

Mögliche Fallen in Präanalytik und Analytik

Die Blutkultur ist negativ. Wirklich?

Chiara Scotti^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Julien Castioni^a; Dr. med. Antoine Garnier^a; PD Dr. med. Laurence Senn^b; Prof. Dr. med. Gilbert Greub^c; Dr. med. David Gachoud^a

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

^a Service de médecine interne; ^b Service de médecine préventive hospitalière; ^c Institut de microbiologie

Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 147 in dieser Ausgabe und den ergänzenden Artikel «Die Blutkultur ist positiv. Wirklich?» auf S. 157.

Fallbeschreibung

Ein 59-jähriger Patient sucht ärztlichen Rat, da er zwei Monate nach dem Ersatz der Mitralklappe durch eine mechanische Prothese an Asthenie, Nachtschweiss und Gelenkschmerzen leidet. Bei der Aufnahme sind Fieber in der Höhe von 39 °C, Schüttelfrost und ein holosystolisches Herzgeräusch über der Mitralklappe mit Grad 2/6 festzustellen, ohne weitere Besonderheiten. Drei Paar Blutkulturen werden abgenommen. Bei der transthorakalen Echokardiographie ist eine leichte Mitralinsuffizienz ohne Vegetation zu beobachten. Thorax-Abdomen-Computertomogramm (CT) und Retina-Untersuchung ergeben keinen Hinweis auf septische Emboli. Das Harnsediment ist unauffällig. Da kein anderer Krankheitsherd feststellbar ist, wird eine Prothesenendokarditis vermutet und eine empirische Behandlung mit Vancomycin und Gentamicin eingeleitet.

Die am dritten Behandlungstag durchgeführte transösophageale Echokardiographie – der Patient ist zu diesem Zeitpunkt fieberfrei – ergibt keine weiteren Hinweise. Die Blutkulturen werden bebrütet.

Frage: Welches Vorgehen empfehlen Sie angesichts dieser Ergebnisse?

- Sie unterbrechen die Antibiotikatherapie für ein «antibiotisches Fenster» und empfehlen die tägliche klinische Überwachung im stationären Umfeld.
- Sie setzen die Antibiotikatherapie fort und empfehlen deren Unterbrechung, falls die drei Blutkulturpaare am fünften Tag der Inkubation weiterhin negativ sind.
- Sie setzen die Antibiotikatherapie fort und empfehlen deren Weiterführung, auch wenn die drei Blutkulturpaare am fünften Tag der Inkubation weiterhin negativ sind.
- Sie setzen die Antibiotikatherapie fort und empfehlen, zwei weitere Blutkulturpaare anzulegen, da Sie ein falsch negatives Ergebnis vermuten.

Antwort:

Die richtige Antwort ist c.

Diskussion

Einleitung

Die begrenzten Möglichkeiten zur Vorhersage einer Bakteriämie in Abhängigkeit vom klinischen Bild und

die Befürchtung, diese Diagnose zu übersehen, führen zu einer breiten Verschreibung von Blutkulturen und einer geringen Ausbeute: 92–96% der Proben sind negativ [1]. Dieser hohe Anteil steriler Kulturen spricht in den meisten Fällen dafür, dass keine Bakteriämie vorliegt. Gleichwohl darf das Risiko falsch negativer Ergebnisse nicht ignoriert werden und es muss diese Möglichkeit erwogen werden, wenn das klinische Bild auf eine endovaskuläre Infektion oder einen ausser Kontrolle geratenen Infektionsherd hindeutet. In bestimmten Situationen, etwa bei Verdacht auf Endokarditis, ist zudem eine mikrobiologische Dokumentation erforderlich und sind besondere Massnahmen zur Identifizierung des Erregers gerechtfertigt. Im Falle von Fieber unbestimmter Ursache scheint es legitim, das Risiko falsch negativer Tests, die zur Verzögerung der Diagnosestellung führen könnten, zu begrenzen. Der Anteil falsch negativer Ergebnisse wird auf 0,3–15,3 % geschätzt [2].

Präanalytische Aspekte

Mithilfe bewährter Praktiken kann die Zahl falsch negativer Ergebnisse begrenzt werden. Zunächst trägt ein angemessenes Blutvolumen dazu bei, die Detektion von Pathogenen mit geringer Konzentration im Blutkreislauf zu verbessern. Die Sensitivität von Blutkulturen steigt darum proportional zum entnommenen Blutvolumen [3, 4]. Die kumulierte Sensitivität für die Detektion einer bestätigten Bakteriämie durch einen Erreger beträgt 73,1 respektive 89,7% nach Entnahme von einem Paar beziehungsweise zwei Paar Blutkulturen, bei drei beziehungsweise vier Paaren kann sie bis zu 98,2 respektive 99,8% erreichen [4].

