

**CAT**

**Critically Appraised Topic**

**Titel:**

**Evaluatie van surveillance hemoculturen bij hematologische patiënten onder immunosuppressiva**

**Author: An Joosten**

**Supervisor: Prof. Apr. K. Lagrou**

**Date: 30/03/2010**

**CLINICAL BOTTOM LINE**

---

Bloedstroominfecties (BSI) vormen een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij hematologische patiënten onder immunosuppressiva. Voor het diagnosticeren van bacteriëmie en fungemie vormen hemoculturen de standaard procedure. Echter klinische en biochemische symptomen worden vaak gemaskeerd door immunosuppressiva. Koorts met of zonder rillingen, leukocytose, linksverschuiving in de differentiële telling van witte bloedcellen (WBC)... zijn parameters die sterk suggestief zijn voor bacteriëmie en fungemie maar die kunnen ontbreken bij deze patiënten. In oktober 2006 werd in UZ Leuven een bijkomend aanvraagnummer gecreëerd voor afname van hemoculturen bij hematologische patiënten onder langdurige immunosuppressiva waarbij men verwacht dat zij geen koorts gaan ontwikkelen. Dagelijks worden surveillance hemoculturen bij deze patiënten afgenomen om op deze manier 'occulte' BSI te kunnen diagnosticeren. In het totaal werden bij 215 patiënten hemoculturen afgenomen. Bij 24% van de patiënten werden deze hemoculturen positief, bij 16% ging het over een bewezen BSI. Studies over het nut van surveillance hemoculturen bij deze patiëntenpopulatie zijn echter schaars. Toch blijkt uit deze studies evenals uit de gegevens van UZ Leuven dat bij deze hematologische patiënten die reeds profylactische therapie krijgen voor BSI 'occulte BSI' nog vaak voorkomen. Surveillance hemoculturen zijn nuttig bij hematologische patiënten onder immunosuppressiva voor het opsporen van BSI en kunnen leiden tot een verandering van therapie bij deze patiënten.

BSI vormen een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij hematologische patiënten vooral door ziekte gerelateerde defecten van het humorale (oa. bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) of multipel myeloom) en cellulaire (oa. bij patiënten met de ziekte van Hodgkin) afweersysteem van deze patiënten. Een andere risicofactor voor BSI is de intensieve cytotoxische chemotherapie die frequent leidt tot ernstige immuunsuppressie. Dit zorgt voor een verlengde periode van verhoogd risico op opportunistische infecties. BSI bij patiënten met hematologische maligniteiten correleert ook met de ernst en duur van neutropenie. Eveneens kunnen huid- en mucosa barrières aangetast worden (mucositis, sinusitis, gingivitis, perianale letsels, cellulitis, gastritis, oesofagitis) door chemotherapie, door het plaatsen van katheters en door invasieve diagnostische procedures. Therapie met corticosteroiden is ook een risicofactor voor BSI. BSI kunnen levensbedreigend zijn bij immuungecompromitteerde patiënten (1-13).

Bij patiënten na allogene/autologe beenmergtransplantatie (BMT) of stamceltransplantatie (SCT) zijn predisponerende factoren voor BSI : leeftijd, geslacht, onderliggende pathologie, aanwezigheid en duur van neutropenie, behandeling met corticosteroiden, soort van chemotherapie voorafgaand aan transplantatie, tijdstip en type van transplantatie (allogeen of autoloog), HLA-matching, profylaxe voor GVHD, graad van acute GVHD, aanwezigheid van chronische GVHD, mucositis, aanwezigheid van centrale katheters en een voorgeschiedenis van bacteriëmie. De incidentie van post-transplantatie BSI varieert van 12.5 tot 41 % (5, 7, 9, 10, 11, 14-22).

Gedurende de laatste 30 jaar merken we in deze patiëntenpopulatie in het algemeen een daling van het aantal infecties met Gram-negatieve micro-organismen en een stijging van het aantal infecties met Gram-positieve micro-organismen.

Hiervoor zijn verschillende mogelijke verklaringen (1-3, 5, 7, 9, 12, 15, 23) :

1. Aangezien bacteriën bij infecties als meest voorkomende oorzakelijke micro-organismen gezien worden, is het gebruik van antibacteriële profylaxe een standaardprocedure geworden bij patiënten die een verhoogd risico hebben op BSI. Het opkomend gebruik van profylactische antibiotica therapie (voornamelijk fluoroquinolonen en 3<sup>o</sup>/4<sup>o</sup> generatie cefalosporinen) heeft als gevolg het uitslecteren van Grampositieve micro-organismen.
2. Behandeling met meer intensieve chemotherapieën leidt tot ernstigere mucositis. Dit vormt een frequente toegangspoort voor Grampositieve micro-organismen.
3. Het gebruik van katheters verhoogt het aantal infecties met Grampositieve micro-organismen.

Hemoculturen vormen de standaard procedure voor het diagnosticeren van bacteriëmie en fungemie. Richtlijnen zijn beschreven voor het afnemen van hemoculturen bij verdenking van sepsis, katheterinfecties, endocarditis, meningitis, osteomyelitis, artritis, acute bacteriële pneumonie, infectie van huid en weke delen, intra-abdominale infecties, FUO (fever of unknown origin) waarbij abscessen of andere bacteriële infecties mogelijk zijn. Enkele klinische of biochemische parameters zijn sterk suggestief voor bacteriëmie en fungemie bij patiënten bij verdenking op infectie. Deze zijn oa. koorts, rillingen, hypotensie, hypothermie, leukocytose en linksverschuiving in de differentiële telling van WBC (24-30).

