

Aus der Klinik für Anästhesiologie- Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp)

der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

# **Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der Anzahl abgenommener Blutkultursets und der Positivitätswahrscheinlichkeit bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2020

Vorgelegt von:

Juliane Wanke

geb. am 21.11.1991

in: Greifswald

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Herr PD Dr. med. habil. Matthias Gründling

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Mathias Pletz

Ort, Raum: Zoom Online-Meeting

Tag der Disputation: 15.10.2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1 Blutkulturen	6
1.1.1 Bedeutung der Blutkulturdiagnostik	6
1.1.2 Nährmedien und Zusatzstoffe in Blutkulturen	9
1.1.3 Einflussfaktoren auf die Positivität von Blutkulturen	11
1.1.4 Bedeutung von Kontaminationen	13
1.2 Sepsis	14
1.2.1 Krankheitsbild Sepsis und Abgrenzung zu anderen Begriffen	14
1.2.2 Epidemiologie	19
1.2.3 Diagnostik und Therapie der Sepsis	20
1.3 Forschungsstand zu Empfehlungen für die Anzahl zu entnehmender Blutkultursets	22
1.4 Zielsetzung und Fragestellungen	25
<b>2. Methodik</b>	<b>26</b>
2.1 Studiendesign und Patienten	26
2.2 Arbeitsschritte	27
2.3 Datenerfassung und -auswertung	28
2.4 Definitionen	31
2.5 Positivitätswahrscheinlichkeitsberechnung	32
2.6 Datenquellen	34
2.6.1 SIQ (Sepsis Informationssystem zur Qualitätssicherung)	34
2.6.2 ICM (Integrated Care Manager)	34
2.6.3 Lorenzo	35
2.7 Literaturrecherche	35
2.8 Entnahme und Transport von Blutkulturen an der Universitätsmedizin Greifswald	36
2.9 Inkubation und Methodik des Erregerwachstums im Blutkulturschrank	37
2.10 Weitere Kultivierung	37

<b>3. Ergebnisse</b>	<b>39</b>
3.1 Patientencharakteristik	39
3.2 Erregerverteilung in den positiven Blutkultursets	45
3.3 Positivitätswahrscheinlichkeiten von Blutkulturen in der <b>2-Stunden-Gruppe</b>	46
3.3.1 Positivitätswahrscheinlichkeiten bei der Entnahme von einem, zwei, drei und vier Blutkultursets	46
3.3.2 Positivitätswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Keimspezies in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets	47
3.3.3 Positivitätswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Primärfokuse in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets	49
3.4 Positivitätswahrscheinlichkeiten von Blutkulturen in der <b>24-Stunden-Gruppe</b>	51
3.4.1 Positivitätswahrscheinlichkeiten bei der Entnahme von einem, zwei, drei und vier Blutkultursets	51
3.4.2 Positivitätswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Keimspezies in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets	51
3.4.3 Positivitätswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Primärfokuse in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets	53
3.5 <b>Gegenüberstellung</b> der Positivitätswahrscheinlichkeiten der <b>2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe</b>	55
3.5.1 Vergleich der Positivitätswahrscheinlichkeiten bei der Entnahme von einem, zwei, drei und vier Blutkultursets	55
3.5.2 Vergleich der Positivitätswahrscheinlichkeiten ausgewählter Keimspezies in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets	56
3.5.3 Vergleich der Positivitätswahrscheinlichkeiten ausgewählter Primärfokuse in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets	58

<b>4. Diskussion</b>	<b>60</b>
4.1 Bestehen Unterschiede in Bezug auf die Positivität bei der Abnahme unterschiedlicher Blutkultursetanzahlen?	61
4.2 Bestehen Unterschiede in Bezug auf den Erregernachweis bei der Abnahme unterschiedlicher Blutkultursetanzahlen?	65
4.3 Bestehen Unterschiede in Bezug auf den Primärfokus bei der Abnahme unterschiedlicher Blutkultursetanzahlen?	67
4.4 Wie sind die Unterschiede zwischen den Positivitätswahrscheinlichkeiten der beiden Zeitgruppen zu erklären?	68
4.5 Limitationen und Stärken der Untersuchung	70
<b>5. Zusammenfassung und Schlusswort</b>	<b>74</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>80</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b>	<b>85</b>
<b>10. Anhang</b>	<b>95</b>
10.1 Publikationen	95
10.2 Eidesstattliche Erklärung	96
10.3 Lebenslauf	97
10.4 Danksagung	98

# **1. Einleitung**

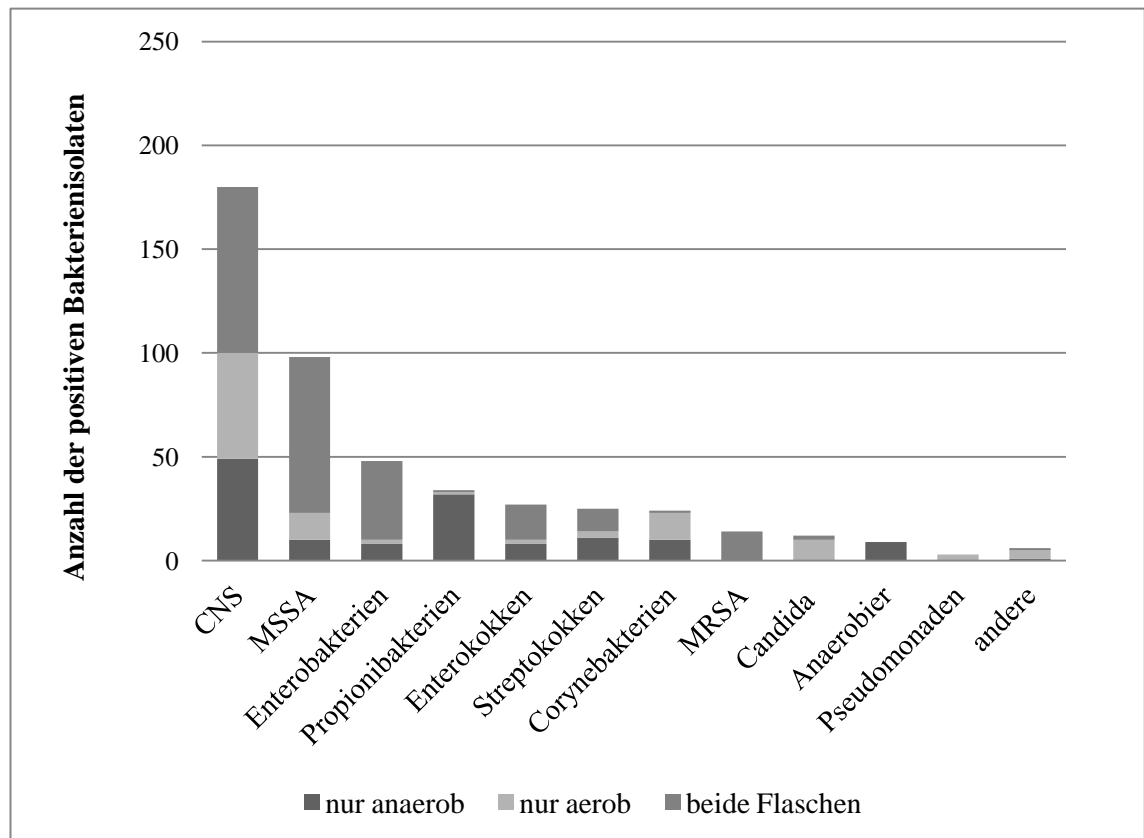
## **1.1 Blutkulturen**

### **1.1.1 Bedeutung der Blutkulturdiagnostik**

Blutkulturen dienen dem Nachweis einer Bakteriämie beziehungsweise (bzw.) Fungämie. Durch die mikrobiologische Kultivierung können Bakterien und Pilze nachgewiesen und typisiert werden (Brunkhorst et al. 2010; Mauch et al. 2007). Insbesondere bei Patienten mit einer Sepsis bzw. dem Verdacht auf eine Sepsis ist die Abnahme von mindestens zwei bis vier Blutkulturpaaren vor Beginn einer antiinfektiven Therapie eine wesentliche diagnostische Maßnahme (Brunkhorst et al. 2010; Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2010; Dellinger et al. 2012; Rhodes et al. 2017; Weinstein et al. 1983). Auf Grundlage des Erregernachweises kann eine Antibiotikatherapie resistogrammgerecht angepasst und gegebenenfalls erweitert oder deeskaliert werden (De et al. 2014; Mauch et al. 2007). Eine adäquate antiinfektive Therapie ist entscheidend für das Outcome von Sepsispatienten und kann die Krankenhausliegedauer verkürzen (Ibrahim et al. 2000; MacArthur et al. 2004; Warren et al. 2001).

Zur Schaffung optimaler Wachstumsbedingungen für aerobe als auch anaerobe Erreger besteht ein Blutkulturset aus je einer aeroben und einer anaeroben Flasche. Da im Vorfeld nicht bekannt ist, welche Bakterienspezies sich im Blut befindet, sollte immer ein vollständiges Blutkulturset abgenommen werden (Mauch et al. 2007). In einer Studie von Minassian et al. konnte die Notwendigkeit der Entnahme eines Blutkultursets gezeigt werden. Während 14% der detektierten Organismen nur mithilfe der aeroben Fläschchen nachgewiesen werden konnten (vor allem *Candida Spezies* und *Pseudomonaden*), ließen sich 27% der Mikroorganismen nur in einer anaeroben Flasche nachweisen (vor allem *Propionibakterien* und *Anaerobier*). Nur 59% der Mikroorganismen konnten gleichzeitig in beiden Blutkulturflaschen kultiviert werden. Ohne die Entnahme beider Fläschchen zu einem Zeitpunkt würde somit ein großer Anteil Mikroorganismen unentdeckt bleiben (Minassian et al. 2014) (Abbildung 1).

**Abbildung 1: Erregerwachstum in Blutkulturen in Abhängigkeit von anaerober und aerober Atmosphäre (Abbildung modifiziert nach Minassian et al. 2014)**



(CNS - koagulase-negative Staphylokokken, MSSA - Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus, MRSA -Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus)

Obwohl die Entnahme und Kultivierung mit einem hohen Evidenzgrad (1C) empfohlen wird, existieren auch bei dieser diagnostischen Maßnahme Nachteile (Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2010; Rhodes et al. 2017). Blutkulturen eignen sich bisher nicht zur Schnelldiagnostik einer Bakteriämie. Etwaige positive Ergebnisse erhält man erst Stunden bis Tage nach einer Inkubation (Weinstein 1996). Die folgende Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung von Nutzen sowie Limitationen der Blutkulturdiagnostik (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Nutzen und Limitationen von Blutkulturen**

<b>Nutzen</b>	<b>Limitationen</b>
<p><b>evidenzbasiertes, mikrobiologisches Untersuchungsverfahren und „Goldstandard“ für die Diagnostik der schweren Sepsis und des septischen Schocks (Evidenzgrad 1C)</b> (Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2010; Rhodes et al. 2017)</p>	<p><b>Variation der Sensitivität bei Kultivierung unterschiedlicher Keimspezies</b> (Weinstein 1996; Mauch et al.)</p>
<p><b>Detektion von aerob sowie anaerob wachsenden Keimen möglich</b> (Brunkhorst et al. 2010; Mauch et al.; Rhodes et al. 2017)</p>	<p><b>Wachstum abhängig von verschiedenen Faktoren wie z.B. Temperatur, Dichte der Bakterien im Untersuchungsmaterial, befülltem Blutvolumen</b> (Weinstein 1996; Mauch et al. 2007)</p>
<p><b>Möglichkeit der Anfertigung eines Antibiogramms nach Kultivierung einzelner Bakterienspezies für die Einleitung einer adäquaten Therapie und der Entgegenwirkung einer Resistenzentwicklung</b> (De et al. 2014)</p>	<p><b>keine klinisch etablierte Schnelldiagnostik, erste Ergebnisse innerhalb von Stunden bis Tagen</b> (Weinstein 1996)</p>
<p><b>adäquate Antibiotikatherapie ermöglicht eine Verbesserung des Outcomes der Patienten</b> (Brunkhorst et al. 2010; Ibrahim et al. 2000; MacArthur et al. 2004; Warren et al. 2001)</p>	<p><b>Indikationsgerechter Einsatz muss gegen die Kosten abgewogen werden</b> (Aronson und Bor 1987, Gross et al. 1988)</p>
	<p><b>Kontaminationen möglich</b> (Brunkhorst et al. 2010; Dawson 2014; Aronson und Bor 1987)</p>



Blutkulturen müssen indikationsgerecht eingesetzt werden. Untersuchungen in der Vergangenheit haben aufgezeigt, dass häufig nur einzelne Blutkultursets an mikrobiologische Labore eingeschickt werden und damit bei einem Keimwachstum die Differenzierung zwischen Bakteriämie und Kontamination deutlich erschwert wird. (Gross et al. 1988; Brunkhorst et al. 2010; Weinstein 1996). Weiterhin konnten Karch et al. in einer Studie mit Berechnungen zeigen, dass 87 Blutkultursets pro 1000 Patiententagen optimal bezüglich des Verhältnisses des diagnostischen Aufwandes und der klinischen Relevanz der Ergebnisse ist. Dafür wurde der Zusammenhang zwischen der Zahl der angeforderten Blutkulturen von den untersuchten Intensivstationen sowie der Zahl der diagnostizierten Sepsisfälle analysiert. Jedoch konnten nur ca. ein Drittel von den 223 teilnehmenden Intensivstationen eine Blutkulturrate von über 87 Blutkultursets aufweisen. Dieses Ergebnis ließ die Vermutung aufkommen, dass auf Intensivstationen mit deutlich weniger Blutkulturentnahmen ein Großteil von Bakteriämien nicht als solche identifiziert werden und damit übersehen werden könnten (Karch et al. 2015). Unter Nutzung dieser Hypothese untersuchten Raupach-Rosin et al. Wissen, Einstellungen und Prozesse in der Blutkulturdiagnostik in deutschen Krankenhäusern im Jahr 2017. Es zeigte sich, dass zwar 97,6% der Befragten Blutkulturen als wichtiges diagnostisches Instrument ansahen, aber nur 22,6% von ihnen auch diese in leitlinienindizierten Situationen entnommen hätten. Als Gründe dafür wurden zum einen Zeitmangel genannt, aber auch die Erwartung einer geringen klinischen Relevanz der Ergebnisse spielte dabei eine entscheidende Rolle (Raupach-Rosin et al. 2017). Diese Untersuchungen konnten zeigen, dass noch deutliche Defizite bezüglich des Wissens und der Nutzung von Blutkulturen zur Diagnostik der schweren Sepsis und des septischen Schocks in deutschen Krankenhäusern bestehen.

### **1.1.2 Nährmedien und Zusatzstoffe in Blutkulturen**

Blutkulturen stellen Wachstumsmedien dar, in welchen Bakterien und Pilze angezüchtet werden können. Dabei werden Blutkulturen meist mit Vollblut beimpft, es können aber auch andere Untersuchungsmaterialien wie Urin oder Punktate verwendet werden. Für spezifische Indikationen existieren Blutkulturen mit selektiven Nährmedien für *Hefen* und *Pilze* sowie für die selektive Isolierung von *Mykobakterien* (Tabelle 2) (Institute für Medizinische Diagnostik Oderland & Greifswald 2013, BD- Becton Dickinson GmbH 2019).

**Tabelle 2: Übersicht der unterschiedlichen Blutkulturmedien „BACTEC“ der Firma BD (Becton Dickinson), Tabelle modifiziert nach: BD- Becton Dickinson GmbH (2019)**

<b>Unter-suchung</b>	<b>Bemerkung/ Anwendung</b>	<b>Flaschen- bezeich- nung</b>	<b>Farbliche Kennzeich- nung</b>	<b>Optimale Beimpfungs- menge</b>	<b>Resine</b>
<b>aerobe Bakterien</b>	aerobe und anaerobe Flasche immer als Paar entnehmen	Plus Aerobic/F	dunkelblau	8-10 ml	ja
<b>aerobe Bakterien</b>	aerobe und anaerobe Flasche immer als Paar entnehmen, nicht empfohlen für Patienten unter Antibiotikatherapie	Standard Aerobic/F	hellblau	8-10 ml	nein
<b>anaerobe Bakterien</b>	aerobe und anaerobe Flasche immer als Paar entnehmen	Plus Anaerobic/F	gold	8-10 ml	ja
<b>anaerobe Bakterien</b>	aerobe und anaerobe Flasche immer als Paar entnehmen, nicht empfohlen für Patienten unter Antibiotikatherapie	Standard Anaerobic/F	gelb	8-10 ml	nein
<b>Pilze</b>	bei Verdacht auf Fungämie	Mycosis IC/F	grün	8-10 ml	nein
<b>Mykobak- terien</b>	bei Verdacht auf mykobakterielle Infektionen bei HIV/AIDS Patienten	Myc/F Lytic	rot	1-5 ml	nein
<b>Kinder</b>	Alter < 6 Jahre Körpergewicht < 20 kg	PEDS PLUS/F	rosa	1-3 ml	ja
<b>Anaerobe Bakterien, Pilze</b>	forciert durch Lyse der Leukozyten die Freisetzung von phagozytierten Bakterien	Lytic 10/ Anaerobic/F	lila	8-10 ml	nein

Um den unterschiedlichen Keimen ein geeignetes Nährmedium zur Kultivierung zu bieten, befinden sich in den Flaschen verschiedene Bestandteile. Die Zusammensetzungen unterscheiden sich je nach Hersteller, meist bestehen sie aus einem Soja-Casein-Pepton-Agar sowie einem Zusatz von Antikoagulantien, damit während der Bebrütung der Blutkulturen keine Gerinnung des Untersuchungsmaterials

einsetzen kann. Als Antikoagulant wird am häufigsten Natrium-Polyanetholsulfonat verwendet, da es als effektivster Inhibitor der Phagozytose, von Lysozymen und Aminoglykosiden sowie als Inaktivator von Anteilen der Komplementkaskade wirkt (Reimer et al. 1997; Wilson et al. 2007). Natrium-Polyanetholsulfonat hemmt allerdings das Wachstum einiger Bakterienspezies wie beispielsweise *Neisseria meningitidis*, *Gardnerella vaginalis* oder auch *Moxarella catarrhalis* (Tenney et al. 1982). Natrium-Amylosulfat, ebenfalls zur Antikoagulation eingesetzt, unterdrückt das Wachstum der oben genannten Bakterien nicht. Die Raten detektierter *Staphylokokkenspezies* sind bei der Nutzung dieses Gerinnungshemmers aber deutlich niedriger (Tenney et al. 1982).

Aufgrund der Tatsache, dass *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) einer der häufigsten Erreger ist, wird heutzutage Natrium-Polyanetholsulfat als häufigster Antikoagulantzusatz eingesetzt (Tenney et al. 1982; Reimer et al. 1997).

Als weiteren Zusatz in Blutkulturen gibt es die Kunstharze (Resine). Diese können Antibiotika im Medium neutralisieren, wenn diese dem Patienten bereits vor der Blutkulturentnahme verabreicht wurden. In Studien konnte gezeigt werden, dass innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach Inkubation der beimpften Blutkultur die Antibiotikaaktivität um bis zu maximal 90% gesenkt werden konnte.