Generell wird bei Verdacht auf Bakteriämie empfohlen, zwei Paar Blutkulturen anzulegen. In bestimmten Situationen sollten drei Paar entnommen werden, etwa in vorliegendem Fall, in dem der Verdacht auf Endokarditis besteht, bei Fieber unbestimmter Ursache oder im Falle einer Neutropenie. Es existieren keine eindeutigen Empfehlungen hinsichtlich der wiederholten Probennahme in anderen Situationen. Falls das Fieber im Laufe von 24 Stunden rezidiert, ist der Nutzen der Entnahme eines vierten Paares begrenzt [4]. Pro Blutkulturflasche sollten 8–10 ml Blut entnommen werden.



Chiara Scotti



Abbildung 1: Beispiel eines Systems zur Bebrütung von Blutkulturflaschen.

Derzeit liegen keine Leitlinien im Hinblick auf den Zeitraum vor, der zwischen jeder Probennahme liegen sollte [1–3]. In der Tat existieren keine ausreichenden Belege für den Begriff «intermittierende Bakteriämie», und es kann von Nutzen sein, bei einer Probenahme ein grösseres Blutvolumen zu entnehmen, und zwar aus Gründen der Sensitivität und zur Verringerung des Risikos der Probenkontamination, der Exposition der Gesundheitsfachpersonen gegenüber biologischen Flüssigkeiten und der Belastung für die Patientin bzw. den Patienten [2].

Eine laufende Antibiotika- oder Antimykotikatherapie senkt die Sensitivität von Blutkulturen signifikant [5]: Cheng et al. stellten bei Erwachsenen mit schwerer Sepsis fest, dass sich die Zahl positiver Proben vor und nach Einleitung der Behandlung absolut um 12% unterschied [6]. Die Probennahme sollte darum vor Beginn oder vor jeglicher Änderung der Behandlung erfolgen.

Im Hinblick auf die Entnahmetechnik ist es wichtig, die Einstichstelle gut zu desinfizieren und das Antiseptikum vor dem Einstich trocknen zu lassen [7]. Die für die aerobe Kultur vorgesehene Flasche sollte zuerst befüllt werden, da allfällige Luftblasen im System das Wachstum strikt anaerober Erreger hemmen könnten [8].

Das Risiko falsch negativer Ergebnisse steht in engem Zusammenhang mit der Zeit, die bis zur Inkubation verstreicht. Im Idealfall sollten die Flaschen unmittelbar nach der Blutentnahme ins Labor transportiert werden, um im Inkubator bebrütet zu werden (Abb. 1). Falls dies nicht möglich ist, lässt sich das Risiko dadurch minimieren, dass die Proben bei Raumtemperatur aufbewahrt und innert 12 Stunden dem Labor übermittelt werden [2].

Analytische Aspekte

Bei der Bebrütung wird die auf das Wachstum von Mikroorganismen hinweisende Produktion von CO₂ automatisch erfasst. Der bis zur Detektion nötige Zeitraum hängt von der Menge der Erreger ab, die anfänglich in der Probe vorliegt. Aber auch die Art des Erregers wirkt sich auf diesen Zeitraum aus: Einige davon gelten aufgrund ihres langsamen Wachstums als «schwierig», etwa *Brucella*, die Erreger der HACEK-Gruppe (*Haemophilus – parainfluenzae*, *aphrophilus* und *paraphrophilus* –, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*) oder auch bestimmte Pilze, Mykobakterien und strikt anaerobe Erreger (unter anderem *Bacteroides* spp., *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp.).

Ist eine Blutkulturflasche positiv, ist der nächste Schritt eine Gramfärbung. Im Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) erfolgt dies parallel mit der nativen Probe (um die Anordnung der Kolonien sehen zu können) und mit einem Sediment mit hoher Mikroorganismen-Konzentration, das durch Zentrifugierung und Hämolyse des Flascheninhalts gewonnen wurde.

In Kombination mit der Kultivierung auf der Agarplatte haben neuere Labormethoden den Vorteil, die Identifizierung des Erregers zu beschleunigen. Zu diesen Methoden gehören Verfahren, die auf die Nukleinsäuren der Keime abzielen, etwa die PCR-Technik (Polymerase-Kettenreaktion), die In-situ-Hybridisierung und das MALDI-TOF-Verfahren («matrix-assisted laser desorption ionisation – time of flight/mass spectrometry») [9]. Beim zuletzt genannten Verfahren wird mittels Massenspektrometrie aus einer Bakterienprobe ein erregerspezifisches Proteinprofil erstellt. Um die verfügbaren Methoden optimal einzusetzen, sollte das Labor ausreichend über den klinischen Kontext informiert werden.

