



Svenja Laukemann, Christoph A. Fux, Beat Müller, Philipp Schütz¹

Können wir negative Blutkulturen auf der Notfallstation gezielt reduzieren?

Die schnelle Diagnose systemischer Infektionen stellt eine grosse Herausforderung an die Notfallmedizin dar. Mit einer frühen und zielgerichteten Antibiotikatherapie kann nachweislich die Mortalität der Sepsis gesenkt werden. Dabei gilt die Blutkultur als diagnostischer Goldstandard. Die Blutkultur ermöglicht durch die Resistenztestung zudem die korrekte Antibiotikaselektion. Leider sind Sensitivität (falsch Negative) und Spezifität (Kontamination) schlecht und durch eine Vielzahl von Parametern beeinflusst. Diese reichen vom Infektfokus über den ursächlichen Keim bis zur Immunlage und antibiotischen Vorbehandlung des Patienten. Entsprechend existieren keine allgemeingültigen Richtlinien, in welchen klinischen Situationen Blutkulturen abgenommen werden sollen.

Das Ziel dieses Übersichtsartikels ist es, die wichtigsten klinischen Scores und verfügbaren Blutbiomarker zu diskutieren, welche eine Risikostratifizierung bezüglich Bakteriämie-Risiko ermöglichen, um die Wahrscheinlichkeit für positive Blutkulturen zu erhöhen. Motivation ist dabei die Reduktion von Blutkulturen – und damit von Kontaminationen und Kosten – ohne Einbusse an Sensitivität.

Blut), falsche Lagerung der beimpften Blutkulturflaschen bis zur Inkubation und verzögerter Entnahmezeitpunkt (erst bei etabliertem Fieber anstatt bei Schüttelfrost bzw. ansteigendem Fieber oder erst nach Beginn einer antimikrobiellen Therapie). Die Limitationen der Präanalytik sind stark abhängig vom ursächlichen Keim und im Falle einer Bakteriämie gramnegativer Erreger eher unproblematisch.

In der Literatur sind klinische Scores wie auch Biomarker untersucht worden, um bei Verdacht auf systemische Infektionen die Wahrscheinlichkeit positiver Blutkulturen zu erhöhen.

Datenlage

Klinische Scores

Die verschiedenen Scores sind in Tabelle 1 detailliert aufgelistet und untenstehend kurz zusammengefasst:

Shapiro Score [2]. Eine Studie von Shapiro et al. untersuchte 3730 unselektierte Patienten mit Infektionsverdacht auf der Notfallstation und kombinierte 13 klinische und laboranalytische Parameter zu einem Score, um eine Bakteriämie vorauszusagen. Der Score zeigte eine Sensitivität von 98% in der Derivations-Gruppe bzw. von 97% in der Validations-Gruppe. Er wurde in einer externen Validation als sensitiver, nicht aber spezifischer Prädiktor für eine Bakteriämie beschrieben mit einer Diskriminierung (AUC) von 0,83 [3].

Lee Score [4] Lee und Kollegen identifizierten bei 2422 Patienten mit Pneumonie sieben klinische und laboranalytische Variablen als Prädiktoren für eine Bakteriämie. Ordnet man den einzel-

nen Prädiktoren eine unterschiedliche Punktezahl zu (Tabelle 1), ergibt sich eine Gradierung in tiefes (≤ 5 Punkte), mittleres ($\geq 6-10$ Punkte) und hohes Risiko für Bakteriämie (≥ 11 Punkte). Für den Score ergaben sich Diskriminierungen (AUCs) von 0,75 für die interne Validations-Gruppe und 0,79 für die externe Validations-Gruppe.

SIRS-Kriterien [5]. Jones und Lowes untersuchten die gängigen «systemic inflammatory response syndrome» (SIRS)-Kriterien als Prädiktor für Bakteriämien. Sie stellten fest, dass in 95% der klinisch relevanten Bakteriämien die SIRS-Kriterien erfüllt waren ($\geq 2/4$ positiv), der positiv prädiktive Wert jedoch lediglich bei 7% lag.

Metersky Score [6]. Dieser Score beinhaltet antibiotische Vorbehandlung sowie sieben weitere Parameter, entwickelt in einer Studie mit 13043 Patienten mit Pneumonie.

Tokuda Score I und II [7]. Für den Tokuda Score I wurde bei 526 Patienten mit Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) das Vorhandensein von Schüttelfrost, einer Tachykardie $>120/\text{min}$ und der Infektionsfokus berücksichtigt. Die Sensitivität des Scores lag bei 87,5%. Der Tokuda Score II berechnet sich analog, ausser dass anstelle der Herzfrequenz das CRP berücksichtigt wird, und erreichte eine Sensitivität von 92,5%.