(Spaargaren et al. 1998; Weinstein 1996)

### **1.1.3 Einflussfaktoren auf die Positivität von Blutkulturen**

Verschiedene Faktoren können einen Einfluss auf die Positivität von Blutkulturen nehmen (De et al. 2014; Weinstein 1996). Im Folgenden wird auf die wichtigsten Faktoren eingegangen.

*Erreger:* Blutkulturen können in ihrer Sensitivität variieren, denn nicht jede Bakterienspezies wächst gleich gut nach Inkubation und so können nicht alle Keime in gleicher Weise gut detektiert werden (Weinstein 1996). Beispielsweise lassen sich *Chlamydien*, *Legionellen* und *Mykobakterien* als seltene Erreger der Endokarditis eher schwer anzüchten, wohingegen die häufigsten Erreger des Sepsis wie *S. aureus*, *Koagulase-negative Staphylokokken (CNS)*, *Escherichia coli (E. coli)* und *Enterobakterien* sich vergleichsweise einfacher anzüchten lassen. Weiterhin wirkt sich auch die Dichte der Bakterien im Blutvolumen auf die Detektionsschwere aus (Mauch et al. 2007; Martin 2014; Martin G. S. et al. 2003).

*Transport und Zwischenlagerung:* Um eine möglichst hohe Positivität der Blutkulturen zu erzielen, sollten die Blutkulturen schnellstmöglich ins mikrobiologische Labor transportiert werden. Sollte sich der umgehende Transport verzögern, können die Sets bei 35 bis 37°C Vorbebrütung bis maximal 20 Stunden oder bei Raumtemperatur bis maximal 48 Stunden bis zum Transport gelagert werden, denn vor allem Anaerobier können sehr empfindlich auf eine Abkühlung reagieren (Mauch et al. 2007; Baron et al. 2013).

*Volumen:* Eine genaue Füllmenge der Blutkultursets ist vom Hersteller des Untersuchungsmediums festgelegt und sollte unbedingt eingehalten werden, damit die Bakterien in den Blutkulturen bei Inkubation optimal wachsen können. Ein zu geringes Blutvolumen kann zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Ein hingegen zu hohes Befüllvolumen kann zu einer Gerinnung des Blutes und damit einem Einschluss vorhandener Mikroorganismen in Blutkoageln führen (Reimer et al. 1997; Mauch et al. 2007). Damit stellt das entnommene Blutvolumen eines der entscheidendsten Sensitivitätsfaktoren für die Blutkulturdiagnostik dar. Im Allgemeinen werden dem Patienten pro Blutkulturpaar etwa 20 ml Blut entnommen. Im Sinne eines modernen Patient Blood Managements wäre eine geringere Blutvolumenentnahme pro Blutkulturset erstrebenswert. Da die höchste Nachweisrate von Mikroorganismen bei 8-10 ml pro Blutkulturflasche liegt, ist ein geringeres Befüllungsvolumen jedoch nicht empfehlenswert. Bei Kindern weicht diese Empfehlung ab (Brunkhorst et al. 2010; Mauch et al. 2007; Cockerill III, F. R. et al. 2004; Li et al. 1994; Willems et al. 2012; Bouza et al. 2007).

*Inkubationszeit:* Die Bebrütungsdauer der Blutkulturen spielt bezüglich der Positivität eine entscheidende Rolle und sollte eine Mindestdauer von fünf Tagen betragen, um ein ausreichendes Bakterienwachstum bei geringer Keimzahl und allen Spezies zu garantieren (Pardo et al. 2014).

*Antibiotikatherapie:* Antibiotika können das Wachstum von Bakterien im Blut behindern. Werden Blutkulturen bei Patienten unter laufender Antibiotikatherapie entnommen, geht dies mit einem signifikanten Verlust der Keimdetektionswahrscheinlichkeit einher und kann damit falsch-negative Ergebnisse produzieren. Aus diesem Grund wird in den Leitlinien die Blutkulturentnahme vor Etablierung einer Antibiotikatherapie empfohlen (Scheer et al. 2018; Rhodes et al. 2017).

### **1.1.4 Bedeutung von Kontaminationen**

Als Kontamination wird der Erregernachweis von Keimen der Hautflora (beispielsweise *CNS*, *Propionibacterium acnes*, *vergrünende Streptokokken*) in einer Blutkultur bezeichnet, der durch eine Verunreinigung bei der Abnahme der Blutkultur verursacht wurde und damit nicht im Blutkreislauf des Patienten präsent ist. Es gibt jedoch keinen Goldstandard, der eine Kontamination als solche mit absoluter Sicherheit identifizieren kann. Es können jedoch folgende Vorgehensweisen der höchstwahrscheinlich sicheren Zuordnung dienen (Dawson 2014; Department of Health 2007; Wilson et al. 2007; Robert-Koch-Institut 2017).

Um eine Kontamination von einer Bakteriämie unterscheiden zu können, ist es wichtig, dass zu keinem Zeitpunkt dem Patienten nur eine einzelne Blutkultur entnommen wird. Das Ergebnis der Kultivierung dieses einzelnen Sets ist bezüglich der Unterscheidung nur sehr schwer zu interpretieren. Sollte diese eine Blutkultur nach Inkubation zum Beispiel positiv mit einem *CNS* sein, so kann weder mit Sicherheit von einer Kontamination noch von einer Bakteriämie gesprochen werden. Nur der Vergleich mit zum selben Zeitpunkt entnommenen Blutkulturen kann bei der Entscheidung helfen. Je mehr Blutkulturen dabei mit einem *CNS* positiv sind, desto wahrscheinlicher wird hierbei die klinische Signifikanz des detektierten Keims (Weinstein 1996; Mirrett et al. 2001). Daraus ergibt sich weiterhin, dass die Kultivierung eines *CNS* in nur einer von mehreren entnommenen Blutkultursets zu einer hohen Wahrscheinlichkeit mit einer Kontamination einhergeht (Gross et al. 1988; Papadimitriou-Olivgeri et al. 2016).

Nicht richtig zugeordnete Kontaminationen von Blutkulturen können negative Auswirkungen auf die Behandlung der Patienten haben. So kann sich beispielsweise der Krankenhausaufenthalt unnötig verlängern. Gander et al. ermittelten in einer Studie einen Anstieg von durchschnittlich einem Tag, den Patienten durch einen Pseudobakteriämie länger im Krankenhaus verbracht haben. Außerdem konnte gezeigt werden, dass im Mittel zusätzliche Kosten von bis zu 8.720 Dollar für jeden Kontaminationsfall entstehen, da zusätzliche Tests angewandt werden müssen oder durch eine nicht indizierte Behandlung mit Antibiotika (Gander et al. 2009; Dawson 2014).

In einer Studie von Souvenir et al. konnte festgestellt werden, dass *CNS*, als ubiquitär auf der Haut vorkommende Bakterien, den häufigsten Grund für eine Kontamination von Blutkulturen darstellen. Trotz des Wissens um dieses Bakterium der Hautflora setzten Ärzte in dieser Untersuchung häufig Vancomycin ein. Der Verzicht auf eine

antibiotische Therapie im Falle einer Kontamination könnte rund 200.000 Dollar pro Jahr einsparen (Souvenir et al. 1998). Kontaminierte Blutkulturen können somit unnötige Kosten verursachen. Durch einen nicht notwendigen Antibiotikaeinsatz kann die Entwicklung von Resistenzen begünstigt werden, welche im weiteren Verlauf die antibiotischen Therapiemöglichkeiten einschränken (Gander et al. 2009; Souvenir et al. 1998).

Das Clinical and Laboratory Standards Institute empfiehlt seit 2007 in den Leitlinien einen Orientierungswert der Kontaminationsrate von maximal drei Prozent für Krankenhäuser anzustreben (Wilson et al. 2007; Self et al. 2014). In Notaufnahmen und auf Intensivstationen liegt die Rate der kontaminierten Blutkulturen aufgrund der häufigen Wechsel des Pflegepersonals, der hohen Variabilität der Abnahmetechniken und der an sich höheren Rate der Blutkulturabnahmen häufig deutlich höher als auf anderen Stationen. Durch die Etablierung einer standardisierten Blutkulturabnahme kann die Kontaminationsrate allerdings deutlich reduziert werden (Self et al. 2014).

Um die Kontaminationsraten zu senken, muss eine Reihe an praktischen Abläufen einer dauerhaften Änderung unterzogen werden. Dazu zählen vor allem der strenge Gebrauch einer aseptischen Technik, die Nutzung steriler Handschuhe bei der Blutentnahme sowie die Punktion einer peripheren Vene anstatt die Blutentnahme aus einem intravenösen Katheter zu nutzen (Baron et al. 2013). Auch die Nutzung speziell ausgebildeter Phlebotomie-Teams für die Blutentnahme in Krankenhäusern kann sinkende Kontaminationsraten begünstigen (Berkeris et al. 2005; Thomas et al. 2011; Dargere et al. 2018).

## **1.2 Sepsis**

### **1.2.1 Krankheitsbild Sepsis und Abgrenzung zu anderen Begriffen**

Der Begriff „Sepsis“ existiert schon seit der Antike und wurde für die Beschreibung des Verfalls von organischem Gewebe bereits von Hippokrates und Aristoteles benutzt (Geroulanos und Douka 2006). Im Jahr 1989 beschrieb Bone et al. „Sepsis [...] als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion [...]“ und legte damit den Grundstein für eine noch heute gültige Definition (vgl. Bone et al. 1989: 389). 1992 wurden in den Sepsis-1 Kriterien das systemisch inflammatorische Responsesyndrom (SIRS), die Sepsis, die schwere Sepsis und der septische Schock von der Konsensuskonferenz der

American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) definiert (Abbildung 2) (Bone et al.1992). Seitdem wurden die Sepsiskriterien mehrfach überarbeitet. 2016 wurde eine neue Sepsisdefinition publiziert (Sepsis-3 Definition), sodass Sepsis nun als „lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion hervorgerufen wird“ definiert wird (vgl. Singer et al. 2016: 804). Es wurde weiterhin ein neues diagnostisches Instrument zur Detektion der Sepsis eingeführt. Dabei handelt es sich um den „SOFA-Score“ (Sequential Organ Failure Assessment) (Vincent et al. 1996; Singer et al. 2016). Bei der Bestimmung des SOFA-Scores werden sechs Organsysteme mithilfe von speziellen Parametern beurteilt und dabei 0 Punkte für eine normale Funktion bis maximal 4 Punkte bei einer massiv eingeschränkten Funktion vergeben (Tabelle 3).

Die SIRS-Kriterien, die in der Sepsis-1 Definition im Vordergrund standen, sind in dieser neuen Definition nicht mehr relevant. Diese wesentliche Veränderung resultiert aus der Beobachtung, dass viele hospitalisierte Patienten die SIRS-Kriterien aufweisen. Somit sind diese Kriterien nicht ausschließlich Sepsis-assoziiert und können damit nicht als spezifisch genug für das Vorliegen einer Sepsis angesehen werden. Das nun entscheidende Kriterium stellt die Organdysfunktion dar. Diese kann durch eine akute Zunahme von mindestens zwei Punkten im SOFA-Score erkannt werden (Singer et al. 2016). Zuletzt konnte in einer Studie gezeigt werden, dass ein SOFA-Score von mindestens 2 eine höhere prognostische Genauigkeit für die Krankenhausmortalität besitzt als die Verwendung der SIRS Kriterien (Raith et al. 2017). Es erfolgt nun nur noch eine Differenzierung zwischen Sepsis und septischer Schock. Der Begriff der schweren Sepsis entfällt (Abbildung 3) (Singer et al. 2016).

Als vereinfachte Form gilt der „Quick SOFA“ (qSOFA), welcher zur ersten schnellen Risikoeinschätzung der Patientensituation bei Infektionsverdacht außerhalb der Intensivstation im normalstationären sowie ambulanten Bereich als Screening-Methode dienen soll. Dabei spielen drei Kriterien eine Rolle: der systolische Blutdruck ( $<100\text{mmHg}$ ), eine hohe Atemfrequenz ( $\geq 22/\text{min}$ ) und die Beeinträchtigung der Vigilanz ( $\text{GCS} < 15$ ). Sollten zwei von drei Kriterien erfüllt sein, so kann dies assoziiert sein mit einem verlängerten Intensivaufenthalt und einem erhöhten Sterberisiko (Singer et al. 2016). Einige aktuelle Studien konnten jedoch nur eine geringe Sensitivität des qSOFA-Scores für die Identifikation von Patienten mit Infektverdacht zeigen. Damit steigt die Gefahr, eine Sepsis zu spät zu erkennen. Die Anwendung dieser Screening-Methode sollte daher überdacht werden. Dementsprechend wird die Entwicklung eines deutlich sensitiveren Scores für die Identifikation von Hochrisikopatienten mit einem

erhöhten Krankenhausletalitätsrisiko oder der Gefahr eines verlängerten Aufenthaltes auf einer Intensivstation empfohlen. (Maitra et al. 2018; Askim et al. 2017; Churpek et al. 2017) In dieser vorliegenden Arbeit wurden die Sepsis-1 Kriterien angewandt (Abbildung 2).

**Abbildung 2: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien, Abbildung modifiziert nach Bone et al. 1992**

<b>I Nachweis der Infektion</b>	klinische Kriterien oder mikrobiologischer Nachweis
<b>II SIRS (≥ 2 der Kriterien)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber &gt;38°C oder Hypothermie &lt;36°C</li> <li>• Tachypnoe (f ≥ 20/min)</li> <li>• Leukozytose ≥ 12000/mm<sup>3</sup> oder Leukopenie (≤4000/mm<sup>3</sup> oder ≥10% unreife Neutrophile)</li> </ul>
<b>III Akute Organdysfunktion (≥1 der Kriterien)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Enzephalopathie</li> <li>• relative oder absolute Thrombozytopenie</li> <li>• arterielle Hypoxämie</li> <li>• renale Dysfunktion</li> <li>• metabolische Azidose</li> </ul>

(°C- Grad Celsius, f- Frequenz, min- Minute, mm<sup>3</sup>- Kubikmillimeter)

<b>Sepsis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kriterien I und II</li> </ul>
<b>Schwere Sepsis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kriterien I, II und III</li> </ul>
<b>Septischer Schock</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kriterien I und II sowie mindestens 1 Stunde systolischer arterieller Blutdruck ≤90 mmHg bzw. MAD ≤65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥90 mmHg oder den MAD ≥65 mmHg zu halten</li> <li>• Hypotonie trotz Volumengabe, nicht durch andere Ursachen erklärbar</li> </ul>

(**ACCP** - American College of Chest Physicians, **mmHg**- Millimeter Quecksilbersäule, **MAD** - mittlerer arterieller Druck, **SCCM** - Society of Critical Care Medicine)



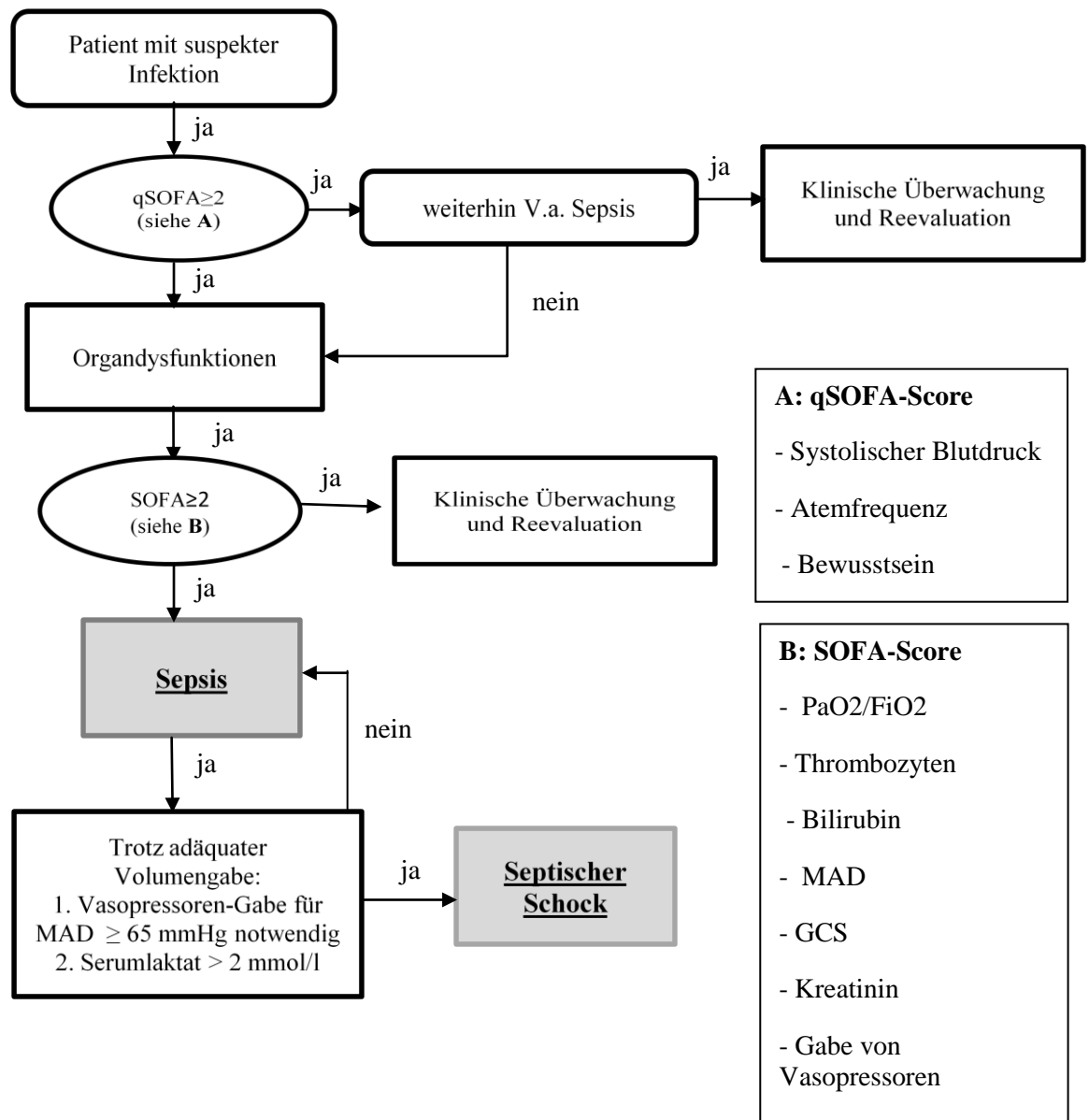
**Tabelle 3: SOFA-Score Bestimmung, Tabelle modifiziert nach Vincent et al. 1996**

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [mmHg]</b>	≤400	<400	<300	<200	<100
<b>Thrombozytenzahl x 10<sup>3</sup>/µl</b>	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Bilirubin [mg/dl (µmol/l)]</b>	<1,2 (<20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (>204)
<b>Mittlerer arterielle Druck (MAD) [mmHg], Gabe von Vasopressoren</b>	≥70	<70	Dopamin mit <5 oder Dobutamin <sub>1</sub>	Dopamin 5,1-15 oder Adrenalin ≤0,1 oder Noradrenalin ≤0,1 <sub>1</sub>	Dopamin >15 oder Adrenalin >0,1 oder Noradrenalin >0,1 <sub>1</sub>
<b>Vigilanz (GCS)</b>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Kreatinin [mg/dl (µmol/l)]</b>	<1,2 (<110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	>5 (>440)
<b>Urinausscheidung [ml/Tag]</b>				<500	<200

<sub>1</sub> Katecholaminosem mit ≥g/kgKG/min für mindestens 1 Stunde

(paO<sub>2</sub> - arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO<sub>2</sub> - Fraktion des inhalierten Sauerstoffs, GCS- Glasgow Coma Scale, kgKG - Kilogramm Körpergewicht, mg/dl- Milligramm pro Deziliter, µmol/l- Mikromol pro Liter, µl- Mikroliter, ml- Milliliter)

**Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnostik der Sepsis nach den Sepsis-3 Kriterien, Abbildung modifiziert nach Singer et al. 2016**



(**paO<sub>2</sub>** - arterieller Sauerstoffpartialdruck, **FiO<sub>2</sub>** - Fraktion des inhalierten Sauerstoffs, **MAD** - mittlerer arterieller Druck, **mmHg**- Millimeter Quecksilbersäule, **mmol/l**- Millimol pro Liter, **SOFA** -Sequential Organ Failure Assessment, **qSOFA** -quick Sequential Organ Failure Assessment, **GCS** -Glasgow Coma Scale)

Zusätzlich zur Sepsis existiert der Begriff der Bakteriämie. Darunter wird ein mikrobiologischer Befund ohne Notwendigkeit der klinischen Diagnose verstanden. Man spricht von der Bakteriämie, wenn im Blut Bakterien nachgewiesen werden konnten (Hagel et al. 2013).