Vroegtijdige diagnose en het opstarten van antimicrobiële therapie is essentieel voor het verbeteren van de prognose bij patiënten met BSI. Echter subjectieve en objectieve symptomen geassocieerd met BSI worden vaak gemaskeerd bij patiënten met neutropenie, na intensieve chemotherapie, na transplantatie of bij behandeling met immuunsuppressieve therapie, vooral corticosteroiden. Dit kan leiden tot het laattijdig opstarten van antimicrobiële therapie. Het ontwikkelen van koorts, een belangrijk klinisch teken van infectie, kan vaak ontbreken bij deze patiënten. Zij zijn dan euthermisch of hypothermisch maar kunnen een levensbedreigende infectie hebben. Bij patiënten met neutropenie zijn criteria zoals leukocytose of linksverschuiving in de differentiële WBC telling niet betrouwbaar voor de diagnose van een infectie (3-5, 13, 15, 26).

Surveillance hemoculturen zouden nuttig kunnen zijn om een vroegtijdige diagnose van BSI te stellen bij hematologische patiënten alvorens klinische tekens van infectie tot uiting komen (3, 5, 15).

#### Situatie in UZ Leuven:

*Naar aanleiding van het opstellen van de richtlijnen voor bloedafname voor hemoculturen bij volwassenen in UZ Leuven werd in oktober 2006 een bijkomend aanvraagnummer (1747 op formuliernummer 3030) gecreëerd voor afname van hemoculturen bij patiënten onder immunosuppressiva op de afdeling hematologie. De reden hiervoor was de té beperkte indicatiestelling voor het afnemen van bloed voor cultuur voor patiënten onder immunosuppressiva. Bij hematologische patiënten onder langdurige behandeling met immunosuppressiva waarbij men verwacht dat zij geen koorts gaan ontwikkelen, worden dagelijks surveillance hemoculturen afgenomen voor cultuur. Het betreft oa. patiënten met GVHD, ALL, hooggradige lymfomen, BMT of SCT.*

*Drie jaar na het invoeren van dit bijkomend aanvraagnummer werd een evaluatie gemaakt van de surveillance hemoculturen aangevraagd met dit nummer.*

## QUESTION(S)

---

- 1) Wat is de frequentie van bacteriële en fungale BSI gedetecteerd via surveillance hemoculturen en welke zijn de verwekkers?
- 2) Worden BSI vroeger of extra gedetecteerd door afname van surveillance hemoculturen dan op basis van klinische en biochemische parameters?
- 3) Hebben surveillance hemoculturen een invloed op de antimicrobiële therapie van deze patiënten?

## SEARCH TERMS

---

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term:*  
"bacteremia", "fungemia", "blood culture", "blood culture contamination", "bloodstream infection", "surveillance", "hematology", "neutropenia", "immunosuppression", "corticosteroid", "bone marrow transplantation", "stem cell transplantation".
- 2) *PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters.*
- 3) *UpToDate Online version 17.3 (2010).*

## RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

---

1. Worth LJ, Slavin MA. Bloodstream infections in haematology: risks and new challenges for prevention. *Blood Rev* 2009; 23(3): 113-22.
2. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis* 2007; 11(6): 513-7.
3. Penack O, Rempf P, Eisenblätter M et al. Bloodstream infections in neutropenic patients: early detection of pathogens and directed antimicrobial therapy due to surveillance blood cultures. *Ann Oncol* 2007; 18(11): 1870-4.
4. Penack O, Beinert T, Buchheidt D et al. Management of sepsis in neutropenia : guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2006; 85(7):424-33.

5. Penack O, Keilholz U, Thiel E, Blau IW. Value of surveillance blood cultures in neutropenic patients-a pilot study. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58(3): 171-3.
6. Gea-Banacloche JC, Opal SM, Jorgensen J, Carcillo JA, Sepkowitz KA, Cordonnier C. Sepsis associated with immunosuppressive medications: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl): 578-90.
7. Dettenkofer M, Ebner W, Bertz H et al. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(9): 795-801.
8. Engelhart S, Glasmacher A, Exner M, Kramer MH. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(5): 244-8.
9. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33(7): 947-53.
10. Krüger W, Rüssmann B, Kröger N et al. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation-a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(6): 589-97.
11. Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(2): 143-7.
12. Pagano L, Tacconelli E, Tumbarello M et al. Bacteremia in patients with hematological malignancies. Analysis of risk factors, etiological agents and prognostic indicators. *Haematologica* 1997; 82(4): 415-9.
13. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(3): 444-65.
14. Laws HJ, Kobbe G, Dilloo D et al. Surveillance of nosocomial infections in paediatric recipients of bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation during neutropenia, compared with adult recipients. *J Hosp Infect* 2006; 62(1): 80-8.
15. Chizuka A, Kami M, Kanda Y et al. Value of surveillance blood culture for early diagnosis of occult bacteremia in patients on corticosteroid therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(6): 577-82.
16. Marena C, Zecca M, Carenini ML et al. Incidence of, and risk factors for, nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, with impact on procedure-related mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22(8): 510-7.

17. Ninin E, Milpied N, Moreau P et al. Longitudinal study of bacterial, viral, and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 2001; 33(1): 41-7.
18. Serody JS, Berrey MM, Albritton K et al. Utility of obtaining blood cultures in febrile neutropenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(5): 533-8.
19. Engels EA, Ellis CA, Supran SE et al. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. *Clin Infect Dis* 1999; 28(2): 256-66.
20. Sparrelid E, Hägglund H, Remberger M et al. Bacteraemia during the aplastic phase after allogeneic bone marrow transplantation is associated with early death from invasive fungal infection. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(8): 795-800.
21. Yuen KY, Woo PC, Hui CH et al. Unique risk factors for bacteraemia in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after engraftment. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(11): 1137-43.
22. Sayer HG, Longton G, Bowden R, Pepe M, Storb R. Increased risk of infection in marrow transplant patients receiving methylprednisolone for graft-versus-host disease prevention. *Blood* 1994; 84(4): 1328-32.
23. Buchheidt D, Böhme A, Cornely OA et al. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients-recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82(Suppl 2): 127-32.
24. UpToDate Online Version 17.3 (2010): Blood cultures for the detection of bacteremia.
25. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 296-327.
26. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG 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(4):1330-49.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline. CLSI document M47-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania USA, 2007.
28. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology, 9<sup>th</sup> Edition. 2007. American Society for Microbiology (ASM) Press, Washington, DC.
29. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6<sup>th</sup> Edition. 2005. Elsevier Churchill Livingstone.

30. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl): 466-94.
31. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(4): 788-802.
32. Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK, Valenstein PN. Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(10): 1222-5.
33. Tokars JI. Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patients care and health care quality assurance. *Clin Infect Dis* 2004; 39(3): 333-41.
34. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol* 2003; 41(6): 2275-8.
35. Richter SS, Beekmann SE, Croco JL et al. Minimizing the workup of blood culture contaminants: implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm. *J Clin Microbiol* 2002; 40(7): 2437-44.
36. Souvenir D, Anderson DE Jr, Palpant S. Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol* 1998; 36(7): 1923-6.

## APPRAISAL

---

Vraag I :

Wat is de frequentie van bacteriële en fungale BSI gedetecteerd via surveillance hemoculturen en welke zijn de verwekkers?

Studies over surveillance hemoculturen bij hematologische patiënten onder immunosuppressiva zijn schaars.

Chizuka A. et al. (15) onderzochten het nut van wekelijkse surveillance hemoculturen bij patiënten na allogene hematopoietische stamceltransplantatie (allo-HSCT) die behandeld werden met corticosteroiden. Tijdens de periode van augustus 1998 tot augustus 2002 werden er hemoculturen afgenomen bij 69 patiënten na allo-HSCT die behandeld werden met > 0.5 mg/kg prednisolone. Indien patiënten een centraal veneuze katheter hadden, werden culturen via deze weg afgenomen.

Er bestaan geen algemeen aanvaarde criteria voor het stellen van de diagnose van BSI bij patiënten die behandeld worden met corticosteroiden. Chizuka A. et al. stelden een definitie op voor een bewezen BSI. Zoals reeds eerder aangehaald, ontbreken bij deze patiënten vaak klinische symptomen die kunnen wijzen op infectie zoals koorts met of zonder rillingen. Deze zijn dan ook niet steeds betrouwbaar om te gebruiken als criteria voor infectie. Vandaar dat Chizuka A. et al. besluiten dat enkel het aantal positieve hemoculturen en de identiteit van het geïsoleerde micro-organisme voor de diagnose gebruikt kunnen worden.

Aan de hand hiervan stelden zij volgende definitie op voor het stellen van een bewezen BSI :

1. Vaak voorkomende contaminanten van de huid zoals coagulase-negatieve stafylokokken (CNS), *Corynebacterium* species, *Bacillus* species, *Propionibacterium* species, *Micrococcus* species gekweekt uit ten minste twee opeenvolgende hemoculturen afgenomen op verschillende tijdstippen.
2. Voor andere kiemen is één positieve hemocultuur voldoende voor het stellen van de diagnose van een bewezen BSI.

Voor het stellen van een mogelijke BSI stelden zij volgende defintie op: cultuur van vaak voorkomende contaminanten van de huid die niet werden gekweekt uit ten minste twee opeenvolgende hemoculturen.

De controle groep van patiënten in deze studie bestond uit die patiënten waarvan de hemoculturen negatief waren gedurende de periode van immuunsuppressie.

In deze studie werd een nieuwe episode bij afebrile patiënten gedefinieerd als de eerste positieve hemocultuur of elke positieve hemocultuur die 96u of meer na een vorige positieve hemocultuur werd afgenomen. Hemoculturen die positief werden met verschillende micro-organismen werden gedefinieerd als een aparte episode van BSI indien hemoculturen werden afgenomen op verschillende dagen. Hemoculturen die op dezelfde dag positief werden met verschillende micro-organismen werden gedefinieerd als één enkele polymicrobiële BSI.

Mortaliteit werd beschouwd als het rechtstreeks gevolg van een bloedbaan pathogeen indien de patiënt overleed binnen 7 dagen na de laatste positieve hemocultuur zonder dat er een andere mogelijke oorzaak aanwezig was voor dit overlijden.

In deze studie kregen alle patiënten profylaxe per os (trimethoprim/sulfamethoxazol, ciprofloxacin 600mg/d, fluconazole 200mg, aciclovir 1000mg/d nadien 400mg/d).

In het totaal werden 968 hemocultuurflessen afgenomen bij deze 69 patiënten. Gemiddeld werden 11 hemocultuurflessen afgenomen per patiënt (range 2 - 35). In het totaal werden hiervan 110 hemoculturen positief bij 36 patiënten (52%), 86 hemoculturen bij 25 patiënten (36%) waren een bewezen BSI. Pathogene micro-organismen bij bewezen BSI waren *Staphylococcus epidermidis* (n=7), *Staphylococcus aureus* (n=4), *Enterococcus faecalis* (n=3), *Pseudomonas aeruginosa* (n=5), *Acinetobacter lwoffii* (n=4) en andere (n=10). Gemiddeld



bedroeg het interval tussen het opstarten van therapie met corticosteroïden en de eerste positieve cultuur 24 dagen (range 1 - 70).

Er waren 40 infectieuze episoden en 12 patiënten (17%) maakten meerdere episoden mee. Eén patiënt ontwikkelde een polymicrobiële BSI. Tabel I geeft de geïdentificeerde micro-organismen weer met het aantal patiënten en aantal episoden.

