et al.³⁸ stelde geen significant verschil in opbrengst vast tussen simultane hemokultuurafname en gespreide hemokultuurafname over een tijdsinterval van 24 uur. Wel dient opgemerkt te worden dan in deze studie niet beschreven wordt of er al dan niet patiënten met een endovasculaire infectie werden geïncubeerd. Bovendien is in deze studie de populatie waarbij de hemokulturen

simultaan werden afgenomen niet gelijk aan de populatie waarbij de hemokulturen met een interval werden afgenomen. Ook in literatuur die hierover een advies formuleert, bestaat er geen eenduidige consensus. In volgende paragrafen wordt een overzicht gegeven van wat verschillende bronnen adviseren betreffende het al dan niet gespreid afnemen van hemokulturen bij (sub)acute infectieuze endocarditis, andere endovasculaire infecties en alle andere klinische indicaties voor het afnemen van hemokulturen. Op het einde van iedere paragraaf wordt, rekening houdend met het evidence level van de verschillende adviezen en de nood aan uniformisatie, een beredeneerde keuze gemaakt.

1.1.2.1 Alle klinische indicaties voor het afnemen van hemokulturen, exclusief endocarditis en andere endovasculaire infecties (cfr. paragraaf 2.5).

Zowel CLSI⁴, Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ als een management guideline over de diagnose van sepsis¹¹ (Agree-scores cfr. Tabel 1.3) adviseren om bij deze indicaties steeds het aanbevolen aantal hemokulturen simultaan of binnen een korte tijdspanne af te nemen.

Manual of Clinical Microbiology⁸⁶, het Cumitech document⁹, een hoofdstuk in Up to date⁸⁸ en recent verschenen guidelines over management van severe sepsis en septische shock² (Agree-scores cfr. Tabel 1.3) geven eveneens dit advies voor *acuut septische, onstabiele patiënten*. Maar bij stabiele patiënten waarbij er *geen nood is om direct een antibioticum therapie op te starten of te wijzigen*, adviseren drie van deze laatste bronnen^{9,86,88} om het aanbevolen aantal hemokultuursets met een tijdsinterval af te nemen binnen een tijdsperiode van 24 uur. De adviezen over de duur van dit tijdsinterval verschillen (cfr. Tabel 1.4)..

In geval van *koorts bij volwassen patiënten op een ICU* (intensive care unit), vermoedelijk niet geassocieerd met endocarditis of een andere endovasculaire infectie, raden recent verschenen guidelines over de beoordeling van koorts op een ICU³ (Agree-scores cfr. Tabel 1.3) simultane hemokultuurafname aan.

Tabel 1.3: Een overzicht van de Agree-scores van enkele guidelines waarin een advies geformuleerd wordt betreffende timing van bloedafname voor cultuur^{2,3,11}.

Guideline	Scope & purpose	Stakeholder involvement	Rigor of development	Clarity & presentation	Applicability	Editorial independence
Dellinger et al. ²	56%	42%	90%	75%	33%	100%
Cohen et al. ¹¹	78%	25%	85%	75%	33%	33%
ACCM & IDSA guideline ³	78%	50%	90%	67%	33%	83%

Tabel 1.4: Een overzicht van het door drie bronnen geadviseerde tijdsinterval tussen de afname van verschillende hemokultuursets bij stabiele patiënten waarbij er geen nood is om direct een antibioticum therapie op te starten of te wijzigen.

Referentie	Tijdsinterval tussen de afname van hemokultuursets.
Manual of Clinical Microbiology ⁸⁶	1 of meerdere uren
Cumitech 1C, Blood Cultures IV ⁹	≥ 3 uur
Up to date ⁸⁸	1-2 uur

Of hemokultuursets nu best simultaan of met intervallen worden afgenomen bij *FUO* (fever of unknown origin) bestaat ook geen eenduidig advies. In het Cumitech document⁹ wordt simultane hemokultuurafname aangeraden. Manual of Clinical Microbiology⁸⁶ adviseert daarentegen gespreide afname met een tijdsinterval van minimum 1h. Mandell⁸⁷ raadt aan om de eerste 2 hemokultuursets simultaan af te nemen en de overige op een later tijdstip in de dag.

Besluit: Situaties waar men bij vermoeden van een bacteriëmie, aanvankelijk het opstarten van een antibioticumtherapie uitstelt, zijn zeldzaam. Op basis hiervan en het feit dat in het Imeldaziekenhuis wordt gestreefd naar eenvoudige staalafname-instructies, wordt hier geadviseerd om altijd, exclusief endocarditis of een andere endovasculaire infectie, het aantal aanbevolen hemokultuursets simultaan of binnen een korte tijdsperiode af te nemen.

1.1.2.2 Subacute infectieuze endocarditis of andere endovasculaire infecties.

In alle geraadpleegde bronnen^{4,11,14,86,87,89,90} wordt aangeraden om bij (vermoeden van) een subacute infectieuze endocarditis of een andere endovasculaire infectie het aanbevolen aantal hemokulturen met een tijdsinterval af te nemen binnen een tijdsperiode van 24h. Dit helpt immers bij diagnose van een infectieuze endocarditis op basis van de Dukes criteria, zeker wanneer een TEE een negatief of dubieus resultaat geeft. Zoals weergegeven in Tabel 1.5 verschillen de adviezen van 6 geraadpleegde bronnen betreffende de duur van dit tijdsinterval.

Tabel 1.5: Een overzicht van het door 6 bronnen geadviseerde tijdsinterval tussen afname van hemokultuursets.

Referentie	Tijdsinterval tussen de afname van hemokultuursets.
CLSI ⁴	30-60 min.
Manual of Clinical Microbiology ⁸⁶	≥ 3 uur
Cumitech 1C Blood Cultures IV ⁹	1-2 uur
A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology ⁸⁹	≥ 15 min
Up to date ⁹⁰	enkele uren tot 1 à 2 dagen
Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Inf. Endocarditis ¹²	1 uur

Besluit: Vermits een major Dukes criterium “tenminste 2 positieve hemokulturen, met typische micro-organismen voor infectieuze endocarditis, meer dan 12h gespreid van elkaar afgenomen” of “3 of 4 positieve hemokulturen, met typische micro-organismen voor infectieuze endocarditis, gespreid afgenomen met een tijdsinterval van 1 uur tussen de eerste en de laatste hemokultuur” is, wordt in het Meldziekenhuis bij (vermoeden van) een subacute infectieuze endocarditis of andere endovasculaire infecties het volgende geadviseerd:

“neem het aanbevolen aantal hemokultuursets gespreid af binnen de 24h met een tijdsinterval van

- 1 uur tussen de eerste en de laatste hemokultuurset*
- OF*
- minimum 12h, zo enkel 2 hemokultuursets kunnen afgenomen worden.”*

1.1.2.3 Acute infectieuze endocarditis

In 2 van de 4 geraadpleegde bronnen^{86,89} wordt aangeraden om het aanbevolen aantal hemokultuursets binnen een tijdsperiode van 1 à 2 uur af te nemen. CLSI⁴ en een hoofdstuk in Up to date⁹⁰ adviseren om de hemokultuurafnamen sneller uit te voeren, respectievelijk binnen de 30 minuten of 1 uur.

Besluit: Bij acute infectieuze endocarditis wordt aangeraden om het aanbevolen aantal hemokultuursets binnen een tijdsperiode van 1 uur af te nemen. Dit advies is immers conform met de adviezen van 3 van de vier geraadpleegde bronnen.

1.1.3 Technieken om contaminatie bij een bloedafname te minimaliseren.

Contaminatie van een hemokultuur met huidflora heeft vaak onnodige verlenging van hospitalisatieduur, intraveneuze antibioticatherapie en bijkomende onderzoeken tot gevolg. De kost hiervan bedraagt gemiddeld 500 tot 1000 dollar per dag per persoon^{11,27}.

Tabel B.1 in attachment geeft een overzicht van de in guidelines en literatuur aanbevolen technieken om contaminatie van een hemokultuurfles in de pre-analytische fase te minimaliseren.

Voor het reinigen van de huid voor een venapunctie bevelen alle bronnen het gebruik van 70% isopropyl- of ethylalcohol aan.

Joodtinctuur (alcoholische jood oplossingen), jodofooren (waterige jood oplossingen), 70% isopropylalcohol, chloorhexidine digluconaat zijn de meest klinisch gebruikte ontsmettingsmiddelen van de afgelopen 50 jaar.

Verschillende studies die chloorhexidine digluconaat, joodtinctuur en povidone jood onderling vergeleken, tonen aan dat wanneer de huid ontsmet wordt met joodtinctuur of 0,5% chloorhexidine digluconaat contaminatie minder optreedt dan wanneer de huid ontsmet wordt met povidone jood^{4,86}. Echter in studies waar hemokulturen werden afgenomen door een flebotomieteam wordt dit verschil niet waargenomen¹⁶. Bovendien kan een hogere contaminatiegraad bij ontsmetting met povidone jood ook mogelijks te wijten zijn aan het niet respecteren van de contacttijd en niet aan een verschil in efficaciteit. Tabel 1.6 toont de contacttijd die elk ontsmettingsmiddel vereist voor een maximum antiseptisch effect. Twee vergelijkende studies^{39,40} tussen 2% chloorhexidine digluconaat en joodtinctuur vonden geen significant verschil in het percentage gecontamineerde hemokultuurflessen. Een vergelijkende studie tussen 0,5% chloorhexidine digluconaat en joodtinctuur is tot op heden nog niet gepubliceerd.

Jood bevattende preparaten hebben als nadeel dat deze een allergische reactie kunnen veroorzaken en dienen daarom na de venapunctie van de huid verwijderd te worden met alcohol. CLSI⁵, Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ en het Cumitech document⁹ raden aan om chloorhexidine digluconaat en jood bevattende preparaten niet te gebruiken bij kinderen jonger dan 2 maanden. Echter in de bijsluiters van Hibitane[®] en Hibisol[®] staat gebruik bij neonaten niet vermeld bij de contra-indicaties. Studies betreffende toxiciteit van neonatale huidontsmetting met chloorhexidine digluconaat werden niet teruggevonden. In de bijsluiters van zowel iso-Betadine Hydroalcoholische Oplossing[®] als Braunol[®] wordt hun gebruik niet alleen bij neonaten, maar ook bij kinderen jonger dan 30 maanden afgeraden. Zowel CLSI⁴ als Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ raden bij neonaten ontsmetting van de prikplaats met 70% isopropylalcohol aan.

Tabel B.2 in attachment geeft een overzicht van door verschillende bronnen aangeraden reinigings- en ontsmettingsmiddelen voor het reinigen en ontsmetten van de prikplaats om contaminatie van de hemokultuurflessen te voorkomen bij volwassenen.

Indien men de huid ontsmet met een jodofoor, dient dit te gebeuren met een concentrische centrifugale beweging beginnende in het centrum van de prikplaats en naar buiten toe om contaminatie van de prikplaats te voorkomen gezien de lange droogtijd van jodofooren. Tot op heden bestaan er geen data die het maken van concentrische bewegingen met een alcoholische oplossing aanmoedigen. Wel is het hier belangrijk om krachtig te wrijven^{3,4,85,87,89}.

Tabel 1.6: Overzicht van de tijd die elk ontsmettingsmiddel vereist om een huidoppervlak te kunnen desinfecteren^{3,4,9,16,86,87}.

Aard van ontsmettingsmiddel	Contacttijd (sec)
Jodoforen (vb. iso-Betadine Hydroalcoholische Oplossing [®] , Braunol [®])	90-120
Joodtinctuur (alcoholische oplossing 1 of 2%)	30
Chloorhexidine digluconaat 0,5% of 2% in 70% alcohol (vb. Hibitane [®] , Hibisol [®] , Chloraprep [®])	30
70% Isopropylalcohol	30-60

Gezien contaminatie van een hemokultuurfles ook kan optreden tijdens productie of bij transport door beschadiging, dient de flebotomist de hemokultuurflesjes, alvorens gebruik, visueel te inspecteren. Volgende flesjes mogen niet gebruik worden:

- beschadigde flesjes
- lekkende flesjes
- met een troebel medium
- met een afwijkende mediumkleur
- met een gewijzigde gasdruk (een bol of ingezonken septum)

Er mag wel een beetje lichtverstrooiing of een beetje neerslag zijn, te wijten aan het anticoagulans SPS^{96,97}.

Het rubberen septum van een hemokultuurfles is niet steriel, tenzij het bedekt is met een kapsel (vb. de pastieke flip-top omgeven door een verhard omhulsel aanwezig op de top van BACTEC en BacT/ALERT flessen) dat voor inoculatie dient verwijderd te worden¹⁶. Een niet steriel septum dient daarom, alvorens men er met een naald doorpikt, ontsmet te worden. Tabel 1.7 geeft een overzicht van de in verschillende bronnen aanbevolen ontsmettingsmiddelen voor het ontsmetten van het rubberen septum van een hemokultuurfles. De bijsluiters van de BacT/ALERT en BACTEC flesjes^{96,97} raden, ondanks de aanwezigheid van een plasticen flip-top, ontsmetting van het rubberen septum met alcohol aan. In de bijsluiter van de BACTEC flesjes wordt ontsmetting met joodpreparaten afgeraden.

In het Imeldaziekenhuis wordt de huid van een volwassen patiënt voor een venapunctie ontsmet met 0,5% chloorhexidine digluconaat in 70% alcohol. Op de afdeling pediatrie gebruikt men eveneens dit ontsmettingsmiddel. Of voorafgaand aan de ontsmetting, een reiniging van de prikplaats met 70% isopropyl- of ethylalcohol dient plaats te vinden, zal nog nader onderzocht worden, alvorens dit geïmplementeerd wordt. Betreffende de ontsmetting

van het rubberen septum van BacT/ALERT flesjes wordt, conform met de ziekenhuisinstructie voor intraveneuze toediening van medicatie, geadviseerd om het septum te ontsmetten alvorens men er met een naald doorprijkt.

Tabel 1.7: Overzicht van de in verschillende bronnen aanbevolen ontsmettingsmiddelen voor het ontsmetten van het rubberen septum van een hemokultuurfles.

Referentie	Aanbevolen ontsmettingsmiddel(en)
CLSI ⁴ Manual of Clinical Microbiology ⁸⁶ Mandell ⁸⁷	70% isopropylalcohol
Clinical Microbiology Procedures Handbook ⁸⁵	70% isopropyl/ethyl-alcohol. Joodpreparaten zijn meestal niet nodig, maar kunnen overwogen worden i.g.v voorafgaande contaminatie met <i>Bacillus</i> sporen of gisten
Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients ³	70-90% isopropylalcohol Niet met joodpreparaten, kunnen septum degraderen.
Updated review of Blood Culture Contamination ¹⁶	70% isopropyl/ethyl-alcohol Joodpreparaten (dienen met alcohol verwijderd te worden om septumdegradatie te voorkomen)

Gezien de contaminatiegraad, ondanks de vele technieken om deze te minimaliseren, nooit 0% zal zijn in de praktijk, is het zeer belangrijk om alle hemokultuursets af te nemen via een verschillende prikplaats. Dit vergemakkelijkt immers de differentieel diagnose tussen contaminatie en mogelijke sepsis^{3,4,9,41,85-89}. Dit is vaak onmogelijk bij neonaten, maar wordt door de Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ aangeraden vanaf 1 jaar.