Als häufigster Fokus der Sepsis steht an erster Stelle der *Respirationstrakt* gefolgt vom *intraabdominellen Bereich* (Kumar 2009; Martin 2014; Marx und SepNet Critical Care Trials Group 2016).

Eine Sepsis kann zum einen durch eine nosokomiale Infektion (= hospital-acquired) ausgelöst werden. Darunter versteht man eine Infektion, die sich nach mehr als 48 Stunden nach Krankenseinlieferung entwickelt. Davon unterschieden wird zum anderen die ambulant erworbene Infektion (=community-acquired); diese wird außerhalb des Krankenhauses erworben (Robert-Koch-Institut 2016).

### **1.2.2 Epidemiologie**

Die Sepsis stellt mit weltweit jährlich ca. 31,5 Millionen aufgetretenen Erkrankungen sowie geschätzten 5,3 Millionen Todesfällen pro Jahr ein häufiges und lebensbedrohliches Krankheitsbild dar (Fleischmann et al. 2016b). Die jährliche Rate an Patienten, die in Deutschland an einer Sepsis neu erkranken (Inzidenz), lag 2007 bei 265 pro 100.000 Einwohnern und stieg im Jahr 2013 auf 335 pro 100.000 Einwohnern, welches einem Anstieg innerhalb von sechs Jahren von etwa 5,7% entsprach. Dabei nahm der Anteil von Patienten mit einer schweren Sepsis von 27% in 2007 auf 41% in 2013 zu. Damit konnte eine deutliche Steigerung der Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks festgestellt werden. Gleichzeitig konnte ein leichter Rückgang der Letalität der schweren Sepsis sowie des septischen Schocks beobachtet werden. Diese sank von 49,5% im Jahr 2007 auf 43,6% im Jahr 2013 (schwere Sepsis) sowie von 61% im Jahr 2010 auf 58,8% im Jahr 2013 (septischer Schock). Insgesamt sind in Deutschland fast 68.000 Menschen im Jahr 2013 aufgrund einer Sepsis verstorben (Moerer und Burchardi 2006; Engel et al. 2007; Fleischmann et al. 2016a). Im Rahmen der INSEP Studie („Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units“), welche 2016 die Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf 133 Intensivstationen in 95 Krankenhäusern Deutschlands untersuchte, konnte eine Inzidenz von 11,64% bezogen auf 1.000 Intensivbehandlungstage festgestellt werden. Für die Untersuchungen wurden Sepsis und septischer Schock sowohl anhand der Sepsis-1 Kriterien definiert, aber auch ein Vergleich mit den Sepsis-3 Kriterien wurde

angestellt. Es konnte gezeigt werden, dass unter der Verwendung der Sepsis-3 Kriterien die Intensivstationsterblichkeit der Patienten mit einem septischen Schock höher als bei der Sepsis-1 Definition (Sepsis-1 37,3% im Vergleich zu Sepsis-3 44,3%) war, da diese mit den neu festgelegten Kriterien eine schwerer erkrankte Patientengruppe identifiziert. (Marx und SepNet Critical Care Trials Group 2016).

### **1.2.3 Diagnostik und Therapie der Sepsis**

Die Sepsis ist ein lebensbedrohlicher Notfall. Bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis sollte eine Laktatmessung erfolgen und unverzüglich Blutkulturen abgenommen werden. Wenn möglich sollten weitere mikrobiologischen Proben wie Abstriche, Punktate oder Gewebeproben von den potentiellen Infektionsquellen vor dem Beginn einer Antibiotikatherapie gewonnen werden, wenn dies nicht zu einer außerordentlichen Therapieverzögerung führt (Hagel und Brunkhorst 2011).

Eine breite antimikrobielle Therapie sollte ohne Zeitverzug innerhalb der ersten Stunde begonnen werden, wobei die Blutkulturdiagnostik vor Beginn dieser Therapie abgeschlossen sein soll (Rhodes et al. 2017). Die Surviving Sepsis Campaign (SSC) hat in April diesen Jahres 2019 ein sogenanntes „1-Stunden-Bundle“ herausgegeben. Darin sind genaue Therapieempfehlungen vorgegeben, welche ab Erkennen der Sepsis innerhalb der ersten Stunde ergriffen werden sollen (Briegel und Mohnle 2019, Surviving Sepsis Campaign (2019)).

#### **Abbildung 4: 1-Stunden-Bundle: Initiale Behandlung bei Sepsis und septischen Schock, Abbildung modifiziert nach Surviving Sepsis Campaign (2019)**

1. Laktatmessung, diese wiederholen wenn das Laktat initial  $> 2\text{mmol/l}$  ist
2. Entnahme von Blutkulturen vor Beginn einer Antibiotikatherapie
3. Initialtherapie mit Breitspektrumantibiotika beginnen
4. Gabe eines Flüssigkeitsbolus von  $30\text{ml/kg}$  Kristalloiden bei Hypotension oder Laktat  $>4\text{ mmol/l}$
5. Gabe von Vasopressoren (Ziel MAD  $\geq 65\text{ mmHg}$ ) bei Hypotension vor oder während der Flüssigkeitstherapie

„Hit hard and early“ hat sich als Grundsatz in der adäquaten Antibiotikatherapie etabliert. „Early“ steht für den möglichst frühen Beginn der Therapie nach Diagnosestellung. „Hard“ bezieht sich auf ein möglichst breit wirkendes Antibiotikum in einer ausreichend hohen Dosierung (Engelmann und Schmitt 2014). Als weiterer Leitsatz wird die möglichst hohe Wirkkonzentration am Infektionsort angeführt. Dabei gilt die Organfunktion als entscheidender Parameter für die Dosisanpassung (Bodmann und Vogel 2001). Bei sanierbarem Infektfokus (Hohlorganperforation, abdomineller Abszess, infizierter Katheter, infizierte Endoprothese, etc.) muss neben der antibiotischen Therapie unverzüglich eine Fokussanierung durch Operation, Drainage/Punktion oder auch Entfernung des Fremdmaterials erfolgen (Hagel und Brunkhorst 2011).

Nach Erregeridentifikation sollte eine Anpassung der primär verabreichten Antibiotika durch Auswertung der Blutkulturergebnisse und der Abstriche sowie der Erstellung eines Antibiogramms erfolgen. In vielen Fällen kann eine Deeskalation erfolgen. Diese beinhaltet eine Verengung des Wirkspektrums als gezielte Therapie oder eine Dosisanpassung (Engelmann und Schmitt 2014; Kollef et al. 1999). Die Antibiotikadeeskalation kann der Resistenzentwicklung von Mikroorganismen entgegenwirken, das Mikrobiom der Patienten schonen sowie Behandlungskosten reduzieren (Pollack et al. 2016; Rhodes et al. 2017).

Die Antibiotikatherapiedauer von sieben bis zehn Tagen ist im Allgemeinen für die meisten Infektionen ausreichend. Diese zeitliche Begrenzung kann ebenfalls helfen, die Entwicklung von Resistenzen zu verhindern (Dellinger et al. 2013). Prolongierte Antibiotikabehandlungen sind nicht selten mit der Entwicklung einer Clostridium-Difficile-Colitis als Sekundärinfektion im Verlauf vergesellschaftet. Noch schwerwiegender als Folge einer langandauernden Antibiotikatherapie ist eine Infektion mit multiresistenten Keimen, da diese durch Resistenzentwicklungen nur eingeschränkt zu therapieren ist. Beide aufgeführten Folgen können das Sterblichkeitsrisiko der Patienten erhöhen (Stevens et al. 2011; Garnacho-Montero et al. 2014). Während einer bestehenden Hypotension oder erhöhtem Laktat sollten Kristalloide zur hämodynamischen Stabilisierung gegeben werden. Vasopressoren sollten vor oder während der Flüssigkeitstherapie verabreicht werden, um einen MAD von  $\geq 65$  mmHg zu erreichen (Rhodes et al. 2017).

Die zusätzliche supportive Therapie besteht darin, die bereits beeinträchtigten Organsysteme zu stabilisieren und zu unterstützen oder bei ihrem Versagen ihre Funktion zu übernehmen (Rivers et al. 2001; Brower et al. 2000).

### **1.3 Forschungsstand zu Empfehlungen für die Anzahl zu entnehmender Blutkultursets**

Eine der ältesten Studien zur Blutkulturentnahme stammt aus dem Jahr 1975 von Washington, in der aufgezeigt werden konnte, dass mit der Abnahme von einem Blutkulturset 80% der Bakterienbesiedlungen im Blut detektiert werden konnten. Mittels zwei Blutkultursets stieg die Wahrscheinlichkeit auf 88% und mithilfe von drei Sets konnten bis zu 99% der Bakterien detektiert werden (Washington 1975).

1983 veröffentlichte Weinstein eine Untersuchung, aus der sich folgende Ergebnisse ergaben: das erste entnommene Blutkulturset detektierte 91% der Bakteriämien, das zweite Set mehr als 99% der Blutstrominfektionen (Weinstein et al. 1983).

2002 unterstützte Lamy in einer Studie über ein theoretisches Modell zur Optimierung der Bakteriämiediagnostik die Empfehlungen der Leitlinien, drei Blutkultursets zu einem Zeitpunkt abzunehmen (Lamy et al. 2002).

Cockerill führte im Jahr 2004 eine Untersuchung durch, die ebenfalls der Frage nach der optimalen Anzahl der Blutkultursets nachging. Es wurde herausgefunden, dass bei den Untersuchungen ein Blutkulturset 65% der Bakteriämien detektierte, zwei Blutkultursets 80%, drei Sets 96% und dass bei vier Sets mehr als 99% detektiert wurden (Cockerill III, F. R. et al. 2004).

2007 wurde von Lee eine Studie veröffentlicht, mit welcher ebenfalls gezeigt werden konnte, dass eine Anzahl von vier Blutkultursetentnahmen innerhalb von 24 Stunden eine Positivitätswahrscheinlichkeit von nahezu 100% erreichen konnte (Lee et al. 2007). In der folgenden Tabelle (Tabelle 4) sind die Empfehlungen der angeführten Studien dargestellt.

**Tabelle 4: Übersicht der vorhandenen Studien zu Blutkulturanzahlempfehlungen**

<b>Studie</b>	<b>Jahr</b>	<b>untersuchte Sepsisfälle</b>	<b>Empfehlungen Blutkulturanzahl</b>
<b>Washington</b> „Blood Cultures“	1975	80	3 Sets
<b>Weinstein</b> „The clinical significance of positive blood cultures“	1983	282	2 Sets
<b>Lamy</b> „What Is The Relevance of Obtaining Multiple Blood Samples for Culture?“	2002	Theoretisches Modell	3 Sets
<b>Cockerill</b> „Optimal Testing Parameters for Blood Cultures“	2004	803	4 Sets
<b>Lee</b> „Detection of Bloodstream Infection in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed?“	2007	687	4 Sets

Es existieren Studien zur optimalen Blutkulturanzahl mit zum Teil unterschiedlichen Ergebnissen. Washington und Lamy konnten ein optimales Detektionsergebnis mit der Entnahme von drei Blutkultursets zeigen, Weinstein legte mit seinen Untersuchungen dar, dass die Entnahme von nur zwei Sets ebenfalls ausreichend für eine maximal hohe Bakterienausbeute war. Hingegen zeigten sowohl Cockerill als auch Lee, dass in ihren Studien nur mithilfe der Abnahme von vier Blutkulturpaaren zu einem Zeitpunkt die Detektionsrate maximal ausfallen konnte.

Die angeführten Studien stimmen insofern überein, dass zwei bis vier Blutkultursets zu einem Zeitpunkt notwendig sind und die Entnahme von nur einer Blutkultur zu keiner Zeit eine Option darstellt. Allen Studien gemein ist weiterhin, dass sie einen

Abnahmezeitraum von insgesamt 24 Stunden analysierten. Unklar bleibt jedoch damit die Frage nach der optimalen Anzahl der zu entnehmenden Blutkulturen.

Auf dem Boden dieser existierenden Studien basieren die Empfehlungen von internationalen und nationalen Leitlinien zur Blutkulturdiagnostik (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Leitlinien und ihre Blutkulturanzahlempfehlungen**

<b>Leitlinien</b>	<b>Blutkultursetanzahl</b>
<b>Principles and Procedures for Blood Cultures, Approved Guideline- Clinical and Laboratory Standards Institute</b> (Wilson et al. 2007)	2-3
<b>LL der Deutschen Sepsis-Gesellschaft Und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung Für Intensiv- und Notfallmedizin</b> (Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2010)	2-3 (Evidenzgrad 1C)
<b>SSC: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock</b> (Dellinger et al. 2013)	mindestens 2 (Evidenzgrad 1C)
<b>SSC: International guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2016</b> (Rhodes et al. 2017)	mindestens 2

(LL - Leitlinien, SSC - Surviving Sepsis Campaign)

Für einen validen Erregernachweis und die Möglichkeit zur Abgrenzung einer Kontamination empfehlen die in Deutschland geltenden Leitlinien immer gleichzeitig mindestens zwei bis vier Blutkultursets zu entnehmen. (Rhodes et al. 2017; Wilson et al. 2007; Brunkhorst et al. 2010, Dellinger et al. 2013, Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2010).



## **1.4 Zielsetzung und Fragestellungen**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der Anzahl abgenommener Blutkultursets und der Positivitätswahrscheinlichkeit bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock anzustellen, wenn die Blutkulturen, wie in der Leitlinie empfohlen, zu einem Zeitpunkt entnommen werden. Bereits existierende Datenerhebungen, die auf eine Empfehlung der Anzahl abzunehmender Blutkulturen bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock zielen, sind untereinander nur bedingt vergleichbar, da sie sowohl unterschiedliche Voraussetzungen und Einschlusskriterien als auch verschiedene Untersuchungsmethoden und voneinander abweichende Patientenzahlen untersuchten. Weiterhin zogen diese Studien unterschiedliche Schlussfolgerungen, worauf bereits im Kapitel 1.3 „Forschungsstand zu Empfehlungen für die Anzahl zu entnehmender Blutkulturen“ eingegangen wurde. Da alle Studien einen Abnahmezeitraum von 24 Stunden analysierten, stellte sich die Frage, ob die Ergebnisse in einem enger gefassten Zeitraum abweichen würden. Weiterhin sollten die Positivitätsraten speziell bei den verschiedenen Erregern sowie den unterschiedlichen Primärfokussen untersucht werden. Daraus ergaben sich folgende Fragestellungen, die mit dieser Arbeit beantwortet werden sollen.

- 1) Bestehen Unterschiede in der Positivität bei der Abnahme unterschiedlich vieler Blutkultursets zu verschiedenen Zeitpunkten?
- 2) Bestehen Unterschiede in der Positivität in Bezug auf den Erregernachweis bei der Abnahme unterschiedlich vieler Blutkultursets zu verschiedenen Zeitpunkten?
- 3) Bestehen Unterschiede in der Positivität in Bezug auf den Primärfokus bei der Abnahme unterschiedlich vieler Blutkultursets zu verschiedenen Zeitpunkten?

Die genaue Erläuterung der gewählten verschiedenen Zeitpunkte erfolgt im Methodikteil im Abschnitt 2.3 „Datenerfassung und –auswertung“.

## **2. Methodik**

### **2.1 Studiendesign und Patienten**

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Es wurden alle erwachsenen Patienten (über 18 Jahre) eingeschlossen, die an einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock erkrankt waren und vor (auf einer peripheren Station bei Sepsisverdacht) oder während ihres Intensivaufenthaltes mindestens eine Blutkulturdiagnostik erhalten hatten. Die Patienten wurden durch prospektives Screening detektiert und von einer qualifizierten Studienschwester in eine Datenbank eingegeben. Alle weiteren Patientendaten wurden retrospektiv erfasst. Die pseudonymisierten Datenerhebungen im Rahmen des Qualitätsmanagementprojektes „Sepsisdialog“ wurden durch die Ethikkommission an der Universitätsmedizin Greifswald zustimmend begutachtet. Eine informierte Einwilligung der Patienten war nicht notwendig (Reg.-Nr.: BB 133/10). Alle Patienten wurden zwischen dem 01.01.2010 und dem 02.06.2014 auf der ITS 1 der Klinik für Anästhesiologie-Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin an der Universitätsmedizin Greifswald behandelt. Diese Intensivtherapiestation ist anästhesiologisch geführt und betreut vor allem traumatologische, abdominalchirurgische und neurochirurgische Patienten.

## **2.2 Arbeitsschritte**

Das nachfolgende Fließschema beschreibt die für die Erstellung dieser Arbeit erfolgten Arbeitsschritte.

### **Abbildung 5: Fließschema der erfolgten Arbeitsschritte**

Themenfindung und Literaturrecherche



Datensammlung von 590 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock



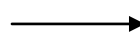
Patientencharakteristik



28-Tage und 90-Tage Letalität



Blutkulturdatenauswertung



Ausschluss von Kontaminationen



Mikroorganismenverteilung



Gruppenaufteilung in 2-Stunden und 24-Stunden



Positivitätswahrscheinlichkeitsberechnung aller Blutkultursets je Gruppe



Positivitätswahrscheinlichkeitsberechnung der verschiedenen Mikroorganismen je Gruppe



Positivitätswahrscheinlichkeitsberechnung der verschiedenen Primärfokuse je Gruppe



Gegenüberstellung ausgewählter Positivitätswahrscheinlichkeiten der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe

## **2.3 Datenerfassung und -auswertung**

Insgesamt wurden die Ergebnisse von 590 Patienten und 4464 Blutkultursets in diese Studie eingeschlossen. Als Datengrundlage diente die *SIQ*-Datenbank des „Sepsisdialogs“. Alle Patienten, die für den im Vorfeld definierten Zeitraum infrage kamen, wurden herausgesucht und mit all ihren für die Untersuchung relevanten Daten pseudonymisiert in eine *Microsoft-Excel*-Tabelle übertragen. Alle Daten zu Blutkulturen, die diesen Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes entnommen wurden, wurden in die Datenbank eingepflegt.

