

Überblick über das Keimspektrum positiver Blutkulturen und die zu ergreifenden Massnahmen

Positive Blutkulturen: Interpretation und initiales Management

Michael Osthoff^a, Nina Khanna^a, Daniel Goldenberger^b, Victor Wüscher^c, Ursula Flückiger^c

^a Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

^b Klinische Mikrobiologie, Universitätsspital Basel

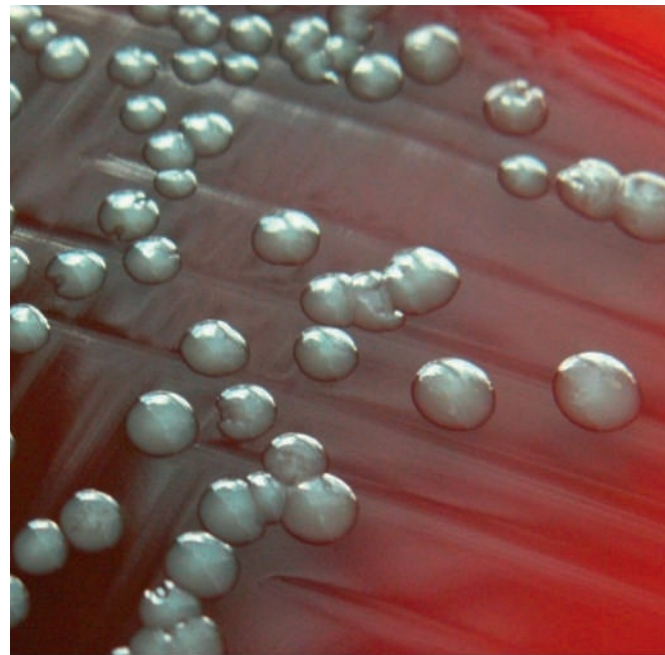
^c Zentrum für Innere Medizin, Hirslanden Klinik Aarau

Blutkulturen gehören bei Erwachsenen zu den häufigsten diagnostischen Untersuchungen im Spital. Sie sind für die Diagnose und das Management von zahlreichen Infekten massgebend, dies obwohl die Trefferquote mit 6–10% niedrig ist und Kontaminationen häufig sind. Die Nachricht von positiven Blutkulturen erfordert in der Regel eine schnelle Einschätzung der klinischen Situation und rasche Therapieentscheidung.

Einführung

Kommt ein Patient auf die Notfallstation mit einer Anamnese von Fieber und/oder Schüttelfrost oder zeigen sich laborchemisch eine Leukozytose/Leukopenie mit erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) oder Procalcitonin, werden im Allgemeinen zwei bis drei Blutkulturpaare abgenommen. Je nach klinischer Beurteilung und Fokus erhält der Patient auf dem Notfall eine empirische Antibiotikatherapie, häufig ein Breitspektrumantibiotikum, und wird dann auf die Abteilung oder Intensivstation verlegt. Die Meldung von positiven Blutkulturen kommt 24–48 Stunden später (bei langsam wachsenden Keimen manchmal erst nach 4–7 Tagen) zu den nachbehandelnden Ärzten. Sobald die Meldung einer positiven Blutkultur kommt, sollte der behandelnde Arzt überlegen, ob die positive Blutkultur zur Infektionskrankheit, die er beim Patienten behandelt, passt, oder ob es sich um eine Kontamination handelt und die Diagnose revidiert werden muss. Weiter muss evaluiert werden, ob die begonnene antibiotische Therapie geändert bzw. ein Wechsel vom Breitspektrumantibiotikum zu einem Antibiotikum mit engerem Spektrum (sogenanntes *Streamlining*) erfolgen sollte. Hat der Patient bisher noch keine antibiotische Therapie, sollte innerhalb von nützlicher Zeit (zwei bis maximal drei Stunden) eine antibiotische, oder im Fall von Hefen eine antimykotische Therapie begonnen werden.

Sobald die Blutkulturen positiv werden, wird im Labor eine Gram-Färbung durchgeführt, so dass als erste Meldung positive Blutkulturen mit Gram-positiven Kokken



oder Stäbchen, Gram-negativen Stäbchen oder Kokken oder Hefen an die behandelnden Ärzte rapportiert wird. Die genaue Identifizierung inklusive Resistenzprüfung erfolgt 12–48 Stunden später. Am Universitätsspital Basel konnte die Zeit bis zur Identifikation einer positiven Blutkultur mittels *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight Massenspektrometrie* (MALDI-TOF MS) auf zwei Stunden verkürzt werden, was eine frühere Anpassung der antibiotischen Therapie und gegebenenfalls auch Fokussuche erlaubt [1]. In



Michael Osthoff

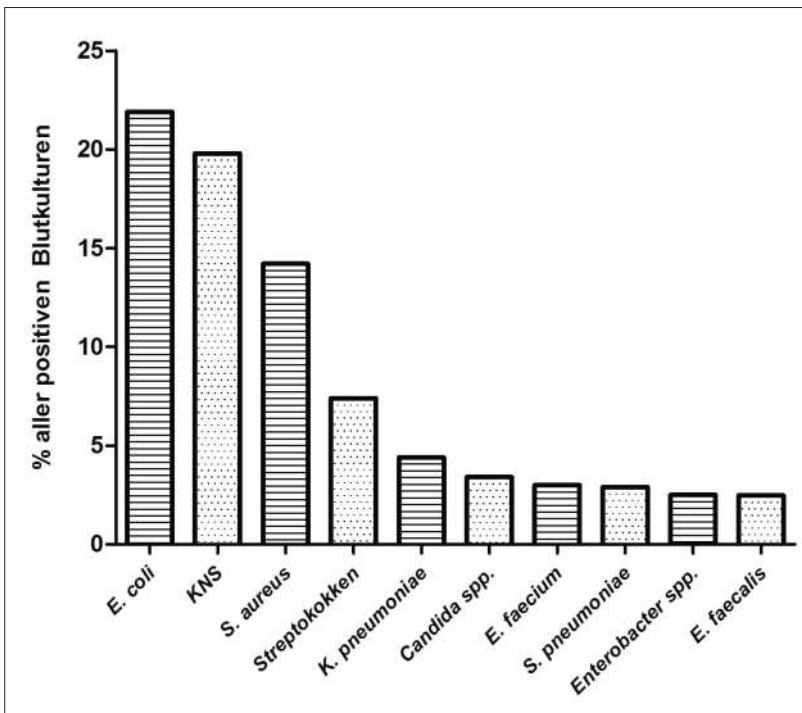


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Isolate aller positiven Blutkulturen des Universitätsspitals Basel (2013; n = 1514).

der Folge möchten wir beschreiben, welche Überlegungen der behandelnde Arzt bei der Meldung von positiven Blutkulturen bzw. bei Identifizierung mittels Antibiogramm anstellen sollte, damit der Patient möglichst optimal behandelt wird. Der Artikel ersetzt infektiologische Konsilien nicht. Diese sind bei positiven Blutkulturen empfehlenswert. Weiter kann nicht detailliert auf die einzelnen infektiologischen Krankheitsbilder eingegangen werden, und insbesondere kann die antibiotische Therapie nicht im Detail erklärt werden. Das Ziel des Artikels ist, dem nicht infektiologisch ausgebildeten Arzt einen Überblick über das Keimspektrum positiver Blutkulturen beim Erwachsenen zu vermitteln und zu erklären, welche weiteren Schritte zu veranlassen sind. Auf die Wertigkeit und Interpretation von Blutkulturen beim Neugeborenen bzw. Kind wird in diesem Artikel nicht eingegangen.