Afname van bloed voor cultuur via een verblijfskatheter of een port-a-cath dient bij volwassenen zoveel mogelijk vermeden te worden omdat dit bloed tweemaal zo frequent gecontamineerd is als bloed afgenomen via een perifere venapunctie^{4,9,11,16,87-89,98,99}. Alleen wanneer bloedafname via venapunctie moeilijk verloopt, bij een vermoeden van een katheter gerelateerde sepsis, ter preventie van pijn of om de kans op transiënte bacteriëmie ten gevolge van flebotomie bij sterk immuungecompromiteerden te vermijden, mag bij een volwassene bloed voor cultuur afgenomen worden via een verblijfskatheter of port-a-cath. Dit enkel op voorwaarde dat er minstens één hemokultuurset afgenomen wordt via perifere venapunctie om de differentieel diagnose tussen mogelijke sepsis en katheterkolonisatie te vergemakkelijken^{3,4,9,11,14,16,41,85,87,89}. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients³ raden bij bloedafname via een verblijfskatheter aan om te kiezen voor de meest recent geplaatste om het risico op contaminatie te verkleinen.

Over een mogelijke toename van het contaminatiecijfer bij afname van bloed voor cultuur via een pas geplaatste perifere katheter werd geen evidence gevonden.

Bij kinderen is de afname van bloed via een perifere venapunctie niet zo eenvoudig en tot op heden is er nog geen goede studie verschenen waarin een significant verschil in contaminatiegraad tussen hemokulturen afgenomen via een aanwezige katheter of via een perifere venapunctie werd vastgesteld¹⁶. Bij kinderen bestaat er dus voorlopig geen bezwaar om bloed voor cultuur af te nemen via een aanwezige intravasculaire katheter.

Ondanks dat er is vastgesteld dat het gebruik van een commercieel bloedafnamesysteem de contaminatiegraad kan doen dalen¹⁶, wordt bloed voor cultuur vaak eerst gecollecteerd in een spuit om vervolgens in een hemokultuurfles te worden gespoten. Het verwisselen van de naald tussen venapunctie en inoculatie van de hemokultuurfles dient hierbij vermeden te worden. Dit omwille van een hoog risico op een prikaccident en weinig bewijs dat dit leidt tot een significante daling van de contaminatiegraad^{3,4,16,87,88}. Slechts 1 meta-analyse¹³ toont een kleine significante daling van de contaminatiegraad van 3,7% zonder naaldverwisseling naar 2% in geval van naaldverwisseling ($P < 0,001$). Andere studies^{42,43} echter tonen geen significant verschil.

Wanneer directe inoculatie van een hemokultuurfles met bloed niet mogelijk is (vb. huisartsenpraktijk), kan bloed gecollecteerd worden in een SPS buis om vervolgens op het klinische laboratorium geïnoculeerd te worden in een hemokultuurfles. Een studie van Pien et al.⁴⁶ maakte een gecontroleerde vergelijking tussen directe bloedinoculatie in standaard BacT/ALERT hemokultuurflessen (0,035 m/v% SPS) en inoculatie na transport in een SPS tube (0,35 m/v % SPS, BD). Hiertoe werd bij iedere indicatie voor bloedafname voor cultuur 30ml bloed evenredig verdeeld over twee SPS tubes, een BacT/ALERT SA en een BacT/ALERT SN hemokultuurfles. Op 4306 adequaat gevulde hemokultuursets werd geen significant verschil in sensitiviteit waargenomen tussen de twee inoculatiemethoden. Ondanks dat de SPS tube methode gepaard gaat met een extra staaltransfer stap wat het risico op contaminatie verhoogt, was het percentage gecontamineerde hemokultuurflessen met de SPS tube methode significant lager in vergelijking met de directe inoculatiemethode. Een verklaring voor deze observatie werd niet gevonden. Echter de nadelen van deze methoden zijn enerzijds een verhoogd risico op prikaccidenten en anderzijds de bijkomende arbeidsduur om de inhoud van SPS tubes over te brengen in hemokultuurflessen. Wegens deze nadelen wordt in klinische laboratoria de directe inoculatiemethode geprefereerd.

In de staalafnamegids van het Imeldaziekenhuis zal het volgende geadviseerd worden:

- 1) *Indien mogelijk, neem iedere hemokultuurset af via een verschillende prikplaats.*
- 2) *Vermijd bloedafname voor cultuur via een verblijfskatheter of een port-a-cath.*

Enkel in onderstaande situaties mag bloed voor cultuur afgenomen worden via een verblijfkatheter of port-a-cath.

- *Vermoeden van een katheter gerelateerde sepsis*
- *Moeilijke venapunctie*
- *Ter preventie van pijn*
- *Sterk immuungecompromiteerd, om de kans op transiënte bacteriëmie ten gevolge van flebotomie te vermijden.*

1.1.4 Transport van geïnoculeerde hemokultuurflessen

1.1.4.1 **Transporttemperatuur & transporttijd**

Intuïtief kan men vermoeden dat een vertraging van het plaatsen van een hemokultuurfles in een CMBCS kan leiden tot een daling in de detectiesnelheid en/of sensitiviteit. Echter het aantal studies die onderzoek hebben uitgevoerd naar het effect van de transporttemperatuur en transporttijd van verschillende hemokultuurmedia op de sensitiviteit van een hemokultuur zijn zeer gering en bevatten tot op heden geen studies uitgevoerd met klinische stalen. Daarnaast dient tevens opgemerkt te worden dat deze *in vitro* studies conclusies formuleren met betrekking tot transporttijd en temperatuur op basis van onderzoek uitgevoerd op slechts een klein aantal verschillende micro-organismen die in een gecontroleerde hoeveelheid geïnoculeerd werden in een hemokultuurfles⁴⁵⁻⁴⁸. Bijvoorbeeld een in 2006 verschenen *in vitro* studie⁴⁵ stelde vast dat BacT/ALERT FA, BacT/ALERT FN, BACTEC PLUS Aerobic/F en BACTEC Lytic/10 Anaerobic/F hemokultuurflessen bewaard kunnen worden op 4°C of op kamertemperatuur gedurende 24 uur en op 37°C gedurende 12 uur zonder hierdoor een significante daling in sensitiviteit te veroorzaken. Dit besluit werd echter gegenereerd op basis van onderzoek op slechts 10 verschillende micro-organismen die elk in een gecontroleerde grote hoeveelheid aanwezig waren in een hemokultuurfles (nl. 250 CFU/hemokultuurfles). Er is dus nog ruimte voor goed opgezette studies waarin een groot spectrum van micro-organismen betrokken worden, om te bepalen bij welke transporttemperatuur en transporttijd verschillende hemokultuurmedia kunnen getransporteerd worden, zonder dat dit leidt tot een sensitiviteitsdaling.

CLSI⁴, het Cumitech document⁹, Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ en Manual of Clinical Microbiology⁸⁶ adviseren om alle type hemokultuurmedia te transporteren op kamertemperatuur. Deze raden bewaring in een koelkast of diepvries tijdens transport af, gezien deze temperaturen de dood van sommige micro-organismen kunnen veroorzaken. Daarnaast kan het bevriezen van een hemokultuurfles leiden tot het breken ervan. Wat betreft

de transporttijd raden drie van deze bronnen^{3,9,86,89} een transporttijd van maximum 2 uur aan, terwijl Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ een langere transporttijd, van maximum 4 uur, toelaat.

De firma BD raadt kamertemperatuur (20-25°C) of 35°C aan als transporttemperatuur voor BACTEC hemokultuurflesjes⁹⁷. BioMérieux⁹⁶ beveelt hier, voor BacT/ALERT hemokultuurflesjes, kamertemperatuur aan om de mogelijks aanwezige micro-organismen in de lag-fase van hun groei te houden alvorens ze in het CMBCS worden geladen waarin een toename van CO₂ -productie wordt gemeten, die optreedt in de log-fase. Wat betreft de transporttijd raden de bijsluiters van BACTEC en BacT/ALERT hemokultuurflessen^{96,97}, vernoemd in Tabel 1.1, een zo snel mogelijk transport naar het klinische laboratorium aan. Echter BACTEC hemokultuurflessen mogen enkel geïncubeerd worden in het BACTEC CMBCS wanneer het door de firma aanbevolen (medium, transport- en bewaartemperatuur afhankelijk) tijdsinterval tussen staalafname en het plaatsen van een hemokultuurfles in het BACTEC instrument niet overschreden is (cfr. Tabel 1.8). Stalen die niet binnen dit tijdsinterval in het BACTEC instrument kunnen worden geplaatst, dienen gekleurd, in subkultuur gebracht en manueel geïncubeerd te worden^{4,97}. Hemokultuurflessen van systemen die gebruik maken van een colorimetrische detectiemethode, zoals BacT/ALERT, moeten daarentegen nooit manueel geïncubeerd worden. De flessen dienen wel altijd, alvorens ze in het instrument worden geplaatst, visueel gecontroleerd te worden. Flessen met hemolyse, een van kleur veranderde indicator, een troebel medium en/of een overdreven gasdruk dienen gekleurd en in subkultuur gebracht te worden. Incubatie van voorgaande stalen in het CMBCS is enkel nodig indien de Gramkleuring negatief is^{4,96}.

Tabel.1.8: Overzicht van het maximum toegelaten tijdsinterval tussen staalafname en het plaatsen van een BACTEC hemokultuurfles in het BACTEC instrument. Het tijdsinterval varieert naar gelang het type hemokultuurfles en de temperatuur waarbij transport en bewaring plaatsvond⁹⁷.

Type BACTEC hemokultuurfles	Aanbevolen tijdsinterval	
	T _{transport & bewaring} = 35 °C	T _{transport & bewaring} = 20-25°C
PEDS Plus PLUS Aerobic/F PLUS Anaerobic/F	20h	48h
BACTEC Standard/10 Aerobic/F BACTEC Standard/10 Anaerobic/F	12h	48h

1.1.4.2 Bewaartijd & -temperatuur tussen staalontvangst en start van analytische fase

Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ en Manual of Clinical Microbiology⁸⁶ verwijzen hier naar de instructies die gegeven worden door de fabrikant van de hemokultuurflessen (cfr. Tabel 1.9).

Tabel 1.9: Overzicht van de door de BD en bioMérieux opgestelde instructies over de bewaartijd &- temperatuur van een hemokultuurfles^{96,97}.

Type hemokultuurfles	Bewaartijd	Bewaartemperatuur
BacT/ALERT SN BacT/ALERT SA BacT/ALERT FN BacT/ALERT FA BacT/ALERT PF	Zo kort mogelijk	Kamertemperatuur
BACTEC Standard/10 Aerobic/F BACTEC Standard/10 Anaerobic/F BACTEC PLUS Aerobic/F BACTEC PLUS Anaerobic/F BACTEC PEDS PLUS/F	Cfr. Tabel 1.8	35°C of 20-25°C

1.1.4.3 Transportmateriaal

Volgens CLSI⁴ dienen hemokultuurflessen tijdens transport vooreerst in een waterdicht, zeer goed afsluitbaar systeem gestoken te worden. Dit eerste systeem dient vervolgens in een tweede systeem gestoken te worden dat in staat is om het staal, indien het lekt uit het eerste systeem, op te vangen. Om bevuilding van het aanvraagformulier bij lekken of breken van de hemokultuurflessen te vermijden, dient direct contact tussen het aanvraagformulier en de hemokultuurflessen tijdens transport vermeden te worden. Geen enkel ander staal mag samen met een staal voor hemokultuur in een transportbuis verstuurd worden.

Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ schrijft over transportmateriaal enkel dat dit liefst niet breekbaar mag zijn. Hiertoe heeft de firma bioMérieux plasticen hemokultuurflesjes op de markt gebracht met performantiekarakteristieken die vergelijkbaar zijn met de glazen hemokultuurflessen⁸⁶. BACTEC hemokultuurflesjes zijn echter enkel in glas te verkrijgen.

In het Cumitech document⁹ raadt men het “in de hand” transport van hemokultuurflesjes af. Zelfs voor kleine afstanden binnen het laboratorium dienen hemokultuurflessen in een transporteerbaar draagbaar systeem geplaatst te worden dat het vallen of het tegen elkaar knikken van de flessen verhindert. Wanneer hemokultuurflessen door een pneumatisch buizensysteem getransporteerd moeten worden, dienen deze vooreerst getest te worden op

hun capaciteit om deze condities te weerstaan. Gezien een plasticen BacT/ALERT hemokultuurfles niet breekt wanneer deze op de grond valt of via het pneumatisch buizensysteem wordt getransporteerd, is “in de hand” transport van deze flesjes niet tegen aangewezen en is verpakking ervan in slechts 1 waterdicht, afsluitbaar systeem bij transport door een pneumatisch buizensysteem voldoende.

In het Meldaziekenhuis gelden volgende instructies over het transport van geïnoculeerde BacT/ALERT FA, SN, PF hemokultuurflessen:

Transporttemperatuur: Kamertemperatuur

Transporttijd: Zo snel mogelijk

Bewaartijd & -temperatuur tussen staalontvangst en start van de analytische fase: Zo kort mogelijk op kamertemperatuur

Transportmateriaal: Breng 2 hemokultuurflesjes in een waterdichte plasticen zak, sluit deze goed af en bindt vervolgens met een elastiek de 2 flesjes tegen elkaar.

Indien de hemokultuurflesjes naar het laboratorium worden verzonden via de buizenpost, mag men in de transportbuis enkel het aanvraagformulier en de plasticen zak met hierin de 2 hemokultuurflesjes steken.

Indien de hemokultuurflesjes door een individu naar het laboratorium worden gebracht, dient men de plasticen zak met hierin de 2 hemokultuurflesjes in een tweede plasticen, goed afgesloten zak te steken met daarin het aanvraagformulier.

1.1.5 Staalreceptie: rejectiecriteria

1.1.5.1 **Niet of verkeerd gelabelde hemokultuurfles**

Een hemokultuurfles wordt door Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ en CLSI⁴ als onaanvaardbaar beschouwd voor analyse wanneer deze niet of verkeerd gelabeld is. Eveneens wordt een niet gelabelde fles in het Cumitech document¹¹ als onaanvaardbaar beschouwd. Echter voor een verkeerd gelabelde fles adviseert men hier de richtlijnen opgesteld door het laboratorium te volgen. In de rejectiecriteria beschreven in het boek A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology⁸⁹ wordt daarentegen geadviseerd om zowel niet, als verkeerd gelabelde stalen nooit te verwerpen. Wel dient contact opgenomen te worden met de aanvragende arts of de verpleging om iemand naar het laboratorium te laten komen om het staal te identificeren alvorens te starten met de analyse. Indien niemand contacteerbaar is, dient de analyse al gestart te worden, maar mogen nog geen resultaten gepubliceerd worden totdat de aanvragende arts werd gecontacteerd.

1.1.5.2 Beschadigde en/of lekkende hemokultuurfles

Wanneer een hemokultuurfles beschadigd EN lekkend op het laboratorium wordt ontvangen, dient deze verworpen te worden^{4,9,85}. Indien er zich enkel bloed aan de buitenkant bevindt en het flesje niet beschadigd is, dient het staal niet verworpen te worden. Wel moet op het rapport vermeld worden dat het staal mogelijks gecontamineerd werd en dient aan de eenheid gemeld te worden dat ze op deze manier laboratoriumpersoneel in gevaar brengen^{9,89}.