Tabel I : Micro-organismen geïsoleerd uit bloed en katheter tip. (15)

<i>Isolated organisms</i>	<i>Number of patients (number of episodes)</i>	
	<i>Blood</i>	<i>Catheter</i>
Gram positive		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 (7)	4 (4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (5)	1 (1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (3)	
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (1)	
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (1)	
<i>Splenius capitis Splenius ureo</i>		1 (1)
<i>Bacillus cereus</i>		1 (1)
Gram negative		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (7)	
<i>Acenitobacter lwoffii</i>	4 (4)	
<i>Bacillus. sp.</i>	2 (4)	
<i>Escherichia coli</i>	2 (2)	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (2)	1 (1)
<i>Proteus. mirabilis</i>	1 (1)	
<i>Clostridium innocum</i>	1 (1)	
Fungi		
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (1)	
<i>Candida krusei</i>	1 (1)	

Patiënten met een bewezen BSI hadden een meer uitgesproken neutropenie dan de controle groep. Overigens werden er geen significante verschillen opgemerkt tussen de twee groepen.

Na de initiële BSI episode werden 15 recurrenente BSI episoden gezien bij 12 patiënten (17%). In totaal hadden 10 patiënten elk 2 BSI episoden, 1 patiënt had 3 episoden en 1 patiënt had 4 episoden. Het gemiddeld interval tussen een vorige episode en een recurrenente episode was 21 dagen (2 - 31 dagen). Het oorzakelijk micro-organisme was hetzelfde als het vorige micro-organisme in 5 episoden en dit waren *Staphylococcus aureus* (n=1), *Bacteroides species* (n=2) en *Pseudomonas aeruginosa* (n=2).

Van de 25 patiënten met een bewezen BSI overleden 15 patiënten (60%) gedurende de studieperiode. Bij 5 patiënten was het overlijden het rechtstreeks gevolg van de BSI wat een mortaliteit geeft van 20%. De oorzakelijke micro-organismen waren *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium innocum* en *Candida krusei*. Bloedbaan pathogenen waren direct verantwoordelijk voor het overlijden van twee patiënten met een afebriële BSI.

Penack O. (3) et al voerden tijdens de periode van januari 2005 tot juni 2006 een prospectieve studie uit waarbij het nut van surveillance hemoculturen bij 100 neutropene patiënten werd nagekeken. Volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) met hematologische maligniteiten die behandeld werden met chemotherapie die zou kunnen leiden tot langdurige neutropenie (neutrofielen aantal  $< 500 \text{ mm}^3$  gedurende  $> 10$  dagen) of die een HSCT ondergingen, kwamen in aanmerking voor inclusie in de studie. Patiënten die klinische of microbiologische tekens van een systemische infectie hadden zoals BSI, pneumonie of FUO kwamen niet in aanmerking voor inclusie in de studie. Hemoculturen werden driemaal per week (maandag, woensdag en vrijdag) afgenomen via een centraal veneuze katheter gedurende de periode van neutropenie. Patiënten werden dagelijks onderzocht voor het opsporen van klinische symptomen van infectie. Er werden bijkomend twee sets hemoculturen (één set perifeer en één set via een centraal veneuze katheter) en een urinecultuur afgenomen bij alle patiënten die koorts ontwikkelden. Hierna ging men kijken naar de patiënten waarbij klinische symptomen van BSI waren opgetreden en BSI gediagnosticeerd werd en in hoeveel gevallen surveillance hemoculturen reeds positief waren geworden alvorens het optreden van deze symptomen.

Alle patiënten kregen profylactische therapie (orale topische amfotericine B 4x/d en levofloxacin 500mg/d PO). Patiënten met neutropenie en FUO kregen onmiddellijk breed-spectrum antibiotica toegediend.

Penack O. et al stelden volgende definitie op voor het stellen van een BSI:

1. Een erkend pathogeen micro-organisme gekweekt in één of meerdere hemoculturen die niet gerelateerd zijn aan een infectie op een andere locatie en dit met of zonder koorts of hypotensie.
2. Een vaak voorkomende contaminant van de huid gekweekt in twee afzonderlijke hemoculturen.
3. Een vaak voorkomende contaminant van de huid gekweekt in één hemocultuur bij een patiënt met een centraal veneuze katheter en bij het opstarten van adequate antimicrobiële therapie.

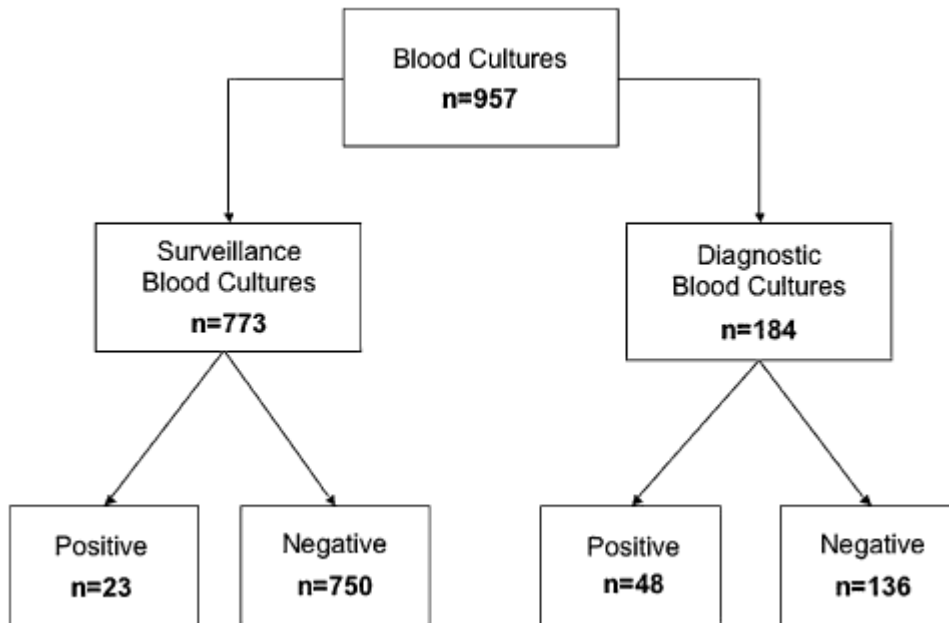
Indien een micro-organisme gedetecteerd werd in de surveillance hemoculturen en de patiënt later gediagnosticeerd werd met een BSI werd het micro-organisme beschouwd als de waarschijnlijke oorzaak van deze BSI in de volgende gevallen :

1. Afwezigheid van een andere mogelijke focus van infectie zoals pneumonie of urineweginfectie en detectie van hetzelfde micro-organisme met dezelfde gevoeligheidsbepaling in de hemoculturen afgenomen bij of na het optreden van klinische symptomen.
2. Afwezigheid van een andere mogelijke focus van infectie en detectie van hetzelfde micro-organisme met dezelfde gevoeligheidsbepaling op de tip van de centraal veneuze katheter bij of na het optreden van klinische symptomen.