Falldiskussion

Der Patient weist ein klinisches Bild auf, das den Verdacht auf eine Endokarditis nahelegt, ohne dass drei Tage nach der ersten Probennahme eine Bakteriämie dokumentiert wird. In einer solchen Situation sollte das Vorliegen eines «schwierigen» Keims erwogen werden, auch wenn drei Paar Blutkulturen angelegt wurden, so wie in diesem Kontext empfohlen. Die Entnahme einer weiteren Probe ist zu diesem Zeitpunkt nicht erforderlich.

Auch wenn Blutkulturen üblicherweise nach 6–72 Stunden positiv werden, setzt das Labor des CHUV die Kultivierung bis zum fünften Tag fort [9]. Danach werden lediglich 2,7% der Flaschen positiv [2]. Bei starkem klinischem Verdacht auf Bakteriämie ist es also sinnvoll, das Vorliegen von wenig CO₂ produzierenden oder langsam wachsenden Keimen in Betracht zu ziehen und mindestens fünf Tage abzuwarten; diese Frist reicht im Allgemeinen für die Bakterien der HACEK-Gruppe aus [2]. Ob die Blutkultur auch nach Ablauf von fünf Tagen fortgesetzt wird, ist von Fall zu Fall zu entscheiden; typischerweise handelt es sich dabei um Fälle mit starkem Endokarditisverdacht, so wie bei unserem Patienten.

Die Differenzialdiagnose infektiöser Endokarditiden mit negativer Blutkultur umfasst *Coxiella burnetii* (Q-Fieber), *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *Tropheryma whipp-*

lei, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. und diverse Pilze. Hier sind auch andere Diagnoseverfahren in Betracht zu ziehen, etwa serologische oder PCR-Tests [10].

Am siebten Tag der Bebrütung werden die Blutkulturen schliesslich positiv auf *Aggregatibacter actinomycetem-comitans* aus der HACEK-Gruppe (6/6b, 3/3p). Die Antibiotikatherapie wird auf Ceftriaxon beschränkt und sechs Wochen lang mit günstigem Verlauf fortgesetzt. Anders als bei diesem Patienten befallen die Bakterien der HACEK-Gruppe vorwiegend native Herzklappen.

Disclosure statement

GG reports acting as Medical advisor of Resistell and having grants & corresponding research agreements with Resistell and with Becton Dickinson (BD); Resistell is a start-up working on antibiotics susceptibility of bacteria based on nanomotion technology; with BD, the project is mainly related to automation of culture-based diagnosis; GG is also the Vice director of JeuPRO, a start-up distributing the game Krobs (see www.krobs.ch). The other authors reported no financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article.

Literatur

- 1 Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA*. 2012;308(5):502–11.
- 2 Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti JJ, Tattevin P. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the art. *Front Microbiol*. 2016;7:697.
- 3 Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol*. 1994;32(11):2829–31.
- 4 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):3546–8.
- 5 McKenzie R, Reimer LG. Effect of antimicrobials on blood cultures in endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1987;8(3):165–72.
- 6 Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, Stabler SN, Akhter M, Davidson AC, et al. Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: a diagnostic study. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):547–54.
- 7 Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, Beck C, Diblasi R, Gilleeny-Blabac M, et al. Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2015;43(11):1222–37.
- 8 Greub G. Diagnostique étiologique des bactériémies. *Pipette* 2017 Juin;3:8–10.
- 9 Opota O, Croxatto A, Prod'homme G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(4):313–22.
- 10 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, et al. ESC Scientific Document Group, 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2015;36,issue 44(21):3075–128.

Korrespondenz:
Chiara Scotti, dipl. Ärztin
Service de médecine interne
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[chiara.scotti\[at\]chuv.ch](mailto:chiara.scotti[at]chuv.ch)

Hauptbotschaften

- In der klinischen Praxis gilt es zu erkennen, dass fehlendes Keimwachstum nach dreitägiger Bebrütung eines Paares oder mehrerer Paare Blutkulturen nicht ausreicht, um eine Bakteriämie auszuschliessen, wenn ein präanalytisches (suboptimale Blutentnahmetechnik, zu geringes Blutvolumen oder Zeitraum bis zur Bebrütung länger als zwölf Stunden) oder ein analytisches Problem («schwieriger» Keim) vorliegt. Die Bebrütung der Blutkulturen über einen Zeitraum von fünf Tagen oder darüber hinaus kann somit dazu dienen, eine Bakteriämie zu dokumentieren, die sonst unentdeckt bliebe.
- Komplexe Fälle sollten mit einer Expertin respektive einem Experten für Infektionskrankheiten diskutiert werden, um eine optimale Betreuung im Hinblick auf Diagnose und Therapie zu gewährleisten.