1.1.5.3 Tubes met een ander anticoagulans als SPS of met geklonterd bloed.

Indien bloed in bloedcollectietubes wordt verzonden naar het laboratorium om daar in hemokultuurflessen te worden gespoten, dienen zowel tubes met een ander anticoagulans dan SPS als deze met geklonterd bloed verworpen te worden⁴.

Indien een staal verworpen wordt, raden CLSI⁴, Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ en het Cumitech document⁹ aan dit mee te delen aan de aanvragende arts of de verpleegeenheid volgens de laboratoriumovereenkomst voor het rapporteren van kritische testresultaten, zodanig dat deze onmiddellijk een nieuw staal kunnen afnemen of andere opties kunnen bespreken met de laboratorium directeur of de hiervoor verantwoordelijke klinisch bioloog.

Tabel 1.10 geeft een overzicht van fouten die kunnen optreden tijdens staalafname en transport, maar geen reden vormen voor staalverwerping. Wel dienen deze fouten op het rapport vermeld te worden met eventueel de invloed van deze fouten op de betrouwbaarheid van de resultaten^{4,9,85}.

Tabel 1.10: Een overzicht van fouten die kunnen optreden tijdens staalafname en transport, maar geen reden vormen voor staalverwerping.

Overschreden vervaldatum van hemokultuurmedium ^{9,85}
Overschreden transporttijd ^{4,9,85,89}
Bloedvolume in hemokultuurflesje is lager dan het aangeraden te collecteren bloedvolume ^{4,9,85,89}
Afname van onvoldoende hemokultuurflessen ^{4,9,85,89}
Afname van enkel aërobe of anaërobe flesjes ⁴
Afname van te veel hemokulturen ^{4,85}

Betreffende staalrejectioncriteria zal in de staalafnamegids van het Imeldaziekenhuis verwezen worden naar zowel het kwaliteitshandboek als de procedure “Ontvangen, registreren en verdelen van de binnengekomen stalen”.

1.1.6 Kwaliteitscontrole van de pre-analytische fase

Aan de hand van kwaliteitscontroleparameters of key performance indicatoren (KPI), kunnen volgende onderdelen van de pre-analytische fase geëvalueerd worden:

- De geschiktheid van het aanvragen van hemokulturen.
- De aseptische collectie van hemokulturen.
- De compliance met de richtlijnen over
 - a. het af te nemen bloedvolume per hemokultuurfles.
 - b. het af te nemen aantal hemokultuurflesjes.
 - c. de transporttijd.
 - d. het afnemen van een perifere hemokultuur indien bloed wordt genomen via een intravasculaire toegang.

Tabel B.3 in attachment geeft een overzicht van de key performance indicatoren die gemonitord kunnen worden om aan de hand van vooropgestelde streefwaarden, de kwaliteit van die onderdelen van de pre-analytische fase te kunnen beoordelen.

1.1.6.1 **True positive hemokultuurpercentage**

Alvorens men een true positive hemokultuurpercentage kan berekenen, dient men een onderscheid te maken tussen gecontamineerde en significant positieve hemokulturen. De belangrijkste parameters bij het bepalen of een hemokultuur gecontamineerd is, zijn de identiteit van het geïsoleerde micro-organisme en het aantal positieve hemokulturen. Daarnaast kunnen ook klinische en biochemische infectieuze parameters alsook de aanwezigheid van een mogelijke infectiebron (bv. katheter in geval van coagulase negatieve stafylokokken) bij deze beoordeling gebruikt worden. Over het nut van TTP (time to positivity) en kwantiteit van groei bestaan tegenstrijdige studies. Hierover dient dan ook in de toekomst meer nader onderzoek verricht te worden¹⁶.

1.1.6.1.1 De identiteit van het geïsoleerde micro-organisme

Een hemokultuur kan gecontamineerd worden met huidflora. Over welke huidflora als mogelijke contaminant beschouwd kan worden, bestaat geen volledige consensus tussen de verschillende bronnen (cfr. Tabel 1.11).

Tabel 1.11: Weergave van bacteriën die deel uitmaken van de huidflora en de bronnen die hen als mogelijke contaminant beschouwen, aangegeven met een kruisje (X). (1)CLSI⁴, (2)Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵, (3)Cumitech document⁹, (4)Up to date⁸⁸, (5) Guideline van Cohen et al.¹¹, (6) Review van Hall et al.¹⁶, (7) Manual of Clinical Microbiology⁸⁶, (8) NSIH sepsis surveillance protocol²¹.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
<i>Bacillus</i> spp. (excl. <i>Bacillus anthracis</i>), coagulase negatieve stafylokokken, <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp.	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Micrococcus</i> spp.	X		X			X		X
<i>Aerococcus</i> spp.	X		X					
viridans groep streptokokken			X	X	X	X		
<i>Clostridium perfringens</i>		X				X		

1.1.6.1.2 Het aantal positieve hemokulturen

Volgens acht bronnen^{3,4,9,16,49,50,85,88} mag, wanneer slechts één hemokultuur (één of beide flesjes) positief is met huidflora en er meerdere hemokulturen via perifere venapunctie werden afgenomen, deze bij een volwassene beschouwd worden als gecontamineerd met huidflora. Dit geldt volgens CLSI⁴, Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ en een studie van Richter et al.⁴⁹ ook bij volwassenen wanneer er slecht één hemokultuur via een perifere venapunctie is afgenomen en er geen klinische, biochemische, technische of andere bevindingen wijzen op een (bron van) infectie. De studie van Richer et al.⁴⁹ stelt bovendien vast dat wanneer een reeks hemokulturen wordt afgenomen bij een volwassen patiënt en in meerdere hiervan huidflora (exclusief viridans groep streptokokken) wordt opgespoord, ook deze beschouwd mogen worden als zijnde mogelijks gecontamineerd met huidflora op voorwaarde dat de klinische, biochemische, technische of andere bevindingen niet wijzen op een (bron van) infectie. Het algoritme opgesteld door Richter et al.⁴⁹ om een onderscheid te maken tussen gecontamineerde en significant positieve hemokulturen is terug te vinden als figuur B1 in attachment. Wanneer echter uit één pediatrie hemokultuur huidflora of uit één hemokultuur afgenomen via een intravasculaire toegang een coagulase negatieve stafylokok (CNS) wordt geïsoleerd, mag men deze niet beschouwen als gecontamineerd met huidflora^{9,85}. Dit omdat in dergelijke settings de PPV van hemokulturen met deze isolaten beduidend hoger ligt. Bijvoorbeeld de PPV van een pediatrie hemokultuur met een TTP ≤15h waarin CNS worden opgespoord, bedraagt 84%¹⁶.

Een te laag true positive hemokultuurpercentage (<5%) en/of een te hoog aantal afgenomen hemokulturen per 1000 patiëntdagen (>188/1000patiëntdagen) wijzen mogelijks op een overdreven hemokultuurafname. Een te hoog true positive hemokultuurpercentage (>12%) en/of een te laag aantal hemokulturen per 1000 patiëntdagen (<103/1000patiëntdagen) wijzen echter mogelijks op te weinig afname van hemokulturen (cfr. Tabel B.3 in attachment).

In het Imeldaziekenhuis bedroeg in de tijdspanne januari t.e.m. december 2008 het true positive hemokultuurpercentage van perifeer afgenomen hemokulturen bij volwassen patiënten 11,67% (streefwaarde:5-15%). Een hemokultuur werd hiertoe als gecontamineerd beschouwd wanneer slechts één hemokultuur (één of beide flesjes) positief was met huidflora en er meerdere hemokulturen via perifere venapunctie werden afgenomen.

Tot de huidflora werden volgende bacteriën gerekend:

- 1) Coagulase negatieve stafylokokken*
- 2) Bacillus species (exclusief Bacillus anthracis)*
- 3) Corynebacterium species*
- 4) Propionibacterium species*
- 5) Micrococcus species*

Het aantal hemokulturen afgenomen in het Imeldaziekenhuis per 1000 patiëntdagen bedroeg slechts 37,64 (streefwaarde:103-188) in de tijdspanne januari t.e.m. december 2008. In 2007 bedroeg voor België dit nationaal cijfer gemiddeld 37,3²¹.

In Grafiek B.1 en B.2, in attachment, zijn de true positive rates en het aantal hemokulturen afgenomen per 1000 patiëntdagen van het afgelopen jaar in enkele andere ziekenhuizen in Vlaanderen terug te vinden.

1.1.6.2 Contaminatiepercentage & afgenomen bloedvolume in een hemokultuurfles

Indien het contaminatiepercentage >3% is of het afgenomen bloedvolume in een hemokultuurfles frequent inaccuraat is, dient aandacht besteed te worden aan opleiding van het personeel betrokken bij hemokultuurafname. In geval van blijvende problemen kan monitoring per unit of zelfs individuele flebotomist monitoring nodig zijn^{9,85}. Een streefwaarde voor het percentage inaccuraat gevulde hemokultuurflessen werd niet opgegeven door de bronnen die het opvolgen van deze KPI aanbevelen.

Een microbioloog van Main Line Health Laboratories in Lancaster stelde een daling van het contaminatiepercentage vast van 3% naar 2,5% nadat aan de “quality report card” van iedere verpleegeenheid het hemokultuurcontaminatiepercentage per eenheid werd toegevoegd. Ook in de studie van Bekeris et al.⁵⁰ waarin het contaminatiepercentage in 356 laboratoria gedurende vijf jaar werd gemonitord, werd na 5 jaar een significante daling in het gemiddelde contaminatiepercentage (0,67% met $p < 0,001$) vastgesteld. Deze daling was niet te wijten aan wijzigingen in de afname-instructies of verandering van ontsmettingsmiddel. Wat de juiste oorzaak van deze daling was, kon niet gevonden worden. Mogelijke hypothesen

werden wel geformuleerd (vb. monitoring verbetert de compliance met staalafname-instructies).

De bepaling van het aanwezige bloedvolume in iedere hemokultuurfles kan met behulp van een volumestandaard of door middel van wegen (1ml bloed weegt ongeveer 1g)^{4,9}.

In het Imeldaziekenhuis werd het percentage gecontamineerde hemokultuursets, perifeer afgenomen bij volwassen patiënten, in de tijdspanne januari 2008 t.e.m. 31 december 2008 berekend. Het bekomen percentage, 3,4%, ligt lichtjes hoger dan de streefwaarde van $\leq 3\%$.

Eveneens werd in een tijdspanne van 29 december 2008 t.e.m. 16 januari 2009 nagekeken hoeveel procent van de hemokultuurflessen (exclusief de pediatrische hemokultuurflessen) inaccuraat gevuld werden. Van de 656 afgenomen hemokultuurflessen waren 175 flessen ondervuld (26,68%) en 55 flessen overvuld (8,38%).

In Grafiek B.3, in attachment, is het percentage gecontamineerde hemokultuursets, perifeer afgenomen bij volwassen patiënten tijdens het afgelopen jaar in enkele ziekenhuizen in Vlaanderen terug te vinden. Grafiek B.4 en B.5, geven een overzicht van het percentage over- en ondervulde hemokultuurflessen afgenomen in een tijdsperiode van 3 weken in deze ziekenhuizen.

1.1.6.3 Aantal afgenomen hemokulturen

Wanneer wordt vastgesteld dat op bepaalde eenheden frequenter slechts één hemokultuurflesje wordt afgenomen of hemokulturen via een intravasculaire toegang worden afgenomen zonder dat deze vergezeld zijn van een perifeer afgenomen hemokultuur, dient hierover contact opgenomen te worden met de arts of de verpleging van de betrokken eenheid. Eveneens dient contact opgenomen te worden met de behandelende arts wanneer bij een patiënt meer dan het aanbevolen aantal hemokulturen (binnen een bepaalde tijdspanne) worden afgenomen (zie paragraaf 1.2.1). Dit wil zeggen wanneer⁹

- 1) > 3 hemokulturen worden afgenomen in een tijdspanne van 24h.
- 2) het tijdsinterval tussen initieel afgenomen hemokulturen en controle-hemokulturen minder dan 48h bedraagt.
- 3) min. 48h na de initiële hemokultuurafname, meer dan 3 controlehemokulturen worden afgenomen in een tijdspanne van 24h.

1.1.6.4 **Transporttijd**

Door op het voorschrift een plaats te voorzien waarop het tijdstip van staalafname dient ingevuld te worden, kan de transporttijd van iedere hemokultuur berekend worden wanneer eveneens op het laboratorium het tijdstip van ontvangst wordt geregistreerd. Wanneer deze overschreden is, dient aan het rapport volgende commentaar toegevoegd te worden: "Staal met overschreden transporttijd! Hierdoor kan de detectiesnelheid vertragen of de sensitiviteit dalen"^{4,9}.

1.2 Analytical considerations

1.2.1 Analytische sensitiviteit

In vele studies^{17,51,52} die gebruik maakten van manuele hemokultuursystemen werd vastgesteld dat de sensitiviteit van hemokulturen voornamelijk bepaald werd door het afgenomen bloedvolume. Of dit axioma "hoe hoger het gekweekte bloedvolume, hoe beter de opbrengst van de hemokulturen" stand houdt voor geautomatiseerde hemokultuursystemen, werd de laatste jaren in verschillende studies⁵³ onderzocht. Deze stelden allen vast dat dit ook hier geldt. De vastgestelde stijging in opbrengst per additionele ml bloed lag tussen de 0,6%⁵⁴ en de 4,7%⁵⁵. Dit grote verschil in stijging van opbrengst per additionele ml bloed kan mogelijks verklaard worden door bias, namelijk een beter detectiesysteem⁵⁶, een ander medium⁵⁵, andere additiva⁵⁷ of verschillende incubatieomstandigheden⁵⁸. De studies van Bouza et al.⁵³, Plorde et al.⁵⁹, Cockerill et al.⁶⁰ en Li et al.³⁸ hadden deze versturende variabelen niet en stelden een stijging van respectievelijk 3,7%, 1,7%, 1,9% en 0,72% in de opbrengst per extra ml bloed vast. De studie van Li et al.³⁸ constateerde een lagere procentuele stijging in opbrengst per additionele milliliter bloed omdat het verschil in opbrengst tussen grotere volumes werd gemeten. Immers naarmate het bloedvolume stijgt, daalt de stijging in opbrengst per additionele ml bloed. Zo steeg de opbrengst met 19% wanneer 40 ml bloed in plaats van 20ml bloed werd afgenomen, terwijl de opbrengst slechts met 10% steeg wanneer 60ml in plaats van 40ml werd afgenomen. Bij automatische hemokultuursystemen⁶⁰ heeft men bovendien waargenomen dat bij patiënten met endocarditis de opbrengst van hemokulturen bij een volumetoename niet zo sterk stijgt dan bij patiënten zonder endocarditis. Zo werd bijvoorbeeld bij patiënten met endocarditis slechts een stijging in opbrengst van 0,3% per additionele ml bloed vastgesteld in tegenstelling tot een stijging in opbrengst van 1,9% per additionele ml bloed bij patiënten zonder endocarditis. Dit is mogelijk te verklaren door het hogere aantal micro-organismen in het bloed van patiënten met endocarditis waardoor men met een lager bloedvolume (20ml) reeds ± 90% van de

bacteriëmiën opspoort en bijkomende milliliters bloed hier niet meer bijdragen tot een opbrengststijging^{60,87}.