Resultaten van hemoculturen werden beschouwd als mogelijk vals positief indien:

1. De patiënt geen symptomen had van BSI (inclusief klinische achteruitgang zonder koorts) binnen 5 dagen na een positieve surveillance hemocultuur.
2. De patiënt klinische symptomen van BSI had binnen 5 dagen na een positieve surveillance hemocultuur maar het gedetecteerde micro-organisme in de surveillance hemoculturen niet hetzelfde was als het gedetecteerde micro-organisme in de hemoculturen afgenomen bij of na het optreden van klinische symptomen van BSI.

In het totaal werden 773 surveillance hemoculturen afgenomen. Bijkomend werden er 184 hemoculturen (92 via een centraal veneuze katheter en 92 perifeer) afgenomen bij 92 patiënten (92%) die koorts ontwikkelden gedurende de periode van neutropenie (Figuur 1). Er waren in het totaal 71 hemoculturen positief bij 45 patiënten (45%), 22 patiënten hadden meerdere positieve hemoculturen. Tabel 2 geeft de geïsoleerde micro-organismen weer in deze 71 positieve hemoculturen. Gezien in deze studie in eerste instantie gekeken werd naar de patiënten waarbij klinische symptomen van BSI optraden binnen 5d na afname van surveillance hemoculturen kunnen gegevens wat betreft frequentie van bacteriële en fungale BSI en de verwekkers hiervan specifiek over het aantal patiënten waarbij surveillance hemoculturen positief werden en geen klinische symptomen optraden niet uit deze studie worden afgeleid.



Figuur 1 : Flow chart per hemocultuur (3).

Tabel 2 : Geïsoleerde micro-organismen in 71 positieve hemoculturen bij 45 patiënten (3).

Isolated organisms	n = 71 BCs (%)
Gram-positive	
Coagulase-negative staphylococci	49 (69.1)
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (7.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (2.8)
<i>Corynebacterium</i> species	2 (2.8)
<i>Micrococcus</i> species	1 (1.4)
Gram-negative	
<i>E. coli</i>	7 (9.9)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	3 (4.2)
Fungi	
<i>Candida krusei</i>	1 (1.4)
<i>Candida albicans</i>	1 (1.4)

### Situatie in UZ Leuven:

*Bij patiënten van de eenheid 467 en 630 die onder immunosuppressiva staan en waarbij men verwacht dat zij geen koorts gaan ontwikkelen, worden dagelijks hemoculturen afgenomen en aangevraagd met het aanvraagnummer 1747 (formuliernummer 3030). Standaard wordt er 1 set (1 set = een groene aërobe fles + een oranje anaërobe fles) afgenomen.*

*Er werden in de periode van 1 oktober 2006 tem 30 september 2009 in het totaal 3821 hemocultuurflessen (= zowel aërobe als anaërobe flessen) afgenomen bij 215 patiënten met het aanvraagnummer 1747.*

*De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 47 jaar (minimum leeftijd 4 jaar en maximum leeftijd 86 jaar). De ratio man/vrouw bedroeg 126/89. Profylactische therapie bestond uit levofloxacin 500mg/d en fluconazole 400mg/d.*

*Er werden gemiddeld 17,8 flessen afgenomen per patiënt (minimum 2 en maximum 188). Gemiddeld werden er per patiënt gedurende 8,8 dagen flessen afgenomen (minimum 1 en maximum 92).*

*Voor het stellen van een bewezen en mogelijke BSI werden de definities overgenomen die Chizuka A. et al. (15) hadden gehanteerd. Wat betreft vaak voorkomende contaminanten van de huid werden de reeds aangehaalde micro-organismen door Chizuka A. et al. aangevuld (13, 15, 24, 27, 28, 30-36) :*

- 1. Coagulase-negatieve stafylokokken (CNS)*
- 2. Corynebacterium species*
- 3. Bacillus species (exclusief Bacillus anthracis)*
- 4. Propionibacterium species*
- 5. Micrococcus species*
- 6. Viridans groep streptokokken*

*Definities voor het stellen van een nieuwe episode en van een polymicrobiële BSI werden eveneens overgenomen van Chizuka A. et al (15).*

*Van het totaal aantal hemocultuurflessen waren er 186 (4,9%) positief bij 52 (24%) patiënten. Het gemiddeld aantal positieve flessen per patiënt bedroeg 3,6 (minimum aantal positieve flessen per patiënt = 1 en maximum aantal positieve flessen per patiënt = 13). Er waren 44 culturen bij 34 patiënten (16%) waarbij het om een bewezen BSI ging.*

*In het totaal waren er 77 episoden bij 52 patiënten (24%) . Van dit totaal aantal episoden waren er 44 (57,1%) episoden bij 34 patiënten die als bewezen episoden beschouwd werden. Vijftien patiënten maakten meerdere episoden mee. Acht patiënten hadden een polymicrobiële BSI, waarvan één patiënt een bewezen polymicrobiële BSI had.*

*Micro-organismen in bewezen BSI waren (zie tabel 3):*

- 1. Staphylococcus epidermidis (n=6)*
- 2. Enterococcus faecium (n=6)*
- 3. Escherichia coli (n=5)*
- 4. Pseudomonas aeruginosa (n=4)*
- 5. Enterococcus faecalis (n=3)*
- 6. Lactobacillus spp (n=3)*
- 7. Bacteroides fragilis (n=3)*
- 8. Streptococcus mitis (n=2)*
- 9. en andere (n=12)*

*In tabel 3 wordt ook het aantal patiënten en episoden weergegeven voor elk micro-organisme.*

Tabel 3: Geïsoleerde micro-organismen uit surveillance hemoculturen afgenomen bij hematologische patiënten onder immunosuppressiva in UZ Leuven.