Keimspektrum bei positiven Blutkulturen

Sowohl in Europa als auch in Nordamerika stellen *Staphylococcus aureus*, koagulase-negative Staphylokokken (KNS), *Escherichia coli* und andere *Enterobacteriaceae* die am häufigsten aus Blutkulturen isolierten Keime dar [2, 3]. Dies deckt sich mit den Daten des Universitätsspitals Basel aus dem Jahr 2013 (Abb. 1). Die Rate polymikrobieller Bakteriämien kann bis zu 10% aller relevanten Bakteriämien ausmachen [4].

Tabelle 1: Indikationen für die Abnahme von Blutkulturen bei Infektverdacht (nicht abschliessend).

- Schwer kranke Patienten: septischer Schock und (schwere) Sepsis, Patienten auf Intensivstationen
- (Verdachts-)Diagnosen: Endokarditis, «fever of unknown origin», septische Arthritis, Spondylodiszitis, bakterielle Meningitis, Cholangitis, Katheterinfekt, Pyelonephritis (bei stationärer Aufnahme bzw. wenn die Abnahme einer Urinkultur nicht vor Antibiotikagabe möglich ist)
- Intravenöser Drogenkonsum, Immunsuppression, ältere Patienten (>65–70 Jahre), intravaskuläres Fremdmaterial (Herzschrittmacher, künstliche Herzklappe, zentralvenöser Katheter), insbesondere bei Fieber und Verdacht auf relevante Infektion bzw. unklarer Verschlechterung des Allgemeinzustandes
- Febrile Tropenrückkehrer
- Neutropenes Fieber
- Gezielte Suche nach zusätzlich vorhandener Bakteriämie bei Nachweis von *Staphylococcus aureus* oder *Candida spp.* aus tiefen Gewebebiopsien vor Beginn einer gezielten antibiotischen Therapie
- Schüttelfrost (in Abgrenzung zu leichtem Zittern)
- Folgeblutkulturen nach 48–72 Stunden bei Bakteriämie mit *Staphylococcus aureus* und *Candida spp.* bzw. einer infektiösen Endokarditis

Wann sollten Blutkulturen abgenommen werden?

Die «Trefferquote» der Blutkulturen ist mit 6–10% sehr niedrig und wird durch eine Kontaminationsrate von bis zu 40% weiter reduziert [5, 6]. Am Universitätsspital Basel waren im Zeitraum von 2008–2012 von 88886 abgenommenen Blutkulturen 5965 positiv (6,7%). Kriterien, die eine Bakteriämie mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhersagen, fehlen. So haben weder Fieber, Leukozytose noch ein erhöhter CRP-Wert isoliert betrachtet einen genügend hohen prädiktiven Wert für positive Blutkulturen [7, 8]. Selbst erfahrene Ärzte können das Auftreten einer Bakteriämie nicht zuverlässig einschätzen [9, 10].

Welche Patienten «profitieren» von einer Blutkulturabnahme (Tab. 1)? Bei Immunsupprimierten und älteren Patienten sollten Blutkulturen bei Verdacht auf eine relevante (hospitalisationsbedürftige) Infektion bzw. Verschlechterung des Allgemeinzustands unklarer Ätiologie immer in Erwägung gezogen werden, da diese Patientengruppen ein erhöhtes Risiko für Bakteriämien aufweisen und sich nicht immer mit den klassischen Zeichen (Fieber, Leukozytose, Schüttelfrost etc.) präsentieren [11, 12]. Zudem ist die Abnahme von Blutkulturen vor Antibiotikagabe bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock obligatorisch. Die Rate an positiven Blutkulturen ist umso höher, je kränker

der Patient ist (<14% bei ambulanten Patienten mit Fieber vs. >50% bei septischem Schock [8]). Als einzig relativ verlässliches klinisches Zeichen für eine Bakteriämie ist starker Schüttelfrost (in Abgrenzung zu leichtem Zittern) zu werten [13]. Weitere Indikationen, unabhängig vom Krankheitsgrad, sind Verdacht auf Endokarditis und die Evaluation eines *fever of unknown origin* (FUO), wie auch bei Patienten mit intravenösem Drogenkonsum bzw. mit zentralem Venenkatheter oder endovaskulärem Fremdmaterial (z.B. Herzschrittmacher, künstliche Herzklappe etc.), wenn eine relevante Infektion vermutet wird, eine unklare Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder eine unklare Erhöhung der Entzündungswerte vorliegt. Zudem sollten Blutkulturen bei Vorliegen eines relevanten (hospitalisationsbedürftigen) klinischen Infektionsfokus abgenommen werden (z.B. bei Verdacht auf septische Arthritis, Spondylodiszitis, Cholangitis oder bakterielle Meningitis), insbesondere wenn eine intravenöse antibiotische Therapie geplant ist.

Für alle anderen Patienten sollte die Vortestwahrscheinlichkeit für eine positive Blutkultur und deren Konsequenz in Betracht gezogen werden. Auf keinen Fall sollte der Nachweis von Fieber >38,3 °C automatisch die Abnahme von Blutkulturen triggern, da dies mit Sicherheit die ohnehin schon tiefe Rate an positiven Blutkulturen weiter senkt und unnötige Kosten verursacht. Zum Beispiel ist die Rate an positiven Blutkulturen bei einer ambulant erworbenen Pneumonie bei Patienten, die nicht auf die Intensivstation aufgenommen werden müssen, <10% [14]. Zudem hat selbst eine positive Blutkultur nur selten einen Einfluss auf das Management einer Pneumonie, zumindest in Ländern mit tiefer Resistenzrate der häufigsten Pneumonieerreger [15]. Ähnliches gilt für das unkomplizierte Erysipel bzw. eine Zellulitis. Allerdings erlauben positive Blutkulturen in der Regel eine gezielte Therapie mit oft engerem Wirkungsspektrum und Rückschlüsse auf den Infektionsfokus.

Wie viele Blutkulturen sollen abgenommen werden?

«Eine Blutkultur» besteht immer aus einer aeroben und einer anaeroben Blutkulturflasche. Obwohl die Inzidenz anaerober Bakteriämien in den letzten Jahrzehnten abgenommen hat, ist die Abnahme von ausschliesslich aeroben Blutkulturflaschen nicht anzuraten.

Wir empfehlen die Abnahme von zwei optimal gefüllten Blutkulturen vor Beginn der antibiotischen Therapie. Diese Empfehlung beruht auf Daten einer Publikation von 1996 [16] und der Tatsache, dass die kultivierte

Blutmenge entscheidend die Sensitivität von Blutkulturen beeinflusst. Pro Milliliter Blut steigt die Wahrscheinlichkeit, eine Bakteriämie zu entdecken, um 2–3% [17, 18]. Mit zwei Blutkulturen lassen sich in der Regel bis zu 90% aller Bakteriämien zuverlässig identifizieren, mit drei Blutkulturen >95%. Neben der Blutmenge ist aber auch der ursächliche Keim von Bedeutung. Bei einer abgenommenen Blutkultur (1 Pärchen oder 1 × 2 Flaschen) war in einer Studie die Wahrscheinlichkeit, *Staphylococcus aureus* zu detektieren, bereits 93% [2], bei drei abgenommenen Blutkulturen (3 Pärchen oder 3 × 2 Flaschen) war es 100%. Im Gegensatz dazu können *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida spp.* nur in 60% der Fälle bereits in einer Blutkultur nachgewiesen werden.