Een retrospectieve studie met een manueel hemokultuursysteem¹⁷ waarbij een hemokultuur, afgenomen bij een volwassen patiënt zonder endocarditis, bestond uit 20ml bloed gelijkmatig verdeeld over één aërobe en één anaërobe fles, stelde vast dat met 3 hemokultuursets, afgenomen binnen een 24uurs periode, 99% of meer van de gedetecteerde bacteriëmiën werden opgespoord. De opbrengst met hetzelfde bloedvolume is met de continuous monitoring blood culture systemen (CMBCS) in verschillende studies^{60,61} lager (cfr. Tabel 1.12). Bijvoorbeeld in een retrospectieve studie van Cockerill et al.⁶⁰ werden slechts 95,6% van de gedetecteerde non-endocarditis bacteriëmiën opgespoord met 3 hemokultuursets. Om meer dan 99% van de met een CMBCS detecteerbare non-endocarditis bacteriëmiën op te sporen, dienen 4 hemokultuursets afgenomen te worden bij een volwassen patiënt binnen een 24uur periode. Mogelijke verklaringen zijn als volgt⁶⁰:

- 1) Meer gebruik van breedspectrum antibiotica tijdens de studies met CMBCS. Breedspectrum antibiotica veroorzaken immers een daling van de hoeveelheid bacteriën in de bloedbaan of verhinderen de groei ervan zodanig dat meerdere hemokulturen nodig zijn om deze op te sporen.
- 2) Verandering in de micro-organismen die bacteriëmiën veroorzaken, bijvoorbeeld een toename van bacteriëmiën veroorzaakt door fungi die moeilijker te kweken zijn.

Tabel 1.12: Een weergave van het cumulatief percentage van gedetecteerde bacteriëmiën met een CMBCS bij verschillende bloedvolumes.

Referentie	Cumulatief % van gedetecteerde bacteriëmiën met een CMBCS				Detectiesysteem
	20ml	40ml	60ml	80ml	
Cockerill et al. ⁶⁰ (0% endocarditis patiënten)	64,40%	81,80%	95,60%	100%	BACTEC 9240
Lee et al. ⁶¹ (10% endocarditis patiënten)	73,10%	89,70%	98,20%	99,80%	BACTEC 9240 & BacT/ALERT

Wat betreft het af te nemen bloedvolume per hemokultuurfles dient men de richtlijnen van de fabrikant te volgen (cfr. Tabel 1.13). Best worden de flessen gevuld tot maximum toegelaten volume, maar niet overvuld om geen verstoring van de bloed-medium ratio te veroorzaken (cfr. paragraaf 1.1.1.2)^{4,9,85,87}.

Tabel 1.13: Weergave van de door de fabrikant geformuleerde richtlijnen omtrent het aanbevolen af te nemen bloedvolume per type hemokultuurfles^{96,97}.

Type hemokultuurfles	Aanbevolen bloedvolume/hemokultuurfles (ml)
BACTEC Standard/10 Aerobic/F	8-10
BACTEC Standard /10 Anaerobic/F	5-7
BACTEC PLUS (An)aerobic/F	8-10
BACTEC PEDS PLUS/F	1-3
Bact/Alert SN of SA	10
Bact/Alert FA of FN	10
Bact/Alert PF	4

Uit alle richtlijnen en verschenen studies is duidelijk af te leiden dat de afname van één hemokultuur bij een volwassen patiënt inadequaat is. Enerzijds omdat bij dit kleine volume slechts 60-70% van de met een CMBCS detecteerbare bacteriëmiën opgespoord worden (cfr. Tabel 1.12) en anderzijds één hemokultuurset de differentieel diagnose tussen contaminatie en mogelijke sepsis alsook de diagnose van een continue bacteriëmie bemoeilijkt.

Het afnemen van vier hemokultuursets om meer dan 99% van de met een CMBCS detecteerbare bacteriëmiën op te kunnen sporen, verhoogt het risico op nosocomiale anemie. Om deze reden stellen CLSI⁴, Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵, Manual of Clinical Microbiology⁸⁶, Mandell⁸⁷ en A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology⁸⁹ een maximum aan het aantal af te nemen hemokultuursets per 24h. Deze replicalimiet bedraagt 3 hemokultuursets per 24h.

Bij *iedere klinische indicatie voor een bloedafname voor cultuur* (cfr. Tabel B.4 in attachment), *exclusief FUO, endocarditis of andere endovasculaire infecties*, raden al de geraadpleegde bronnen^{4,9,11,16,86-91} aan om bij een volwassen patiënt minimum 2 en maximum 3 hemokultuursets af te nemen. Echter bij volwassen intensive care unit patiënten met een intravasculaire verblijfskatheter raadt de Guideline for evaluation of new fever in critically ill adult patients³ in deze situatie een afname van meer hemokultuursets, namelijk 3 tot 4, aan.

Bij vermoeden van *endocarditis of een andere endovasculaire infectie* adviseren negen bronnen^{4,6,14,85-90} om 3 hemokultuursets af te nemen. Wanneer de patiënt echter in de voorafgaande twee weken antibiotica kreeg, raadt zowel een hoofdstuk over de endocarditis in Up to date⁹⁰ als Mandell⁸⁷ aan om meer dan 3 hemokultuursets af te nemen. De ACC/AHA 2006 guidelines⁷ over het behandelen van patiënten met een hartklepziekte adviseert bij deze indicatie om minimum 2 hemokultuursets af te nemen en 3 tot 5 sets in geval van een hartaandoening of een kunstklep.

Over het aantal af te nemen hemokultuursets bij **FUO** bestaat in de guidelines geen uniformiteit (cfr. Tabel 1.14).

Tabel 1.14: Overzicht van de door verschillende bronnen geformuleerde adviezen betreffende het aantal af te nemen hemokulturen bij FUO.

Referentie	Geadviseerde aantal af te nemen hemokultuursets
Clinical Microbiology Procedures Handbook ⁸⁵	4-6
Up to date ⁸⁸	minimum 2
Cumitech ⁹	2-3
Manual of Clinical Microbiology ⁸⁶	2-3

Meer informatie over de timing van de afname van hemokulturen is terug te vinden in paragraaf 1.1.2.

In het Imeldaziekenhuis gelden volgende richtlijnen betreffende het aantal af te nemen hemokultuursets bij een volwassen patiënt in verschillende situaties:

- *Alle klinische indicaties voor het afnemen van hemokulturen (exclusief FUO, endocarditis of een andere endovasculaire infectie): minimum 2 en maximum 3 hemokultuursets simultaan of binnen een korte tijdsperiode afnemen.*
- *Vermoeden van een subacute endocarditis of een andere endovasculaire aandoening:
3 hemokultuursets gespreid afnemen binnen een 24uurs periode met een tijdsinterval van 1 uur tussen de eerste en de laatste hemokultuurset OF
minimum zo enkel 2 hemokultuursets kunnen afgenomen worden.
Indien de patiënt antibiotica kreeg in de voorafgaande 2 weken, dienen indien mogelijk meerdere hemokultuursets afgenomen te worden.*
- *Vermoeden van een acute endocarditis:
3 hemokultuursets binnen een tijdsperiode van 1 uur afnemen.
Indien de patiënt antibiotica kreeg in de voorafgaande 2 weken, dienen indien mogelijk meerdere hemokultuursets afgenomen te worden.*
- *FUO:
3 hemokultuursets simultaan of binnen een korte tijdsperiode afnemen.*

Uit heel wat studies^{62-64,66} die onderzoek deden naar het belang van het afgenomen bloedvolume bij kinderen, is duidelijk gebleken dat bij een significant aantal bacteriëmiën in deze patiëntengroep slecht een kleine hoeveelheid micro-organismen (≤ 10 CFU/ml) in de bloedbaan aanwezig is en dat het in cultuur brengen van een groter bloedvolume bijdraagt tot

een sensitiviteitsverhoging. De studie van Isaacman et al.⁶⁴ (BACTEC, volwassen aërobe en anaërobe hemokulturfles) stelde bijkomend vast dat dit ook een verbetering in de detectiesnelheid met zich meebrengt. Wel dient rekening gehouden te worden met het kleiner bloedvolume in deze patiëntenpopulatie en een daardoor verhoogd risico op nosocomiale anemie na bloedafname voor cultuur en/of andere onderzoeken.

De studie van Schelonka et al.⁶⁶ raadt aan om bij neonaten minimum 1 à 2 ml bloed (2ml bloed = 4-5% van het totale bloedvolume van een preterme neonaat) af te nemen wanneer het voordeel van een verhoogde opbrengst van een hemokultuur groter is dan het risico van een bloedafname van 1 à 2ml. Immers het aantal bacteriëmiën bij neonaten met <4CFU/ml zijn niet verwaarloosbaar en detectie van de frequent, in het bloed van neonaten, voorkomende pathogenen vereist 1-2 CFU in het bloedvolume dat geïnculeerd wordt in een pediatrische hemokulturfles (Pedi-BacT/ALERT). Een in 1997 verschenen studie⁶² die echter gebruik maakt van de Isolator 1.5 Microbial Tube (E. I. du Pont de Nemours & Co., Inc., Wilmington, Del.), een lysis centrifugatiemethode, adviseert om bij een neonaat (leeftijd ≤2 maanden), afhankelijk van hun gewicht, 2 tot 6ml bloed (4,5% van hun totaal bloedvolume) in cultuur te brengen om in staat te zijn de bacteriëmiën met een laag aantal CFU/ml bloed te detecteren. Echter het voordeel van een verhoogde opbrengst van een hemokultuur moet groter zijn dan het risico verbonden met de bloedafname.

CLSI⁴ en Manual of Clinical Microbiology⁸⁶ raden aan om bij kinderen geen bloedvolume groter dan 1% van hun totale bloedvolume af te nemen voor cultuur. De adviezen hierover in het Cumitech document⁹ zijn daarentegen gebaseerd op de aanbevelingen van de studie van Kellogg et al.⁶². De firma bioMérieux verwijst voor het af te nemen bloedvolume bij kinderen naar het Cumitech document⁹. Tabel 1.15 geeft een overzicht van wat verschillende bronnen adviseren betreffende het bloedvolume dat bij kinderen op basis van hun gewicht mag afgenomen worden voor cultuur.

Voor het af te nemen bloedvolume in een pediatrisch hemokulturflesje voor het bekomen van de optimale bloed-medium ratio wordt verwezen naar de richtlijnen opgesteld door de fabrikant van de pediatrische hemokulturfles. Voor BacT/ALERT PF en BACTEC PLUS PEDS hemokulturflesjes bedraagt dit bloedvolume respectievelijk 4ml en 1 tot 3ml per flesje^{96,97}. Studies bij kinderen over de optimale verdeling van het aanbevolen af te nemen bloedvolume over verschillende hemokulturflessen ontbreken. Enkel in het Cumitech document⁹ wordt hierover een advies geformuleerd (cfr. Tabel 1.16).

Tabel 1.15: Een overzicht van wat verschillende bronnen adviseren betreffende het bloedvolume dat bij kinderen op basis van hun gewicht mag afgenomen worden voor cultuur.

Gewicht	Clinical Microbiology Procedures Handbook ⁸⁵	Cumitech document ⁹ (% van totaal bloedvolume)	CLSI ⁵ & Manual of Clinical Microbiology ⁸⁶
<= 1kg	0,5-1,5ml 1ml/leeftijdsjaar	2ml (4%)	
1,1-2kg		4ml (4%)	
2,1-12,7kg		6ml (max. 3%)	
<= 4kg			
> 4kg			2ml
< 8,5 kg			6-10ml
8,5kg-13,5kg		20ml (max. 2,5%)	
12,8-36,3kg			10-20ml
13,5-27,5kg	10-20ml		20-30ml
13,5 kg-36,5kg		40-60ml (max. 1,8-2,7%)	30-40ml
27,5-40,5kg	30-40ml		>40ml
> 36,5kg:			
40,5-54,5kg			
>54,5kg			

Tabel 1.16: Advies geformuleerd in het Cumitech document⁹ betreffende de verdeling van het aanbevolen af te nemen bloedvolume over verschillende hemokultuurflessen.

Aanbevolen af te nemen bloedvolume	1 ^e Pediatriche hemokultuurfles	2 ^e Pediatriche hemokultuurfles
2ml	2ml	-
4ml	2ml	2ml
6ml	4ml	2ml
	1 ^e Volwassen hemokultuurfles	1 ^e Volwassen hemokultuurfles
20ml	10ml	10ml

Het formuleren van een advies betreffende het bij kinderen af te nemen bloedvolume voor cultuur is zeer moeilijk. In deze patiëntenpopulatie is immers het aantal low level bacteriëmiën niet verwaarloosbaar. Bij iedere afname dient daarom het voordeel van een verhoogde opbrengst van een hemokultuur wanneer een groter bloedvolume afgenomen wordt, afgewogen te worden tegenover het risico verbonden met deze bloedafname. Het Imeldaziekenhuis beveelt daarom aan om, indien veilig 4-4,5% van het totaal bloedvolume van een patiënt afgenomen kan worden voor cultuur, de adviezen geformuleerd in het Cumitech document⁹ te volgen. Gezien het gebrek aan studies bij kinderen betreffende de optimale verdeling van het af te nemen bloedvolume over verschillende flesjes, wordt in het Imeldaziekenhuis pragmatisch het beschikbare bloed per hoeveelheden van 4ml verdeeld over pediatriche hemokultuurflesjes.

1.3 Analytical range

Studies over het minimum aantal CFU's die dienen aanwezig te zijn in het geïnoculeerd bloedvolume om door een CMBCS binnen een incubatieperiode van 5 dagen gedetecteerd te worden, zijn gering^{65,66}. Men⁶⁶ stelde vast dat voor het opsporen van *E. coli*, *S. agalactiae*,

S. epidermidis en *C. albicans* in een Pedi-BacT/ALERT fles met het BacT/ALERT CMBCS er minimum 1-2 CFU diende aanwezig te zijn in het geïnoculeerd bloedvolume. Bij het gebruik van een BACTEC PLUS Aerobic/F fles werd vastgesteld⁶⁵ dat de meeste *Candida* species konden gedetecteerd worden door het BACTEC CMBCS wanneer 10 CFU aanwezig waren in het geïnoculeerd bloedvolume. Vermits dit minimum waarschijnlijk varieert naargelang de samenstelling van het kweekmedium en het aanwezige micro-organisme, is het aangewezen dat iedere fabrikant van hemokweekmedia dit minimum bepaalt voor frequent in hemokweek voorkomende micro-organismen. Noch bioMérieux noch BD geven hieromtrent informatie.

Tabellen B.5 t.e.m. B.8 in attachment geven een overzicht van frequent in hemokweek voorkomende micro-organismen die geïsoleerd werden uit BACTEC Standard/10 Aerobic/F en BACTEC PEDS PLUS/F hemokweekflessen binnen een incubatieperiode van 5 dagen wanneer het inoculum tussen de 10-50 CFU per fles bedroeg of tijdens een klinische trial⁹⁷. Tabellen B.9 t.e.m. B.11 in attachment geven een overzicht van de micro-organismen die geïsoleerd werden uit, in Tabel 1.1 vernoemde, BacT/ALERT hemokweekflessen binnen een incubatieperiode van 5 dagen wanneer het inoculum ≤ 10 CFU per fles bedroeg⁹⁶. Daarnaast beschikt de firma bioMérieux ook over een lijst, waarin alle micro-organismen die ooit werden opgespoord in een klinisch staal, met behulp van een welbepaald type hemokweekmedium, worden opgenomen, alsook de gegevens omtrent de detectietijd die nodig was om deze op te sporen⁹⁶.