Micro-organisme	aantal patiënten	aantal bewezen BSI	aantal mogelijke BSI	aantal episoden	aantal bewezen episoden
<u>Gram-positief</u>					
<i>Anaerobe Gram-positieve staven</i>	1	1		1	1
<i>Bacillus</i> species	2		2	2	
CNS niet verder geïdentificeerd	24	1	23	24	1
<i>Corynebacterium</i> species	2		2	2	
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	3		3	3
<i>Enterococcus faecium</i>	6	6		6	6
<i>Lactobacillus</i> species	3	3		3	3
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	1		1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1		1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	6	4	10	6
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2		2	2	
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1		1	1
<i>Streptococcus mitis</i>	5	2	4	6	2
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1		1	1	
<i>Streptococcus viridans</i>	2		2	2	
<u>Gram-negatief</u>					
<i>Bacteroides fragilis</i>	3	3		3	3
<i>Capnocytophaga</i> species	1	1		1	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1		1	1
<i>Commensale neisseria</i>	1		1	1	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1		1	1
<i>Escherichia coli</i>	5	5		6	6
<i>Fusobacterium fusiforme</i>	1	1		1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1		1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	4		4	4
<u>Fungi</u>					
<i>Candida glabrata</i>	1	1		1	1
<i>Candida krusei</i>	1	1		1	1

Er zijn weinig studies uitgevoerd over de frequentie van bacteriële en fungale BSI gedetecteerd via surveillance hemoculturen. Toch kunnen we besluiten zowel uit de gegevens van UZ Leuven als van Chizuka A. et al. (15) dat bij hematologische patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva en reeds profylactische therapie krijgen voor BSI “occulte BSI” nog vaak voorkomen. Bij Chizuka A. et al. werden hemoculturen positief bij 52% van de patiënten en hadden 36% van de patiënten een bewezen BSI. In UZ Leuven hadden 24% van de patiënten positieve hemoculturen en ging het bij 16% van de patiënten om een bewezen BSI.

Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat in UZ Leuven dagelijks surveillance hemoculturen werden afgenomen, in de studie van Chizuka A. et al. gebeurde dit wekelijks. In de literatuur werd geen éénduidige richtlijn teruggevonden over de optimale frequentie van afname van surveillance hemoculturen bij hematologische patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva.

## Vraag 2:

Worden BSI vroeger of extra gedetecteerd door afname van surveillance hemoculturen dan op basis van klinische en biochemische parameters?

In de studie van Chizuka A. et al. (15) die eerder werd aangehaald, waren bij 36 patiënten (52%) de surveillance hemoculturen positief, 25 patiënten (36%) hadden een bewezen BSI.

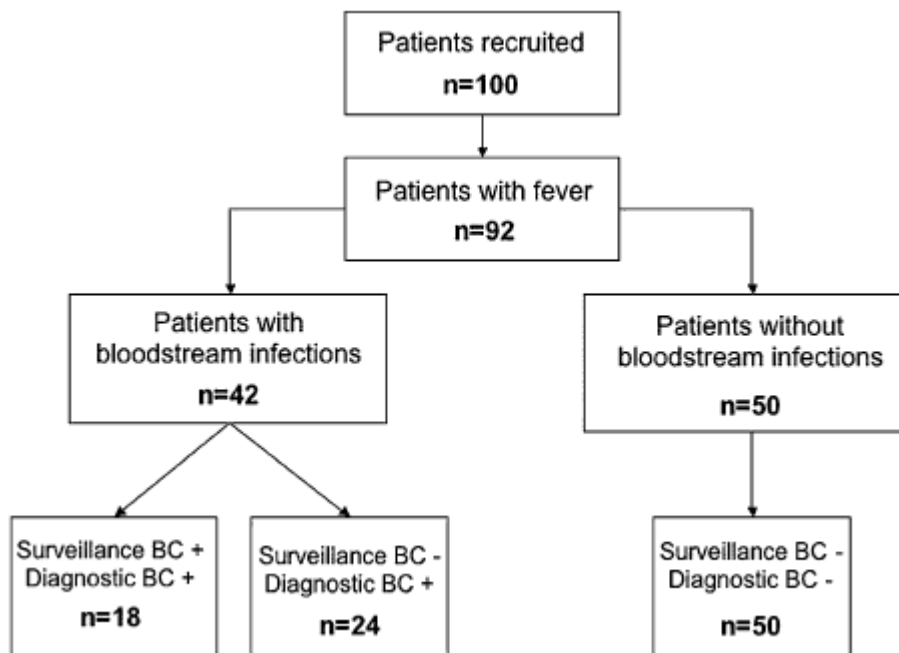
Vijftien patiënten (22% van het totaal aantal patiënten) die een bewezen BSI hadden, waren afebril bij de eerste positieve hemocultuur afname. Vier van hen (6% van het totaal aantal patiënten) bleven afebril gedurende de periode van positieve surveillance hemoculturen.

Gram-negatieve staven werden gedetecteerd bij 8 van de 15 patiënten. Vijf patiënten hiervan bleven asymptomatisch. Twee patiënten presenteerden met milde diarree. Bij het opstarten van therapie met antibiotica en/of het verwijderen van katheters was er een gunstige klinische evolutie en werden de daaropvolgende hemoculturen negatief. Eén patiënt ontwikkelde een pneumonie welke succesvol werd behandeld met antibiotica therapie.