Der höheren Sensitivität durch Abnahme von mehr als zwei Blutkulturen stehen höhere Kosten, eingeschränkter Patientenkomfort/-sicherheit und eine niedrigere Spezifität durch eine höhere Kontaminationsrate gegenüber. Da der Gewinn an Sensitivität durch Abnahme von drei Kulturen klein ist (90 vs. 95%), wird die Abnahme von zwei Blutkulturen als optimal betrachtet. Verdacht auf Endokarditis, Infektionen mit *Candida spp.* und anderen schwerer zu kultivierenden Organismen und FUO stellen Szenarien dar, in denen die Abnahme von drei Blutkulturen aus unserer Sicht sinnvoll ist. Zudem sollten bei Patienten mit zentralvenösen Kathetern (ZVK) Blutkulturen aus jedem liegenden Katheter plus eine periphere Abnahme erfolgen [19] (siehe auch Abschnitt Katheterinfektionen). Eine verlängerte Bebrütungszeit von mehr als fünf Tagen ist nur noch in Ausnahmefällen notwendig.

Im Gegensatz zum Volumen spielt die separate Abnahme von Blutkulturen über einen bestimmten Zeitraum für die Sensitivität von Blutkulturen eine untergeordnete Rolle. Traditionell wird zwischen transienter, intermittierender und kontinuierlicher Bakteriämie unterschieden [20]. Operative Eingriffe mit Verletzung von Haut/Schleimhaut bzw. unsterilem Gewebe (Biopsien, Abszessinzisionen/-drainagen, aber auch das Zähneputzen) führen zu einer kurzdauernden Bakteriämie, während bei intravaskulären Infektionen (Endokarditis, Katheter- oder Graftinfekt, seltener zu Beginn einer Typhus- bzw. Brucellen-Infektion) eine kontinuierliche Bakteriämie die Regel ist. Organinfektionen (Pyelonephritis, Pneumonie) bzw. nicht drainierte Abszesse wurden in der Vergangenheit als Prototyp für eine intermittierende Bakteriämie angesehen. Allerdings ist umstritten, ob die Bakteriämie bei diesen Erkrankungen wirklich intermittierend ist oder ob es sich in der Realität eher um eine kontinuierliche Bakteriämie handelt, bei der sich Episoden von hoher Keimdichte im Blut mit Episoden einer «low-level»-Bakteriämie

abwechseln [21]. Die Tatsache, dass das Blutvolumen einen viel grösseren Einfluss auf die Sensitivität von Blutkulturen hat als die zeitlich versetzte, separate Abnahme von Blutkulturen [22, 23], legt nahe, dass es sich wohl meistens um pseudointermittierende Bakteriämien handelt.

Traditionell wird eine Abnahme von zwei Blutkulturen im Abstand von mindestens 30 Minuten empfohlen (separate Entnahmestellen). Bei Verdacht auf Endokarditis, bei antibiotisch vorbehandeltem Patienten oder bei der Evaluation von FUO empfiehlt sich eine Abnahme verteilt auf 24 Stunden (z.B. bei V. a. subakute Endokarditis eine Blutkultur bei Eintritt, nach zwei und nach sechs Stunden, falls klinisch vertretbar erneut nach 12 Stunden) (Tab. 2). Bei schwer kranken Patienten (septischer Schock) empfehlen wir eine gleichzeitige Abnahme von zwei bis drei Blutkulturen ohne Abstand, damit sich der Beginn einer antibiotischen Therapie nicht durch die serielle Abnahme von zwei Blutkulturen verzögert und da die Sensitivität dieses Ansatzes vergleichbar ist [3, 21, 24, 25].

Nach Beginn einer antibiotischen Therapie sinkt die Sensitivität von Blutkulturen in der Regel deutlich [26, 27]. Unter Umständen kann es trotzdem sinnvoll sein, Blutkulturen abzunehmen, insbesondere wenn der Patient schwer krank ist oder eine Endokarditis vermutet wird [28]. Sind allerdings Blutkulturen vor Beginn der Therapie abgenommen worden, so raten wir von der oft praktizierten, wiederholten Abnahme bei Fieber innerhalb der ersten 72 Stunden ab, da die Ausbeute gering ist bzw. die Therapie selten beeinflusst wird [29]. Davon ausgenommen sind Infektionen mit *Staphylococcus aureus* und *Candida spp* bzw. Katheterinfekte ohne Katheterentfernung, bei denen es entscheidend für das weitere Management ist, negative Blutkulturen nach 48 bis 72 Stunden zu dokumentieren [19, 30, 31].

Tabelle 2: Richtlinien für die Abnahme von Blutkulturen.

- 2×2 Flaschen Blutkulturen im Abstand von 30 Minuten vor Beginn einer antibiotischen Therapie bei entsprechender Indikation (Tab. 1); **oder**
- 2–3×2 Flaschen Blutkulturen ohne Abstand bei schwer kranken Patienten, um den Beginn einer antibiotischen Therapie nicht zu verzögern; **oder**
- Bei liegendem zentralvenösem Katheter (ZVK) oder Port-a-Cath gleichzeitige Abnahme je einer Blutkultur aus dem ZVK und peripher.
- Optimale Füllung der Blutkulturen (10 ml).
- Aseptische Abnahme, um Kontaminationen zu vermeiden.
- Indikationen für >2×2 Flaschen Blutkulturen über 24 Stunden mit Abstand von >2 Stunden: Endokarditis, *fever of unknown origin*, antibiotisch vorbehandelte Patienten, schwer kultivierbare Erreger (*Candida*, Brucellen etc.)

Positive Blutkulturen – Vorgehen nach Erhalt des Gram-Präparats

Gram-positive Kokken

Im Gram-Präparat können Gram-positive Kokken in Trauben von Kokken in Ketten unterschieden werden. Dies lässt Rückschlüsse auf deren Identität und eine Optimierung der antibiotischen Therapie zu.

Gram-positive Kokken in Trauben sind in der Regel Staphylokokken. Unterschieden wird zwischen *S. aureus* und KNS (*S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. capitis* usw.). Gram-positive Kokken in Ketten oder Pärchen (Diplokokken) sind meist Streptokokken (z.B. *S. pneumoniae*) oder Enterokokken (*E. faecalis* oder *E. faecium*).

Bei Gram-positiven Kokken in Trauben ist die Unterscheidung *S. aureus* vs. KNS wichtig, da bei *S. aureus* eine aggressive Fokussuche (z.B. Arthritis, Endokarditis, Spondylodiszitis etc.) gegebenenfalls mit Fokussanierung notwendig ist und gleichzeitig die in der Regel breite empirische Therapie auf ein *S. aureus* wirksames Penicillin (Flucloxacillin) oder Cephalosporin (Cefazolin) eingeengt werden kann (*Streamlining*), oder aber eine MRSA-Therapie (Vancomycin oder Daptomycin) bei entsprechender Epidemiologie oder Risikofaktoren installiert werden muss (Tab. 3). Zudem sind Folgeblutkulturen [32] und ein infektiologisches Konsilium empfohlen [33]. Demgegenüber handelt es sich bei KNS meistens um eine Kontamination bzw. um wenig aggressive Infekte (Katheterinfekte etc.). Eine Ausnahme stellen der Nachweis von KNS bei Patienten mit endovaskulärem Fremdmaterial (v.a. künstlichen Herzklappen) bzw. der Nachweis von *S. lugdunensis* (Keim aus der KNS-Gruppe mit Virulenz ähnlich wie *S. aureus*) dar, die bis zum Beweis des Gegenteils als relevant beurteilt werden sollten.

