

F. M. Brunkhorst¹, H. Seifert², A. Kaasch², T. Welte³

Leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik bei Sepsis und schweren Organinfektionen in der Intensivmedizin – ein unterschätztes Defizit

Shortfalls in the application of blood culture testing in ICU patients with suspected sepsis

Die Blutkultur ist das wichtigste mikrobiologische Untersuchungsverfahren in der Intensivmedizin. Kenntnis des Erregers und seiner Empfindlichkeit gegenüber Antimikrotiva erlaubt eine gezielte antimikrobielle Therapie und stellt die Weichen für weitere diagnostische Maßnahmen. Dies verbessert nicht nur die Prognose und senkt die Letalität, sondern verkürzt auch die Liegedauer und vermeidet antimikrobielle Übertherapie. Der Nachweis einer Bakteriämie oder Fungämie bei schwerer Sepsis und septischem Schock gelingt unter kontrollierten Studienbedingungen in 30–40 % der Fälle. Im klinischen Alltag deutscher Intensivstationen sind jedoch nur ca. 10 % der Blutkulturen bei diesen Patienten positiv, was auf ein Defizit im Umgang mit der Blutkulturdiagnostik hinweist. Bei inzwischen weitgehend standardisiertem Vorgehen bei der Bearbeitung von Blutkulturflaschen im mikrobiologischen Labor hat insbesondere die leitliniengerechte Präanalytik auf der Intensivstation (Indikationsstellung, Probenentnahmetechnik, Transportzeit) einen herausragenden Einfluss auf die Qualität des diagnostischen Ergebnisses.

Schlüsselwörter: Bakteriämie, Blutkulturen, Sepsis, Leitlinie, antimikrobielle Therapie, Prognose

Evidence-based blood culture testing is of utmost importance for ICU patients with suspected sepsis or organ infection. Knowledge of the etiologic agent (bacteria or fungi) and their susceptibility against antimicrobials enables the clinician to initiate an appropriate antimicrobial therapy and guides diagnostic procedures. This has been shown to reduce mortality, ICU-stay and antibiotic overuse. In controlled clinical trials rates of bacteremia or fungemia in patients with severe sepsis or septic shock have been reported to range between 30–40 %. This is in contrast to a rate of only 10 % of positive blood cultures observed in clinical practice in German ICUs and underlines shortfalls in the evidence-based application of blood culture testing. Whereas microbiological laboratory practice has been highly standardized, shortfalls in the preanalytic procedures in the ICU (indication, timing, volume, numbers, collection of blood cultures) have a significant effect on the diagnostic yield.

Keywords: Bacteremia, blood cultures, sepsis, guidelines, antimicrobial therapy, prognosis

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

²Klinikum der Universität zu Köln, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

³Medizinische Hochschule Hannover, Abt. Pneumologie

Hintergrund

Die Prävalenz septischer Erkrankungen auf deutschen Intensivstationen ($n = 454$) beträgt nach einer repräsentativen Studie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) 12,4% (95% CI 10,9–13,8 %) für die Sepsis und 11,0 % (95% CI 9,7–12,2 %) für die schwere Sepsis und den septischen Schock und steigt mit der Krankenhausgröße signifikant an [19]. Die jährliche Neuerkrankungsrate für die Sepsis liegt zwischen 85 und 116 und für die schwere Sepsis/septischen Schock zwischen 76 und 110 Fällen pro 100.000 Einwohner. Häufigste Lokalisationen der Infektion sind die Lunge (62,9 %) und der Bauchraum (25,3 %). Häufigste infektionsassoziierte Organdysfunktionen betreffen das Herz-Kreislaufsystem (53,0 %), die Lunge (52,0 %) und die Niere (42,2 %). Die mittlere Liegedauer der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock beträgt 12,3 Tage, die Krankenhausletalität 55,2%. Mit 60.000 Todesfällen/Jahr stellen septische Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar. Eine weit unterschätzte Ursache der hohen Sterblichkeit sind möglicherweise Defizite in der mikrobiologischen Erregerdiagnose und der damit verbundenen adäquaten antimikrobiellen Therapie [24, 31].

Trotz klinischer Zeichen einer Sepsis konnte in der SepNet-Prävalenzstudie lediglich in 55 % der Fälle die zugrundeliegende Infektion mikrobiologisch nachgewiesen und nur in 9,6% der Fälle durch eine positive Blutkultur dokumentiert werden [19]. Der Anteil mikrobiologisch dokumentierter Infektionen nahm mit einer geringeren Größe des Krankenhauses und der damit verbundenen reduzierten Verfügbarkeit eines mikrobiologischen Labors ab (Abb. 1, 2).