Bij 12 patiënten (17%) werden na de initiële BSI episode 15 recurrenente BSI episoden gezien. Bij een recurrenente BSI episode waren in 6 episoden de patiënten febril en in 9 episoden waren ze afebril.

Ook in de studie van Penack O. et al. (3) waren er surveillance hemoculturen positief geworden vóór het optreden van klinische symptomen. Van de 92 patiënten met koorts werden er 42 gediagnosticeerd met een BSI. Bij 18 (43%) patiënten waren de surveillance hemoculturen positief en konden micro-organismen gekweekt worden vóór het optreden van koorts. Bij de overige 24 patiënten werden micro-organismen slechts gekweekt uit de hemoculturen afgenomen bij het optreden van koorts (figuur 2)(tabel 4).





Figuur 2: Flow chart per patient (3).

Tabel 4: Gegevens van hemoculturen van de 42 patiënten met BSI en koorts (3).

Type of BC	Isolate	Number of patients
Surveillance	Coagulase-negative staphylococci	15
Surveillance	<i>A. lwoffii</i>	1
Surveillance	<i>E. faecium</i>	1
Surveillance	<i>C. albicans</i>	1
Diagnostic	Coagulase-negative staphylococci	14
Diagnostic	<i>E. coli</i>	6
Diagnostic	<i>E. faecium</i>	2
Diagnostic	<i>S. aureus</i>	1
Diagnostic	<i>C. krusei</i>	1

Er waren 3 patiënten met positieve surveillance hemoculturen die geen koorts hadden binnen de 5 daaropvolgende dagen. Eén van hen had een positieve surveillance hemocultuur met *Corynebacterium* species zonder klinische tekens van infectie. Deze hemocultuur werd als vals positief beschouwd. De twee andere patiënten werden echter enige tijd later gediagnosticeerd met BSI. De eerste patiënt werd behandeld met hoge dosissen corticosteroiden in kader van ernstige GVHD en zij had een atypische pneumonie. Zowel in het bronchoalveolaire lavage-vocht (BAL-vocht) als in de surveillance hemoculturen werd *Stenotrophomonas maltophilia* gedetecteerd. Bij de tweede patiënt ging de temperatuur tot 37.9°C en was er een achteruitgang van de algemene toestand. Bij deze patiënt werd een urineweginfectie met bacteriëmie en een ernstige sepsis vastgesteld, zowel in de urinecultuur als in de surveillance hemoculturen werd *Escherichia coli* met dezelfde gevoeligheidsbepaling gekweekt.

Uit deze studie blijkt voor het bepalen van een BSI binnen de 5 dagen de positief predictieve waarde (PPW), de negatief predictieve waarde (NPW), de sensitiviteit en specificiteit van één positieve surveillance hemocultuur respectievelijk 94.7%, 70.4%, 42.9% en 98.3% te zijn. Prospectieve surveillance hemoculturen zijn specifiek en hebben een hoge PPW voor BSI in neutropene patiënten. Echter, de sensitiviteit en NPW hiervan is laag.

Penack O. et al. (5) hadden reeds eerder een prospectieve pilootstudie uitgevoerd om het nut van surveillance hemoculturen na te gaan vóór het optreden van klinische tekens van infectie. Tijdens de periode van februari 2003 tot juli 2003 werden twee maal per week surveillance hemoculturen afgenomen via een centraal veneuze katheter bij neutropene hematologische patiënten die intensieve chemotherapie hadden gekregen waarbij verwacht werd dat de duur van neutropenie meer dan 1 week zou duren.

Indien een patiënt neutropene koorts ontwikkelde, werden er bijkomstig twee sets hemoculturen afgenomen (één set perifeer en één set via een centraal veneuze katheter).

In het totaal waren er 45 neutropene episoden bij 39 patiënten (acute leukemie 19, lymfoom 10, multipel myeloom 5, andere 5). Van deze 39 patiënten ontwikkelden 15 patiënten neutropene koorts (> 38.5°C). Van 12 patiënten die koorts ontwikkelden bleven de surveillance hemoculturen negatief in de periode voorafgaand aan de koorts, bij 3 patiënten (8%) werden er wel micro-organismen gekweekt vooraleer het optreden van koorts. Bij deze 3 patiënten werd het gekweekte micro-organisme beschouwd als de oorzaak van de koorts gezien de symptomen en gezien hetzelfde micro-organisme gekweekt werd in de hemoculturen die werden afgenomen bij het ontstaan van koorts.

In de studie van Chizuka A. et al. (15) hadden 22% van het totaal aantal patiënten een bewezen BSI én waren zij afebril bij de 1ste positieve surveillance hemocultuur afname, 6% van het totaal aantal patiënten bleef afebril gedurende de periode van positieve surveillance hemoculturen. Hieruit kunnen we besluiten dat in deze patiëntenpopulatie surveillance hemoculturen positief kunnen worden bij patiënten die (nog) geen klinische symptomen van BSI hebben.

Uit de studie van Penack O. et al. (3) blijkt voor het bepalen van een BSI binnen de 5 dagen de PPW van één positieve surveillance hemocultuur hoog te zijn (94.7%). Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat zowel in deze studie als in een andere studie van Penack O. et al (5) in eerste instantie enkel gekeken werd naar de patiënten waarbij klinische symptomen van BSI optraden binnen de 5d en dat daarna bij deze patiënten werd nagegaan of surveillance hemoculturen positief waren geworden vooraleer het optreden van deze symptomen. Echter, in deze patiëntenpopulatie worden klinische en biochemische parameters van BSI vaak gemaskeerd, waardoor het optreden van “occulte BSI”. Bijkomende gegevens over surveillance hemoculturen bij deze patiënten zonder klinische symptomen van BSI zijn noodzakelijk om dit verder te onderzoeken.