Gram-positive Kokken in Ketten sind nur selten als Kontamination zu werten. Häufig verbirgt sich dahinter eine relevante Infektion, z.B. mit *S. pyogenes* oder *S. agalactiae*, Streptokokken der Anginosus- bzw. Bovis-Gruppe, weiteren vergrünenden Streptokokkenspezies (in der Regel im Rahmen einer Endokarditis bzw. Mukositis nach Chemotherapie), Enterokokken oder anaeroben Peptostreptokokken (*Fingoldia magna*). Allen gemeinsam ist, dass sie in der Regel auf Penicillin sensibel sind, so dass bei einem kompatiblen klinischen Bild (z.B. Erysipel bei *S. pyogenes*, Endokarditis bei vergrünenden Streptokokken, ggf. in Kombination mit einem Aminoglykosid in Abhängigkeit der minimalen Hemmkonzentration von Penicillin) der Wechsel von einem Breitspektrumantibiotikum auf Penicillin oder ein Cephalosporin (z.B. Ceftriaxon) möglich ist, ausser bei Verdacht auf eine polymikrobielle Infektion (z.B. Cholangitis, Leberabszess etc.). Eine Ausnahme

Tabelle 3: Vorgehen bei positiven Blutkulturen, abhängig vom Ergebnis des Gram-Präparats.

Befund	Möglicher Keim	Möglicher Fokus	Empirische Therapie	Gezielte Therapie	Alternativen bei Penicillinallergie	Kommentar
Gram-positive Kokken in Trauben	<i>Staphylococcus aureus</i>	Endokarditis, Katheter, Pneumonie, Arthritis, Spondylodiszitis, Zellulitis etc.	Amox/Clav	Flucloxacillin; bei MRSA Vancomycin oder Daptomycin	Typ IV: Cefazolin Typ I: Vancomycin, Daptomycin oder Linezolid	Infektiologisches Konsil, aggressive Fokussuche und chirurgisches Debridement, TTE, Folgeblutkulturen
Gram-positive Kokken in Ketten	KNS	Kontamination vs. Fremdmaterial-assoziierte Infekte*	Amox/Clav, ggf. Vancomycin bei Patient unter laufender antibiotischer Therapie	Falls sensibel Flucloxacillin, ansonsten Vancomycin oder Daptomycin	Typ IV: Cefazolin (falls sensibel) Typ I: Vancomycin oder Daptomycin	BK wiederholen, falls Kontamination nicht ausgeschlossen oder bei intravaskulärem Fremdmaterial
Gram-positive Kokken in Ketten	Streptokokken	Erysipel/Zellulitis, Endokarditis, Cholangitis, Abszesse (zerebral, intraabdominal)	Amox/Clav	Penicillin (± Gentamicin bei Endokarditis) Amox/Clav bei polymikrobiellen Infekten	Typ IV: Cefazolin Typ I: Vancomycin	Infektiologisches Konsil b. Endokarditis Selten Kontaminationen (vergrünende Streptokokken) Polymikrobielle Infekte möglich
Gram-positive Diplokokken	<i>Enterococcus faecalis</i>	Endokarditis, Urosepsis, Cholangitis, primäre Bakteriämie	Amox/Clav oder Pip/Taz oder Imipenem	Amoxicillin (± Gentamicin bei Endokarditis); Amox/Clav oder Pip/Taz bei polymikrobiellen Infekten	Typ I oder IV: Vancomycin, (+ Gentamicin bei Endokarditis), Daptomycin	Infektiologisches Konsil Resistent auf Cephalosporine
Gram-negative Stäbchen	<i>Enterococcus faecium</i>	Katheter, Mukositis, tertiäre Peritonitis	Vancomycin oder Daptomycin, da >90% resistent auf Betaaktamantibiotika	Vancomycin; Daptomycin; Linezolid	Typ I: Vancomycin oder Moxifloxacin	Infektiologisches Konsil Abszessdrainage, Katheterentfernung
Gram-negative Stäbchen	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonie, Meningitis, primäre Bakteriämie etc.	Amox/Clav oder Ceftriaxon ± Vancomycin bei Meningitis	Penicillin	Typ IV: Ceftriaxon Typ I: Vancomycin oder Moxifloxacin	Fokussuche
Gram-negative Stäbchen	Enterobacteriaceae	Ambulant: Urosepsis, Cholangitis, Divertikulitis, Enteritis Nosokomial: Pneumonie, Katheter, Peritonitis, Wundinfekte	Amox/Clav oder Ceftriaxon; Pip/Taz Bei Risikofaktoren für ESBL: Ertapenem oder Meropenem	Abhängig von der Resistenz und Fokus: Ceftriaxon, Amox/Clav, Ertapenem, Ciprofloxacin etc.	Typ IV: Ceftriaxon oder Cefepim Typ I: Ciprofloxacin, ggf. Meropenem	Fokussuche
Gram-negative Stäbchen	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pneumonie, Katheter, Mukositis, Urosepsis	Pip/Taz oder Cefepim	Pip/Taz oder Ceftazidim oder Cefepim oder Ciprofloxacin oder Meropenem	Typ IV: Ceftazidim, Cefepim Typ I: Ciprofloxacin, ggf. Meropenem	Infektiologisches Konsil
Gram-negative Stäbchen	Anaerobier (<i>Bacteroides fragilis</i> -Gruppe, Fusobakterien)	Abdominelle Infekte Lemierre-Syndrom	Amox/Clav	Amox/Clav oder Pip/Taz, da oft polymikrobielle Infektion	Typ IV: Ceftriaxon plus Metronidazol Typ I: Ciprofloxacin plus Meropenem	Häufig polymikrobielle Infekte
Gram-negative Stäbchen	<i>Listeria monocytogenes</i>	Gastroenteritis, Meningitis, Chorioamnionitis	Amox/Clav	Ampicillin (± Gentamicin oder TMP-SMX bei Meningitis)	Typ I oder IV: Meropenem, TMP-SMX	Infektiologisches Konsil Risikopatienten: Schwangere, Immunsupprimierte Resistent gegen Cephalosporine
Gram-negative Diplokokken	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Corynebacterium spp.</i>	Kontamination vs. Fremdmaterial-assoziierte Infekte*	Amox/Clav bei Infektverdacht	Abhängig von Resistenz Penicillin oder Ceftriaxon oder Vancomycin	Vancomycin	Meist Kontaminationen, v.a. wenn nur singular positive BK
Gram-negative Diplokokken	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningitis, Sepsis, Arthritis	Ceftriaxon	Penicillin oder Ceftriaxon oder Ciprofloxacin	Typ IV: Ceftriaxon Typ I: Ciprofloxacin	Infektiologisches Konsil
Hefen	<i>Candida albicans</i> <i>Candida non-albicans</i> ^o <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Abdominelle Infekte, Katheterinfekte	Fluconazol Bei Risikofaktoren (ICU, Azol-Vorbehandlung): Echinocandin	Abhängig von Identifikation und Resistenz: Fluconazol oder Echinocandin		