Nach einer Erhebung des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von Nosokomialen Infektionen (NRZ) an 295 beteiligten Intensivstationen des „Krankenhaus Infektions-Surveillance System (KISS)“ lag die Anzahl aller abgenommener Blutkulturen im Jahr 2008 im Median bei lediglich 150 (1. Quartil 64, 3. Quartil 368) Blutkulturen (pers. Mitteilung Prof. P. Gastmeier, NRZ, Universitätsklinikum Charité, Berlin). Damit würden jährlich nur 75 Patienten (Median) auf deutschen Intensivstationen mit einer leitliniengerechten Blut-

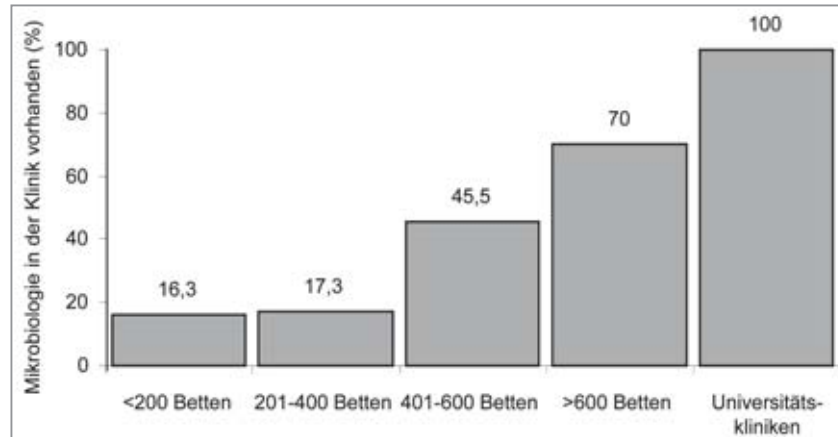


Abbildung 1 Verfügbarkeit eines mikrobiologischen Vor-Ort-Labors in Abhängigkeit von den Bettenzahlen deutscher Krankenhäuser mit Intensivstationen, welche über eine mindestens 24-stündige Beatmungsmöglichkeit verfügen, Daten aus der SepNet Prävalenzstudie 2003 [19].

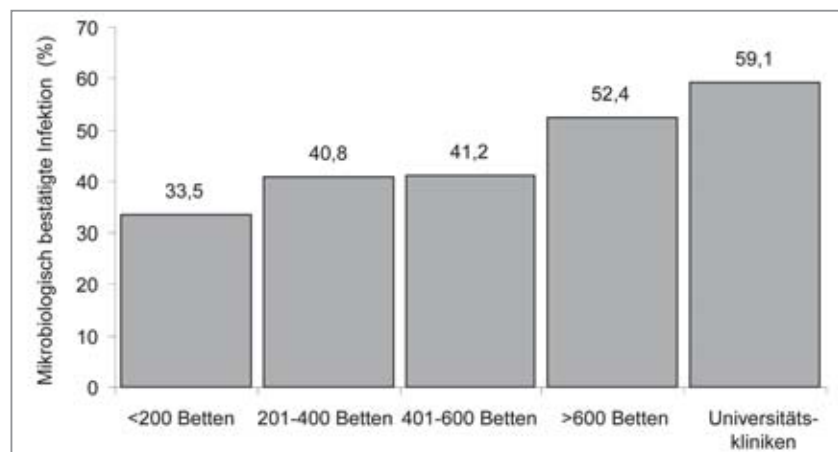


Abbildung 2 Mikrobiologisch dokumentierte Infektionsraten bei Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock auf Intensivstationen, welche über eine mindestens 24-stündige Beatmungsmöglichkeit verfügen in Abhängigkeit von den Bettenzahlen der diesbezgl. Krankenhäuser, Daten aus der SepNet Prävalenzstudie 2003 [19].