Mikrobiologische Befunde der Blutkulturen wie Abnahmeort, Positivität und identifizierter Erreger entstammten der digitalen Laborsoftware *Lauris*. Die meisten exakten Blutkulturabnahmezeiten konnten im elektronischen Patientendatenmanagementsystem der Intensivstation *ICM* recherchiert und mit den Angaben der mikrobiologischen Befunde abgeglichen werden. Mithilfe des digitalen Archivs *Lorenzo* konnten fehlende auswertungsrelevante Informationen zu Blutkulturentnahmezeiten oder auch Patientencharakteristika recherchiert werden.

Auf die genutzten Systeme und Datenbanken wird im weiteren Verlauf im Methodikteil genauer eingegangen.

Nach der Datensammlung schloss sich die Aufarbeitung dieser Daten an. Eine Patientencharakteristik der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurde angefertigt. Die gefundenen Primärfokusorte wurden unterschieden. Weiterhin konnte für fast alle Patienten (exklusive sechs Patienten) eine 28- und 90-Tage Letalität bestimmt werden.

Es folgte die Bearbeitung der Blutkulturdaten. 78 aller positiv gewordenen Blutkultursets wurden als Kontamination identifiziert. Sobald ein *CNS* in nur einer Blutkulturflasche von mehreren entnommenen Sets kultiviert werden konnte, galt diese positive Blutkultur als kontaminiert. Diese Sets wurden aus den weiteren Analysen ausgeschlossen.

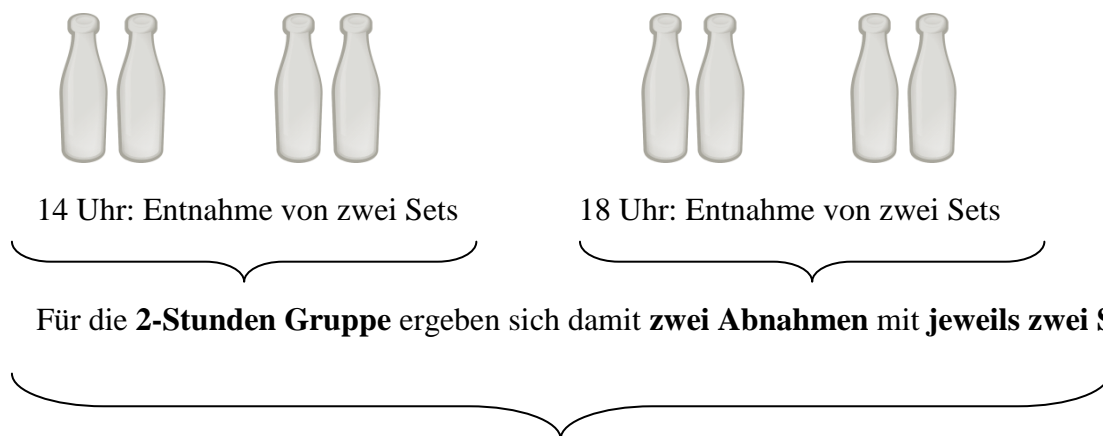
Die Blutkulturabnahmen wurden in zwei Gruppen eingeteilt.

Alle Blutkultursets eines Patienten, welche innerhalb von zwei Stunden abgenommen wurden, zählten zur ersten Gruppe. Alle Blutkultursets eines Patienten, welche innerhalb von 24 Stunden abgenommen wurden, zählten zur zweiten Gruppe. Dabei wurde der Zeitpunkt „Null“ immer durch die erste positive vom Patienten abgenommene Blutkultur gebildet. Ab diesem Entnahmezeitpunkt wurden dann alle Blutkultursets, die innerhalb von zwei bzw. 24 Stunden entnommen wurden, zum

jeweiligen Zeitraum gezählt. Waren die zwei bzw. 24 Stunden abgelaufen und danach wurden neue positive Blutkulturen vom Patienten entnommen, so galten diese als neuer Zeitpunkt „Null“ und damit als neue Entnahme.

Alle Blutkultursets, welche innerhalb der Abnahmezeiträume von zwei Stunden oder 24 Stunden entnommen wurden, galten in der Auswertung als jeweils eine gemeinsame Abnahme. Wurden also beispielsweise um 14 Uhr zwei Blutkultursets entnommen, so galten diese zwei Sets für die 2-Stunden Gruppe als eine Abnahme. Wurden vier Stunden später erneut zwei Blutkultursets entnommen, so wurden diese als eine neue Entnahme in der 2-Stunden Gruppe gezählt. Für den 24-Stunden-Zeitraum hingegen galten diese insgesamt vier Blutkultursets als eine Abnahme.

### **Abbildung 6: Blutkulturset Beispiel 1**



Für die **2-Stunden Gruppe** ergeben sich damit **zwei Abnahmen** mit **jeweils zwei Sets**.

Für die **24-Stunden Gruppe** ergibt sich damit **eine Abnahme mit vier Sets**.

Innerhalb der beiden Entnahmezeiträume wurde die Anzahl (eins, zwei, drei oder vier Blutkultursets) der abgenommenen Blutkulturpaare bestimmt.

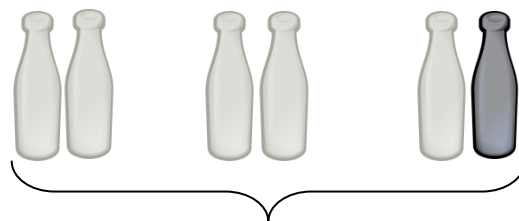
Die Blutkultursets einer Abnahme wurden als positiv gewertet, wenn mindestens eine Blutkulturflasche eines Sets einen mikrobiologischen Erregernachweis (exklusive Kontaminationen) erbrachte. Sobald eine Flasche positiv wurde, galt das gesamte Set als positiv und wurde in die Positivitätswahrscheinlichkeitsberechnung mit einbezogen. Wurden nun innerhalb eines 24-Stunden Zeitraumes beispielsweise drei Blutkultursets abgenommen, aber nur eine Flasche wurde positiv, so galt trotzdem die gesamte Abnahme der drei Blutkultursets als positiv. Dies bedeutet, dass für die Gesamtheit der positiven Paare drei Blutkultursets positiv gewertet wurden, davon waren zwei Sets negativ. Die Gegenüberstellung der eigentlich negativen Sets einer in der Gesamtheit positiven Abnahme war für die spätere Positivitätswahrscheinlichkeitsberechnung

wichtig. Diese Betrachtung aller 4464 Blutkultursets wurde nach dem oben beschriebenen Muster vollzogen.

### Abbildung 7: Blutkulturset Beispiel 2



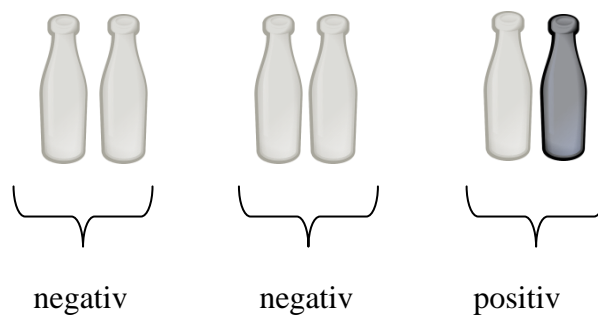
Entnahme von drei Blutkultursets innerhalb von 24 Stunden, dabei wird eine Flasche positiv:



→ mindestens eine Flasche positiv in einer Abnahme → drei positive Sets in 24 Stunden

Damit gelten **alle drei Sets als eine positive Abnahme**.

Für die spätere **Berechnung der Positivitätswahrscheinlichkeit** war weiterhin die **Aufteilung in tatsächlich positiv und negativ** gewordene Sets wichtig:



→ zwei negative und ein positives Set

Damit wurden in der Gesamtheit innerhalb einer Abnahme drei Blutkultursets positiv, davon waren zwei Sets negativ.

Nachdem die Positivitätswahrscheinlichkeit im Allgemeinen betrachtet wurde, wurden die positiv gewordenen Blutkulturen bezogen auf die jeweiligen kultivierten Keime nochmals in Untergruppen aufgeteilt, um auch hier für jede Bakterienspezies einzeln die Positivitätswahrscheinlichkeiten pro gewählten 2-Stunden oder 24-Stunden Entnahmezeitraum zu errechnen. Nach dem gleichen Prozedere wurden die unterschiedlichen Primärfokusse aufteilt und erneut je nach Abnahmezeitraum Positivitätswahrscheinlichkeiten errechnet.

Die Aufbereitung der Daten erfolgte anschließend mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms *Microsoft Excel* über die Diagrammerstellung, der Mittelwertberechnung sowie der prozentualen Darstellung der ermittelten Daten. Es wurden weiterhin 95%-Konfidenzintervalle nach der Clopper-Pearson Methode berechnet. Weiterhin wurde der Chi<sup>2</sup>-Test angewendet, um eine statistische Signifikanz zwischen den einzelnen untersuchten Mikroorganismen sowie Primärfokussen zeigen zu können. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt.

## **2.4 Definitionen**

Zu Beginn der Datensammlung wurden Definitionen festgelegt, damit die Daten alle einheitlich und untereinander vergleichbar sind.

### **Blutkulturset:**

Gemeinsam abgenommenes Set bestehend aus einer anaeroben und einer aeroben Blutkulturflasche. Alle in die Untersuchung eingeschlossenen Blutkulturen wurden mit Blut beimpft.

### **Positive Blutkultur:**

Mikrobiologischer Nachweis von Bakterienspezies im Blut der Blutkultur.

### **Negative Blutkultur:**

Nach einem maximalen Inkubationszeitraum von sechs Tagen wird kein Bakterienwachstum detektiert.

### Kontamination:

Erregernachweis von Keimen der Hautflora in nur einer Blutkulturflasche, welche nicht im Blutkreislauf des Patienten vorkommen, sondern durch Verunreinigung in die Blutkultur gelangt sind.

### Entnahmezeiträume:

Es wurden zwei Entnahmezeiträume betrachtet, denen die jeweiligen Blutkulturentnahmen zugeordnet wurden:

1. Alle Blutkulturen eines Patienten, welche innerhalb von zwei Stunden abgenommen wurden.
2. Alle Blutkulturen eines Patienten, welche innerhalb von 24 Stunden abgenommen wurden.

## 2.5 Positivitätswahrscheinlichkeitsberechnung

Als Positivitätswahrscheinlichkeit wurde die Wahrscheinlichkeit für den Erhalt einer positiven Blutkultur, wenn eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock vorlag, definiert. Die Wahrscheinlichkeiten für eine positive Blutkultur wurden für die Abnahme von einem, zwei, drei sowie vier Blutkultursets, welche innerhalb der beiden Zeiträume von zwei Stunden sowie 24 Stunden entnommen wurden, berechnet.

Jede Blutkulturflasche hatte dabei idealerweise dieselbe Wahrscheinlichkeit P positiv zu sein. Diese Wahrscheinlichkeit konnte berechnet werden, indem alle Abnahmen, in denen mindestens eine Flasche positiv war, betrachtet wurden. Alle Blutkultursets, die nach oben aufgezeigter Wertung insgesamt als positiv galten, wurden den davon eigentlich negativen Blutkulturen gegenübergestellt. Beispielsweise wurden innerhalb der 2-Stunden Gruppe insgesamt 1003 Blutkultursets als positiv gewertet, davon wiesen 163 Blutkultursets ein negatives Wachstum auf.

Für die Berechnung der Positivitätswahrscheinlichkeit **eines Blutkultursets** wurde folgende Formel genutzt:

$$P(\text{positives Set}) = 1 - P(\text{kein positives Set})$$

Zum besseren Verständnis wird im Folgenden ein Rechenbeispiel für die Positivitätswahrscheinlichkeit eines Blutkulturpärchens angeführt. Für das Beispiel wurden die zuvor genannten Ergebnisse in der 2-Stunden-Gruppe verwendet.



Innerhalb des 2-Stunden-Zeitraumes errechnete sich nun die Wahrscheinlichkeit, dass keine Blutkultur positiv war, folgenderweise:

$$P(\text{kein positives Set}) = 163:1003 = 0,1625$$

Die Positivitätswahrscheinlichkeit eines Blutkultursets errechnete sich nun mit oben angegebener Formel:

$$P(\text{positives Set}) = 1 - P(\text{kein positives Set})$$

$P(\text{positives Set}) = 1 - 0,1625 = 0,8375$ , welches einer Positivitätswahrscheinlichkeit bei der Entnahme eines Blutkultursets von 83,75% entspricht.

Für die Entnahme von **zwei Blutkultursets** sah die Berechnung der Positivitätswahrscheinlichkeit wie folgt aus:

$$P(\text{mindestens 1 Paar positiv von 2 Sets}) = 1 - (1-P) * (1-P) = 1 - (1-P)^2,$$

wobei  $(1-P)$  der Wahrscheinlichkeit entsprach, dass ein Paar negativ ist.

Wurden **drei Blutkulturpaare** abgenommen, wurde die Berechnung der Positivitätswahrscheinlichkeit folgendermaßen errechnet:

$$P(\text{mindestens 1 Paar positiv von 3 Sets}) = 1 - (1-P) * (1-P) * (1-P) = 1 - (1-P)^3$$

Die Positivitätswahrscheinlichkeit für Entnahme von **vier Blutkultursets** ließ sich auf folgende Weise berechnen:

$$P(\text{mindestens 1 Paar positiv von 4 Sets}) = 1 - (1-P) * (1-P) * (1-P) * (1-P) = 1 - (1-P)^4$$

Auf diesem Weg wurden alle Positivitätswahrscheinlichkeiten in dieser Arbeit berechnet.

## **2.6 Datenquellen**

### **2.6.1 SIQ (Sepsis Informationssystem zur Qualitätssicherung)**

Dieses Qualitäts- und Benchmarkingtool der Firma *G.punkt medical services, Magdeburg, Deutschland* wurde für den „Sepsisdialog“ entwickelt (Initiative zur Qualitätsverbesserung in der Sepsistherapie der Universitätsmedizin Greifswald).

Das *SIQ* ist ein Computerprogramm, welches der „[...] Erfassung, Verarbeitung und Analyse qualitätsrelevanter Informationen von Sepsis-Patienten [...]“ dient (vgl. *SIQ- Sepsis Informationssystem zur Qualitätssicherung 2014*). In dieser Datenbank werden Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock prospektiv und datenschutzkonform erfasst. Diese Informationen können für spätere Anfertigungen von Statistiken notwendig sein. Außerdem findet man hier jährlich aktualisierte Erreger-, Antibiotika-, ICD- und Antimykotikakataloge. Die Informationen über die Patienten der Uniklinik Greifswald wurden von qualifizierten Studienschwestern eingepflegt. Der *SIQ*-Datenbank wurden Patientencharakteristika, das Patientenalter, der Sepsiszeitpunkt, das Krankenhausaufnahmedatum, der primäre Fokus, der Schweregrad der Sepsis sowie die 28- und 90-Tage Letalität entnommen.

### **2.6.2 ICM (Integrated Care Manager)**

Das Programm *ICM*, welches von der Firma Dräger (*Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland*) entwickelt wurde, ist ein elektronisches Dokumentationssystem (Integrated Care Manager (ICM)- Das umfassende klinische Informationssystem).

Es wird auf den Intensivstationen an der Universitätsmedizin Greifswald als elektronische Patientenakte genutzt, um alle relevanten Informationen der Patienten über Vitalparameter, verabreichte Medikationen sowie weitere Therapievereinbarungen zu vermerken. Alle therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen sowie gemessene Daten des jeweiligen Patienten werden prospektiv und als zeitliche Verlaufsdarstellung per Touch Screen im System dokumentiert. Damit ist keine schriftliche Pflegedokumentation mehr nötig. Weiterhin unterstützt die Nutzung dieses Dokumentationssystems den alltäglichen Arbeitsablauf auf Stationen sowie den Informationsfluss zwischen den an der Behandlung des Patienten beteiligten

Pflegepersonal und den Ärzten. Das *ICM* ist als Medizinprodukt mit einem Evidenzgrad 2a zertifiziert worden.

Mithilfe des *ICMs* konnten die genauen Blutkulturentnahmezeiten bei vermuteter schwerer Sepsis oder septischem Schock bestimmt werden. Darüber hinaus konnte der genaue Zeitpunkt der Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) nachvollzogen werden und damit, ob eine Blutkulturentnahme aus diesem die Möglichkeit einer Kontamination darstellen konnte.

Aufgrund der Tatsache, dass jedoch einige Blutkulturentnahmen nicht zeitlich genau im *ICM* dokumentiert waren, wurde das digitalisierte Archiv *Lorenzo* genutzt.

### **2.6.3 Lorenzo**

*Lorenzo*, welches von der Firma *iSoft Health GmbH, Mannheim, Deutschland* entwickelt wurde, ist ein elektronisches Krankenhausinformationssystem, in welches der Inhalt von Patientenakten aller Stationen der Universitätsmedizin Greifswald eingescannt, archiviert und unter der entsprechenden Fallnummer gespeichert wird (Softwarelösungen für die Sozialwirtschaft- LORENZO SolutionCentre).

Einige Blutkulturentnahmen, die im *ICM* nicht zeitlich genau dokumentiert waren, konnten in den Patientenakten recherchiert werden. Selten war jedoch auch im *Lorenzo* keine Dokumentation der Blutkulturentnahme zu finden, sodass der Zeitraum vom Sepsisbeginn bis zur Entlassung oder bis zum Tod des Patienten nicht komplett überschaut werden konnte und in einigen Fällen Daten fehlten, die somit auch nicht in die Untersuchungen einfließen konnten.

## **2.7 Literaturrecherche**

Zur Literaturrecherche wurde die Datenbank *pubmed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) verwendet. Mithilfe von Suchbegriffen wie beispielsweise severe sepsis, septic shock, sepsis-3, bloodstream infection, bacteremia, blood culture, blood culture contamination, blood pathogens, coagulase-negative-staphylococci, epidemiology of sepsis und surviving sepsis campaign guidelines konnten in dieser Datenbank für die Anfertigung der vorliegenden Arbeit notwendige Studien gefunden werden. Diese Studien wurden mithilfe des Literaturverwaltungsprogramms *Citavi* organisiert. Zudem erfolgte die Literaturrecherche mithilfe von Fachzeitschriften,

ebenso wurde die Universitätsbibliothek Greifswald für die Verwendung von Fachliteratur aufgesucht.

## **2.8 Entnahme und Transport von Blutkulturen an der Universitätsmedizin Greifswald**

Alle eingeschlossenen Blutkulturen wurden aktuellen Empfehlungen entsprechend abgenommen (Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2010; Rhodes et al. 2017; O'Grady et al. 2011).