*Wat betreft de hematologische patiënten in UZ Leuven zullen deze gegevens nog verder nagekeken worden en vergeleken worden met de gegevens uit de literatuur.*

### Vraag 3:

Hebben surveillance hemoculturen een invloed op de antimicrobiële therapie van deze patiënten?

Het opstarten van empirische breed-spectrum antibiotica therapie bij het optreden van klinische symptomen van BSI wordt als standaard procedure aangenomen en wordt in meerdere studies toegepast (2, 4, 5, 8-10, 15, 17-20, 23).

Echter, ondanks deze therapie kunnen bij neutropene patiënten ernstige infectieuze complicaties (oa. septische shock en multi-orgaan falen) nog vaak voorkomen en zorgen deze voor een aanzienlijke mortaliteit. De hoge mortaliteit is deels gerelateerd aan BSI met micro-organismen die resistent zijn aan breed-spectrum antibiotica therapie.

Het opstarten van gerichte antimicrobiële therapie nog vóór het optreden van klinische symptomen kan voor een verbetering van de outcome zorgen. Afname van surveillance hemoculturen kunnen zorgen voor een vroegtijdige diagnose van BSI, gevoeligheidsbepaling van micro-organismen en het snel opstarten van deze adequate antimicrobiële therapie (3, 5, 15).

Penack O. et al besluiten dat surveillance hemoculturen die positief worden alvorens het optreden van klinische symptomen kunnen leiden tot verandering in therapie bij een patiënt. Echter, zij bevelen het gebruik van antimicrobiële therapie bij patiënten met een positieve surveillance hemocultuur in de afwezigheid van klinische symptomen niet aan. Zij geven de voorkeur aan het gebruik van gerichte therapie op basis van de resultaten van de surveillance hemoculturen in plaats van empirische therapie bij het ontstaan van klinische symptomen van infectie (3, 5).

In de studie van Penack O. et al. (5) reeds eerder aangehaald, werden bij 3 patiënten van 39 patiënten de hemoculturen positief alvorens het optreden van klinische symptomen (15 patiënten ontwikkelden neutropene koorts). Bij de eerste patiënt werd een CNS gedetecteerd in de surveillance hemoculturen twee dagen vooraleer de patiënt koorts ontwikkelde en een katheter gerelateerde bacteriëmie werd vastgesteld. Op basis van de gevoeligheidsbepaling werd vancomycine opgestart bij het ontstaan van deze koorts. Zonder deze surveillance hemoculturen zou bij het optreden van koorts bij deze patiënt een andere empirische therapie opgestart zijn (piperacilline/tazobactam, gentamicine).

Bij de tweede patiënt werd een *Pseudomonas aeruginosa* (in vitro gevoelig aan imipenem/cilastine en resistent aan piperacilline/tazobactam-gentamicine) gekweekt in de surveillance hemoculturen één dag vooraleer het optreden van klinische symptomen van urosepsis. Bij het optreden van de klinische symptomen werd therapie met imipenem/cilastine opgestart. Zonder het resultaat van de surveillance hemoculturen zou bij deze patiënt piperacilline/tazobactam-gentamicine opgestart zijn.

Bij de derde patiënt werd *Candida krusei* gedetecteerd in de surveillance hemoculturen. Op basis hiervan werd computertomografie (CT) van de thorax uitgevoerd en werden pulmonaire infiltraten verdacht voor fungale infectie waargenomen. Therapie met amfotericine B werd opgestart maar deze patiënt is helaas overleden omwille van pulmonary hemorrhage de dag dat fungale infectie werd gediagnosticeerd.

In de andere studie van Penack O. et al. (3) resulteerde bij patiënten met positieve surveillance hemoculturen de verandering van therapie op basis van deze hemoculturen voor een snellere koortsdaling bij deze patiënten. De gemiddelde duur van optreden van koorts tot koortsdaling was 1.5 dag (range 1-6 dagen) en 3.5 dag (range 1-18 dagen) bij respectievelijk patiënten met positieve hemoculturen vooraleer het optreden van koorts en bij patiënten met positieve hemoculturen na het optreden van koorts.

De aangehaalde studies (3, 5, 15) besluiten dat surveillance hemoculturen kunnen zorgen voor een verandering van therapie bij deze patiënten.

Penack O. et al (3,5) bevelen echter het gebruik van antimicrobiële therapie bij patiënten met een positieve surveillance hemocultuur in de afwezigheid van klinische symptomen niet aan. Zij geven de voorkeur aan het gebruik van gerichte therapie op basis van de resultaten van de surveillance hemoculturen in plaats van empirische therapie bij het ontstaan van klinische symptomen van infectie. Gezien BSI een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit vormen bij hematologische patiënten en symptomen van BSI vaak gemaskeerd worden bij deze patiënten, kan deze benadering om therapie slechts aan te passen bij optreden van klinische symptomen van BSI in vraag worden gesteld.

Studies over het veranderen van antimicrobiële therapie in kader van positieve surveillance hemoculturen bij hematologische patiënten en studies over de outcome hiervan zijn weerom schaars en het is dan ook niet gemakkelijk om hierover een éénduidig besluit te formuleren.

*In UZ Leuven wordt op basis van positieve surveillance hemoculturen bij hematologische patiënten onder immunosuppressiva breedspectrum antimicrobiële therapie opgestart. De patiëntendossiers zullen nagekeken worden om de invloed van de surveillance kweek op de antimicrobiële therapie te evalueren.*

## **TO DO/ACTIONS**

---

1. Gegevens verder nakijken van UZ Leuven wat betreft het vroeger of extra detecteren van BSI door afname van surveillance hemoculturen dan op basis van klinische en biochemische parameters.
2. Gegevens verder nakijken van UZ Leuven wat betreft invloed van surveillance hemoculturen op de antimicrobiële therapie van deze patiënten.