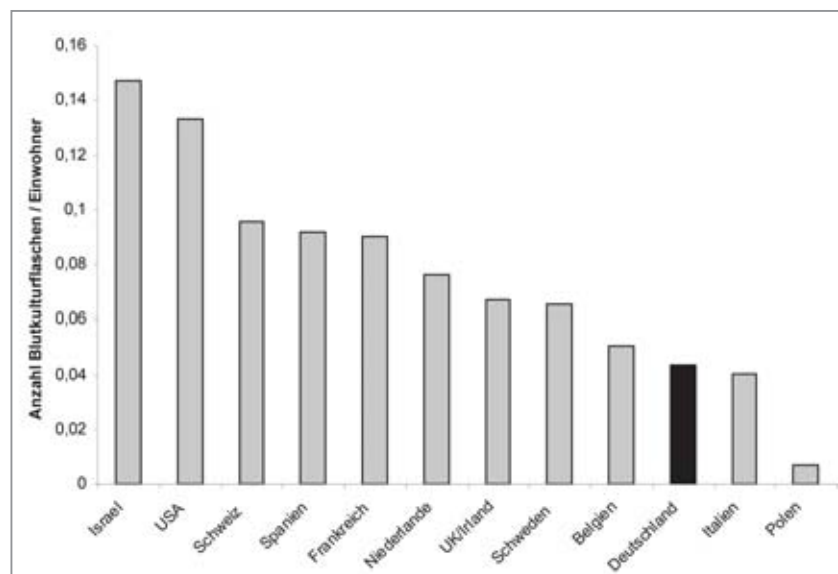


Abbildung 3 Einsatz von Blutkulturdiagnostik (in Blutkulturflaschen/Einwohner) in verschiedenen Ländern (pers. Mitteilung, Prof. Grabein, Universitätsklinikum Grosshadern, München).

Infektionsfokus	Autor, Jahr	Patienten, (n)	Bakteriämie, (%)
Septische Arthritis	Weston, 1999	242	33
Septische Bursitis	Garcia-Porrua, 1999	62	19
„Cellulitis“ (Hautphlegmone/Erysipel)	Sadow und Chamberlain, 1998 Perl, 1999	243 553	2 2
Akute Cholecystitis	Kuo, 1995	1020	8
Akute Cholangitis	van Lent, 2002	80	46
Harnwegsinfektion im Kindesalter	Pitetti und Choi, 2002	183	5
Leberabszess	Rahimian, 2004	79	37
Meningitis	van de Beek, 2004	611	66
Ambulant erworbene Pneumonie (ambulant)	Campbell, 2003	289	2
Ambulant erworbene Pneumonie (stationär)	Campbell, 2003, Corbo, 2004	760 355	6 9
Pneumonie im Kindesalter	Hickey, 1996	409	3
Nosokomiale Pneumonie (außerhalb der Intensivstation)	Sapena, 2005	139	9
Beatmungspneumonie	Rello, 1991, Chendrasekhar, 1996	67 77	7 12
Osteomyelitis im Kindesalter	Floyed und Steele, 2003	85	53
Osteomyelitis/septische Arthritis im Kindesalter	Bonhoeffer, 2001	67	52
Mastoiditis im Kindesalter	Nadal, 1990	73	14
Wirbelkörper-Osteomyelitis	Patzakis, 1991, Nolla, 2002	26 64	50 72
Pyelonephritis (Frauen)	Smith, 1997, Velasco, 2003	98 583	23 25
Pyelonephritis (Männer)	Horcajada, 1999	135	30
FUO bei Neutropenie	Raad, 2003, Seifert, 2003	214 235	32 21

Tabelle 1 Häufigkeit positiver Blutkulturen bei ausgewählten bakteriellen Organinfektionen, mod. nach [40].

kulturdiagnostik untersucht (zwei Blutkulturen). Verglichen mit anderen Ländern, werden in Deutschland deutlich weniger Blutkulturen abgenommen (Abb. 3).

Diese Zahlen weisen auf ein erhebliches und weithin unterschätztes Defizit in der Veranlassung einer adäquaten mikrobiologischen Diagnostik hin und legen insbesondere einen nicht leitliniengerechten Umgang mit der Blutkulturdiagnostik auf deutschen Intensiv-

stationen nahe. Die in Kürze erscheinende revidierte S2k Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (DSG) und der DIVI zur „Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis“ hat diesen Umstand berücksichtigt und verweist auf existierende präzise Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) [40] insbesondere zur Präanalytik, auf die im Folgenden ausführlicher eingegangen werden soll.

Mikrobiologische Diagnose der Sepsis mittels Blutkultur

Der Nachweis von Mikroorganismen durch die in letzter Zeit auffällig häufig als „konventionell“ oder „traditionell“ bezeichneten Blutkultur (im Unterschied zu der oft als „modern“ bezeichneten molekularbiologischen Diagnostik des ursächlichen Erregers einer Sepsis mittels DNA-Nachweis) ist für eine kausale Therapie bakterieller und durch Pilze verursachter Infektionskrankheiten in der Intensivmedizin essenziell. Die Kenntnis des Erregers und seiner Antibiotika-Empfindlichkeit erlaubt eine gezielte antimikrobielle Therapie und stellt die Weichen für weitere diagnostische Maßnahmen. Dies verbessert nicht nur die Prognose und senkt die Letalität [23, 30, 45], sondern verkürzt auch die Liegedauer und hilft, eine antimikrobielle Übertherapie zu vermeiden. Die Blutkulturdiagnostik ist damit das wichtigste evidenzbasierte mikrobiologische Untersuchungsverfahren in der Intensivmedizin überhaupt.