Lag ein begründeter Verdacht einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks bei einem Patienten auf einer Station der Universitätsmedizin Greifswald vor, so wurde diesem Patienten Blutkulturen entnommen. Für den Umgang mit Blutkulturen gibt es in der Universitätsmedizin Greifswald eine Verfahrensweisung des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin Greifswald. Es wurden *BACTEC* Blutkulturen der Firma *BD (Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland)* als Medium verwendet. Die Blutproben wurden bevorzugt peripher venös oder selten auch arteriell (dann in Kombination mit einer weiteren Entnahmestelle) durch sterile Punktion gewonnen. Die Entnahmetechnik erfolgte stets aseptisch, dies beinhaltete eine hygienische Händedesinfektion, das Tragen von nicht sterilen Einmalhandschuhen und eine Hautdesinfektion der Punktionsstelle. Die Vene wurde dann mittels einer Flügelkanüle („Butterfly“) punktiert oder ein neu gelegter ZVK wurde mit dem Transfersystem konnektiert. Die Blutkulturflaschen wurden dann über das Transfersystem direkt mit 8-10 ml Blut pro Flasche befüllt. Stand der Verdacht einer katheterassoziierten Sepsis im Raum, so wurde neben einer peripheren Punktion auch Blut aus dem liegenden Katheter gewonnen, um die Probenergebnisse später vergleichen zu können. Der Punktionsort und der genaue Zeitpunkt der Entnahme wurden neben der Senderstation, der Krankheitsdiagnose, einer eventuell vorausgegangenen Antibiotikagabe sowie den Angaben zum Patienten wie Name, Geschlecht und Geburtsdatum auf dem Anforderungsschein für das mikrobiologische Labor vermerkt. Alle Flaschen wurden mit dem Patientennamen gekennzeichnet und über den hausinternen Hol- und Bringendienst oder über die Rohrpost in das Zentrallabor transportiert. Hier wurden die Blutkulturen bei Raumtemperatur gelagert und zum Transport verpackt.

Der weitere Transport der Blutkulturen wurde an Wochentagen zu den Öffnungszeiten (7.00 Uhr-16.30 Uhr, eilige Materialien wurden über das Diensttelefon angemeldet) sowie samstags von 7.00 Uhr-12.00 Uhr und sonntags sowie an Feiertagen von 7.00 Uhr-11.00 Uhr mit dem Hol- und Bringdienst zum Friedrich-Loeffler Institut für Medizinische Mikrobiologie in die Greifswalder Innenstadt durchgeführt.

## **2.9 Inkubation und Methodik des Erregerwachstums im Blutkulturschrank**

Die Blutkulturen wurden im Friedrich-Loeffler Institut für Medizinische Mikrobiologie Greifswald entgegen genommen und auf die Vollständigkeit der Anforderungsscheine überprüft. Danach erhielten die Blutkulturen sowie der Anforderungsschein Barcodes, damit die Einlesung in die Blutkulturautomaten erfolgen konnte.

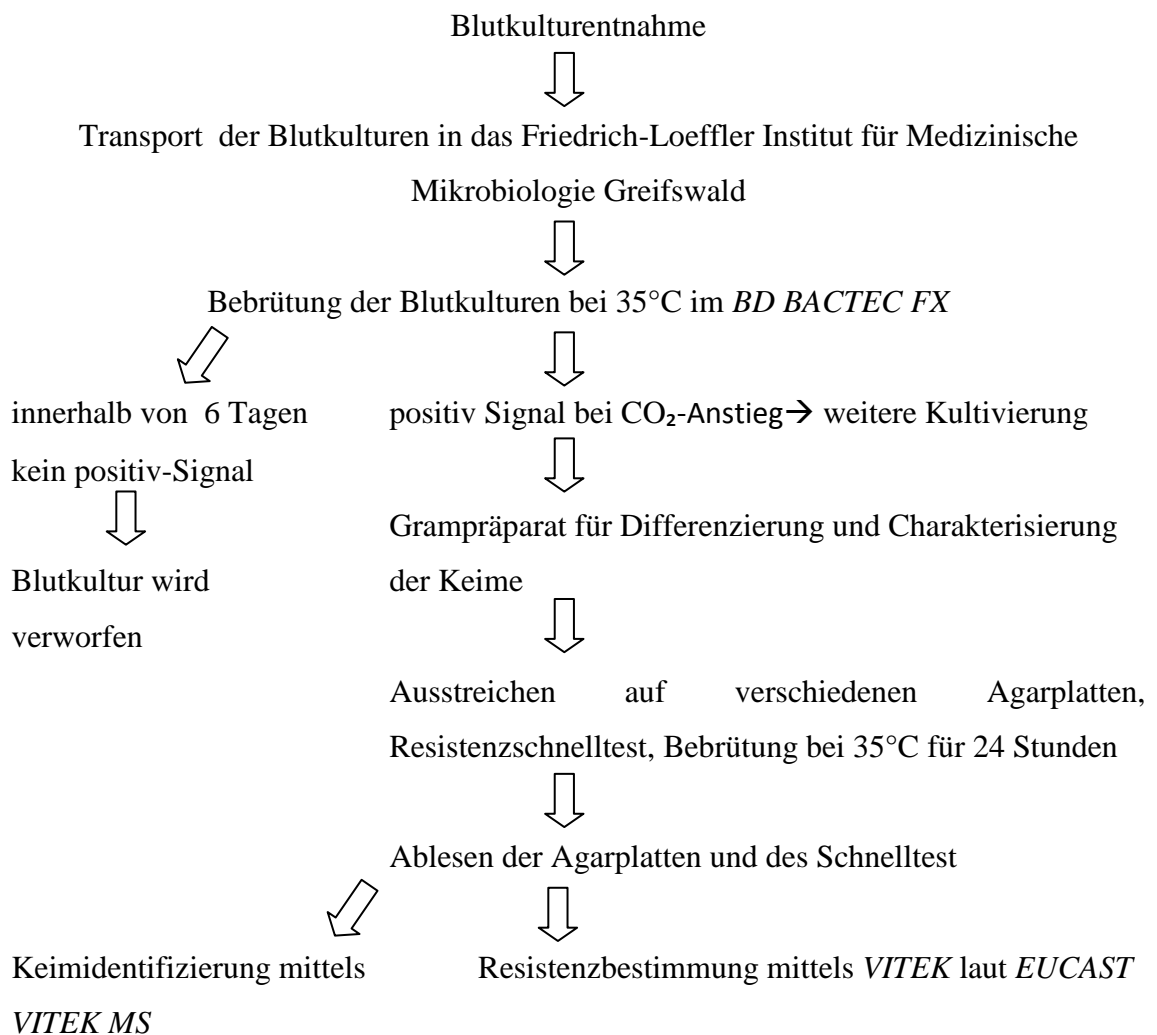
In der Mikrobiologie Greifswald wird zur Bebrütung der Blutkulturen das automatisierte Blutkulturdetektionssystem *BACTEC FX* von der Firma *BD (Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland)* genutzt. Die mit Untersuchungsmaterial beimpften Blutkulturen wurden bei 35°C bebrütet und maximal sechs Tage inkubiert. Innerhalb dieser Zeit können auch schwer detektierbare Keime wie beispielsweise *Brucella spezie*s oder *Haemophilus spezie*s mit einer hohen Wahrscheinlichkeit kultiviert werden. Enthielt das Untersuchungsmaterial lebende Mikroorganismen, so wurde durch den Abbau der sich in den Blutkulturflaschen befindlichen Substrate durch den Erreger CO<sub>2</sub> produziert. Dieser CO<sub>2</sub>-Anstieg konnte durch das *BACTEC*-Gerät detektiert werden. Wurde eine bestimmte vordefinierte Menge an CO<sub>2</sub> in den inkubierten Blutkulturen überschritten, gab das Detektionssystem ein Signal. Die Positivität wurde durch einen Warnton, Bildschirmanzeigen auf den Kontrollmonitoren sowie durch eine Systemanzeigelampe gemeldet. Trat dieser Fall ein, so wurden die betreffenden Flaschen dem System entnommen und weiter untersucht.

## **2.10 Weitere Kultivierung**

Die weitere Untersuchung der positiv gewordenen Blutkulturen erfolgte in Form von Grampräparaten und Agarplattensätzen. Zeigten sich im Grampräparat auch Hefen, so wurde zusätzlich eine Hefepatte beimpft und bebrütet.

Um ein Grampräparat anfertigen zu können, wurde Untersuchungsmaterial angefärbt und auf einem Materialträger fixiert. Dies diente dazu, Bakterien unter dem Mikroskop in grampositiv oder gramnegativ differenzieren zu können. Mithilfe dieser Vorgehensweise konnten die verschiedenen Mikroorganismen gezielt charakterisiert und identifiziert werden. Es folgte ein Ausstreichen der positiven Blutkultur auf verschiedenen Agarplatten bestehend aus einem Schokoladenagar, Blutagar, MacConkey-Agar sowie einem Schädler-Agar. Diese Platten wurden für 24 Stunden bei 35°C angezchtet. Gleichzeitig wurden die identifizierten Bakterien auf ihre Empfindlichkeit beziehungsweise ihrer Resistenzen gegenüber Antibiotika zunächst als Schnelltestung mittels Agardiffusionsmethode geprüft. Dazu wurden verschiedene, mit Antibiotika getränkte Plättchen, auf dem mit Bakterien beimpften Agar aufgebracht. Das Antibiotikum diffundierte somit in den Agar. Wenn der auf dem Agar befindliche Mikroorganismus sensibel auf das Antibiotikum reagierte, bildete sich um das Testplättchen ein Hemmhof, in dem keine Bakterien wuchsen. War der Mikroorganismus gegen das getestete Antibiotikum resistent, bildete sich kein Hemmhof und das Bakterium wuchs direkt an das Antibiotikaplättchen heran. Nach 24 Stunden Bebrütung konnte das Koloniewachstum der Mikroorganismen auf den Agarplatten bezüglich ihrer Morphologie ausgewertet werden sowie die Resistenzschnelltestung abgelesen werden. Das angezchtete Probenmaterial wurde anschließend auf einen Träger aufgebracht, in ein Vakuum eingeführt und der angezchtete Keim konnte nun mit dem Identifizierungssystem *VITEK MS* der Firma *Biomerieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich* bestimmt werden. Dieses System ist ein Massenspektrometer, welches sich der *MALDI-TOF* Technologie (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight) bedient und so mithilfe eines Datenbankabgleichs in wenigen Minuten eine eindeutige Identifizierung des Mikroorganismus liefern kann. Weiterhin wurde eine standardisierte Antibiotikaempfindlichkeitsprüfung mittels *VITEK* (*Biomerieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich*) nach *EUCAST* durchgeführt. *EUCAST* (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ist ein europäisches Netzwerk, welches die antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung von Mikroorganismen in Normen standardisiert hat. In diesen Normen sind minimale Hemmkonzentrationen von Antibiotika in Bezug zu den verschiedenen Keimen und der Konzentration festgehalten. Noch am selben Tag der Befüllung des *VITEK MS/VITEK* Systems konnten so die Mikroorganismen identifiziert sowie das zugehörige Antibiotogramm erstellt werden.

## Abbildung 8: Fließschema der erfolgten Arbeitsschritte in der Mikrobiologie



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristik

Insgesamt wurden 590 Patienten von der ITS 1 der Klinik für Anästhesiologie-Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin des Universitätsklinikums Greifswald in die Studie eingeschlossen, bei denen während des Krankenhausaufenthaltes eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock diagnostiziert wurde. Eine tabellarische Patientencharakteristik kann in Tabelle 6 nachvollzogen werden. Diese Tabelle beinhaltet die Darstellung des untersuchten Patientenkollektivs in unterschiedlichen Kategorien. Dabei ist zunächst die Patientengesamtheit aufgeführt. Die weiteren Spalten stellen die Patienten in dem jeweils untersuchten Jahr von 2010 bis 2014 dar. Die Kategorien beinhalten das Patientenalter (jüngster bis ältester Patient

sowie das mittlere Alter), Geschlecht, Schweregrad der Sepsis, Primärfokus, Anzahl der Patienten mit positiven sowie negativen Blutkultursets, die Gesamtanzahl der entnommenen Blutkultursets sowie die detektierten Mikroorganismen. Diese Angaben wurden sowohl in absoluten als auch relativen Häufigkeiten angegeben.

**Tabelle 6: Patientencharakteristik**

Kategorien	Anzahl insgesamt	2010	2011	2012	2013	2014
	Total n=590	n=126	n=139	n=160	n=134	n=31
<b>mittleres Alter (von-bis)</b>	68,03 (21-95)	66,02 (21-92)	67,19 (29-91)	68,12 (23-95)	68,16 (29-87)	70,68 (47-92)
<b>Geschlecht Anzahl (%)</b>						
männlich	375 (63,56)	81 (64,29)	89 (64,03)	101 (63,13)	83 (61,94)	21 (67,74)
weiblich	215 (36,44)	45 (35,71)	50 (35,97)	59 (36,88)	51 (38,06)	10 (32,26)
<b>Schweregrad Anzahl (%)</b>						
schwere Sepsis	148 (25,08)	25 (19,84)	25 (17,99)	46 (28,75)	43 (32,09)	9 (29,03)
septischer Schock	442 (74,92)	101 (80,16)	114 (82,01)	114 (71,25)	91 (67,91)	22 (70,97)
<b>Primärfokus Anzahl (%)</b>						
Abdomen	289 (48,98)	56 (44,44)	69 (49,64)	75 (46,88)	68 (50,75)	21 (67,74)
Respirationstrakt	140 (23,73)	35 (27,78)	33 (23,74)	40 (25,0)	29 (21,64)	3 (9,68)
Urogenitaltrakt	33 (5,59)	4 (3,17)	9 (6,47)	10 (6,25)	10 (7,46)	0 (0)
Katheter/Port	16 (2,71)	6 (4,76)	3 (2,16)	4 (2,5)	3 (2,24)	0 (0)
Weichteile und Knochen	38 (6,44)	8 (6,35)	8 (5,76)	12 (7,5)	7 (5,22)	3 (9,68)
sonstiges	25 (4,24)	5 (3,97)	2 (1,44)	13 (8,13)	4 (2,99)	1 (3,23)
unklar	33 (5,59)	12 (9,52)	9 (6,47)	3 (1,88)	7 (5,22)	2 (6,45)
2 Fokusse	16 (2,71)	0 (0)	6 (4,32)	3 (1,88)	6 (4,48)	1 (3,23)



Kategorien	Anzahl insgesamt	2010	2011	2012	2013	2014
Patienten mit positiven Blutkultursets (%)	296 (50,17)	61 (48,41)	72 (51,8)	79 (49,38)	71 (52,99)	13 (41,94)
Patienten mit negativen Blutkultursets (%)	294 (49,83)	65 (51,59)	67 (48,2)	81 (50,62)	63 (47,01)	18 (58,06)
Blutkulturset Anzahl (%)	4464 (100)	846 (100)	1040 (100)	995 (100)	1249 (100)	334 (100)
davon negativ	3546 (79,44)	665 (78,61)	811 (77,98)	745 (74,87)	1035 (82,87)	290 (86,83)
Mikroorganismen im Blut Anzahl Blutkultursets (%)	918 (20,56)	181 (21,39)	229 (22,02)	250 (25,13)	214 (17,13)	44 (13,17)
kontaminiert	78 (7,78)	19 (9,45)	21 (8,47)	12 (4,4)	25 (10,87)	1 (2,0)
grampositiv	622 (62,08)	127 (63,18)	151 (60,89)	169 (61,9)	136 (59,13)	39 (78,0)
gramnegativ	220 (21,96)	41 (20,4)	48 (19,35)	67 (24,54)	57 (24,78)	7 (14,0)
Pilze	82 (8,18)	14 (6,97)	28 (11,29)	25 (9,16)	12 (5,22)	3 (6,0)

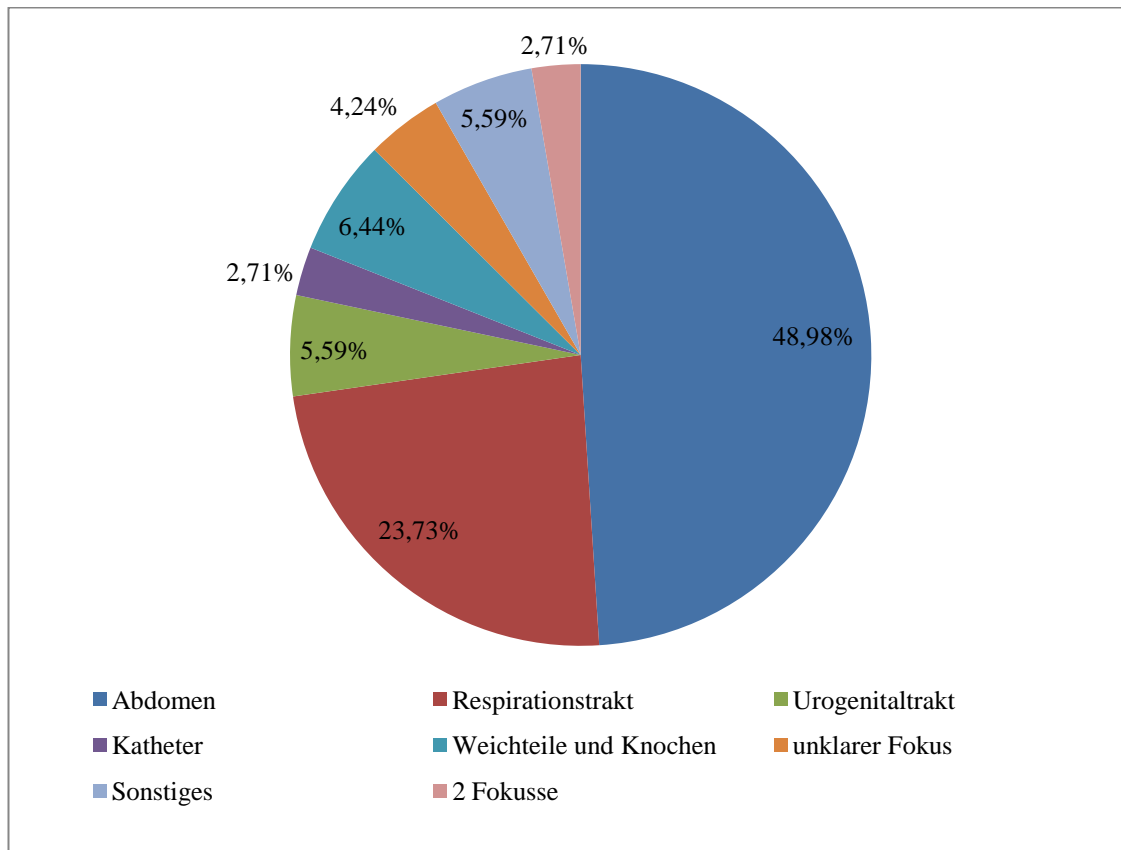
Von den eingeschlossenen 590 Patienten waren 215 (36,44%) weiblich und 375 (63,56%) männlich.

Bei 94,41% aller septischen Erkrankungen konnte ein eindeutiger primärer Fokus gefunden werden. *Unklar* blieb die primäre Infektionsquelle nur bei 5,59% aller Patienten. Der häufigste primäre Fokus, der bei dem untersuchten Patientenkollektiv beobachtet werden konnte, war der *abdominelle Bereich* mit 48,98% aller septischen Erkrankungen, an zweiter Stelle folgte der *Respirationstrakt* mit 23,73%. Damit deckten diese beiden Fokusorte fast Dreiviertel aller gefundenen Primärfokuse ab.

Im folgenden Diagramm (Abbildung 9) wurden die in dieser Arbeit vorgekommenen Primärfokuse mit ihrer Häufigkeitsverteilung anschaulich dargestellt.

Unter „*Sonstiges*“ wurden alle Fokuse zusammengefasst, die keinem bestimmten Hauptfokus zugeordnet werden konnten. „*Unklar*“ enthielt alle Patienten, bei denen kein bestimmter Fokus gefunden werden konnte. „*2 Fokuse*“ beinhaltete alle Fälle, bei denen man sich nicht auf nur einen Fokus als Primärort festlegen konnte.