Tabel B.12 in attachment geeft een overzicht van de micro-organismen die niet of te langzaam groeien in routine hemokweekmedia of onvoldoende CO₂ produceren om gedetecteerd te worden met de automatische hemokweekdetectiesystemen^{4,9,87}. Tevens toont deze tabel ook de alternatieve technieken die gebruikt kunnen worden om deze micro-organismen beter te kunnen opsporen.

Een guideline verschenen in 2004 over de diagnose van sepsis¹¹ wijst erop dat bij diepe huid, weke delen of intra-abdominale infecties die vaak polymicrobieel zijn, hemokulturen niet altijd in staat zijn om al de betrokken micro-organismen te identificeren.

1.4 Turn around time (TAT)

De turn around time voor het rapporteren van een negatieve hemokweek is gelijk aan de incubatieduur van een hemokweek in een CMBCS. Manual of Clinical Microbiology⁸⁵ stelt dat een incubatieperiode langer dan 5 dagen in een CMBCS niet noodzakelijk is. Enkel wanneer hemokulturen werden afgenomen onder antibiotica therapie kan het blind uitvoeren

van een subcultuur nodig zijn. In 4 andere bronnen^{4,9,85,87} worden daarentegen wel enkele specifieke situaties gedefinieerd waarbij een langere incubatie dient te gebeuren.

Waar vroeger langere incubatieperiodes werden aanbevolen voor het opsporen van bacteriën van de HACEK groep, *Abiotrophia* spp., *Granulicatella* spp., *Francisella* spp., *Campylobacter jejuni*, *C. lari*. en *C. fetus* zijn de moderne CMBCS in staat deze bacteriën, die soms endocarditis veroorzaken, te detecteren binnen de incubatieperiode van routine hemokulturen^{4,9,86}. Bij een vermoeden van infectieuze endocarditis en het gebruik van een modern CMBCS raadt het CLSI document⁹ daarom geen langere incubatieperiode aan. Enkel, wanneer na 5 dagen incubatie er geen micro-organisme door het CMBCS werd gedetecteerd en er dan nog een vermoeden bestaat van een infectieuze endocarditis, beveelt deze bron aan om alle afgenomen hemokulturen in subcultuur te brengen op een chocolade agar. Mandell⁸⁷ raadt in deze situatie echter nog altijd een incubatieperiode van 3 weken aan.

Bij vermoeden van een *Brucella* of *Helicobacter* bacteriëmie is een langere incubatieperiode ook bij de moderne CMBCS aangewezen^{4,9,85,87}. Bij vermoeden van een *Brucella* bacteriëmie raadt Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ een incubatieduur van minimum 7 en maximum 10 dagen aan. Het Cumitech document⁹ adviseert in deze situatie een incubatieduur van 10 dagen. Bij vermoeden van een *Helicobacter* bacteriëmie wordt een incubatieduur van 7 dagen aangeraden^{4,9}.

Op de bijsluiter van de BacT/ALERT SA, SN, FA, FN en PF hemokultuurflessen⁹⁶, wordt een incubatieperiode van 5 tot 7 dagen aanbevolen en wordt een “langere” incubatieperiode aangeraden bij een vermoeden van aanwezigheid van slecht groeiende micro-organismen, die niet nader gedefinieerd worden. De firma BD⁹⁷ beveelt voor, de in Tabel 1.1 vernoemde, BACTEC hemokultuurflessen routinematig een incubatieperiode van 5 dagen aan. In volgende situaties wordt door BD een langere incubatieperiode voor aërobe en anaërobe hemokultuurflessen aanbevolen:

- bij frequente isolatie van gisten: 7 dagen of langer
- bij vermoeden van endocarditis: 21 dagen
- bij endemisch voorkomen van langzaam groeiende pathogenen (vb. *Brucella* spp.): aantal dagen wordt bepaald in functie van de pathogeen.

Bij het gebruik van een CMBCS is het bepalen van de TAT voor het rapporteren van een positieve hemokultuur zeer moeilijk gezien deze parameter afhankelijk is van meerdere factoren:

- 1) de aard van het geïnoculeerde micro-organisme

- 2) het aantal CFU aanwezig in het geïnoculeerd bloedvolume
- 3) de samenstelling van het hemokultuurmedium
- 4) de transporttijd & bewaartijd
- 5) de timing van de hemokultuurafname

Tabellen B.13 t.e.m. B.17 geven een overzicht van de tijd die nodig is voor het detecteren van frequent in bloed voorkomende micro-organismen door het BacT/ALERT systeem wanneer bloed volgens de staalafname-instructies afgenomen en getransporteerd wordt in een BacT/ALERT SN, SA, FN, FA of PF flesje en het inoculum ≤ 100 CFU per fles of ≤ 10 CFU per fles bedraagt⁹⁶.

In het Imeldaziekenhuis worden volgende gegevens over de TAT van hemokulturen meegedeeld aan de clinicus:

*- De TAT voor het rapporteren van een **negatieve** hemokultuur:*

- Routinematig: 5 dagen

- Bij vermelding op de aanvraag “vermoeden van infectieuze endocarditis”: momenteel 3 weken, gezien de capaciteit van het CMBCS het toelaat en bioMérieux een “langere” incubatie-periode aanraadt bij vermoeden van aanwezigheid van slecht groeiende micro-organismen, die deze niet nader gedefinieerd worden. Overleg met andere centra is gepland.

- Bij vermelding op de aanvraag “vermoeden van een Brucella bacteriëmie”: 10 dagen

- Bij vermelding op de aanvraag “vermoeden van een Helicobacter bacteriëmie”: 7 dagen

*- De TAT voor het rapporteren van een **positieve** hemokultuur: zo snel mogelijk, via telefonisch contact met de behandelende arts.*

1.5 KAL (clinical tolerance limits)

Niet van toepassing.

2) Diagnostische performantie

2.1 Het belang van de anaërobe hemokultuurfles

De daling van het aantal bacteriëmiën met strikt anaëroben in de afgelopen decaden⁶⁷ en de vaststelling in sommige ziekenhuizen dat bacteriëmiën met strikt anaëroben enkel voorkomen bij een gelimiteerde patiëntenpopulatie⁶⁷⁻⁶⁹, deed heel wat studies⁶⁸⁻⁷³ betreffende de klinische waarde van anaërobe hemokultuur besluiten dat bij volwassenen het gebruik van anaërobe

hemokulturflesjes voor het opsporen van strikt anaëroben enkel nuttig is bij patiënten met een hoog risico voor een anaërobe bacteriëmie, met een onderliggende ziekte of wanneer de oorzaak van een bacteriëmie niet duidelijk is na klinisch onderzoek.

Studies^{69,76} waarin de sensitiviteit van een hemokultuurset bestaande uit twee aërobe hemokulturflesjes vergeleken wordt met deze bestaande uit een aëroob en anaëroob hemokulturflesje, leverden tegenstrijdige data op. Zo besloot Moris et al.⁶⁹ dat de hoogste sensitiviteit bereikt wordt wanneer een hemokultuur routinematig bestaat uit twee aërobe hemokulturflesjes en enkel uit een aëroob en anaëroob hemokulturflesje bij de hierboven beschreven patiëntenpopulatie. Dit omdat aërobe hemokulturflessen beter zijn voor het opsporen van *Candida* species, *Enterobacteriaceae* en non-fermenters^{79,74,75} dan anaërobe hemokulturflessen. In een andere recente, retrospectieve studie⁷⁶ werden daarentegen significant meer micro-organismen opgespoord wanneer een hemokultuur routinematig bestond uit een aërobe en anaërobe hemokulturfles dan wanneer deze bestond uit twee aërobe hemokulturflessen. Mogelijks was dit te wijten aan het feit dat in de onderzoekspopulatie slechts enkele fungemieën aanwezig waren en meer patiënten met een verhoogd risico op een anaërobe infectie, met een onderliggende ziekte of een bacteriëmie waarvan de oorzaak niet duidelijk was na klinisch onderzoek.

Omwille van deze tegenstrijdige data en omdat de aanbeveling dat het gebruik van anaërobe hemokulturflesjes dient beperkt te worden tot een welbepaalde patiëntpopulatie, nooit gevalideerd werd door een gecontroleerde klinische studie om deze patiëntpopulatie te definiëren, raden CLSI⁴ en Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵ net zoals twee guidelines^{8,11} aan om bij volwassenen per hemokultuur een aëroob en anaëroob hemokulturflesje te inoculeren. Hierbij dient altijd eerst het aërobe flesje tot optimaal volume gevuld te worden alvorens het anaërobe flesje geïnoculeerd wordt^{3,4,11}. Dit omdat de meerderheid van de bacteriëmiën worden veroorzaakt door aërobe of facultatief (an)aërobe bacteriën, die beter gekweekt worden uit aërobe flesjes. Bovendien is het ook zo dat pathogene gisten bijna exclusief uit aërobe hemokulturflesjes worden gekweekt.

Tabel 1.17 geeft een overzicht van de door verschillende bronnen vermelde situaties waarbij anaërobe hemokultuur zeker aangewezen is.

Manual of Clinical Microbiology⁸⁶ en Mandell⁸⁷ adviseren ziekenhuizen om zelf voor hun patiëntpopulatie te bepalen welke combinatie van hemokulturflessen het meest aangewezen is. Wanneer er geen anaërobe fles wordt afgenomen, dient deze vervangen te worden door een aërobe fles. Zo werd uit een retrospectieve studie, uitgevoerd door de dienst Laboratoriumgeneeskunde van het Universitaire ziekenhuis van Leuven¹⁰⁰, besloten dat

routinematig gebruik van een anaërobe hemokultuurfles nog steeds aangewezen is in dit ziekenhuis omwille van enerzijds hun relatief hoog aantal anaërobe bacteriëmiën en anderzijds omdat sommige facultatief (an)aërobe organismen beter groeiden in de anaërobe hemokultuurfles.

In het Cumitech document⁹ wijst men enkel op de moeilijkheden bij het opstellen van algemene aanbevelingen over routinematig versus selectief gebruik van anaërobe hemokultuurflessen, maar wordt geen advies hierover gegeven.

Tabel 1.17: Overzicht van de door verschillende bronnen vermelde situaties waarbij anaërobe hemokultuur zeker aangewezen is.

Referenties	Situaties waarbij anaërobe hemokultuur aangewezen is
Clinical Microbiology Procedures Handbook ⁸⁵	Febriele, neutropene patiënten Diabetes patiënten Wondinfectie
Guideline, Reinhart et al. ⁸ Guideline, Cohen et al. ¹¹	Abdominale infectie SSI (Surgical Site Infection)

Op basis van retrospectieve studies^{73,77-79} die het nut van routinematig gebruik van anaërobe hemokultuur bij pediatrie patiënten evalueerden, wordt door CLSI⁴, Clinical Microbiology Procedures Handbook⁸⁵, Manual of Clinical Microbiology⁸⁶ en A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology⁸⁹ geadviseerd om bij kinderen en neonaten routinematig, zelfs bij meningitis⁹⁵, enkel (een) aërobe hemokultuurfles(sen) te inoculeren. Enkel bij kinderen met een hoog risico op een anaërobe infectie, dienen anaërobe flessen geïnoculeerd te worden. Hiertoe behoren volgens CLSI⁴ neonaten van een moeder met langdurige ruptuur van de membranen tijdens de geboorte of chorioamnionitis alsook kinderen of neonaten met een chronische orale of sinusale infectie, perianale of sacrale cellulitis, abdominale problemen, bijtewonden, septische flebitis of een neutropenie onder steroïdentherapie.

Gezien het al dan niet routinematig uitvoeren van een anaërobe hemokultuur nog steeds een punt van discussie is, werd in het Imeldaziekenhuis besloten om voorlopig de huidige richtlijnen hieromtrent in het ziekenhuis niet te wijzingen. Hemokulturen afgenomen bij volwassen patiënten dienen te bestaan uit sets van één aërobe en één anaërobe hemokultuurfles. Bij kinderen en neonaten tot 12,7 kg dient het aanbevolen af te nemen bloedvolume geïnoculeerd te worden in één of twee BacT/ALERT PF hemokultuurflessen. Bij kinderen met een gewicht >12,7 kg dienen hemokulturen routinematig te bestaan uit sets van

2 aërobe hemokultuurflessen. Enkel bij kinderen met een hoog risico op een anaërobe infectie dienen anaërobe flessen (BacT/AELRT SN) geïnculeerd te worden.

2.2 Sensitiviteit

Zoals beschreven in paragraaf 1.2.1 wordt de analytische sensitiviteit van hemokulturen voornamelijk bepaald door het afgenomen bloedvolume. Daarnaast is de analytische sensitiviteit ook, maar in mindere mate, afhankelijk van de samenstelling van het kulturemedium (zie paragraaf 1.1.1), de timing van de bloedafname (zie paragraaf 1.1.2), het transport (zie paragraaf 1.1.4), het type hemokultuurdetectiesysteem en de incubatietijd en -atmosfeer.

De diagnostische sensitiviteit van hemokulturen, bij een vermoeden van een welbepaalde infectie waarbij het aangewezen is om hemokulturen af te nemen, wordt besproken in paragraaf 2.5.

2.3 Specificiteit

Een vals positieve hemokultuur is het gevolg van huidflora-inoculatie in een hemokultuurfles tijdens zijn productie, transport of inoculatie. Het percentage vals positieve hemokulturen varieert sterk tussen verschillende ziekenhuizen. The College of American Pathologists (CAP) Q-Probes quality improvement study⁸⁰ evalueerde het percentage gecontamineerde hemokulturen afgenomen bij volwassen patiënten in 604 ziekenhuizen. Een totaal van 497134 hemokulturen werden bestudeerd. Het percentage gecontamineerde hemokulturen varieerden tussen kleiner dan 1% voor sommige ziekenhuizen en groter dan 5% voor andere. Het mediaan contaminatiepercentage bedroeg 2,5% volgens laboratorium oordeel, maar klinische beoordeling van de stalen resulteerde in een significant lager contaminatiepercentage van namelijk 2,3% ($p=0,005$). Dit omdat bij klinische beoordeling minder hemokulturen met coagulase negatieve stafylokokken geïnterpreteerd werden als gecontamineerd wanneer slecht 1 van de meerdere afgenomen hemokulturen positief was.

2.4 Likelihood ratio's (LR) & NND (number needed to diagnose)

Niet van toepassing.

2.5 Klinische indicaties voor (controle) bloedafname voor cultuur

Tabel B.4 in attachment geeft een overzicht van de klinische indicaties voor het afnemen van hemokulturen alsook een overzicht van de bronnen waarin men de aanbeveling(en) kan

terugvinden. Gezien niet iedere bron alle indicaties bespreekt, dient men hier het ontbreken van een aanbeveling tot hemokultuurafname in een bepaalde indicatie, niet steeds te beschouwen als zijnde niet relevant

2.5.1 (Severe) sepsis & septische shock

Alle gehanteerde bronnen adviseren om bij (severe) sepsis en septische shock hemokulturen af te nemen. Echter over de diagnostische sensitiviteit van hemokulturen in deze situaties is weinig gepubliceerd (cfr. Tabel 1.18).

Men dient er rekening mee te houden dat oudere patiënten met sepsis vaak afebriel blijven en zich vaak presenteren met niet opvallende symptomen (vb. myalgie, vermoeidheid, malaise). (Geringe) koorts vooral in combinatie met malaise en/of myalgie kan bij oudere patiënten zelfs een teken zijn van infectieuze endocarditis⁷.