Biomarker

Verschiedene Infektionsbiomarker wurden bezüglich ihrer Korrelation mit positiven Blutkulturen untersucht. Die beste Korrelation zeigte das Procalcitonin (PCT), welches nur geringfügig bei viralen Prozessen, jedoch vermehrt durch bakterielle Endotoxine wie Li-

Die Limitationen der Präanalytik sind stark abhängig vom ursächlichen Keim und im Falle einer Bakteriämie gramnegativer Erreger eher unproblematisch.

Abnahme von Blutkulturen auf der Notfallstation

Auf der Notfallstation werden bei Patienten mit Verdacht auf systemische Infektionen routinemässig Blutkulturen abgenommen, insbesondere bei Vorliegen von Fieber. Dabei gelingt die Kultivierung eines Erregers jedoch nur in weniger als 10–20% [1]. Umgekehrt limitieren Kontaminationen die Spezifität.

Gründe für falsch negative Blutkulturen sind fehlende oder nur intermittierende Bakteriämie, zu geringes Inokulum (es finden sich beim Erwachsenen nur einzelne Bakterien pro Milliliter

¹ Dr. med. Svenja Laukemann, PD Dr. med. Christoph A. Fux, Prof. Dr. med. Beat Müller, Prof. Dr. med. Philipp Schütz
Allgemeine Innere und Notfallmedizin, Endokrinologie/Diabetologie/Metabolismus und Abteilung für Infektiologie und Spitalhygiene, Medizinische Universitätsklinik der Universität Basel, Kantonsspital Aarau



Tabelle 1: Klinische Scores zur Abschätzung des Bakteriämie-Risikos.

Shapiro Score [2]	
Blutkultur indiziert, wenn ≥1 der folgenden Major- oder ≥2 Minor-Kriterien:	
Major-Kriterien:	Minor-Kriterien
Temperatur ≥39,4 °C	Temperatur 38,3–39,3 °C
Liegender vaskulärer Katheter	Alter >65 Jahre
Verdacht auf Endokarditis	Schüttelfrost
	Erbrechen
	Hypotonie [systolischer Blutdruck < 90 mm Hg]
	Relative Neutrophilenzahl >80%
	Leukozytenzahl >18 × 10 ⁹ /l
	Stabkernige Neutrophile >5%
	Thrombozytenzahl <150 × 10 ⁹ /l
	Kreatinin >2.0 mg/dl oder >176 µmol/l
Lee Score [4]	
Intermediäres Bakteriämie-Risiko, wenn ≥6 Punkte und hohes Bakteriämie-Risiko, wenn ≥11 Punkte, berechnet aus folgenden Parametern:	
Systolischer Blutdruck <90 mm Hg (3 Punkte)	
Herzfrequenz >125/min (3 Punkte)	
Körpertemperatur <35 °C oder >40 °C (5 Punkte)	
Leukozytenzahl <4 × 10 ⁹ /l oder >12 × 10 ⁹ /l (2 Punkte)	
Thrombozytenzahl <130 × 10 ⁹ /l (3 Punkte)	
Albumin <3,3 g/dl (3 Punkte)	
CRP (C-reaktives Protein) >17 mg/dl (3 Punkte)	
SIRS-Kriterien [5]	
SIRS vorhanden, wenn mindestens 2 der folgenden Kriterien existieren:	
Temperatur <36 °C oder >38,3 °C	
Herzfrequenz >90/min	
Atemfrequenz >20/min	
Leukozytenzahl >12 × 10 ⁹ /l oder normale Leukozytenzahl mit ≥ 10% unreifen Leukozyten	
Metersky Score [6]	
Bakteriämie-Risiko abhängig von Anzahl der folgenden klinischen Prädiktoren und vorgängigem Antibiotikastatus, berechnet aus folgenden Parametern:	
Antibiotische Behandlung, Lebererkrankung, systolischer Blutdruck <90 mm Hg, Temperatur <35 °C oder ≥40 °C, Herzfrequenz ≥125/min, Harnstoff ≥10.7 mmol/l, Natrium <130 mmol/l und Leukozytenzahl <5 × 10 ⁹ /l oder >20 × 10 ⁹ /l	
Tiefes Risiko	Kein Schüttelfrost und Herzfrequenz <120/min oder Schüttelfrost und «low risk-Infektionsfokus»
Mittleres Risiko	Kein Schüttelfrost und Herzfrequenz >120/min
Hohes Risiko	Schüttelfrost und nicht «Low risk-Infektionsfokus»
Tokuda Score I [7] (Patienten mit akuter febriler Erkrankung, Temperatur ≥38,0 °C)	
Tiefes Risiko	Kein Schüttelfrost und Herzfrequenz <120/min oder Schüttelfrost und «low risk-Infektionsfokus»
Mittleres Risiko	Kein Schüttelfrost und Herzfrequenz >120/min
Hohes Risiko	Schüttelfrost und nicht «low risk-Infektionsfokus»
«low risk-Infektionsfokus»: akute Pharyngitis; akute Bronchitis, inklusive akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung; akute infektiöse Diarrhö; akute virale Syndrome (z.B. Influenza); entzündliche Beckenerkrankung (pelvic inflammatory disease, PID); akute Otitis media; akute Sinusitis; und nicht-infektiöse Prozesse (z.B. allergische Reaktionen)	
Tokuda Score II [7] (Patienten mit akuter febriler Erkrankung, Temperatur ≥38,0 °C)	
Tiefes Risiko	Kein Schüttelfrost und CRP <10 mg/dl oder Schüttelfrost und «low risk-Infektionsfokus»
Mittleres Risiko	Kein Schüttelfrost und CRP >10 mg/dl
Hohes Risiko	Schüttelfrost und nicht «low risk-Infektionsfokus»