Die in der Tabelle angegebenen Antibiotika sind Empfehlungen für eine intravenöse Therapie. Die Dosierung und Dauer richtet sich unter anderem nach der Nieren- und Leberfunktion und dem Fokus. Die folgende Dosierung können bei normaler Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate >60 ml/min) als Orientierungshilfe dienen: Penicillin G 4 x 5 Mio. Einheiten; Amoxicillin 4 x 2 g (6 x 2 g bei Endokarditis); Flucloxacillin 4 x 2 g (6 x 2 g bei Endokarditis); Amox/Clav 3 x 2,2 g; Pip/Taz 3 x 4,5 g; Cefazolin 1 x 2 g (2 x 2 g bei Meningitis); Ceftazidim 3 x 2 g (3 x 2 g bei Meningitis); Cefepim 3 x 1 g (3 x 2 g bei schweren Infekten); Ertapenem 1 x 1 g; Meropenem 3 x 1 g (3 x 2 g bei *P. aeruginosa* und schweren Infekten); Imipenem 4 x 500 mg; Daptomycin 6 mg/kg KG (ggf. 8–10 mg/kg KG bei lebensbedrohlichen Infekten bzw. Nachweis von *S. aureus* oder *E. faecium*); Vancomycin Standarddosierung 2 x 1 g, bei schweren Infekten bzw. MRSA Ladedosis mit 25 mg/kg KG (maximal 2,5 g), anschließend 2 x 15 mg/kg KG; Linezolid 2 x 600 mg; Ciprofloxacin 2–3 x 400 mg; Moxifloxacin 1 x 400 mg; Ciprofloxacin 2–3 x 400 mg; Moxifloxacin 1 x 400 mg; TMP-SMX: 2–3 x 5 mg/kg KG Trimethoprimkomponente; Metronidazol 3 x 500 mg; Fluconazol 800 mg Ladedosis, anschließend 1 x 400 mg.

* Fremdmaterial-assoziierte Infekte: Kunstklappenendokarditis, Katheter- und Port-a-Cath-Infekte, Schrittmachereinfekte, Protheseninfekte

^o *Candida non albicans*: *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*

Abkürzungen: BK = Blutkultur; Amox/Clav = Amoxicillin/Clavulansäure; Pip/Taz = Piperacillin/Tazobactam; TMP-SMX = Trimethoprim-Sulfamethoxazol; KNS = koagulase negative Staphylokokken; KG = Körpergewicht.

stellen Enterokokken dar, für die eine spezielle antibiotische Therapie notwendig ist (Tab. 3).

Als dritte Untergruppe der Gram-positiven Kokken können im Gram-Präparat Gram-positive Diplokokken identifiziert werden, die auf das Vorliegen von *S. pneumoniae* schliessen lassen. Aus unserer Erfahrung kann gelegentlich die Unterscheidung zu Enterokokken im Gram-Präparat schwierig sein (Nachweis von Ketten- und/oder Diplokokken bei Letzteren). Die Diagnose einer invasiven Pneumokokkeninfektion kann aber aufgrund des kompatiblen klinischen Bildes (Pneumonie, Meningitis) und zusätzlicher mikrobiologischer Tests (Sputumuntersuchung, Pneumokokkenantigen im Urin) schon vor der mikrobiologischen Identifikation der Blutkulturen gestellt werden. In Folge der günstigen Resistenzlage in der Schweiz sollte zudem die initial breite antibiotische Therapie auf Penicillin eingengt werden, da eine fortgesetzte breite Therapie keinen Vorteil hat [34], aber möglicherweise das Risiko für Resistenzen bzw. Clostridieninfekte erhöht (Tab. 3).

Gram-negative Stäbchen

Gram-negative Stäbchen werden nach Gram-positiven Kokken am zweithäufigsten in positiven Blutkulturen nachgewiesen.

Die wichtigsten Gram-negativen Keime sind:

- *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, gelegentlich auch *Serratia marcescens*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* oder *Morganella morganii*)
- Nonfermenter: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*
- Selten *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*
- Anaerobier wie z.B. *Bacteroides fragilis*-Gruppe oder Fusobakterien.

Sie verursachen eine Vielzahl von Infektionen (ambulant v.a. Harnwegsinfektionen, Enteritis, Divertikulitis und Cholangitis; nosocomial v.a. Pneumonien, Wundinfekte, intraabdominelle Abszesse und Katheterinfekte).

Während der Nachweis von Gram-positiven Kokken in der Regel ein *Streamlining* erlaubt, so gilt es bei Gram-negativen Stäbchen abzuschätzen, ob die gewählte antibiotische Therapie ausreichend ist, oder ob Risikofaktoren für resistente Erreger wie *P. aeruginosa*, ESBL-(Extended-Spectrum-Betalaktamase-)bildende oder Carbapenemasen-bildende Bakterien vorliegen (Tab. 3).

Wachstum in beiden Flaschen bzw. schnelleres Wachstum in der anaeroben Flasche spricht in der Regel gegen eine Bakteriämie mit *P. aeruginosa* (negativer prädiktiver Wert von 97,2%) und anderen Nonfermentern, da diese meist (90%) ausschliesslich in der aeroben Flasche kultiviert werden können [35]. Ebenso können

strikte Gram-negative Anaerobier (z.B. *Bacteroides fragilis*) durch ihr langsames Wachstum (*time to positivity*, TTP, von >18 Stunden) in der anaeroben Blutkulturflasche von fakultativ anaeroben Enterobacteriaceae (z.B. *E. coli*) unterschieden werden [36]. Für andere resistente Erreger ist es zwingend, bei der Wahl des Antibiotikums Risikofaktoren zu berücksichtigen. Zu diesen zählen höheres Alter, Aufenthalt in einem Gebiet mit hoher Inzidenz resistenter Gram-negativer Bakterien (inkl. Reiserückkehrer, Repatriierungen), nosokomiale Infektionen, vorgängiger Spitalaufenthalt inklusive Intensivstation, bekannte Kolonisation, vorgängige (wiederholte) antibiotische Therapien und Aufenthalt in Langzeitpflegeeinrichtungen [37]. Bei Vorliegen der Identifikation und Resistenzprüfung sollte, falls sich der Verdacht auf einen resistenten Erreger nicht bestätigt hat, ein *Streamlining* vorgenommen werden [38]. Dies beinhaltet zum Beispiel den Wechsel von einem Breitspektrum-Betalaktam-Antibiotikum (Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Carbapenem) auf ein 3.-Generation-Cephalosporin (Ceftriaxon), Amoxicillin/Clavulansäure oder Ciprofloxacin, und das Stoppen einer Kombinationstherapie z.B. mit einem Aminoglykosid.

Infektion oder Kontamination?