Tabel 1.18: Overzicht van de in de literatuur verschenen diagnostische sensitiviteit van hemokulturen bij (severe) sepsis en septische shock.

Referentie	Diagnostische sensitiviteit van hemokulturen bij
Guideline, Cohen et al. ¹¹	Severe sepsis: 30-50%
Prospectieve cohort-studie ⁸¹ (n=2527 patiënten)	Sepsis: 17% Severe sepsis: 25% Septische shock: 69%

2.5.2 Infectieuze endocarditis

Gezien bij infectieuze (exclusief fungale) endocarditis ± 70-95% van de afgenomen hemokulturen een positief resultaat geven⁸⁷, adviseren alle gehanteerde bronnen om bij infectieuze endocarditis hemokulturen af te nemen.

2.5.3 Katheter gerelateerde bacteriëmie

De diagnostische sensitiviteit van hemokulturen bij een katheter gerelateerde bacteriëmie is afhankelijk van de gebruikte diagnostische methode (gepaarde kwantitatieve hemokulturen, differential time to positivity, kwalitatieve hemokulturen afgenomen via de intravasculaire toegang,)¹⁵.

2.5.4 Infectieuze artritis en osteomyelitis

In al de gehanteerde bronnen waar hemokultuurafname bij infectieuze artritis of osteomyelitis wordt besproken (cfr. Tabel B.4), adviseert men hemokultuurafname in beide situaties. Over de diagnostische sensitiviteit is weinig gepubliceerd. Smith et al.¹⁸ vermeldt dat tot 60% van

de volwassen patiënten met infectieuze artritis positieve hemokulturen hebben. Volgens een document in Up to date⁹² bedraagt de diagnostische sensitiviteit van hemokulturen bij volwassen patiënten met osteomyelitis 50%. Bij kinderen met osteomyelitis wordt echter in een retrospectieve studie⁸² een lagere diagnostische sensitiviteit van hemokulturen, gelijk aan 32%, vastgesteld.

2.5.5 Ventilator-associated pneumonie

De diagnostische sensitiviteit bij ventilator-associated pneumonie (VAP) overschrijdt de 25% niet¹¹.

2.5.6 Community-acquired pneumonie

Over het nut van hemokultuur-afname bij community-acquired pneumonie CAP die hospitalisatie vereist, bestaat discussie. De lage opbrengst (cfr. Tabel 1.19), de zeldzame positieve impact op de patiëntenzorg en de onnodig verlengde opnames ten gevolge van vals positieve hemokulturen^{16,87} pleiten tegen het routinematig afnemen van hemokulturen bij volwassen patiënten met CAP. Anderzijds kunnen deze culturen een zeer grote impact hebben op de zorg van een individuele patiënt en zijn ze belangrijk voor epidemiologische doeleinden. Op basis hiervan raad de 2007 IDSA/ATS CAP consensus guideline⁵ en Up to Date⁹³ hemokultuurafname enkel sterk aan wanneer het resultaat waarschijnlijk zal leiden tot het veranderen van het individuele antibioticumbeleid en bij patiënten waarbij een hoge opbrengst van de cultuur wordt verwacht. Deze voorwaarden zijn voldaan bij gehospitaliseerde patiënten met severe CAP, op ICU, met cavitaire infiltraten, leukopenie, asplenie (anatomisch of functioneel), complement deficiënties, alcohol misbruik, chronische ernstige leveraandoeningen, positieve pneumokokken urinaire antigenetest of een pleurale effusie. Bij gehospitaliseerde volwassen patiënten met CAP zonder één van bovenvermelde toestanden of bij volwassen out-patiënten met CAP is hemokultuurafname optioneel. Mandell⁸⁹ daarentegen beveelt hemokultuurafname aan bij iedere patiënt met een vermoeden van een CAP die hospitalisatie vereist.

Bij kinderen met CAP is volgens Up to date⁹⁴ de afname van hemokulturen enkel nuttig indien hospitalisatie vereist is of in geval van een parapneumonische effusie. Respectievelijk 10-20% en 30-40% van de afgenomen hemokulturen, voor de start van een antibioticumtherapie, zijn hier positief. Hemokulturen afgenomen bij niet gehospitaliseerde kinderen voor het opstarten van een antibioticumtherapie, zijn slechts in minder dan 3% van de gevallen positief.

Tabel 1.19: Overzicht van door verschillende bronnen vermelde diagnostische sensitiviteit van hemokulturen bij community-acquired pneumonie (CAP) die hospitalisatie vereist.

Referentie	Diagnostische sensitiviteit van hemokulturen bij CAP die hospitalisatie vereist.
2007 IDSA/ATS CAP consensus guideline ⁵	5-14%
Guideline Cohen et al. ¹¹	±20%
Mandell ⁸⁷	1-16%
Up to date ⁹³	7-16%
Minireview, Loens K. et al. ¹⁹	4-18%

2.5.7 Meningitis

De diagnostische sensitiviteit van hemokulturen, niet afgenomen onder antibioticumtherapie, bij een patiënt met meningitis bedraagt 50-75%, met de laagste opbrengst bij meningokokken meningitis⁹⁵.

2.5.8 Ernstige huid- en weke delen infecties

Over de diagnostische sensitiviteit van hemokulturen bij huid- en weke delen infecties is weinig gepubliceerd.

Zowel de IDSA guideline over diagnose en management van huid- en weke delen infecties¹⁰ als deze van Cohen et al.¹¹ raadt hemokultuurafname bij cellulitis en erysipelas af gezien de lage diagnostische sensitiviteit van $\leq 5\%$. Eveneens zijn hemokulturen zelden positief bij miltvuur (anthrax) of een cutane infectie met *Erysipelothrix rhusiopathiae* (een Gram positieve staafvormige bacterie)¹⁰.

Een patiënt met pyomyositis daarentegen heeft 5-30% kans op een positieve hemokultuur¹⁰.

2.5.9 Intra-abdominale infecties

Cohen et al.¹¹ raadt afname van hemokulturen aan bij intra-abdominale infecties omdat hemokulturen de etiologie van een intra-abdominale infectie vaak onthullen alvorens stalen van de vermoedelijke infectieplaats genomen kunnen worden (diagnostische sensitiviteit = 30%⁸³). Echter hemokulturen kunnen hier mogelijk niet het volledige spectrum van organismen (vnl. de anaëroben) verantwoordelijk voor deze vaak polymicrobiële infecties opsporen.

Volgens de bronnen, vermeld in Tabel B.18, en Tabriz et al.⁸⁴ is het herhalen van afnemen van hemokulturen niet altijd even zinvol. Zowel CLSI⁵ als Mandell⁸⁷ raden de afname van hemokulturen ter confirmatie van respons op antibioticumtherapie (exclusief endocarditis,

candidemie) ten sterkste af wanneer een patiënt klinisch verbetert onder de ingestelde antibioticumtherapie na 48h. Daarnaast geeft CLSI⁴ geen aanbeveling om controle-hemokulturen af te nemen in bepaalde patiëntpopulaties (ICU-patiënten, transplantpatiënten, patiënten met vasculaire katheters) om sneller een sepsis te detecteren. Dit omdat deze kulturen niet leiden tot een verbeterde patiëntenzorg en additionele kosten (mede door verhoogd aantal vals positieve hemokulturen) met zich mee brengen.

Tabel B.18 geeft een overzicht van de klinische indicaties waarbij het herhalen van hemokulturen aanbevolen is alsook een overzicht van de bronnen waarin men de aanbeveling(en) kan terugvinden.

3) Clinical impact

3.1 Diagnostic aspect

Deze topic vormt op zich geen onderdeel van deze CAT (cfr. paragraaf 2.5).

3.2 Treatment

Deze topic vormt op zich geen onderdeel van deze CAT.

3.3 Health outcome

Deze topic vormt op zich geen onderdeel van deze CAT.

4) Organizational impact

4.1 Impact in the hospital

Deze topic vormt op zich geen onderdeel van deze CAT.

4.2 Incorporated in Clinical Practice Recommendations/Guidelines?

Binnen de wereldwijd gebruikte Dukes criteria vormen positieve hemokulturen een major criterium voor de diagnose van een infectieuze endocarditis.

5) Cost impact: in and outside the laboratory

5.1 Actual cost

Deze topic vormt op zich geen onderdeel van deze CAT.

5.2 Reimbursement

Deze topic vormt op zich geen onderdeel van deze CAT.

5.3 Profit elsewhere in the hospital

Het opnemen van verschillende technieken om contaminatie van hemokulturen te voorkomen in een staalafnamerichtlijn kan ertoe bijdragen om de kost toe te schrijven aan contaminatie van hemokulturen te verminderen. De kost hiervan bedraagt gemiddeld 500 tot 1000 dollar per dag per persoon^{11,27}.

6) Decision making

6.1 Impact on the clinical decision making process and patient management

Deze topic vormt op zich geen onderdeel van deze CAT.

6.2 Overexploitation/underutilization

Deze topic vormt op zich geen onderdeel van deze CAT.

To DO/ACTIONS

- 1) De laboratoriumgids, in het Meldaziekenhuis, betreffende hemokulturen up to date brengen, conform ISO 15189.
- 2) Het aanpassen van de huidige, in het Meldaziekenhuis geldende, staalafname-instructie voor hemokulturen.
- 3) Personeel betrokken bij bloedafname voor cultuur inlichten over de aanpassingen in de staalafname-instructie voor hemokulturen.
- 4) KPI (key performance indicatoren) voor de pre-analytische fase van hemokulturen implementeren en opvolgen.
- 5) Het toepassen van de opgestelde staalrejectioncriteria voor hemokultuurflessen.
- 6) Nagaan of een prikplaats alvorens deze te ontsmetten, dient gereinigd te worden.

ATTACHMENTS

Inhoudstabel**CLINICAL BOTTOM LINE**

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

QUESTION(S)

SEARCH TERMS

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

Guidelines and Recommendations

Reviews

Original Articles

Reference Works, Handbooks and Databases

Posters, "grey literature", presentations, package leaflets, expert opinions

APPRAISAL

1) Analytical performance characteristics*1.1 Preanalytical considerations*1.1.1 Staalreceptie1.1.1.1 **Anticoagulans**1.1.1.2 **Bloed-medium ratio**1.1.1.3 **Antibiotica inhiberende additiva**1.1.2 Timing van bloedafname voor cultuur1.1.2.1 **Alle klinische indicaties voor het afnemen van hemokulturen, exclusief endocarditis en andere endovasculaire infecties.**1.1.2.2 **Subacute infectieuze endocarditis of andere endovasculaire infecties.**1.1.2.3 **Acute infectieuze endocarditis**1.1.3 Technieken om contaminatie bij een bloedafname te minimaliseren.1.1.4 Transport van geïnoculeerde hemokultuurflessen1.1.4.1 **Transporttemperatuur & transporttijd**1.1.4.2 **Bewaartijd & -temperatuur tussen staalontvangst en start van analytische fase**1.1.4.3 **Transportmateriaal**1.1.5 Staalreceptie: rejectiecriteria1.1.5.1 **Niet of verkeerd gelabelde hemokultuurfles**1.1.5.2 **Beschadigde en/of lekkende hemokultuurfles**1.1.5.3 **Tubes met een ander anticoagulans als SPS of met geklonterd bloed.**1.1.6 Kwaliteitscontrole van de pre-analytische fase1.1.6.1 **True positive hemokultuurpercentage**1.1.6.1.1 *De identiteit van het geïsoleerde micro-organisme*1.1.6.1.2 *Het aantal positieve hemokulturen*1.1.6.2 **Contaminatiepercentage & afgenomen bloedvolume in een hemokultuurfles**1.1.6.3 **Aantal afgenomen hemokulturen**1.1.6.4 **Transporttijd***1.2 Analytical considerations*1.2.1 Analytische sensitiviteit*1.3 Analytical range**1.4 Turn around time (TAT)**1.5 KAL (clinical tolerance limits)*

2) Diagnostische performantie

2.1 *Het belang van de anaërobe hemokultuurfles*

2.2 *Sensitiviteit*

2.3 *Specificiteit*

2.4 *Likelihood ratio's (LR) & NND (number needed to diagnose)*

2.5 *Klinische indicaties voor (controle) bloedafname voor cultuur*

2.5.1 (Severe) sepsis & septische shock

2.5.2 Infectieuze endocarditis

2.5.3 Katheter gerelateerde bacteriëmie

2.5.4 Infectieuze artritis en osteomyelitis

2.5.5 Ventilator-associated pneumonie

2.5.6 Community-acquired pneumonie

2.5.7 Meningitis

2.5.8 Ernstige huid- en weke delen infecties

2.5.9 Intra-abdominale infecties

3) Clinical impact

3.1 *Diagnostic aspect*

3.2 *Treatment*

3.3 *Health outcome*

4) Organizational impact

4.1 *Impact in the hospital*

4.2 *Incorporated in Clinical Practice Recommendations/Guidelines?*

5) Cost impact: in and outside the laboratory

5.1 *Actual cost*

5.2 *Reimbursement*

5.3 *Profit elsewhere in the hospital*

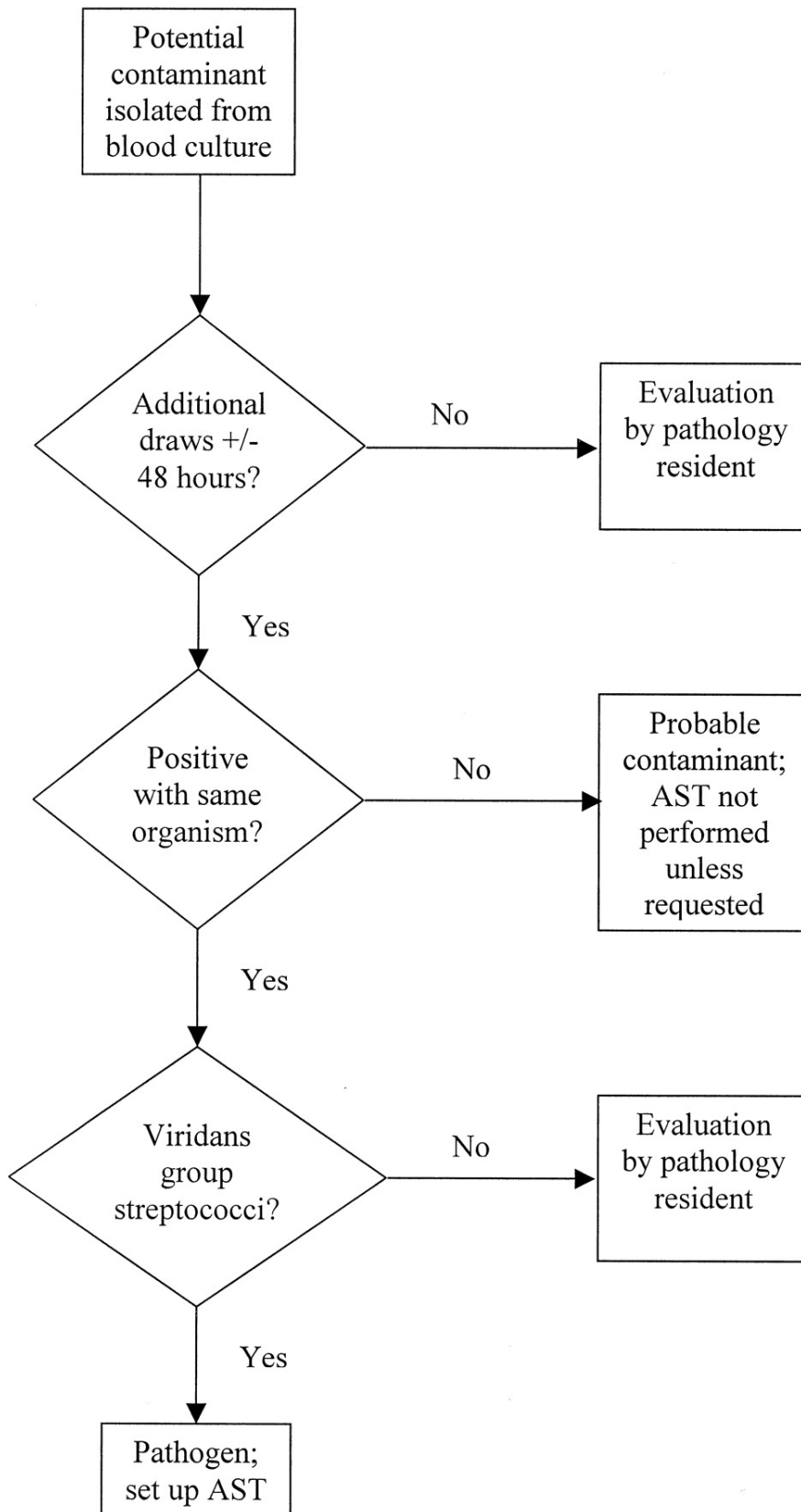
6) Decision making

6.1 *Impact on the clinical decision making process and patient management*

6.2 *Overexploitation/underutilization*

TO DO/ACTIONS

ATTACHMENTS



Figuur B1: Het beslissingsalgoritme opgesteld in de studie van Richter et al., J Clin Microbiol. 2002, voor een onderscheid te maken tussen gecontamineerde en significant positieve hemokulturen. AST = antimicrobial susceptibility testing.