Die heute kommerziell angebotenen Blutkulturmedien ermöglichen das Wachstum fast aller Mikroorganismen. Heutzutage werden zur Blutkulturdiagnostik meist Geräte mit automatisiertem Detektionssystem verwendet, die sich durch eine verbesserte Sensitivität und kürzere Detektionszeit auszeichnen. Die Mehrzahl der Blutkulturen wird innerhalb der ersten 24 Stunden positiv. Nach Detektion einer positiven Blutkulturflasche wird umgehend ein Grampräparat angefertigt, Subkulturen angelegt und eine orientierende Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt. Die definitive Resistenztestung mit der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration erfordert die Herstellung eines standardisierten Inokulums und erfolgt nach Erhalt ausreichenden Koloniewachstums. Subkulturen von Blutkulturflaschen werden aerob und anaerob mindestens 72 Stunden bebrütet. Bei fehlendem Bakterienwachstum trotz mikroskopischem Bakteriennachweis im Grampräparat wird die Bebrütungszeit für die Agarmedien auf 5–7 Tage verlängert, um den Nachweis langsam wachsender Mikroorganismen zu ermöglichen.

Bei inzwischen weitgehend standardisiertem Vorgehen bei der Bearbeitung von Blutkulturflaschen im mikrobiolo-

Autor, Jahr [Ref]	Patienten, (n)	Dokumentierte Infektion, (%)	Atemwege, (%)	Urogenital, (%)	Intra-Abdominal, (%)	Bakteriämie, (%)
Bone, 1995 [10]	530	100	42	33	22	40
Abraham, 1995 [4]	994	73	28	18	15	39
Cohen, 1996 [14]	420	77	24	9	23	38
Bernard, 1997 [8]	455	76	47	10	15	35
Abraham, 1997 [2]	444	61	–	–	–	–
Opal, 1997 [34]	696	85	37	11	31	37
Abraham, 1998 [1]	1879	74	30	12	12	41
Dhainaut, 1998 [16]	608	73	26	11	30	35
Angus, 2000 [5]	1090	84	19	22	31	–
Panacek, 2000 [35]	2634	72	26	–	25	39
Warren, 2001 [45]	2314	62	34	7	28	34
Bernard, 2001 [7]	1690	67	54	10	20	33
Abraham, 2003 [3]	1754	74	51	12	28	30
Brunkhorst, 2008 [12]	537	64	41	9	38,5	23

Tabelle 2 Anteil mikrobiologisch dokumentierter Infektionen und Häufigkeit positiver Blutkulturen in randomisierten multizentrischen Studien zu adjunktiven und supportiven Therapieverfahren bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock.

gischen Labor hat insbesondere die leitliniengerechte Präanalytik auf der Intensivstation (Indikationsstellung, Probenentnahmetechnik, Transportzeit) einen enormen Einfluss auf die Qualität des diagnostischen Ergebnisses.

Die Zuverlässigkeit der Blutkulturdiagnostik zum Nachweis von kultivierbaren Mikroorganismen aus dem Blut ist hoch. Die Rate positiver Blutkulturen, bezogen auf die Gesamtzahl abgenommener Blutkulturen, variiert in den verschiedenen Studien allerdings erheblich und liegt meist zwischen 10 und 25 % (Tab.1). Die Nachweisrate bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock liegt - unter kontrollierten Studienbedingungen - mit 20–40 % deutlich höher (Tab.2). Diese Schwankungen hängen in erster Linie vom untersuchten Patientenkollektiv, der Großzügigkeit in der Indikationsstellung, der Vorbehandlung mit Antibiotika, der Anzahl abgenommener Blutkulturen und von der Einhaltung standardisierter Untersuchungsbedingungen ab. Die Kontaminationsrate beträgt bei leitliniengerechter Abnahmetechnik weniger als 3

% [43]. Angaben zur Häufigkeit von bakteriämischen Infektionen variieren je nach betrachtetem Krankengut und sind abhängig von Alter, Grunderkrankung und einer Vielzahl weiterer Risikofaktoren sowie von Abteilung, Größe und Versorgungsgrad des Krankenhauses. Bezogen auf Pflagestage im Krankenhaus lässt sich eine Häufigkeit von 1–3 Fällen/1.000 Pflagestage errechnen [17, 18, 20, 25, 38], entsprechend einer Häufigkeit von 10–20 Fällen/1.000 Krankenhausaufnahmen. Bei intensivpflichtigen Patienten wird die Häufigkeit mit 30–40 Fällen/1.000 Krankenhausaufnahmen etwa doppelt so hoch angegeben [11, 22]. In bevölkerungsbezogenen Untersuchungen beträgt die Häufigkeit von schweren, d.h. intensivpflichtigen bakteriämischen Infektionen etwa 2 Fälle/10.000 [26].