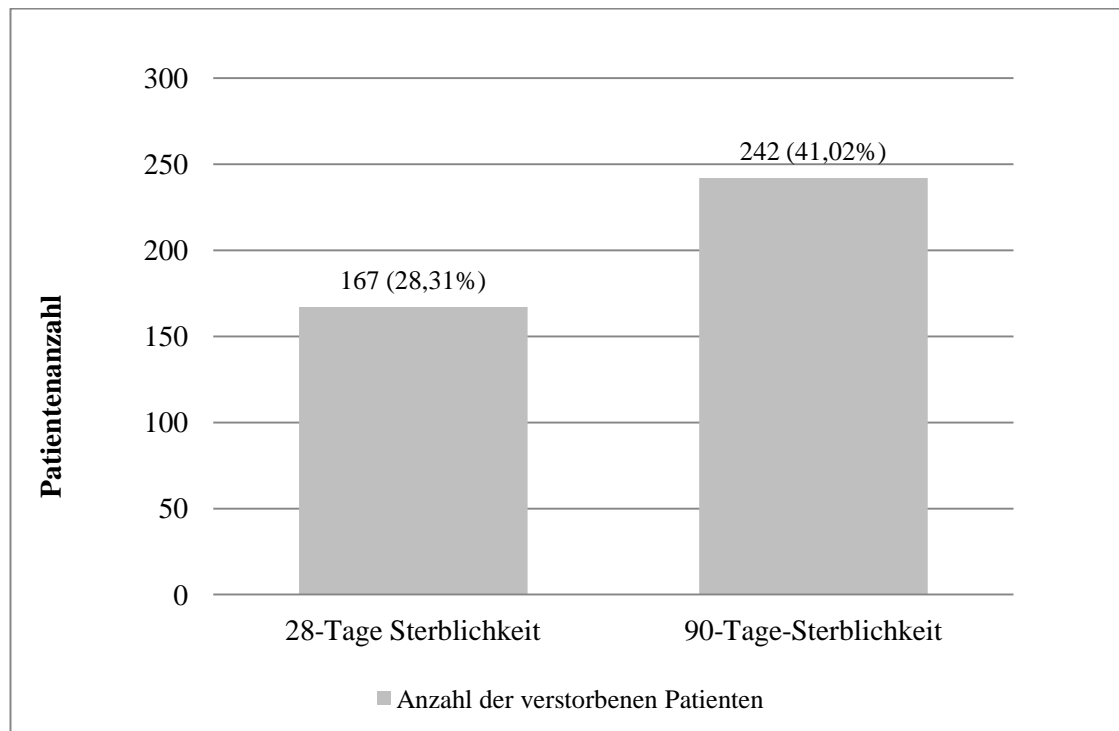
**Abbildung 9: Primärfokusverteilung**



Weiterhin wurde die 28-Tage Letalität und die 90-Tage Letalität erhoben. Von zwei Patienten konnten keine Informationen über die 28- und 90-Tage- Letalität erhoben werden und von vier Patienten konnten keine Daten am 90. Tag erhoben werden. Nach einem 28-Tage Zeitraum starben 167 Patienten (28,31%). Bis zum 90. Tag starben insgesamt 242 Patienten (41,02%) (Abbildung 10).

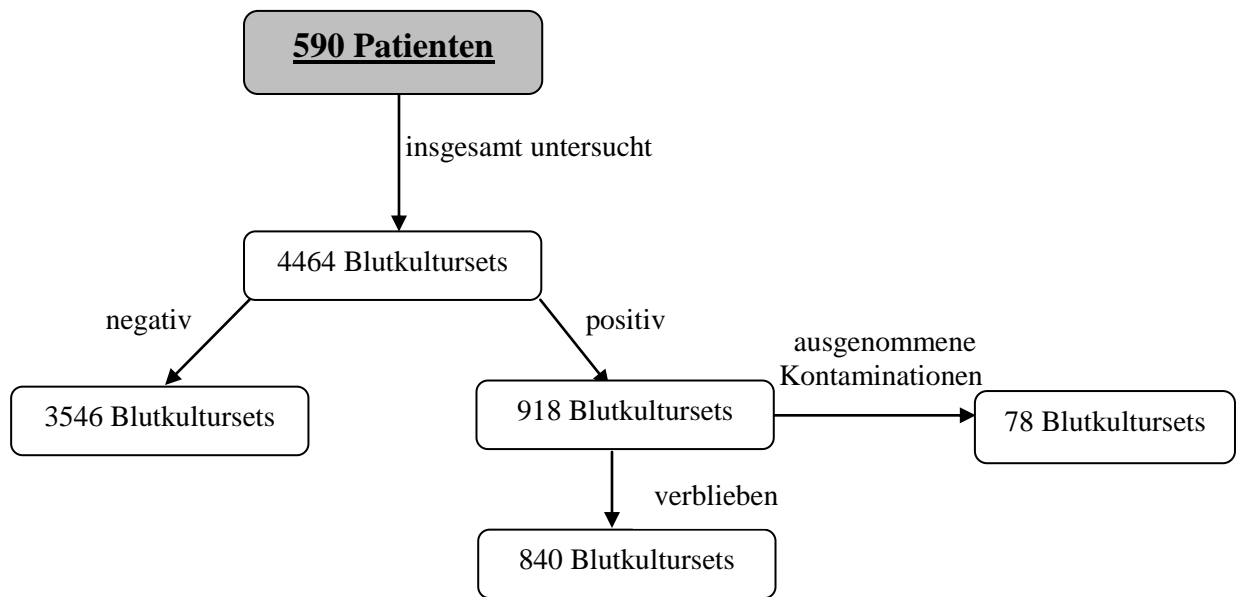
### **Abbildung 10: Letalität der Sepsispatienten innerhalb von 28 und von 90 Tagen**

Das Balkendiagramm stellt die Gesamtsterblichkeit sowie den Anteil der verstorbenen Patienten bis zum 28. sowie bis zum 90. Tag graphisch dar.



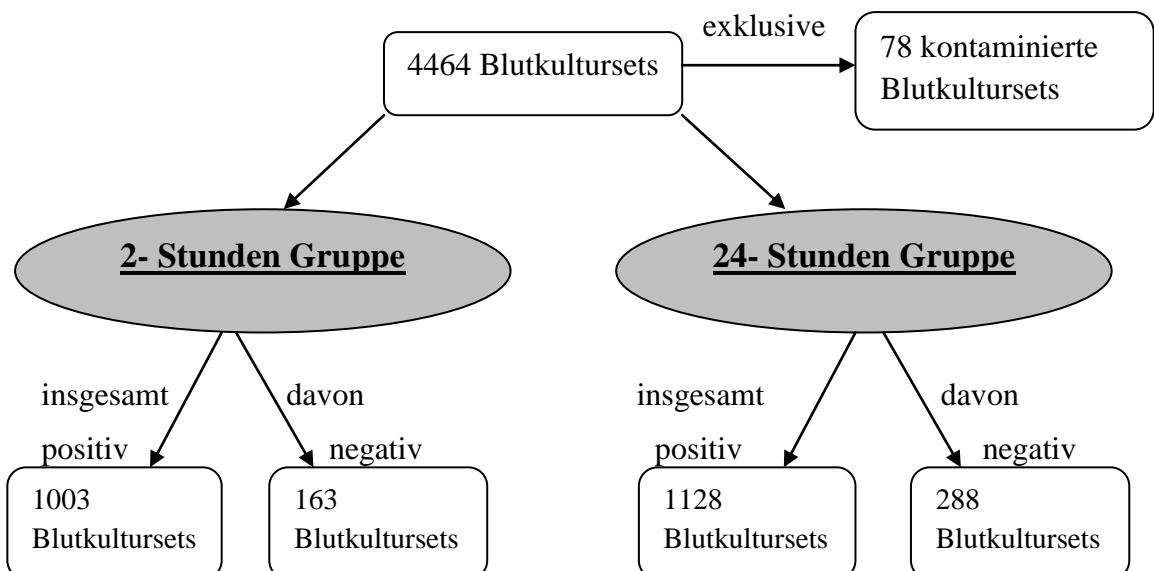
Innerhalb des untersuchten Zeitraumes von 2010 bis 2014 wurden von den in die Studie eingeschlossenen 590 Patienten insgesamt 4464 Blutkultursets (100%) entnommen. In 918 Blutkultursets (20,56%) konnten Mikroorganismen detektiert werden, wobei in einigen Fällen auch mehrere Keime in nur einer Blutkultur gefunden werden konnten. Bei 78 dieser Blutkulturen (7,78%) handelte es sich um eine Kontamination, da bei der Entnahme von mehreren Sets in nur einer Blutkulturflasche ein Hautkeim kultiviert werden konnte, sodass diese Blutkultursets von den Analysen ausgeschlossen wurden. In die nachfolgenden Berechnungen wurden somit 840 Blutkultursets einbezogen. In den restlichen 3546 Blutkultursets (79,44%) konnten keine Keime angezüchtet werden (Abbildung 11).

**Abbildung 11: Darstellung der Gesamtheit der untersuchten Blutkultursets**



Innerhalb der 2-Stunden Gruppe galten insgesamt 1003 Blutkultursets als positiv, davon waren 163 Sets negativ. In der 24-Stunden Gruppe konnten insgesamt 1128 Blutkultursets als positiv gewertet werden, davon waren 288 Blutkultursets negativ (Abbildung 12). Diese Aufteilung in positive und negative Blutkultursets wurde nach dem Prinzip vollzogen, wie es bereits in dem Kapitel „Datenerfassung und –auswertung“ sowie in der Abbildung 7 beschrieben wurde.

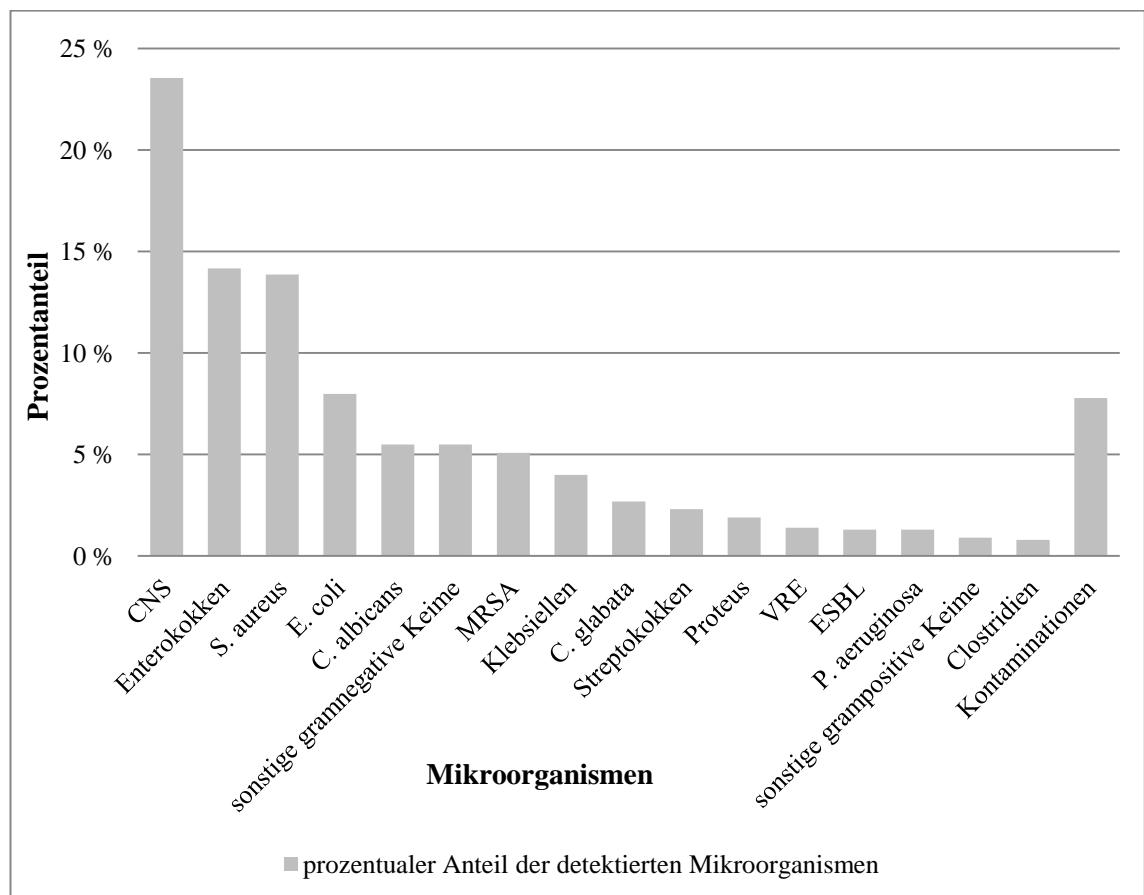
**Abbildung 12: Darstellung der Blutkultursets innerhalb der zwei Entnahmezeiträume**



### 3.2 Erregerverteilung in den positiven Blutkultursets

Das folgende Diagramm (Abbildung 13) stellt die Häufigkeitsverteilung der Mikroorganismen, die in den untersuchten Blutkultursets detektiert werden konnten, dar.

**Abbildung 13: Mikroorganismenverteilung in den positiven Blutkultursets**



(**S. aureus** - Staphylococcus aureus, **MRSA** - Methicillin resistenter Staphylococcus aureus, **CNS** - Koagulase-negative Staphylokokken, **VRE** - Vancomycin resistente Enterokokken, **E. coli** - Escherichia coli, **ESBL** - Extended-Spectrum Beta-Lactamase, **P. aeruginosa** - Pseudomonas aeruginosa, **C. albicans** - Candida albicans, **C. glabata** - Candida glabata)

Es konnten insgesamt 21 verschiedene Keimspezies (Bakterien und Pilze) in allen 918 positiv gewordenen Blutkultursets von den untersuchten 590 Patienten kultiviert werden, wobei sehr selten nachgewiesene Keime unter „sonstige grampositive/gramnegative Keime“ zusammengefasst wurden. 14 Hauptkeime konnten benannt werden. Dabei entsprechen in Abbildung 13 alle 14 Spezies, sonstige Keime sowie die mutmaßlich kontaminierten Blutkulturen in ihrer Gesamtheit 100%. Die angenommenen Kontaminationen machten einen Anteil von 7,78% (78 Blutkulturen) an den positiven Blutkultursets aus. Die am häufigsten im Blut detektierten Bakterienspezies waren mit 23,55% (236 mal detektiert) die *CNS*, es folgten an zweiter Stelle die *Enterokokken* mit 14,17% (142 mal detektiert) sowie an dritter Stelle *S. aureus* mit 13,87% (139 mal detektiert). Am seltensten wurden die Keime *ESBL* und *P. aeruginosa* mit jeweils 13 Detektionen und damit einem Anteil von jeweils 1,30% sowie *Clostridien* mit acht Detektionen und damit einem Prozentsatz von 0,80% nachgewiesen werden.

### **3.3 Positivitätswahrscheinlichkeiten von Blutkulturen**

#### **in der 2- Stunden-Gruppe**

##### **3.3.1 Positivitätswahrscheinlichkeiten bei der Entnahme von einem, zwei, drei und vier Blutkultursets**

Die folgende Tabelle 7 zeigt die Positivitätswahrscheinlichkeiten bei der Entnahme von einer, zwei, drei sowie vier Blutkultursets sowie die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle der 2-Stunden-Gruppe.

**Tabelle 7: Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle von einem, zwei, drei und vier Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe**

<b>Anzahl Blutkultursets</b>	<b>Positivitätswahrscheinlichkeit</b>	<b>95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson</b>
<b>1 Blutkulturset</b>	83,75%	81,32%-85,98%
<b>2 Blutkultursets</b>	97,36%	97,33%-97,39%
<b>3 Blutkultursets</b>	99,57%	99,57%-99,571%
<b>4 Blutkultursets</b>	99,93%	99,93386%-99,93387%

### **3.3.2 Positivitätswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Keimspezies in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkulturen**

In Tabelle 8 sind die jeweiligen Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der detektierten Keimspezies für die Entnahme von einem Blutkulturset, von zwei, von drei und von vier Blutkultursets während eines 2-Stunden-Zeitraumes ersichtlich.

**Tabelle 8: Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der verschiedenen Keimspezies in der 2-Stunden-Gruppe**

<b>Bakterienspezies (neg. BK/alle pos. BK)</b>	<b>1 Blutkulturset (95%- KI)</b>	<b>2 Blutkultursets (95%- KI)</b>	<b>3 Blutkultursets (95%- KI)</b>	<b>4 Blutkultursets (95%- KI)</b>
<b>S. aureus (12 BK/151 BK)</b>	92,05% (86,53%-95,83%)	99,37% (99,26%-99,47%)	99,95% (99,947%-99,952%)	99,99% (99,999%-99,999%)
<b>MRSA (7 BK/58 BK)</b>	87,93% (76,70%-95,01%)	98,54% (98,08%-98,92%)	99,82% (99,805%-99,842%)	99,97% (99,978%-99,979%)
<b>CNS (33 BK/269 BK)</b>	87,73% (83,20%-91,40%)	98,49% (98,40%-98,58%)	99,82% (99,623%-99,817%)	99,97% (99,977%-99,977%)
<b>Enterokokken (47 BK/189 BK)</b>	75,13% (68,34%-81,12%)	93,82% (93,56%-94,06%)	98,46% (98,453%-98,471%)	99,62% (99,617%-99,618%)
<b>VRE (2 BK/ 16 BK)</b>	87,50% (61,65%-98,45%)	98,44% (96,05%-99,57%)	99,81% (99,616%-99,916%)	100% (99,960%-99,986%)
<b>Streptokokken (15 BK/38 BK)</b>	60,53% (43,39%-75,96%)	84,42% (82,44%-86,25%)	93,85% (93,645%-94,049%)	97,57% (97,551%-97,593%)
<b>Clostridien (4 BK/12 BK)</b>	66,67% (34,89%-90,08%)	88,89% (82,58%-93,51%)	96,30% (95,295%-97,136%)	98,77% (98,606%-98,911%)
<b>sonstige grampositive Keime (6 BK/15 BK)</b>	60,00% (32,29%-83,66%)	84,00% (78,54%-88,54%)	93,60% (92,721%-94,403%)	97,44% (97,299%-97,576%)
<b>E. coli (30 BK/110 BK)</b>	72,73% (63,41%-80,78%)	92,56% (92,08%-93,02%)	97,97% (97,947%-97,995%)	99,44% (99,446%-99,448%)
<b>ESBL (4 BK/17 BK)</b>	76,47% (50,10%-93,19%)	94,46% (91,17%-96,80%)	98,70% (98,340%-98,995%)	99,69% (99,954%-99,730%)
<b>Klebsiellen (19 BK/59 BK)</b>	67,80% (54,36%-79,38%)	89,63% (88,57%-90,62%)	96,66% (96,582%-96,738%)	98,93% (98,919%-98,930%)
<b>P. aeruginosa (10 BK/23 BK)</b>	56,52% (34,49%-76,81%)	81,10% (77,50%-84,35%)	91,78% (91,279%-92,263%)	96,43% (96,357%-96,495%)
<b>Proteus (4 BK/23 BK)</b>	82,61% (61,22%-95,05%)	96,98% (95,14%-98,26%)	99,47% (99,329%-99,595%)	99,91% (99,897%-99,919%)
<b>sonstige gramnegative Keime 16 BK/71 BK)</b>	77,46% (66,00%-86,54%)	94,92% (94,28%-95,51%)	98,86% (98,820%-98,890%)	99,74% (99,740%-99,744%)
<b>C. albicans (12 BK/67 BK)</b>	82,09% (70,8,-90,39%)	96,79% (96,23%-97,29%)	99,43% (99,398%-99,452%)	99,90% (99,896%-99,898%)
<b>C. glabata (4 BK/31 BK)</b>	87,10% (70,17%-96,37%)	98,34% (97,31%-99,05%)	99,79% (99,726%-99,835%)	99,97% (99,969%-99,976%)

(neg. - negativ, BK - Blutkulturset, pos. - positiv, 95%-KI - 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson S. aureus - Staphylococcus aureus, MRSA - Methicillin resistenter Staphylococcus aureus, CNS - Koagulase-negative Staphylokokken, VRE - Vancomycin resistente Enterokokken, E. coli - Escherichia coli, ESBL - Extended-Spectrum Beta-Lactamase, P. aeruginosa - Pseudomonas aeruginosa, C. albicans - Candida albicans, C. glabata - Candida glabata)



Die höchsten Detektionswahrscheinlichkeiten konnten für den Keim *S. aureus* erzielt werden: die Abnahme von einem Blutkulturset erzielte eine Positivitätswahrscheinlichkeit von 92,05%, zwei Sets erhöhten diese auf 99,37% und mit der Entnahme von drei Blutkultursets konnte eine fast 100%ige Wahrscheinlichkeit, *S. aureus* im Blut zu detektieren, erreicht werden. Damit steigerte eine vierte Blutkultur die Nachweiswahrscheinlichkeit nicht. Die niedrigsten Positivitätswahrscheinlichkeiten wurden für den Keim *P. aeruginosa* errechnet: mithilfe eines Blutkulturpaares lag die Rate bei 56,52%, der Wert stieg auf 81,10% mithilfe von zwei Blutkultursets und bei drei Blutkultursets stieg die Positivitätswahrscheinlichkeit auf 91,78%. Ein viertes Blutkulturpaar steigerte die Wahrscheinlichkeit auf ein Maximum von 96,43%. Zwischen diesen beiden Keimen ergab sich mittels des Chi<sup>2</sup>-Tests ein P-Wert von  $P=1,78426 \cdot 10^{-6}$ , damit war  $P < 0,05$  und der Unterschied statistisch signifikant. Mittels eines vierten Blutkultursets konnten für fast alle Keimspezies (außer *Streptokokken* mit 97,53%, *P. aeruginosa* mit 96,43% sowie *sonstige grampositive Keime* mit 97,44%) eine Positivitätswahrscheinlichkeit von annähernd 100% erzielt werden.