Kontaminierte Blutkulturen sind nicht selten und vermindern die Spezifität von Blutkulturen. In der Literatur werden Kontaminationsraten von bis zu 50% aller positiven Blutkulturen beschrieben (entsprechend bis zu 8% aller abgenommenen Blutkulturen) [39]. Am Universitätsspital Basel wurden in einer laufenden Studie über ein Jahr 20% aller positiven Blutkulturen durch das Team der Infektiologie als Kontamination gewertet. Die Folgen falsch positiver Blutkulturen dürfen nicht unterschätzt werden. Einerseits sind sie mit zusätzlichen Kosten assoziiert, die nicht nur aufgrund der reinen Laborkosten (ca. 150 CHF für Identifikation und Resistenzprüfung) entstehen, sondern insbesondere als Folge der Notwendigkeit zusätzlicher Untersuchungen (erneute Blutkulturen, Fokussuche etc.), eines verlängerten Spitalaufenthalts bzw. unnötiger antibiotischer Therapien und Wechsel von zentralvenösen Kathetern (zusätzliche Kosten von mehreren 1000 CHF möglich) [40, 41]. Andererseits führen kontaminierte Blutkulturen zur Verunsicherung der Kliniker, da auf den ersten Blick von einer realen Bakteriämie ausgegangen werden muss. Eine rasche Einschätzung des positiven Resultats ist notwendig, da die Zeit bis zur Gabe eines adäquaten Antibiotikums mit der Mortalität bei Bakteriämien positiv korreliert [42].

Wie können Kontaminationen vermieden werden?

Die häufigste Kontaminationsquelle ist die Patientenhaut am Ort der Abnahme [43], während eine inadäquate Hautdesinfektion als häufigste Ursache gilt [44]. Zudem führt die Abnahme über einen liegenden Katheter zu einer höheren Kontaminationsrate. Folgende Massnahmen sind mit einer geringeren Kontaminationsrate assoziiert: rigorose Hautdesinfektion unter Verwendung von Alkohol-basierten Desinfektionslösungen (ohne erneutes Tasten der Vene NACH erfolgter Desinfektion) [45], Verwendung von sterilen Handschuhen [46], der Einsatz speziell für die Blutentnahme geschulten Personals (sog. «phlebotomists») [47, 48] und perkutan abgenommene («gestochene») Blutkulturen [49, 50]. Als Intervention hat sich zudem eine aktive Überwachung und ein Feedback an die am häufigsten von Kontaminationen betroffenen Abteilungen bewährt [51].

Trotz all dieser Massnahmen können Kontaminationen nicht völlig vermieden werden. Für den Kliniker sind deswegen folgende Regeln hilfreich, die eine Identifikation einer positiven Blutkultur als Kontamination mit hoher Wahrscheinlichkeit erlauben. Als stärkster Prädiktor bei der Unterscheidung Kontamination vs. reale Bakteriämie gilt die Identität des Keims [4, 52]. Der Nachweis folgender Keime ist häufig mit einer Infektion assoziiert und sollte nicht als Kontamination abgetan werden:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*
- *Listeria monocytogenes*
- *Neisseria meningitis*, *Neisseria gonorrhoeae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli* und andere *Enterobacteriaceae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Bacteroides fragilis*-Gruppe
- *Candida spp.*

Im Gegensatz handelt es sich bei Nachweis folgender Keime in der Regel um eine Kontamination:

- *Corynebacterium spp.* (Ausnahme *Corynebacterium jeikeium*)
- *Bacillus spp.* (Ausnahme *Bacillus anthracis*)
- *Propionibacterium acnes*
- *Micrococcus spp.*

Folgende Keime sind häufiger mit Kontaminationen als mit realen Infekten assoziiert:

- Koagulase-negative Staphylokokken
- *Clostridium perfringens*
- Streptokokken der Viridans-Gruppe (Ausnahme Endokarditis).

Kontaminationen werden am häufigsten durch KNS verursacht (70–80%). Allerdings zählen diese auch zu den häufigsten Erregern realer Bakteriämien [4], so dass es gerade bei deren Nachweis weiterer Interpretationsrichtlinien bedarf. Argumente, die eher für eine Kontamination sprechen, sind der Nachweis in nur einer Blutkultur [3, 53], der Nachweis verschiedener KNS bzw. Morphotypen mit unterschiedlicher Resistenzprüfung [54] und ein langsames Wachstum (*time to positivity*) [39, 52]. Für Letzteres gibt es keinen allgemein gültigen Cut-off – allerdings ist bei einem Wachstum von mehr als zwei Tagen ohne antibiotische Vorbehandlung von einer Kontamination auszugehen. Zu guter Letzt ist die klinische Präsentation bei der Beurteilung einer möglichen Kontamination entscheidend. Ein mit anderen (typischen) Keimen assoziierter Fokus (z.B. Pneumonie), fehlende Zeichen einer Sepsis [55] bzw. tiefe Entzündungswerte [56] und die Abwesenheit intravaskulären Fremdmaterials (inkl. zentralvenöser Katheter) sprechen eher für eine Kontamination.

Die grösste Herausforderung für den Kliniker stellen sicherlich aus Kathetern abgenommene, positive Blutkulturen mit potentiellen Kontaminationserregern dar, da diese neben einer Kontamination auch einer Katheterkolonisation oder einer realen Bakteriämie entsprechen können. Dieses «Dilemma» lässt sich nur durch eine sterile Abnahme bzw. die gleichzeitige Abnahme von «gestochenen» Blutkulturen verhindern.

Positive Blutkulturen bei liegenden Venenkathetern

Bei liegenden zentralvenösen Kathetern empfehlen wir die gleichzeitige Abnahme von je einer Blutkultur aus dem Katheter und einer perkutanen peripheren Entnahmestelle. Mit diesem Vorgehen können Kontaminationen bzw. Katheterkolonisation von Kathetersepsis bzw. anderweitigen Bakteriämien mit grosser Sicherheit unterschieden werden, da nur bei Kathetersepsis/Bakteriämien auch die peripheren Blutkulturen positiv sind. Zudem kann die *differential time to positivity* (dTTP) berechnet werden. Dabei handelt es sich um die Differenz der Wachstumsgeschwindigkeiten der peripher und der zentral abgenommenen Blutkultur [57]. Aufgrund der höheren intraluminalen Keimlast spricht eine dTTP von über zwei Stunden (d.h. ein schnelleres Wachstum der zentralen Blutkultur) für eine Kathetersepsis, ein Wert von unter zwei Stunden eher für eine katheterunabhängige Bakteriämie [58]. Entscheidend für eine verlässliche Berechnung der dTTP ist die Präanalytik, insbesondere die gleichzeitige Abnahme und Kultivierung der zentral und peripher abgenommenen Blutkulturen, die Abnahme des gleichen Blutvolumens

und eine korrekte Kennzeichnung. Zusätzlich kann der nachgewiesene Keim Hinweise für das Vorliegen einer Kathetersepsis geben.

Gram-positive Bakterien (KNS > *S. aureus*) sind die häufigste Ursache von Katheterinfektionen. Ist bei positiver Blutkultur eine Kathetersepsis wahrscheinlich, so gilt es in einem ersten Schritt die empirische antibiotische Therapie anzupassen. In einem zweiten Schritt wird entschieden, ob der Katheter entfernt werden muss. Dies ist obligatorisch bei Nachweis von *S. aureus*, *Candida spp.* und *P. aeruginosa*, bei septischen Komplikationen, Tunnel- bzw. Exit-site-Infektionen, persistierend positiven Blutkulturen und bei durch einen Katheterinfekt bedingtem septischem Schock [19]. Die Katheterspitze sollte nach Entfernung zur Bestätigung der Diagnose kultiviert werden (Ausrollmethode nach Maki [59]).

Bei Hinweisen auf Katheterkolonisation (wiederholt positive zentrale und negative periphere Blutkulturen) sollte der Katheter gezogen, bei Nachweis von *S. aureus* bzw. *Candida spp.* eine präemptive Therapie über 5–7 Tage durchgeführt und Folgeblutkulturen abgenommen werden [19].