Indikation zur Abnahme von Blutkulturen

Eine Abnahme von Blutkulturen ist indiziert bei:

- Vorliegen klinischer Kriterien einer Sepsis, schweren Sepsis oder septischem Schock [6, 15, 32, 36, 42],
- v. a. systemische Beteiligung bei einer lokalisierten Infektion,
- v. a. zyklische Infektionskrankheit wie Typhus oder Brucellose,
- v. a. Bakteriämie oder Fungämie bspw. bei Endocarditis lenta oder Katheterinfektion,
- Fieber unklarer Genese.

Bei älteren Menschen, immunsuppressiv behandelten Patienten, Intensivpatienten (z. B. nach Polytrauma oder Verbrennung), bei Patienten mit intravasculären Implantaten (z. B. Herzklappen- oder Gefäß-Prothesen) sowie bei Neugeborenen sind trotz bakteriämischer Infektion die Kriterien einer Sepsis nicht immer vollständig erfüllt; die Indikation zur Abnahme von Blutkulturen ist in solchen Fällen entsprechend breiter zu fassen. Bei älteren Patienten ist zu berücksichtigen, dass eine Sepsis oft mit einem akut auftretenden Encephalopathie beginnt und afebril verlaufen kann; auch hier besteht die Indikation zur Blutkulturdiagnostik, eben-

so wie bei einer akuten metabolischen Entgleisung bei einem sonst gut eingestellten Diabetiker.

Bei Patienten mit Neutropenie ist jedes Auftreten von Fieber (Temperatur > 38 °C) als mögliches Zeichen einer Sepsis zu werten, die Abnahme von Blutkulturen ist zwingend erforderlich [13, 21, 28]. In diesem Patientenkollektiv liegt die Bakteriämierate bei 20 bis 30 % [35, 41].

Präanalytik bei der Abnahme von Blutkulturen

Entnahmezeitpunkt

Es wird empfohlen, Blutkulturen unabhängig von einer bestimmten Fieberhöhe unmittelbar bei Auftreten einer auf eine Sepsis hindeutenden klinischen Symptomatik abzunehmen, z. B. bei Auftreten von Schüttelfrost. Die oft propagierte Abnahme im Fieberanstieg bringt keine Vorteile [37]. Prinzipiell sollten Blutkulturen vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie abgenommen werden. Besteht die Indikation zur Abnahme von Blutkulturen bei laufender antimikrobieller Therapie, ist eine Therapiepause zu erwägen, alternativ sollte die Entnahme unmittelbar vor Applikation der nächsten Dosis erfolgen (Kasten 1).

Entnahmezeitpunkt:

- **Mindestens zwei Blutkulturen vor Beginn der antimikrobiellen Therapie entnehmen**, ansonsten am Ende des Dosierungsintervalls entnehmen.
- Die Blutkulturen können parallel aus zwei unterschiedlichen Entnahmestellen oder im Abstand von wenigen Minuten abgenommen werden.
- Zeitpunkt und Entnahmestelle auf dem Begleitschein vermerken
- Nicht bei einer Venenpunktion die doppelte Blutmenge entnehmen und auf zwei Blutkulturen (4 Blutkulturflaschen) verteilen, sondern immer neu punktieren.

Entnahmetechnik

Üblicherweise erfolgt die Blutentnahme durch Punktion einer peripheren Vene,

meist der Vena cubitalis (Kasten 2). Die Abnahme einer arteriellen Blutkultur bringt keine Vorteile. Ein intravaskulä-

Strikt aseptische Punktions-technik:

- Hygienische Händedesinfektion
- Einmalhandschuhe (nicht steril)
- Hautdesinfektion (z.B. mit 70 %igem Alkohol für mindestens 1 Minute)
- Punktion ohne erneute Venenpalpation
- Punktion einer peripheren Vene. **Keine** Entnahme aus intravenösen Kathetern, Kontaminationsgefahr
- Ausnahme: Entnahme von je einer Blutkultur (aerob/anaerob) aus infektionsverdächtigem Katheter **und** aus einer peripheren Vene

rer Katheter oder ein Portsystem kommt als alleiniger Entnahmeort nur ausnahmsweise infrage, da eine erheblich höhere Kontaminationsrate besteht. Da mikrobielle Kontaminationen die Beurteilung der Befunde erschweren und zu fehlerhafter Therapie und zusätzlichen Behandlungskosten führen können, ist ein aseptisches Vorgehen bei der Abnahme erforderlich. (Kasten 3).