### **3.3.3 Positivitätswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Primärfokusse in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets**

Tabelle 9 stellt alle Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der verschiedenen Primärfokusse dar, die mittels eines Blutkultursets, zwei, drei und vier Blutkultursets während eines 2-Stunden-Zeitraumes erhoben werden konnten.

**Tabelle 9: Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der verschiedenen Primärfokusse in der 2-Stunden-Gruppe**

<b>Primärfokus</b> (neg. BK/alle pos.BK)	<b>1 Blutkulturset</b> (95%-KI)	<b>2 Blutkultursets</b> (95%-KI)	<b>3 Blutkultursets</b> (95%-KI)	<b>4 Blutkultursets</b> (95%-KI)
<b>Abdomen</b> (70 BK/436 BK)	83,94% (80,16%-87,27%)	97,42% (97,35%-97,49%)	99,59% (99,585%-99,588%)	99,93% (99,933%-99,934%)
<b>Respirationstrakt</b> (35 BK/178 BK)	80,34% (73,73%-85,91%)	96,14% (95,92%-96,34%)	99,24% (99,233%-99,247%)	99,85% (99,850%-99,851%)
<b>Urogenitaltrakt</b> (8 BK/68 BK)	88,24% (78,13%-94,78%)	98,62% (98,24%-98,93%)	99,82% (99,822%-99,851%)	99,98% (99,980%-99,981%)
<b>Katheter/Port</b> (6 BK/51 BK)	88,24% (78,13%-94,78%)	98,62% (98,24%-98,93%)	99,82% (99,822%-99,851%)	99,98% (99,980%-99,981%)
<b>Weichteile und Knochen</b> (14 BK/85 BK)	83,53% (73,91%-90,69%)	97,29% (96,89%-97,65%)	99,55% (99,536%-99,560%)	99,93% (99,926%-99,927%)
<b>Sonstiges</b> (7 BK/74 BK)	90,54% (81,48%-96,11%)	99,11% (98,82%-99,33%)	99,92% (99,906%-99,924%)	99,99% (99,992%-99,992%)
<b>Unklar</b> (11 BK/66 BK)	83,33% (70,71%-92,09%)	97,22% (96,56%-97,79%)	99,54% (99,502%-99,570%)	99,92% (99,921%-99,925%)
<b>2 Fokusse</b> (2 BK/34 BK)	94,12% (80,32%-99,28%)	99,65% (99,12%-99,91%)	100% (99,960%-99,991%)	100% (99,998%-99,999%)

(neg. - negativ, BK - Blutkulturset, pos. - positiv, 95%-KI - 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson)

Die niedrigsten Positivitätswahrscheinlichkeiten wurden bei dem Primärfokus *Respirationstrakt* erzielt. Mit nur einem Blutkulturpaar ergab sich eine Rate von 80,30%, mithilfe von zwei Blutkultursets stieg diese Rate auf 96,14%, bei der Entnahme von drei Blutkultursets erzielte man eine Rate von 99,24% und mithilfe von vier Blutkulturpaaren konnte eine Nachweiswahrscheinlichkeit von 99,85% erreicht werden. Wurden 2 *Fokusse* bei Sepsispatienten definiert, so wurden hier die höchsten Positivitätswahrscheinlichkeiten erzielt. Mithilfe eines Blutkulturpaares lag die Detektionswahrscheinlichkeit bei 94,12%, mittels zwei Sets stieg diese auf 99,65% und bei der Entnahme von drei Blutkultursets lag die Positivitätswahrscheinlichkeit bei fast 100%. Ein viertes Blutkulturpaar steigerte die Positivitätswahrscheinlichkeit nicht. Es ergab sich für die beiden Primärfokusse ein P-Wert von  $P=0,05240$ . Somit war  $P > 0,05$  und damit war der Unterschied zwischen diesen beiden Fokussen nicht statistisch

signifikant. Bei allen gefundenen Fokussen wurde mithilfe von drei Blutkultursets eine Positivitätswahrscheinlichkeit von annähernd 100% während des 2-Stunden-Zeitraumes erzielt.

### **3.4 Positivitätswahrscheinlichkeiten von Blutkulturen in der 24-Stunden-Gruppe**

#### **3.4.1 Positivitätswahrscheinlichkeiten bei der Entnahme von einem, zwei, drei und vier Blutkultursets**

Die folgende Tabelle 10 zeigt die Positivitätswahrscheinlichkeiten bei der Entnahme von einer, zwei, drei sowie vier Blutkultursets sowie die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle der 24-Stunden-Gruppe.

**Tabelle 10: Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle von einem, zwei, drei und vier Blutkultursets in der 24-Stunden-Gruppe**

<b>Anzahl Blutkulturset</b>	<b>Positivitätswahrscheinlichkeit</b>	<b>95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson</b>
<b>1 Blutkulturset</b>	74,47%	71,82%-76,99%
<b>2 Blutkultursets</b>	93,48%	93,44%-93,52%
<b>3 Blutkultursets</b>	98,34%	98,334%-98,34%
<b>4 Blutkultursets</b>	99,58%	99,5754%-99,5755%

#### **3.4.2 Positivitätswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Keimspezies im Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets**

Aus Tabelle 11 können die einzelnen Positivitätswahrscheinlichkeiten für die verschiedenen detektierten Bakterienspezies für die Entnahme von einem Blutkulturset, von zwei, drei und vier Blutkultursets sowie die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle während eines 24-Stunden-Zeitraumes entnommen werden.

**Tabelle 11: Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der verschiedenen Keimspezies in der 24-Stunden-Gruppe**

<b>Bakterienspezies</b> (neg. BK/alle pos. BK)	<b>1 Blutkulturset</b> (95%- KI)	<b>2 Blutkultursets</b> (95%- KI)	<b>3 Blutkultursets</b> (95%- KI)	<b>4 Blutkultursets</b> (95%- KI)
<b>S. aureus</b> (20 BK/159 BK)	87,42% (81,24%-92,14%)	98,42% (98,26%-98,57%)	99,80% (99,800%-99,805%)	99,98% (99,975%-99,978%)
<b>MRSA</b> (7 BK/58 BK)	87,93% (76,70%-95,01%)	98,54% (98,08%-98,92%)	99,82% (99,805%-99,842%)	99,97% (99,978%-99,979%)
<b>CNS</b> (45 BK/281 BK)	83,99% (79,16%-88,07%)	97,44% (97,32%-97,54%)	99,59% (99,587%-99,592%)	99,93% (99,933%-99,933%)
<b>Enterokokken</b> (67 BK/209 BK)	67,99% (61,15%-74,21%)	89,75% (89,43%-90,01%)	96,72% (96,694%-96,717%)	98,94% (98,943%-98,944%)
<b>VRE</b> (2 BK/16 BK)	87,50% (61,65%-98,45%)	98,44% (96,05%-99,57%)	99,81% (99,616%-99,916%)	99,98% (99,960%-99,986%)
<b>Streptokokken</b> (25 BK/48 BK)	47,92% (33,29%-62,81%)	72,88% (71,01%-74,68%)	85,87% (85,665%-86,076%)	92,64% (92,619%-92,664%)
<b>Clostridien</b> (10 BK/18 BK)	44,44% (21,53%-69,24%)	69,13% (63,79%-74,13%)	82,85% (81,861%-83,813%)	90,47% (90,395%-90,651%)
<b>sonstige grampositive Keime</b> (7 BK/16 BK)	56,25% (29,88%-80,25%)	80,86% (75,48%-85,49%)	91,63% (90,735%-92,457%)	96,34% (96,190%-96,479%)
<b>E. coli</b> (53 BK/135 BK)	60,74% (51,97%-69,03%)	84,59% (84,05%-85,11%)	93,95% (93,919%-93,979%)	97,62% (97,623%-97,626%)
<b>ESBL</b> (4 BK/17 BK)	76,47% (50,10%-93,19%)	94,46% (91,17%-96,80%)	98,70% (98,340%-98,995%)	99,69% (99,954%-99,730%)
<b>Klebsiellen</b> (26 BK/66 BK)	60,60% (47,81%-72,42%)	84,48% (83,37%-85,4%)	93,88% (93,798%-93,974%)	97,59% (97,585%-97,599%)
<b>P. aeruginosa</b> (12 BK/25 BK)	52,00% (31,31%-72,20%)	76,96% (73,46%-80,21%)	88,94% (88,439%-89,428%)	94,69% (94,621%-94,762%)
<b>Proteus</b> (8 BK/27 BK)	70,37% (49,82%-86,25%)	91,22% (88,93%-93,17%)	97,40% (97,167%-97,617%)	99,23% (99,205%-99,253%)
<b>sonstige gramnegative Keime</b> (23 BK/78 BK)	70,51% (59,11%-80,30%)	91,30% (90,57%-92,00%)	97,44% (97,391%-97,481%)	99,24% (99,241%-99,247%)
<b>C. albicans</b> (18 BK/73 BK)	75,34% (63,6%-84,68%)	93,92% (93,24%-93,55%)	98,50% (98,462%-98,539%)	99,63% (99,628%-99,633%)
<b>C. glabata</b> (5 BK/32 BK)	84,38% (67,21%-94,73%)	97,56% (96,42%-98,41%)	99,62% (99,546%-99,682%)	99,94% (99,936%-99,945%)

(neg. - negativ, BK - Blutkulturset, pos. - positiv, 95%-KI - 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson S. aureus - Staphylococcus aureus, MRSA - Methicillin resistenter Staphylococcus aureus, CNS - Koagulase-negative Staphylokokken, VRE - Vancomycin resistente Enterokokken, E. coli - Escherichia coli, ESBL - Extended-Spectrum Beta-Lactamase, P. aeruginosa - Pseudomonas aeruginosa, C. albicans - Candida albicans, C. glabata - Candida glabata)

Die höchsten Positivitätswahrscheinlichkeiten berechneten sich für den Keim *MRSA*. Mit nur einem Blutkulturset wurde eine Positivitätswahrscheinlichkeit von 87,93% erreicht, mit zwei Blutkultursets stieg diese auf 98,54%, bei der Entnahme von drei Paaren stieg die Rate auf 99,82% und eine Entnahme von vier Blutkultursets steigerte die Detektionswahrscheinlichkeit auf beinahe 100%. Die niedrigsten Positivitätswerte wurden für *Clostridien* berechnet. Dieser Keim konnte mit einem Blutkulturpaar zu 44,44% detektiert werden, mithilfe von zwei Sets stieg der Wert auf 69,13% und mit drei Blutkulturpaaren konnten *Clostridien* mit einer Wahrscheinlichkeit von 82,85% kultiviert werden. Mittels eines vierten Blutkultursets konnte die Positivitätswahrscheinlichkeit auf 90,47% gesteigert werden. Es errechnete sich ein P-Wert von  $P=0,00011$  für diese beiden Mikroorganismen. Da damit  $P < 0,05$  war, konnte zwischen *MRSA* und *Clostridien* ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

### **3.4.3 Positivitätswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Primärfokuse in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets**

In der Tabelle 12 werden alle Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der verschiedenen Primärfokuse dargestellt, die mithilfe eines Blutkultursets, zwei, drei und vier Blutkultursets während des 24-Stunden-Zeitraumes erreicht werden konnten.

**Tabelle 12: Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der verschiedenen Primärfokusse in der 24-Stunden-Gruppe**

<b>Primärfokus (neg. BK/alle pos. BK)</b>	<b>1 Blutkulturset (95%- KI)</b>	<b>2 Blutkultursets (95%- KI)</b>	<b>3 Blutkultursets (95%- KI)</b>	<b>4 Blutkultursets (95%- KI)</b>
<b>Abdomen (106 BK/472 BK)</b>	77,54% (73,51%-81,23%)	94,96% (94,87%-95,05%)	98,87% (98,865%-98,867%)	99,75% (99,745%-99,746%)
<b>Respirationstrakt (51 BK/194 BK)</b>	73,71% (66,93%-79,76%)	93,09% (92,83%-9,34%)	98,18% (98,174%-98,193%)	99,52% (99,522%-99,523%)
<b>Urogenitaltrakt (16 BK/76 BK)</b>	78,95% (68,08%-87,46%)	95,57% (68,08%-87,46%)	99,01% (99,038%-99,095%)	99,80% (99,802%-99,805%)
<b>Katheter/Port (9 BK/ 54 BK)</b>	83,33% (70,71%-92,09%)	97,22% (96,56%-97,79%)	99,54% (99,502%-99,570%)	99,92% (99,921%-99,925%)
<b>Weichteile und Knochen (23 BK/94 BK)</b>	75,53% (65,58%-83,81%)	94,01% (93,50%-94,50%)	98,54% (98,509%-98,561%)	99,64% (99,640%-99,643%)
<b>Sonstiges (14 BK/81 BK)</b>	92,72% (72,70%-90,22%)	97,01% (96,57%-97,41%)	99,48% (99,464%-99,503%)	99,91% (99,910%-99,912%)
<b>Unklar (14 BK/69 BK)</b>	79,71% (68,31%-88,44%)	95,88% (95,28%-96,43%)	99,17% (99,133%-99,196%)	99,83% (99,829%-99,832%)
<b>2 Fokusse (5 BK/ 37 BK)</b>	86,49% (71,23%-95,46%)	98,18% (97,32%-98,81%)	99,75% (99,706%-99,795%)	99,96% (99,964%-99,969%)

Die höchsten Positivitätswahrscheinlichkeiten wurde bei den Patienten erreicht, die 2 Primärfokusse aufzuweisen hatten. Mithilfe von einem Blutkulturpaar lag die Rate bei 86,49%, mit zwei Paaren stieg diese auf 98,18% und mit drei Blutkultursets wurde eine Wahrscheinlichkeit von 99,75% erreicht. Ein viertes Blutkulturset konnte eine Positivitätswahrscheinlichkeit von fast 100% bei Vorliegen von 2 Fokussen erreichen. Die niedrigsten Positivitätswahrscheinlichkeiten zeigten sich bei dem Primärfokus *Respirationstrakt*. Bei der Entnahme von einem Paar lag die Positivitätswahrscheinlichkeit bei 73,71%, bei der Entnahme von zwei Sets stieg die Rate auf 93,09%, mithilfe von drei Paaren erreichte die Positivitätswahrscheinlichkeit einen Wert von 98,18% und ein viertes Blutkulturset steigerte die Wahrscheinlichkeit einer Detektion von Keimen mit Fokus im *Respirationstrakt* auf 99,52%.

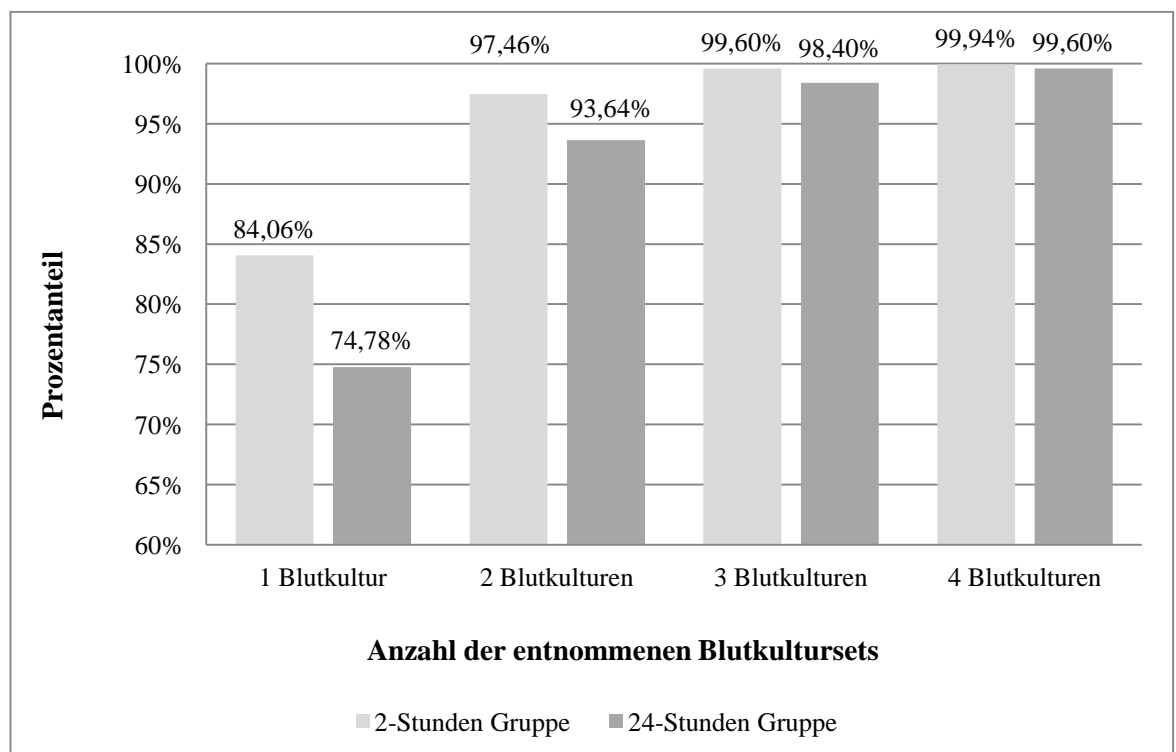
Für diese beiden Primärfokusse ergab sich ein P-Wert von  $P=0,09657$ . Damit war  $P > 0,05$  und der Unterschied zwischen *Respirationstrakt* und *2 Fokussen* nicht statistisch signifikant.