Candidämie

Die Zahl der Candidämien ist ansteigend und vor allem bei Risikopatienten zu finden (Tab. 4). Bei einer Meldung von Hefen in Blutkulturen ist das empfohlene Management entsprechend der Richtlinien die Entfernung des zentralvenösen Katheters (falls der Patient ein ZVK hat) und der Beginn einer antifungalen Therapie (Tab. 3) [31, 60]. Eine antifungale Therapie soll immer durchgeführt werden, um hämatogen entstandene Folgeerkrankungen wie die Endophthalmitis (mögliche Erblindung!), Endokarditis, Spondylodisitis usw. zu verhindern. Da die antifungale Therapie über mindestens 14 Tage ab dem Zeitpunkt der ersten negativen Blutkultur fortgesetzt wird, sind Folgeblutkulturen unter Therapie notwendig. Das weitere Management ist abhängig von der zugrundeliegenden Krankheit und von der Candida-Spezies. Deshalb ist bei Candidämie ein infektiologisches Konsilium im Verlauf empfohlen.

Tabelle 4: Risikofaktoren für Candidämie.

– Langer Aufenthalt auf der Intensivstation (>10 Tage)
– Zentralvenöser Katheter
– Parenterale Ernährung
– Breitspektrumantibiotika
– Abdominalchirurgie
– Kolonisation mit Candida (z.B. Trachealsekret, Urin, Wunden)
– Hoher APACHE-II-Score

Eher seltene positive Blutkulturen mit Gram-positiven Stäbchen und Gram-negativen Kokken

Der Nachweis von Gram-negativen Diplokokken in der Blutkultur sollte den Kliniker aufhorchen lassen, da es sich selten um eine Kontamination handelt. Vielmehr muss bei compatiblen Krankheitsbild (Sepsis, Meningitis, Arthritis, Exanthem) in erster Linie an eine Infektion mit *N. meningitidis* gedacht und eine entsprechende Therapie mit einem 3.-Generation-Cephalosporin (Ceftriaxon) eingeleitet werden (Tab. 2). Sehr viel seltener handelt es sich um Infektionen mit *Moraxella catarrhalis* (Pneumonie), *Neisseria gonorrhoeae* (disseminierte Infektion), *Kingella spp.* (Endocarditis), *Brucella spp.* oder *Veillonella spp.* Zu beachten ist ferner, dass gewisse Gram-negative Bakterien wie *Acinetobacter spp.* oder *Haemophilus spp.* aufgrund sehr kurzer Stäbchen gelegentlich als Gram-negative Kokken interpretiert werden können.

Die Interpretation von Gram-positiven Stäbchen in der Blutkultur ist nicht trivial, da es sich neben Kontaminationen (*Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus cereus*, *Rothia spp.*) auch um lebensbedrohliche Infektionen mit Listerien, Clostridien oder *Bacillus anthracis* (Rarität) handeln kann. In dieser Situation hilft es, die oben erwähnten Richtlinien zur Abgrenzung einer Kontamination von einer Infektion anzuwenden und die klinische Präsentation kritisch zu bewerten. Risikofaktoren für invasive Listerien-Erkrankungen sind Schwangerschaft und Immunsuppression bzw. Neoplasien (v.a. hämatologische), während Clostridien-Infekten häufig Operationen oder Traumata vorausgehen. Septikämien mit *B. anthracis* sind zuletzt vor allem bei Drogenabhängigen beschrieben worden [61]. All diesen Patienten ist zudem gemeinsam, dass sie häufig schwer krank sind.

Ausblick

Neue Technologien versprechen in den nächsten Jahren eine Revolution bei der Diagnostik von Bakteriämien. Molekularbiologische Methoden werden eine automatisierte, rasche und zuverlässige Identifikation und limitierte Resistenzprüfung in wenigen Stunden direkt ab Vollblut erlauben. Es bedarf hierzu noch weiterer Untersuchungen, um die Sensitivität und vor allem die Spezifität von positiven Befunden im Vergleich zur Standardblutkultur beurteilen zu können. Erste Studien erlauben allerdings schon einen Vorgeschmack auf die Möglichkeiten, die diese neuen Technologien bieten werden – eine Identifikation einer Candidämie innerhalb von fünf Stunden ab Blutentnahme im Vergleich zu über fünf Tagen mit der traditionellen Methode [62]. Aufgrund der zu erwartenden höheren

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. U. Flückiger
Zentrum für Innere Medizin
Hirslanden Klinik Aarau
Schänisweg
CH-5001 Aarau
Ursula.Maria.Flueckiger[at]
zim.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Blutkulturen sind ein unerlässliches diagnostisches Instrument bei invasiven Infektionen und erlauben einen Rückschluss auf den Infektfokus und eine gezielte antibiotische Therapie.
- Bei Immunsupprimierten und Patienten mit endovaskulärem Fremdmaterial oder intravenösen Drogenkonsum sollten bei Verdacht auf eine relevante Infektion (Tab. 1) immer Blutkulturen vor Beginn einer antibiotischen Therapie abgenommen werden. Weitere Indikationen sind schwere Sepsis, Verdacht auf Endokarditis, *fever of unknown origin* und ältere Patienten mit unklarer Verschlechterung des Allgemeinzustands.
- *S. aureus*, *E. coli* und Koagulase-negative Staphylokokken sind die am häufigsten in Blutkulturen isolierten Keime.
- Eine Abnahme von 2x 2 Flaschen Blutkulturen im Abstand von 30 Minuten vor Beginn einer antibiotischen Therapie ist in der Regel ausreichend. Mit wenigen Ausnahmen (*S. aureus*-Sepsis, Candidämie, Endokarditis) ist eine erneute Abnahme unter einer laufenden antibiotischen Therapie nicht sinnvoll.
- Um Kontaminationen zu vermeiden, sollte auf eine sterile Abnahme geachtet werden. Koagulase-negative Staphylokokken sind am häufigsten bei Kontaminationen nachzuweisen.
- Eine Optimierung der antibiotischen Therapie ist bereits nach Erhalt des Gram-Präparatbefundes möglich und sinnvoll.
- Bei liegenden zentralvenösen Kathetern ist eine gleichzeitige Abnahme von zentralen und peripheren Blutkulturen notwendig, um mit Hilfe der *differential time to positivity* einen Katheterinfekt in Abgrenzung zu einer Kolonisation bzw. Kontamination diagnostizieren zu können.

Kosten dieser Technologien sind eine bessere Indikationsstellung und Vermeidung von Kontaminationen unumgänglich.

Bakteriennamen

Bacillus anthracis; *Bacillus cereus*; *Bacteroides fragilis*; *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; *Moraxella catarrhalis*; *Morganella morganii*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Neisseria meningitidis*; *Propionibacterium acnes*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Serratia marcescens*; *Staphylococcus epidermidis*; *Staphylococcus capitis*; *Staphylococcus lugdunensis*.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

Morganella morganii ssp. *morganii*. <http://www.bacteriainphotos.com/morganella%20morgani.html>. Wikimedia Commons.