popolysaccharide freigesetzt wird [8]. Deshalb besitzt es eine höhere Spezifität für bakterielle Infektionen. Mehrere Studien haben erhöhte PCT-Konzentrationen als Prädiktor für Bakteriämien dokumentiert, z.B. in Patienten mit Pneumonien [9], Harnwegsinfektionen [10,11] oder Sepsis. Bemerkenswerterweise haben mehrere Studien gezeigt, dass sowohl die akute wie auch subakute Endokarditis durch PCT ungenügend detektiert werden [12,13]. Bei Endokarditis-Verdacht sollen deshalb unabhängig vom PCT Blutkulturen abgenommen werden. Basierend auf einer Schweizer Studie lässt sich die Zahl der reduzierbaren Blutkulturen mit konsekutiver Kosteneinsparung pro Patient schätzen, wenn Blutkulturen basierend auf PCT-Konzentrationen abgenommen werden [9]. Die Studie umfasste 925 Pneumonie-Patienten mit 73/925 (7,9%) positiven Blutkulturen. Dabei konnten bei einem PCT-Cut-off von 0,1 µg/l 117 Blutkulturen (12,6%) eingespart werden mit einer minimalen

Rate von 1/73 (1,4%) verpasster positiver Blutkulturen. Ab einem PCT-Cut-off von 0,25 µg/l ist diese Strategie auch kosteneffizient.

Neben PCT gibt es klinische Daten, die signifikant höhere Werte von CRP (C-reaktivem Protein; [7]) und NLCR (neutrophil-lymphocyte count-ratio; [14]) sowie eine signifikant tiefere Lymphozytenzahl (Lymphozytopenie; [15,16]) in Patienten mit Bakteriämie im Vergleich zu Patienten mit negativen Blutkulturen zeigen. Der NLCR berechnet sich durch Division der absoluten Neutrophilen- durch die absolute Lymphozytenzahl; Werte ≥ 10 oder ≥ 12 wurden in der Literatur als Prädiktoren einer Bakteriämie beschrieben [14].

Kombination von klinischen Scores und Biomarkern

In einer eigenen Untersuchung an über 1000 Notfall-Patienten, bei welchen in der klinischen Routine eine Blutkultur entnommen wurde, zeigte der Shapiro Score mit einer Diskriminierung (AUC)

Pouvons-nous réduire de manière ciblée les hémocultures négatives au service des urgences?

Le diagnostic rapide des infections systémiques représente un grand défi en médecine d'urgence. Il a été prouvé qu'une antibiothérapie précoce et ciblée permettrait de réduire la mortalité liée au sepsis. Dans ce contexte, l'hémoculture est considérée comme le test diagnostique de référence. En outre, grâce au test de résistance, l'hémoculture permet de sélectionner les antibiotiques adéquats. Malheureusement, sa sensibilité (faux négatifs) et sa spécificité (contamination) sont médiocres et sont influencées par de nombreux paramètres allant du foyer infectieux, en passant par le germe causal, jusqu'à l'état immunitaire et au traitement antibiotique préalable des patients. En conséquence, il n'existe pas de lignes directrices universelles valables déterminant les situations cliniques dans lesquelles les hémocultures doivent être réalisées. Cet article de revue a pour objectif de discuter des principaux scores cliniques et des biomarqueurs sanguins disponibles, qui permettent une stratification des risques en ce qui concerne le risque de bactériémie afin d'augmenter la probabilité d'hémocultures positives. Cette démarche vise à réduire les hémocultures, et donc les contaminations et les coûts, sans perdre de sensibilité.