Kontaminationsfreie Inokulation der Blutkulturflaschen:

- Kappen der Flaschen entfernen
- Desinfektion des Durchstichsepts mit einem alkoholischen Präparat (cave: es darf kein Desinfektionsmittel in die Blutkulturflaschen gelangen)
- Lagerung der unbeimpften Blutkulturflaschen bei Raumtemperatur. Die Blutkulturflaschen **nie gekühlt** beimpfen

Blutvolumen, Anzahl der Blutkulturen

Bei Erwachsenen werden 20 ml Blut aspiriert und jeweils 10 ml in eine aerobe und in eine anaerobe Blutkulturflasche verimpft, die zusammen eine Blutkultur, auch als Blutkulturpärchen oder Blutkulturset bezeichnet, darstellen (Kasten 4). Bei Kindern über 20 kg Körpergewicht werden 10 ml Blut entnom-

Erforderliches Blutvolumen:

- **8–10 ml pro Flasche** (damit höchste Nachweisrate)
- Zuerst die anaerobe Flasche beimpfen (verhindert Eintritt von Luftblasen aus der Spritze in die anaerobe Flasche), dann die aerobe Flasche
- Spezielle Medien für die Pädiatrie können mit Volumina von 1–3 ml beimpft werden
- Blutkulturflaschen **nicht** belüften, Flaschenbarcode **nicht** überkleben

men und jeweils 5 ml in eine aerobe und in eine anaerobe Blutkulturflasche verimpft. Bei Kindern unter 20 kg liegt die empfohlene Blutmenge gewichtsabhängig zwischen 1 und 10 ml, bei Früh- und Neugeborenen mindestens 0,5 ml. Hierbei wird üblicherweise eine spezielle Blutkulturflasche verwendet („Peds-Flasche“, „Pädiatrische Blutkultur“), die mit 1–3 ml Blut beimpft werden soll.

Generell sollten bei Jugendlichen und Erwachsenen mindestens zwei bis maximal vier Blutkulturen durch getrennte Punktionen gewonnen werden (Kasten 5). Hierdurch wird die Sensitivität der Blutkulturdiagnostik deutlich er-

Anzahl der erforderlichen Blutkulturen:

- Eine Blutkultur besteht aus zwei Blutkulturflaschen mit einem aeroben und einem anaeroben Kulturmedium, gegebenenfalls wird zusätzlich noch einem Spezialmedium (z.B. zum Nachweis von Pilzen) verwendet
- **2–4 Blutkulturen** abnehmen (Entnahme **einer einzigen Blutkultur ist nicht ausreichend**, da ein negatives Ergebnis keinen Ausschluß der vermuteten Infektion erlaubt und der einmalige Nachweis von fakultativ pathogenen Erregern (z.B. koagulase-negative Staphylokokken) keine sichere Unterscheidung zwischen Kontamination und Infektion ermöglicht).

höht und die Interpretation der Relevanz eines nachgewiesenen Erregers, insbesondere wenn es sich Bakterien der normalen Hautflora wie koagulase-nega-

tive Staphylokokken handelt, erleichtert. Ein zeitlicher Mindestabstand ist in der Regel nicht erforderlich. Bei Verdacht auf eine Katheterinfektion empfiehlt sich die parallele Entnahme einer peripheren und einer zentral über den Katheter entnommenen Blutkultur. Bei Früh- und Neugeborenen muss meist eine Blutkulturflasche für die aerobe Bebrütung genügen. Bei Klein- und Schulkindern mit ambulant erworbener Infektion ist die Entnahme von mehr als einer Blutkultur nur in Ausnahmefällen (v. a. Endokarditis, Osteomyelitis) erforderlich, bei nosokomialer Infektion und bei Immunsuppression sollten jedoch möglichst zwei Blutkulturen gewonnen werden.

Auftragschein

Die Angaben auf dem Auftragschein (Daten des Patienten, Absender, Datum und Uhrzeit der Abnahme, Entnahmestort, Grunderkrankung, Risikofaktoren, infektiologische Verdachtsdiagnose und Art der antimikrobiellen Vorbehandlung) helfen dem Mikrobiologen, die kulturellen Befunde zu interpretieren und ggf. eine längere Bebrütung oder die Nutzung von Spezialmedien zu veranlassen.