Empfohlene Literatur

- Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. Apr 1997; 24(4):584–602.
- Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA*. Aug 1 2012;308(5):502–11.
- Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Oct;19(4):788–802.
- Lamy B, Roy P, Carret G, Flandrois JP, Delignette-Muller ML. What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? A comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia. *Clin Infect Dis*. Oct 1 2002;35(7):842–50.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

- Dierig A, Frei R, Egli A. The Fast Route to Microbe Identification: Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS). *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(1):97-99.
- Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. 2007;45(11):3546-3548.
- Leysse D, Gardes S, Vilquin P, Flandrois JP, Carret G, Lamy B. Species-driven interpretation guidelines in case of a single-sampling strategy for blood culture. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2011;30(12):1537-1541.
- Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997;24(4):584-602.
- Roth A, Wiklund AE, Palsson AS, et al. Reducing blood culture contamination by a simple informational intervention. *J Clin Microbiol*. 2010;48(12):4552-4558.
- Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med*. 1990;113(7):495-500.
- Riedel S, Bourbeau P, Swartz B, et al. Timing of specimen collection for blood cultures from febrile patients with bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2008;46(4):1381-1385.
- Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA*. 2012;308(5):502-511.
- Poses RM, Anthony M. Availability, wishful thinking, and physicians' diagnostic judgments for patients with suspected bacteremia. *Medical decision making* : an international journal of the Society for Medical Decision Making. 1991;11(3):159-168.
- Pfitzenmeyer P, Decrey H, Auckenthaler R, Michel JP. Predicting bacteremia in older patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1995;43(3):230-235.
- Gleckman R, Hibert D. Afebrile bacteremia. A phenomenon in geriatric patients. *JAMA*. 1982;248(12):1478-1481.
- Lee CC, Chen SY, Chang IJ, Chen SC, Wu SC. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. *Medicine*. 2007;86(3):138-144.
- Tokuda Y, Miyasato H, Stein GH, Kishaba T. The degree of chills for risk of bacteremia in acute febrile illness. *Am J Med*. 2005;118(12):1417.
- Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(3):342-347.
- Kennedy M, Bates DW, Wright SB, Ruiz R, Wolfe RE, Shapiro NI. Do emergency department blood cultures change practice in patients with pneumonia? *Annals of emergency medicine*. 2005;46(5):393-400.
- Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis*. 1996;23(1):40-46.
- Plorde JJ, Tenover FC, Carlson LG. Specimen volume versus yield in the BACTEC blood culture system. *J Clin Microbiol*. 1985;22(2):292-295.
- Hall MM, Ilstrup DM, Washington JA, 2nd. Effect of volume of blood cultured on detection of bacteremia. *J Clin Microbiol*. 1976;3(6):643-645.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1-45.
- Seifert H. The clinical importance of microbiological findings in the diagnosis and management of bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2009;48 Suppl 4:S238-245.
- Lamy B, Roy P, Carret G, Flandrois JP, Delignette-Muller ML. What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? A comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;35(7):842-850.
- Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol*. 1994;32(11):2829-2831.
- Jonsson B, Nyberg A, Henning C. Theoretical aspects of detection of bacteraemia as a function of the volume of blood cultured. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 1993;101(8):595-601.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
- Dargere S, Parienti JJ, Roupie E, et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study. *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014;20(11):O920-927.
- McKenzie R, Reimer LG. Effect of antimicrobials on blood cultures in endocarditis. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1987;8(3):165-172.
- Pazin GJ, Saul S, Thompson ME. Blood culture positivity: suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. *Arch Intern Med*. 1982;142(2):263-268.
- Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013;34(23):1749-1754.
- Grace CJ, Lieberman J, Pierce K, Littenberg B. Usefulness of blood culture for hospitalized patients who are receiving antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;32(11):1651-1655.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-292.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503-535.
- Chong YP, Park SJ, Kim HS, et al. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates. *Medicine*. 2013;92(2):98-108.
- Bai AD, Showler A, Burry L, et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1451-1461.
- Cremers AJ, Sprong T, Schouten JA, et al. Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(8):2258-2264.
- Enoch DA, Simpson AJ, Kibbler CC. Predictive value of isolating *Pseudomonas aeruginosa* from aerobic and anaerobic blood culture bottles. *Journal of medical microbiology*. 2004;53(Pt 11):1151-1154.
- Defrance G, Birgand G, Ruppe E, et al. Time-to-positivity-based discrimination between Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and strictly anaerobic Gram-negative bacilli in aerobic and anaerobic blood culture vials. *Journal of microbiological methods*. 2013;93(2):77-79.
- Oteo J, Perez-Vazquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Current opinion in*

- infectious diseases. 2010;23(4):320-326.
38. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40(1):32-40.
 39. Schiffman RB, Strand CL, Meier FA, Howanitz PJ. Blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study involving 640 institutions and 497134 specimens from adult patients. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 1998;122(3):216-221.
 40. Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. *JAMA.* 1991;265(3):365-369.
 41. Souvenir D, Anderson DE, Jr., Palpant S, et al. Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol.* 1998;36(7):1923-1926.
 42. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2003;36(11):1418-1423.
 43. Viagappan M, Kelsey MC. The origin of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *The Journal of hospital infection.* 1995;30(3):217-223.
 44. Washington JA, 2nd, Ilstrup DM. Blood cultures: issues and controversies. *Reviews of infectious diseases.* 1986;8(5):792-802.
 45. Caldeira D, David C, Sampaio C. Skin antiseptics in venous puncture-site disinfection for prevention of blood culture contamination: systematic review with meta-analysis. *The Journal of hospital infection.* 2011;77(3):223-232.
 46. Kim NH, Kim M, Lee S, et al. Effect of routine sterile gloving on contamination rates in blood culture: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;154(3):145-151.
 47. Weinbaum FI, Lavie S, Danek M, Sixsmith D, Heinrich GF, Mills SS. Doing it right the first time: quality improvement and the contaminant blood culture. *J Clin Microbiol.* 1997;35(3):563-565.
 48. Bekker LG, Tworek JA, Walsh MK, Valenstein PN. Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2005;129(10):1222-1225.
 49. Norberg A, Christopher NC, Ramundo ML, Bower JR, Berman SA. Contamination rates of blood cultures obtained by dedicated phlebotomy vs intravenous catheter. *JAMA.* 2003;289(6):726-729.
 50. Martinez JA, DesJardin JA, Aronoff M, Supran S, Nasraway SA, Snyderman DR. Clinical utility of blood cultures drawn from central venous or arterial catheters in critically ill surgical patients. *Critical care medicine.* 2002;30(1):7-13.
 51. Gibb AP, Hill B, Chotel B, Brant R. Reduction in blood culture contamination rate by feedback to phlebotomists. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 1997;121(5):503-507.
 52. Bates DW, Lee TH. Rapid classification of positive blood cultures. Prospective validation of a multivariate algorithm. *JAMA.* 1992;267(14):1962-1966.
 53. 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.
 54. Weinstein MP, Mirrett S, Van Pelt L, et al. Clinical importance of identifying coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures: evaluation of MicroScan Rapid and Dried Overnight Gram-Positive panels versus a conventional reference method. *J Clin Microbiol.* 1998;36(7):2089-2092.
 55. Elzi L, Babouee B, Vogeli N, et al. How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2012;18(9):E355-361.
 56. Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection.* 2007;35(5):352-355.
 57. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet.* 1999;354(9184):1071-1077.
 58. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):451-466.
 59. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977;296(23):1305-1309.
 60. Fluckiger U, Marchetti O, Bille J, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss medical weekly.* 2006;136(29-30):447-463.
 61. Grunow R, Klee SR, Beyer W, et al. Anthrax among heroin users in Europe possibly caused by same *Bacillus anthracis* strain since 2000. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin.* 2013;18(13).
 62. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):892-899.