Tabel B.1: Overzicht van in guidelines en literatuur aanbevolen technieken om contaminatie van een hemokultuurfles in de pre-analytische fase te minimaliseren.

Aanbevolen technieken	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Indien mogelijk bloed afnemen via een perifere prikplaats en katheters vermijden.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vermijd bloed af te nemen op plaatsen waar veel huidflora voorkomt (vb.femoraal) of waar de huid niet meer intact (brandwonde/dermatologische ziekte) of geïnfecteerd is.					X	X					
Ontsmetting van rubberen septum van hemokultuurfles.	X	X		X	X	X	X ⁽¹⁾	X		X	X
Reiniging en ontsmetting van de prikplaats.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
De prikplaats na ontsmetting enkel met een steriele handschoen palteren.	X	X	X ⁽²⁾	X ⁽²⁾				X	X	X	X
Bloed laten afnemen door een flebotomieteam.							X		X	X	X
Bloed afnemen met behulp van een commercieel afnamesysteem.							X				X
Technieken om contaminatie te minimaliseren bij bloedafname opnemen in staalafname-instructie, toelichten en toepassen.	X				X						X
Hemokultuur-contaminatiepercentage bepalen, rapporteren en indien nodig opleiding verzorgen voor betrokken personeel.	X	X	X				X		X		X

(1) Een rubberen septum bedekt met een kapje (bv. plastieke flip-top) is steriel en dient niet ontsmet te worden voor inoculatie.

(2) of met een ontsmette vinger.

A) CLSI. Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2007.

B) Isenberg H.D. *Clinical Microbiology Procedures Handbook, March 2007*. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

C) Baron E. J. et al. Cumitech 1C, Blood Cultures IV, 2005. ASM Press, Washington, D.C.

D) Up to date Online version 16.3 (2008): Blood cultures for the detection of bacteremia.

E) Cohen et al., Diagnosis of infection in sepsis. Crit Care Med 2004;32(11 Suppl): S466-494.

E) O' Grady et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the ACCCM and the Infectious Diseases Society of America. Crit Care Med 2008;36:1330-1349.

G) Hall et al., Updated review of Blood Culture Contamination. Clin Micro Reviews, 2006 (oct), 788-802.

H) Miller J.M., *A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology, 2e edition, 1998*. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

I) Murray P.R. *Manual of Clinical Microbiology, 9th edition, April 2007*. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

J) Mandell et al. *Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition, October 2004*. Elsevier, online version, last checked januari 2009.

K) CAP's Quality -Tracks program, <http://www.cap.org/>.

Tabel B.2: Overzicht van door verschillende bronnen aangeraden reinigings- en ontsmettingsmiddelen voor het reinigen en ontsmetten van een prikplaats. Alc= 70% alcohol, Cl-hex= chloorhexidine digluconaat, EAlc= 70% ethylalcohol, JT= joodtinctuur, IPAlc= 70% isopropylalcohol, NB= niet beschreven, PJ= povidone jood.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Reiniging van de prikplaats	IPAlc	IPAlc of EAlc	IPAlc	IPAlc of EAlc	NB	NB	Alc	Alc	Alc
Ontsmetting van de prikplaats	JT of 0,5% Cl-hex in IPAlc	JT of 2% Cl-hex in IPAlc of PJ (cave lange contacttijd)	1-2% JT of 2% Cl-hex in IPAlc	1-2% JT of 0,5% Cl-hex in IPAlc	1 ^e keus: 2% Cl-hex in IPAlc 2 ^e keus: 1-2 % JT of PJ	NB	PJ	2% JT of Cl-hex of PJ	JT of PJ of ziekenhuisaan-beveling

A) CLSI. Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2007.

B) Isenberg H.D. *Clinical Microbiology Procedures Handbook, March 2007*. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

C) Baron E. J. et al. *Cumitech 1C, Blood Cultures IV, 2005*. ASM Press, Washington, D.C.

D) Up to date Online version 16.3 (2008): Blood cultures for the detection of bacteremia.

E) O' Grady et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the ACCCM and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-1349.

F) Hall et al. Updated review of Blood Culture Contamination. *Clin Micro Reviews* 2006;788-802.

G) Miller J.M., *A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology, 2e edition, 1998*. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

H) Murray P.R. *Manual of Clinical Microbiology, 9th edition, April 2007*. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

I) Mandell et al. *Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition, October 2004*. Elsevier, online version, last checked januari 2009.

Tabel B.3: Een overzicht van de key performance indicatoren die gemonitored kunnen worden (kolom 1) om aan de hand van vooropgestelde streefwaarden voor elk van deze parameters (kolom 2) de kwaliteit van verschillende onderdelen van de pre-analytische fase te kunnen beoordelen. Kolom drie geeft de frequentie weer waarmee iedere parameter dient gemonitored te worden. HK= hemokulturen.

Key performance indicatoren	Steeffwaarden	Frequentie ²
1) Evaluatie van de geschiktheid van het aanvragen van hemokulturen		
True positive HK-percentage= aantal true positive HK X 100/ totaal aantal afgenomen HK ^{1,2}	5-15% ¹ 6-12% ²	Maandelijks (eventueel per unit & per patiënttype)
Aantal afgenomen HK per 1000 patientdagen ²	103-188	Jaarlijks
2) Evaluatie van de aseptische collectie van hemokulturen		
Contaminatiepercentage= aantal gecontamineerde HK/ totaal aantal afgenomen HK ^{1,4} . De contaminatiegraad van HK afgenomen via een intravasculaire toegang afzonderlijk berekenen ² .	≤ 3%	Maandelijks (eventueel per unit of zelfs per flebotomist)
3) Evaluatie van de compliance met de richtlijnen over:		
a) het af te nemen bloedvolume per hemokultuurfles		
% Ondervulde hemokultuurflessen (>2 ml te weinig) ¹⁻³ .	-	Jaarlijks gedurende bepaalde periode (eventueel per unit of zelfs per flebotomist)
% Overvulde hemokultuurflessen (>2ml te veel) ¹⁻³ .	-	
b) het af te nemen aantal hemokulturen.		
% patiënten (exclusief neonaten en kinderen) bij wie slecht één hemokultuur werd afgenomen ¹⁻³ .	3,4 % (10% best-performing hospitals) - 42,5% (10% lowest-performing hospitals) ⁵	Maandelijks (eventueel per unit), meer gespreid indien geen problemen.
% patiënten bij wie te veel HK werden afgenomen ¹⁻³ .	-	Continu
% patiënten bij wie het aanbevolen aantal HK werd afgenomen ¹⁻³ .	-	-
c) de transporttijd		
% HK met een overschreden transporttijd ³	-	-
d) afname van een perifere hemokultuur indien HK worden genomen via een intravasculaire toegang.		
% HK afgenomen via een intravasculaire toegang niet vergezeld van een perifeer afgenomen hemokultuur ¹ .	-	-

¹ Isenberg H.D. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, March 2007. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

² Baron E. J. et al. *Cumitech 1C, Blood Cultures IV*, 2005. ASM Press, Washington, D.C.

³ CLSI. *Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline*. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2007.

⁴ Murray P.R. *Manual of Clinical Microbiology, 9th edition*, April 2007. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

⁵ Novis D. A. et al. Solitary blood cultures: a CAP Q-probes study of 132,778 blood culture sets in 333 small hospitals. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:1290-1294.

Tabel B.4: Overzicht van de klinische indicaties voor afname van hemokulturen zoals beschreven in guidelines en literatuur.

Klinische indicaties	A	B	C-H	I	J	K	L	M	N
(Severe) sepsis, septische shock	X	X	X	X	X			X	X
Infectieuze endocarditis, endovasculaire infecties	X	X	X	X	X			X	X
Vermoeden katheter gerelateerde bacteriëmie	X	X	X	X	X			X	X
Infectieuze artritis	X		X			X		X	
Osteomyelitis	X		X					X	
VAP	X		X	X	X			X	
FUO ⁽¹⁾	X		X						X
Meningitis	X		X ⁽²⁾	X				X	
Ernstige huid- en weke delen infecties	X		X ⁽³⁾		X ⁽⁴⁾		X ⁽⁵⁾		
Intra-abdominale infectie	X				X				

(1) Waar abscessen of andere bacteriële infecties vermoed worden of mogelijk zijn.

(2) Altijd bij neonaten en kinderen, bij volwassene enkel indien CSF onmogelijk of uitgesteld.

(3) Enkel wanneer patiënt septisch is en/of i.g.v. necrose van de huid en de fascia.

(4) zelden nuttig in de diagnose van milde (niet necrotiserende) cellulitis.

(5) Enkel wanneer patiënt septisch is.

A) Baron E. J. et al. *Cumitech 1C, Blood Cultures IV, 2005*. ASM Press, Washington, D.C.

B) CLSI. *Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline*. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2007.

C) Up to date: Blood cultures for the detection of bacteremia. Versie 16.3, 2008.

D) Up to date: Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in adults and children and neonates. Versie 16.3, 2008.

E) Up to date: diagnosis of osteomyelitis in adults. Versie 16.3, 2008.

F) Up to date: Evaluation and management of suspected methicillin-resistant *S. aureus* skin and soft tissue infections in children. Versie 16.3, 2008.

G) Up to date: Soft tissue infections due to dog and cat bites in adults. Versie 16.3., 2008.

H) Up to date: Necrotizing infections of the skin and fascia. Versie 16.3, 2008.

I) O' Grady et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the ACCM and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-1349.

J) Cohen et al., Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(11 Suppl): S466-494.

K) Coakley G. et al. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology* 2006;45(8):1039-1041.

L) Stevens D. L. et al. IDSA Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *CID* 2005;41:1373-1406.

M) Miller J.M., *A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology, 2e edition*. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

N) Murray P.R. *Manual of Clinical Microbiology, 9th edition* American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

Tabel B.5: Een overzicht van de micro-organismen die geïsoleerd werden uit een **BACTEC Standard/10 Aerobic/F** fles binnen een incubatieperiode van 5 dagen wanneer het inoculum tussen de 10-50 CFU per fles bedroeg.

<i>Acinetobacter anitratus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>S. aureus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>S. epidermidis</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>S. pyogenes</i>
<i>Corynebacterium J-K</i>	<i>Providencia stuartii</i>	<i>Xanthomonas maltophilia</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	

Tabel B.6: Een overzicht van de micro-organismen die geïsoleerd werden uit een **BACTEC Standard/10 Aerobic/F** fles tijdens een klinische trial.

<i>Candida albicans</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>S. constellatus</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Citrobacter diversus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	streptokokken spp.
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	
<i>Escherichia coli</i>	Coagulase negatieve stafylokokken spp.	
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>S. haemolyticus</i>	

Tabel B.7: Een overzicht van de micro-organismen die geïsoleerd werden uit een **BACTEC PEDS PLUS/F** fles binnen een incubatieperiode van 5 dagen wanneer het inoculum tussen de 10-50 CFU per fles bedroeg.

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Haemophilus parainfl.</i>	<i>S. aureus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>S. epidermidis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Neisseria meningitides</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Corynebacterium J-K</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	Group A streptokok
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Providencia stuartii</i>	Group D streptokok
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	

Tabel B.8: Een overzicht van de micro-organismen die geïsoleerd werden uit een **BACTEC PEDS PLUS/F** fles tijdens een klinische trial.

<i>Actinobacillus lignieresii</i>	<i>Escherichia coli</i>	Group B streptokok
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>S. constellatus</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria meningitides</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>S. salivarius</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Salmonella</i> spp.	<i>S. intermedius</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Serratia liquefaciens</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>S. aureus</i>	
<i>Enterococcus</i> spp.	Coagulase negatieve stafylokokken spp.	

Tabel B.9: Een overzicht van de micro-organismen die geïsoleerd werden uit **BacT/ALERT SA & BacT/ALERT FA** hemokultuurflessen binnen een incubatieperiode van 5 dagen wanneer het inoculum ≤ 10 CFU per fles bedroeg.

<i>E. faecalis</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>N. meningitidis</i>
Groep C streptokok	<i>S. sanguis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>L. monocytogenes</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>
<i>M. luteus</i>	<i>A. faecalis</i>	<i>S. marcescens</i>
<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
<i>S. agalactiae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>C. glabrata</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>C. tropicalis</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	

Tabel B.10: Een overzicht van de micro-organismen die geïsoleerd werden uit **BacT/ALERT SN & BacT/ALERT FN** hemokultuurflessen binnen een incubatieperiode van 5 dagen wanneer het inoculum ≤ 10 CFU per fles bedroeg.

<i>C. perfringens</i>	<i>F. nucleatum</i>	<i>S. aureus</i>
<i>P. asaccharolyticus</i>	<i>B. fragilis</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>P. micros</i>	<i>B. vulgatus</i>	<i>E. coli</i>

Tabel B.11: Een overzicht van de micro-organismen die geïsoleerd werden uit **BacT/ALERT PF** hemokultuurfles binnen een incubatieperiode van 5 dagen wanneer het inoculum ≤ 10 CFU per fles bedroeg.

<i>E. faecalis</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>N. meningitidis</i>
Groep C streptokok	<i>S. sanguis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>L. monocytogenes</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>
<i>M. luteus</i>	<i>A. faecalis</i>	<i>S. marcescens</i>
<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
<i>S. agalactiae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>C. glabrata</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>C. tropicalis</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	

Tabel B.12: Overzicht van de micro-organismen die moeilijk of niet kunnen opgespoord worden met de automatische hemokultuurdetectiesystemen en de alternatieve technieken om deze op te sporen.