Lagerung und Transport

Der Transport der beimpften Blutkulturflaschen zum mikrobiologischen Labor

muss gegen Abkühlung geschützt möglichst sofort (innerhalb von 2–4 h) erfolgen. Eine Zwischenlagerung sollte unbedingt vermieden werden, ist aber während der Nachtstunden in der Regel unvermeidlich und sollte dann je nach Herstellerangaben bei Zimmertemperatur oder bei 36°C erfolgen. Lagerungs- und Transportzeiten, die zusammen mehr als 16 Stunden betragen, sind nicht akzeptabel (Kasten 6).

Probentransport:

- Blutkulturflaschen **so schnell wie möglich** in das Labor bringen
- Ist ein umgehender Transport ins Labor nicht möglich – z.B. bei nächtlicher Blutkulturabnahme – sollen die Blutkulturflaschen je nach Herstellerangabe bei Raumtemperatur oder bei 36°C gelagert werden
- Lange Lagerungs- und Transportzeiten unbedingt vermeiden

Fehlermöglichkeiten

Ursachen für falsch-negative Blutkulturen sind meist eine antimikrobielle Vorbehandlung oder ein zu geringes untersuchtes Blutvolumen. Falsch-positive Blutkulturen sind meist Folge ei-

ner Kontamination bei der Blutkulturentnahme.

Erregernachweis mittels Kultur-unabhängiger Verfahren

Eine Erregeridentifizierung mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), wie Multiplex-PCR (Identifizierung einer begrenzten Anzahl von Erregern) und Breitband-PCR (Identifizierung aller Erreger) ist ein vielversprechender neuer Ansatz. Bisherige Studienergebnisse berichten über deutlich häufigere und schnellere Erregernachweise [9, 27, 29]. Aufgrund der weitgehend fehlenden Resistenztestung stellt die PCR jedoch derzeit keine Alternative für die Blutkulturdiagnostik dar. Da bisher Daten zur Sensitivität, Spezifität und Kosteneffektivität nicht ausreichend vorliegen, können bislang noch keine Empfehlungen für die klinische Praxis abgeleitet werden [39]. DIVI

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst
Paul-Martini-Forschergemeinschaft für
Klinische Sepsisforschung
Universitätsklinikum Jena, Klinik für
Anästhesiologie und Intensivtherapie
Erlanger Allee 101
07747 Jena
Tel.: 03641/9323381
E-Mail:
frank.brunkhorst@med.uni-jena.de

Literatur

1. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, Dal Nogare A, Nasraway S, Berman S, Cooney R et al: Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORA-SEPT II Study Group. *Lancet* 1998, 351(9107):929-933
2. Abraham E, Glauser MP, Butler T, Garbino J, Gelmont D, Laterre PF, Kudsk K, Bruining HA, Otto C, Tobin E et al: p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. Ro 45-2081 Study Group. *JAMA* 1997, 277(19):1531-1538
3. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, Beale R, Svoboda P, Laterre PF, Simon S et al: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 290(2):238-247
4. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, Bone R, Wenzel RP, Balk R, Allred R et al: Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA* 1995, 273(12):934-941
5. Angus DC, Birmingham MC, Balk RA, Scannon PJ, Collins D, Kruse JA, Graham DR, Dedhia HV, Homann S, MacIntyre N: E5 murine monoclonal anti-endotoxin antibody in gram-negative sepsis: a randomized controlled trial. E5 Study Investigators. *JAMA* 2000, 283(13):1723-1730
6. Aronson MD, Bor DH: Blood cultures. *Ann Intern Med* 1987, 106(2):246-253.
7. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, La-Rosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001, 344(10):699-709
8. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, Fulkerson WJ, Wright PE, Christman BW, Dupont WD et al: The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997, 336(13):912-918
9. Bloos F, Hinder F, Becker K, Sachse S, Mekontso Dessap A, Straube E, Cattoir V, Brun-Buisson C, Reinhart K, Peters G et al: A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis. *Intensive Care Med* 2009
10. Bone RC, Balk RA, Fein AM, Perl TM, Wenzel RP, Reines HD, Quenzer RW, Iberti TJ, MacIntyre N, Schein RM: A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin.