für positive Blutkulturen von 0,73 die beste Voraussagekraft positiver Blutkulturen; publiziert im Dezember 2015 in der Zeitschrift *Medicine* [17]. Mit einem Cut-off von ≥2 Punkten für die Entnahme von Blutkulturen könnten damit bis zu 29,6% aller Blutkulturen reduziert werden, jedoch mit einer Sensitivitätseinbusse für positive Blutkulturen von 4,8%. Des Weiteren zeigt sich bei Kombination des Shapiro Scores mit einem PCT-Cut-off von 0,1 µg/l eine signifikant verbesserte Sensitivität für positive Blutkulturen (AUC 0,83). Bei Verzicht auf Blutkulturen bei Vorliegen von <3 Punkten im Shapiro Score oder einem PCT ≤ 0,25 µg/l könnten 41,7% aller Blutkulturen reduziert werden bei nur 3,9% Verlust an Sensitivität. Interessanterweise handelt es sich bei diesen verpassten positiven Blutkulturen fast ausschliesslich um Endokarditiden und Infekte mit einer Symptombdauer <24 Stunden. In diesen Fällen sollen Blutkulturen deshalb unabhängig von Prädiktoren abgenommen werden.

Diskussion und Ausblick

Die Blutkultur ist wichtiger Bestandteil in der Abklärung von Patienten mit vermuteter Infektion. Deren niedrige →



Sensitivität macht diese Untersuchung jedoch teuer und häufig unergiebig. Eine sorgfältige individuelle Indikationsprüfung ist deshalb auch hier notwendig und sinnvoll. Dabei helfen klinische Scores und Blutbiomarker wie das PCT, und insbesondere deren Kombination. Eine aktuelle Studie am Kantonsspital Aarau untersucht zurzeit den Nutzen eines solchen Algorithmus bezüglich Blutkultureinsparung und klinischen Konsequenzen (Shapiro-PCT Algorithm (SPA) Study). Neuere PCR-Methoden werden vielleicht helfen, die Sensitivität der Blutkultur in Zukunft zu verbessern. Die Detektion von Pathogenen mittels molekularer Assays ist heute jedoch noch teuer und der exakte klinische Nutzen ist noch nicht abschliessend geklärt, weshalb die Blutkultur weiterhin Goldstandard bleibt.

Korrespondenz:
Philipp.Schuetz@unibas.ch

Referenzen

- 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 Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated score. *The Journal of Emergency Medicine* 2008; **35**: 255–64.
- 3 Jessen MK, Mackenhauer J, Hvass AM, Eller-mann-Eriksen S, Skibsted S, Kirkegaard H, et al. Prediction of bacteremia in the emergency department: an external validation of a clinical decision rule. *Eur J Emerg Med*. 2014.
- 4 Lee J, Hwang SS, Kim K, Jo YH, Lee JH, Kim J, et al. Bacteremia prediction model using a common clinical test in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2014;32(7):700–4.
- 5 Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM*. 1996;89(7):515–22.
- 6 Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):342–7.
- 7 Tokuda Y, Miyasato H, Stein GH. A simple prediction algorithm for bacteraemia in patients with acute febrile illness. *QJM*. 2005;98(11):813–20.
- 8 Schuetz P, Aujesky D, Müller C, Müller B. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all – hope for another hype? *Swiss Med Wkly*. 2015, Feb 19;145:w14079. doi: 10.4414/sm.w.2015.14079. eCollection 2015.
- 9 Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 2010; **138**: 121–9.
- 10 van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; **14**: R206.
- 11 Sugimoto K, Adomi S, Koike H, Esa A. Procalcitonin as an indicator of urosepsis. *Res Rep Urol* 2013; **5**: 77–80.
- 12 Yu CW, Juan LI, Hsu SC, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2013; **31**: 935–41.
- 13 Singh M, Koyfman A. What Is the Role of Procalcitonin in Early Diagnosis of Infective Endocarditis? *Ann Emerg Med*. 2014.
- 14 Loonen AJ, de Jager CP, Tisserans J, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One* 2014; **9**: e87315.
- 15 Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol* 2004; **57**: 950–5.
- 16 De Jager CP, van Wijk P, Mathoera R, Jongh-Leuvenink, van der Poll T, Wever P. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care* 2010; **14**: R192.
- 17 Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, et al. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015 Dec; **94**(49):e2264.

BÜHLMANN fCAL® turbo

Quantitative Calprotectin turbidimetric assay based on the established BÜHLMANN standard, proven with more than 40 clinical publications

- Random access
- Time to result: 10 min
- TAT incl. extraction: ~20 min
- Range: 20 - 8'000 ug/g
- Extract stability: 3 days at RT
- Innovative CALEX® Cap for full automation

Unique
Speed, Quality
and Flexibility in
fecal Calprotectin
Quantification



BÜHLMANN

BÜHLMANN Laboratories AG, Switzerland
info@buhlmannlabs.ch | www.buhlmannlabs.ch