Micro-organismen	Alternatieve detectiemethode(n)
<i>Anaplasma</i> spp.	PCR
<i>Babesia</i> spp.	PCR
<i>Bartonella</i> spp.	PCR / serologie/ lysis-centrifugatie
<i>Borrelia burgdorferi</i>	PCR
<i>Coxiella</i> spp.	PCR / serologie
<i>Chlamydomphila</i> spp.	PCR / serologie
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Antigentest (kultuur/serum)
<i>Ehrlichia</i> spp.	PCR
<i>Legionella</i> spp.	<i>Legionella pneumophila</i> , serotype 1-antigentest (urine)/ PCR/ serologie/ lysis-centrifugatie
<i>Leishmania</i> spp.	PCR
<i>Leptospira</i> spp.	PCR / serologie/ speciaal medium
<i>Mycobacterium</i> spp.	Speciale hemokultuurmedia*
<i>Mycoplasma</i> spp.	PCR / serologie/ speciaal medium
<i>Plasmodium</i> spp.	PCR
<i>Rickettsia</i> spp.	PCR / serologie
Fungi (o.a. <i>Histoplasma</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Pneumocystis</i> spp.)	Speciale fungale media*/ lysis- centrifugatie/ <i>Histoplasma</i> antigenest/ PCR
<i>Toxoplasma</i> spp.	PCR
<i>Tropheryma</i> spp.	PCR / serologie

* MYCO/F Lytic medium (BACTEC), BacT/ALERT MB (BacT/ALERT)

Tabel B.13: Weergave van de tijd nodig voor detectie van frequent in bloed voorkomende micro-organismen door het BacT/ALERT systeem wanneer bloed wordt afgenomen in een **BacT/ALERT SA** fles en het inoculum ≤ 100 CFU/flesje of ≤ 10 CFU/flesje bedraagt.

Micro-organisme	Inoculum (CFU/flesje)	Detectietijd (uren)	
		BacT/ALERT SA (plastic)	
Gram positieven			
<i>E. faecalis</i> , Groep C <i>Streptococcus</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>M. luteus</i> , <i>S. aureus</i> ,	≤ 100	12,5 - 36,3	
<i>S. agalactiae</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. sanguis</i>	≤ 10	15,1 - 42,5	
Gram negatieven			
<i>A. baumannii</i> , <i>A. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>K. pneumoniae</i> ,	≤ 100	10,6 - 24,1	
<i>N. meningitidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>S. marcescens</i>	≤ 10	11,7 - 26,5	
Gisten			
<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> ,	≤ 100	18,3 - 33,6	
<i>C. tropicalis</i>	≤ 10	20,5 - 48,6	

Tabel B.14: Weergave van de tijd nodig voor detectie van frequent in bloed voorkomende micro-organismen door het BacT/ALERT systeem wanneer bloed wordt afgenomen in een **BacT/ALERT SN** fles en het inoculum ≤ 100 CFU/flesje of ≤ 10 CFU/flesje bedraagt.

Micro-organisme	Inoculum (CFU/flesje)	Detectietijd (uren)	
		BacT/ALERT SN (glas)	BacT/ALERT SN (plastic)
Gram positieve anaëroben			
<i>C. perfringens</i> , <i>P. asaccharolyticus</i> ,	≤ 100	11,5-46,7	11,6-41,8
<i>P. micros</i>	≤ 10	12,8-52,8	13,3-46,6
Gram negatieve anaëroben			
<i>F. nucleatum</i> , <i>B. fragilis</i> ,	≤ 100	37,8-40,1	29,5-35,9
<i>B. vulgatus</i>	≤ 10	36,0-48,0	33,4-44,7
Gram positieve facultatief anaëroben			
<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>	≤ 100	16,9-20,6	13,8-16,4
	≤ 10	19,0-27,2	15,2-19,3
Gram negatieve facultatief anaëroben			
<i>E. coli</i>	≤ 100	11,4	10,5
	≤ 10	13,1	12,2

Tabel B.15: Weergave van de tijd nodig voor detectie van frequent in bloed voorkomende micro-organismen door het BacT/ALERT systeem wanneer bloed wordt afgenomen in een **BacT/ALERT FA** fles en het inoculum ≤ 100 CFU/ flesje of ≤ 10 CFU/flesje bedraagt.

Micro-organisme	Inoculum (CFU/flesje)	Detectietijd (uren)	
		BacT/ALERT FA (glas)	BacT/ALERT FA (plastic)
Gram positieven			
<i>E. faecalis</i> , Groep C <i>Streptococcus</i> ,	≤ 100	13,8-36,3	13,3-35,1
<i>L. monocytogenes</i> , <i>M. luteus</i> , <i>S. aureus</i> ,			
<i>S. agalactiae</i> , <i>S. epidermidis</i> ,	≤ 10	15,1-75,2	14,4-61,2
<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. sanguis</i>			
Gram negatieven			
<i>A. baumannii</i> , <i>A. faecalis</i> , <i>E. coli</i> ,	≤ 100	11,2-36,6	10,8-35,2
<i>E. cloacae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>K. pneumoniae</i> ,			
<i>N. meningitidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> ,	≤ 10	12,2-37,6	12,0-43,9
<i>S. maltophilia</i> , <i>S. marcescens</i>			
Gisten			
<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> ,	≤ 100	17,8-92,0	17,3-74,4
<i>C. tropicalis</i>	≤ 10	20,8-96,0	20,9-82,8

Tabel B.16 Weergave van de tijd nodig voor detectie van frequent in bloed voorkomende micro-organismen door het BacT/ALERT systeem wanneer bloed wordt afgenomen in een **BacT/ALERT FN** fles en het inoculum ≤ 100 CFU/ flesje of ≤ 10 CFU/flesje bedraagt.

Micro-organisme	Inoculum (CFU/flesje)	Detectietijd (uren)
		BacT/ALERT FN (plastic)
Gram positieve anaëroben		
<i>C. perfringens</i> , <i>P. asaccharolyticus</i> ,	≤ 100	11,2-44,1
<i>P. micros</i>	≤ 10	12,3-47,2
Gram negatieve anaëroben		
<i>F. nucleatum</i> , <i>B. fragilis</i> ,	≤ 100	29,4 - 45,1
<i>B. vulgatus</i>	≤ 10	35,0-47,0
Gram positieve facultatief anaëroben		
<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>	≤ 100	15,5-16,7
	≤ 10	17,2-17,8
Gram negatieve facultatief anaëroben		
<i>E. coli</i>	≤ 100	11,3
	≤ 10	12,8

Tabel B.17: Weergave van de tijd nodig voor detectie van frequent in bloed voorkomende micro-organismen door het BacT/ALERT systeem wanneer bloed wordt afgenomen in een **BacT/ALERT PF** fles en het inoculum ≤ 100 CFU/ flesje of ≤ 10 CFU/flesje bedraagt.

Micro-organisme	Inoculum (CFU/flesje)	Detectietijd (uren)	
		BacT/ALERT PF (glas)	BacT/ALERT PF (plastic)
Gram positieven			
<i>E. faecalis</i> , Groep C <i>Streptococcus</i> ,	≤ 100	14,3-34,2	13,6-34,5
<i>L. monocytogenes</i> , <i>M. luteus</i> , <i>S. aureus</i> ,			
<i>S. agalactiae</i> , <i>S. epidermidis</i> ,	≤ 10	14,7-69,6	14,3-72,0
<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. sanguis</i>			
Gram negatieven			
<i>A. baumannii</i> , <i>A. faecalis</i> , <i>E. coli</i> ,	≤ 100	11,1-38,0	10,4-39,8
<i>E. cloacae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>K. pneumoniae</i> ,			
<i>N. meningitidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> ,	≤ 10	12,0-39,6	12,0-43,1
<i>S. maltophilia</i> , <i>S. marcescens</i>			
Gisten			
<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> ,	≤ 100	17,7-72,8	17,4-62,4
<i>C. tropicalis</i>	≤ 10	20,8-79,2	20,5-70,4

Tabel B.18: Overzicht van de klinische indicaties voor controle-hemokulturen zoals beschreven in guidelines en literatuur. HK= hemokulturen.

Klinische indicaties	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
FUO waarbij de initiële HK na 24-48h negatief zijn	X					X				
Confirmatie van respons op therapie bij endocarditis of andere endovasculaire infectie.		X		X ¹						
<i>Staf. aureus</i> bacteriëmie en geen endocarditis ² .		X								
Patiënten met positieve HK en geen verbetering na 48-96h gerichte AB-therapie.		X		X				X		X
Initieel afgenomen HK negatief na 48-72h en er een vermoeden is van een infectie met een micro-organisme dat een speciaal medium vereist of langer dient geïncubeerd te worden.		X		X						
Vermoeden van endocarditis en HK na 24-48h negatief.		X			X					
Vermoeden van een nieuwe infectie-focus.			X							
Significante verandering van de toestand van de patient.			X							
Patiënten met na 48-72h incubatie van HK afgenomen onder antibiotica nog altijd vermoeden van endocarditis waarbij de oorspronkelijke HK negatief blijven ³ .							X			
Candidemie ⁽⁴⁾									X	

(1) Enkel na beëindiging van antibioticumtherapie. Let op: de enige definitieve test of cure is klinische verbetering en afwezigheid van septische episodes.

(2) Positieve hemokulturen afgenomen na 48-96h zijn sterke predictor van een gecompliceerde *S. aureus* bacteriëmie met een langere behandelingsperiode.

(3) Controlehemokulturen ten vroegste 3 dagen na het stoppen van antibioticumtherapie.

(4) Duur van de therapie wordt onder meer bepaald door de duur van de Candidemie.

A) Baron E. J. et al. *Cumitech 1C, Blood Cultures IV, 2005*. ASM Press, Washington, D.C.

B) CLSI. *Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline*. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2007.

C) Up to date: Blood cultures for the detection of bacteremia. Versie 16.3, 2008.

D) Cohen et al., Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(11 Suppl): S466-494.

E) Miller J.M., *A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology, 2e edition*. American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

F) Murray P.R. *Manual of Clinical Microbiology, 9th edition* American Society of Microbiology Press (ASM) Washington, D.C.

G) Horstkotte et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis Executive Summary. *European Heart J* 2004;25:267-276.

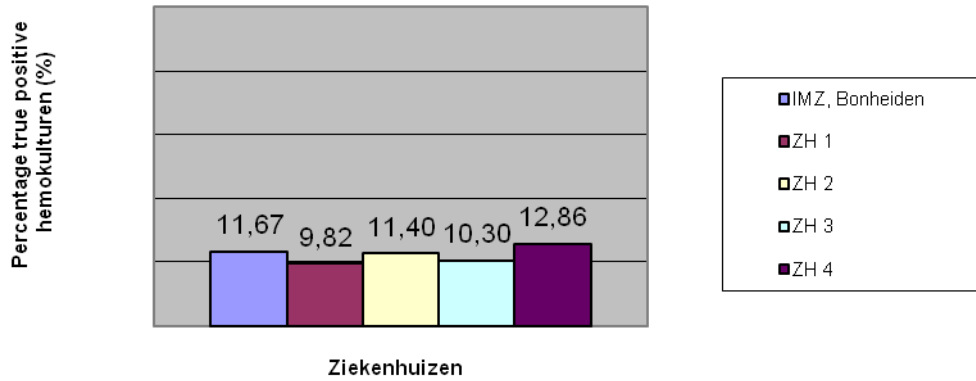
H) O' Grady et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the ACCCM and the IDSA. *Crit Care Med* 2008;36:1330-1349.

I) SWAB richtlijnen voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties, Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), Maart 2008.

J) Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. *Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition*. Elsevier

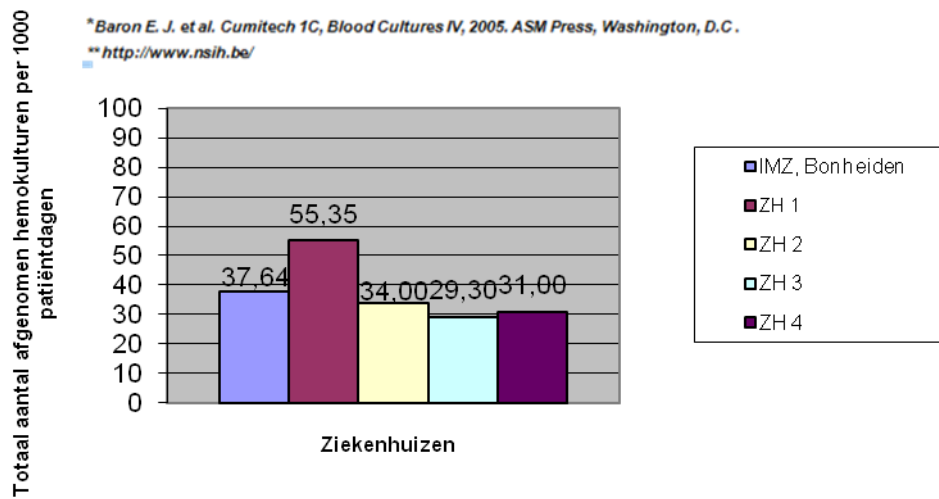
Grafiek B.1: Percentage true positive hemokulturen, perifeer afgenomen bij volwassen patiënten, in 2008, in 5 ziekenhuizen in Vlaanderen. Streefwaarde= 5-15%*.

*Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2007.
Cumitech 1C, Blood Cultures IV, 2005.

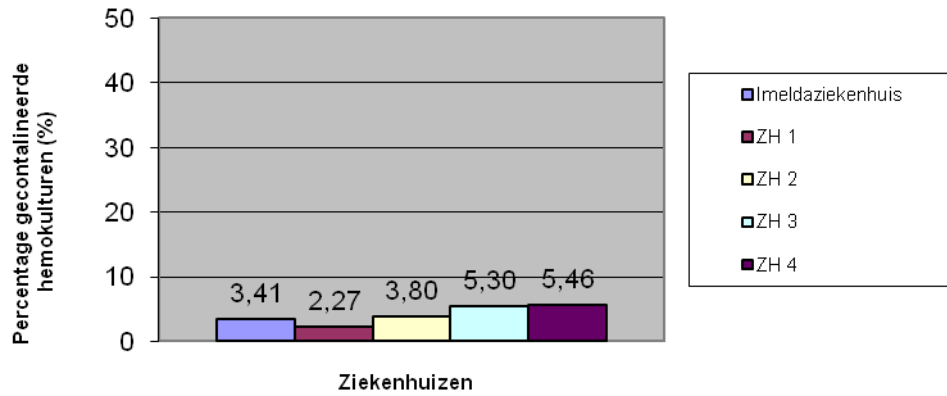


Grafiek B.2: Aantal afgenomen hemokulturen/1000 patiëntdagen, in 2008, in 5 verschillende ziekenhuizen in Vlaanderen. Streefwaarde=103-188*. Nationaal gemiddelde voor België in 2007=37,3.**

*Baron E. J. et al. Cumitech 1C, Blood Cultures IV, 2005. ASM Press, Washington, D.C.
** <http://www.nsih.be/>



Grafiek B.3: Het percentage gecontamineerde hemokulturen, perifeer afgenomen bij volwassen patiënten, in 2008, in 5 ziekenhuizen in Vlaanderen. Streefwaarde $\leq 3\%^*$.



Grafiek B.4: Het percentage overvulde hemokultuurflessen, afgenomen in een tijdspanne van 3 weken, in 4 ziekenhuizen in Vlaanderen. Streefwaarde = niet beschreven in de literatuur.