- xin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1995, 23(6):994-1006
11. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Delamondona P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995, 274(12):968-974
 12. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S et al: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008, 358(2):125-139
 13. Buchheidt D, Bohme A, Cornely OA, Fatkenheuer G, Fuhr HG, Heussel G, Junghans C, Karthaus M, Kellner O, Kern WV 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:S127-132
 14. Cohen J, Carlet J: INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med* 1996, 24(9):1431-1440
 15. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008, 34(1):17-60
 16. Dhainaut JF, Tenaillon A, Hemmer M, Damas P, Le Tulzo Y, Radermacher P, Schaller MD, Sollet JP, Wolff M, Holzappel L et al: Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. BN 52021 Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1998, 26(12):1963-1971
 17. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV: Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2003, 41(8):3655-3660
 18. Elhanan G, Raz R, Pitlik SD, Sharir R, Konisberger H, Samra Z, Kennes Y, Drucker M, Leibovici L: Bacteraemia in a community and a university hospital. *J Antimicrob Chemother* 1995, 36(4):681-695
 19. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S et al: Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007, 33(4):606-618
 20. Geerdes HF, Ziegler D, Lode H, Hund M, Loehr A, Fangmann W, Wagner J: Septicemia in 980 patients at a university hospital in Berlin: prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis* 1992, 15(6):991-1002
 21. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002, 34(6):730-751
 22. Hugonnet S, Harbarth S, Ferriere K, Ricou B, Suter P, Pittet D: Bacteremic sepsis in intensive care: temporal trends in incidence, organ dysfunction, and prognosis. *Crit Care Med* 2003, 31(2):390-394
 23. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000, 118(1):146-155
 24. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Simon D, Peters C et al: Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009, 136(5):1237-1248
 25. Laffer RR, Frei R, Widmer AF: [Epidemiology of septicemias in a university hospital over 5 years]. *Schweiz Med Wochenschr* 2000, 130(41):1471-1478.
 26. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL: Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med* 2004, 32(4):992-997.
 27. Lehmann LE, Alvarez J, Hunfeld KP, Goglio A, Kost GJ, Louie RF, Raglio A, Regueiro BJ, Wissing H, Stuber F: Potential clinical utility of polymerase chain reaction in microbiological testing for sepsis. *Crit Care Med* 2009, 37(12):3085-3090
 28. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H et al: Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003, 82 Suppl 2:S105-117
 29. Louie RF, Tang Z, Albertson TE, Cohen S, Tran NK, Kost GJ: Multiplex polymerase chain reaction detection enhancement of bacteremia and fungemia. *Crit Care Med* 2008, 36(5):1487-1492
 30. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, Barchuk W: Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 2004, 38(2):284-288
 31. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH: Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49(4):1306-1311
 32. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) 3a und 3b. Blutkulturdiagnostik Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen [http://www.dgho-infektionen.de/agiho/content/e2735/e15963/e15977/index_ger.html]
 33. Mylotte JM, Tayara A: Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19(3):157-163
 34. Opal SM, Fisher CJ, Jr., Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, Sadoff JC, Slotman GJ, Levy H, Balk RA et al: Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997, 25(7):1115-1124
 35. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, Miller M, Barchuk WT, Fischkoff S, Kaul M et al: Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004, 32(11):2173-2182
 36. Raad, II, Escalante C, Hachem RY, Hanna HA, Husni R, Afif C, Boktour MR, Whimbey EE, Kontoyiannis D, Jacobson K et al: Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 2003, 98(5):1039-1047
 37. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, Grundling M, Kreymann G, Kujath P, Marga G, Mayer K, Meier-Hellmann A et al: [Diagnosis and therapy of sepsis. Guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine]. *Internist (Berl)* 2006, 47(4):356, 358-360, 362-358, passim
 38. Riedel S, Bourbeau P, Swartz B, Brecher S, Carroll KC, Stamper PD, Dunne WM, McCordle T, Walk N, Fiebelkorn K et al: Timing of specimen collection for blood cultures from febrile patients with bacteremia. *J Clin Microbiol* 2008, 46(4):1381-1385
 39. Scheckler WE, Bobula JA, Beamsley MB, Hadden ST: Bloodstream infections in a

- community hospital: a 25-year follow-up. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003, 24(12):936-941
40. Schrenzel J: Clinical relevance of new diagnostic methods for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007, 30 Suppl 1:S2-6
41. Seifert H, Abele-Horn M, Fätkenheuer G, Glück T, Jansen B, Kern WV, Mack D, Plum G, Reinert RR, Roos R et al: Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) 3a und 3b. Blutkulturdiagnostik Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, 2 edn. München-Jena; 2007
42. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, Decker M, Stefanik D, Wisplinghoff H, Fatkenheuer G: Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003, 41(1):118-123.
43. Shafazand S, Weinacker AB: Blood cultures in the critical care unit: improving utilization and yield. *Chest* 2002, 122(5):1727-1736
44. Spitalnic SJ, Woolard RH, Mermel LA: The significance of changing needles when inoculating blood cultures: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1995, 21(5):1103-1106.
45. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A et al: Caring for the critically ill patient. High-dose anti-thrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 286(15):1869-1878
46. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA: The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983, 5(1):35-53