### **3.5 Gegenüberstellung der Positivitätswahrscheinlichkeiten der 2-Stunden- und der 24-Stunden-Gruppe**

#### **3.5.1 Vergleich der Positivitätswahrscheinlichkeiten bei der Entnahme von einem, zwei, drei und vier Blutkultursets innerhalb von 2 Stunden und 24 Stunden**

Das folgende Diagramm stellt die Positivitätswahrscheinlichkeiten innerhalb des 2-Stunden-Zeitraumes und innerhalb des 24-Stunden-Zeitraumes gegenüber.

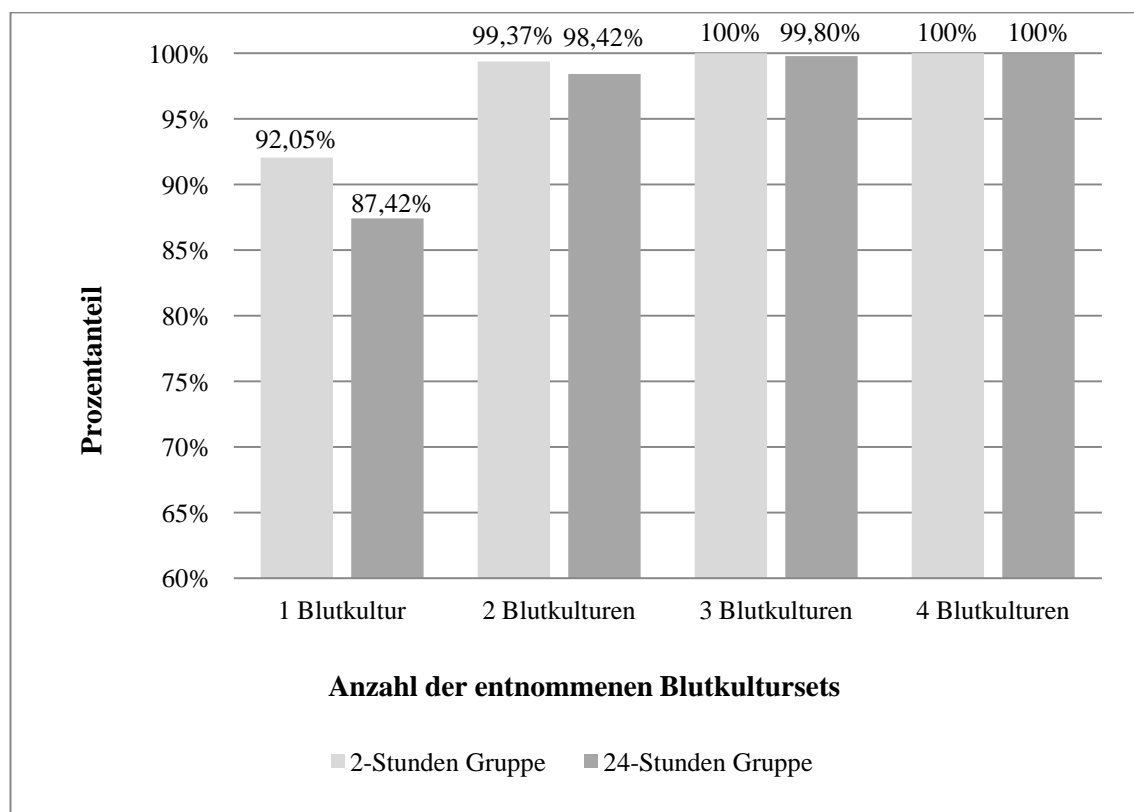
**Abbildung 14: Gegenüberstellung der Positivitätswahrscheinlichkeiten bei der Entnahme von einem, zwei, drei und vier Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe**



### **3.5.2 Vergleich der Positivitätswahrscheinlichkeiten ausgewählter Keimspezies in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets**

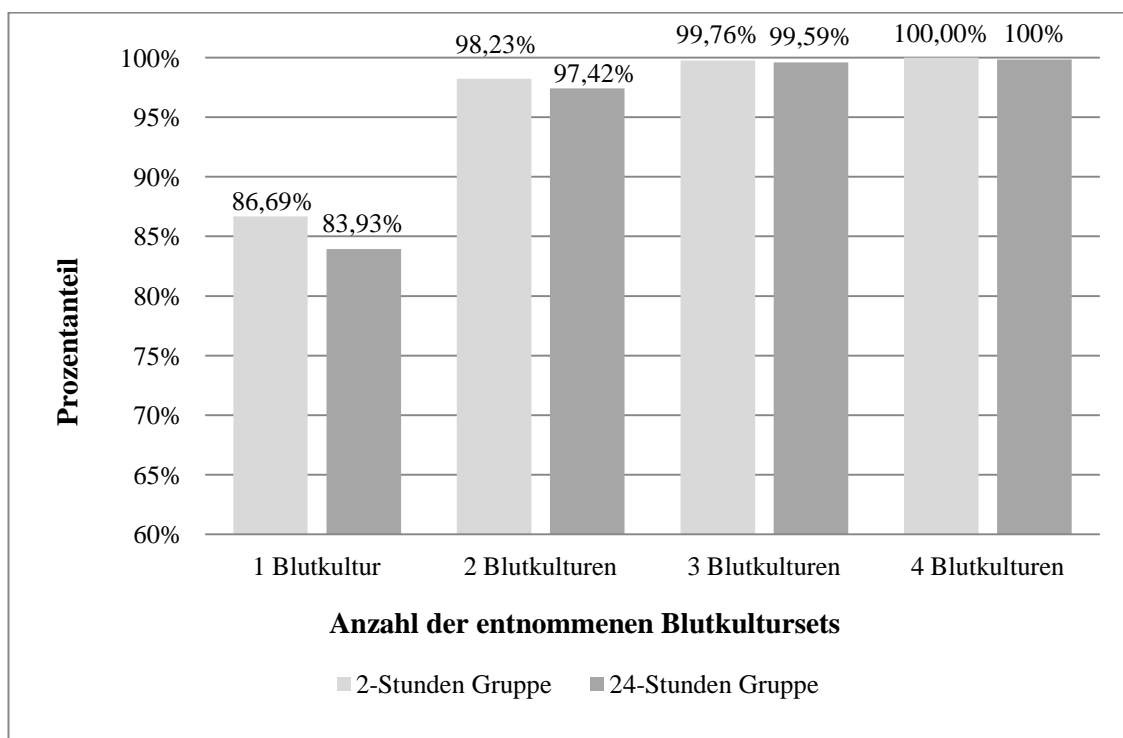
Im Folgenden wurden vier detektierte Keimspezies ausgewählt und innerhalb der beiden untersuchten Gruppen gegenübergestellt. Die Keime *S. aureus* sowie *CNS* wurden aufgrund ihres häufigen Vorkommens in den untersuchten Blutkultursets ausgewählt. Weiterhin wurden *Clostridien* als der am seltensten detektierte Keim sowie *C. albicans* als Beispiel einer Pilzgattung für einen Vergleich der Gruppenergebnisse ausgewählt.

**Abbildung 15: Positivitätswahrscheinlichkeiten bei *S. aureus* in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe**

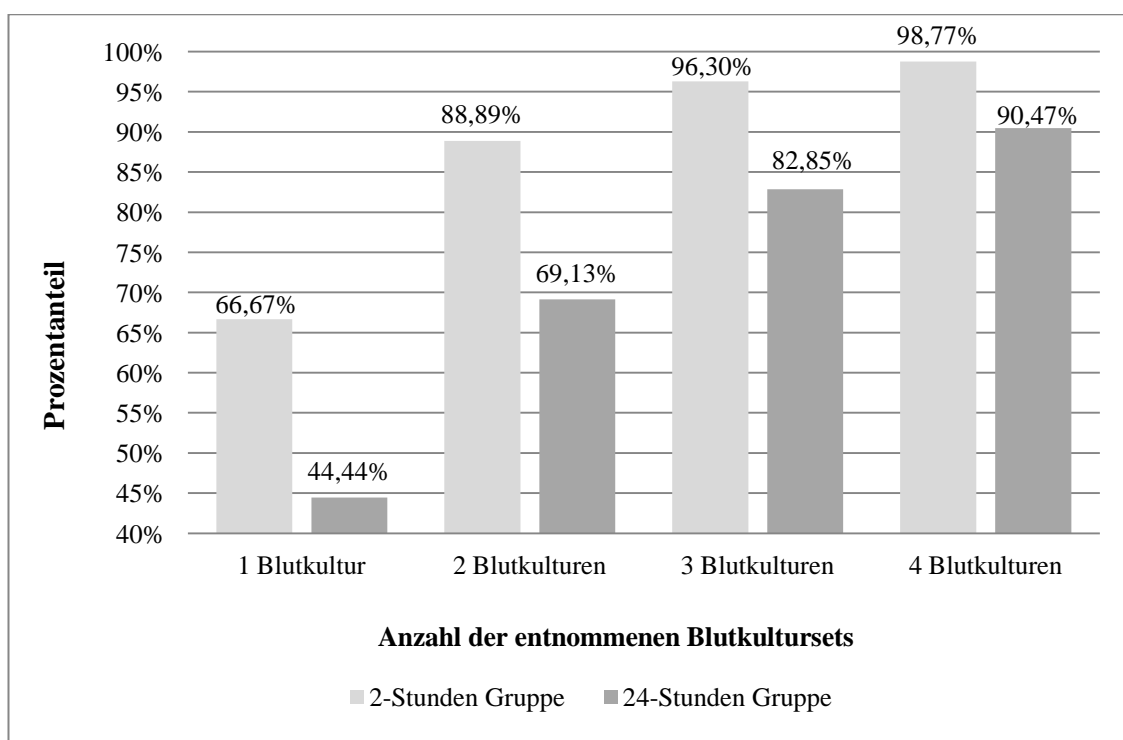




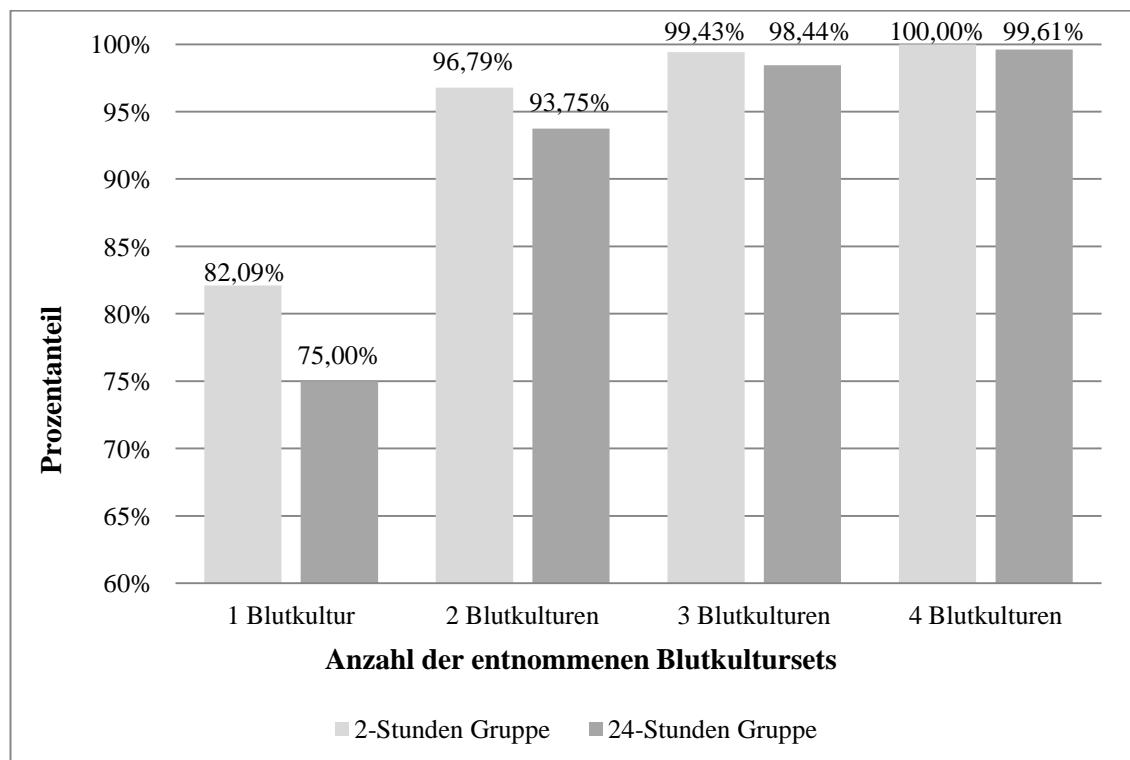
**Abbildung 16: Positivitätswahrscheinlichkeiten bei CNS in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden- Gruppe**



**Abbildung 17: Positivitätswahrscheinlichkeiten bei Clostridien in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe**



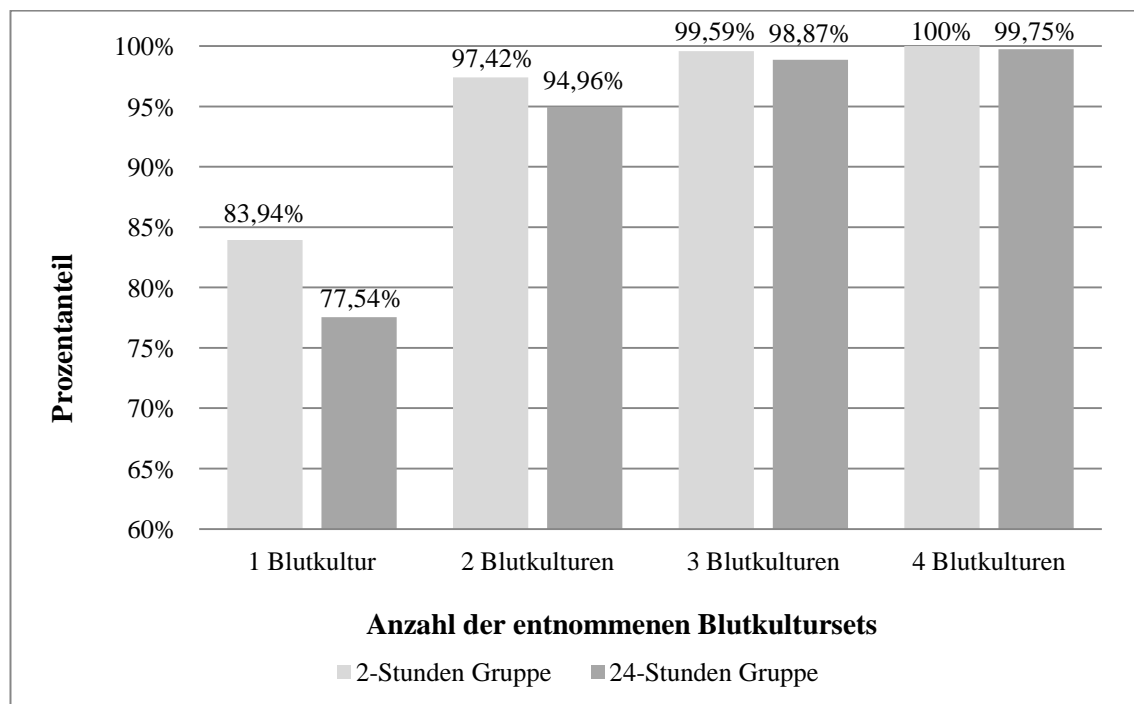
**Abbildung 18: Positivitätswahrscheinlichkeiten bei *C. albicans* in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe**



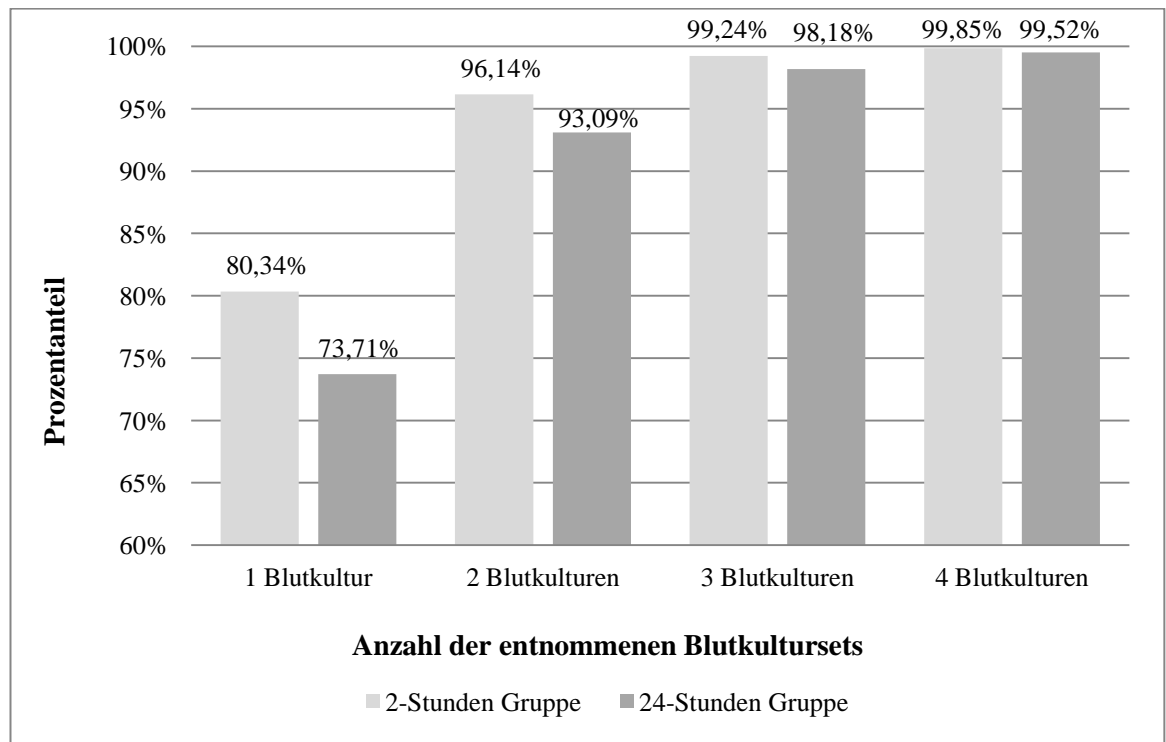
### **3.5.3 Vergleich der Positivitätswahrscheinlichkeiten ausgewählter Primärfokusse in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets**

Die folgenden drei Diagramme zeigen die Gegenüberstellungen der Positivitätswahrscheinlichkeiten der 2-Stunden-Gruppe und 24-Stunden-Gruppe hinsichtlich ausgewählter Primärfokusse. Es wurden für die Gegenüberstellung der Gruppenergebnisse die Fokusse *Abdomen* und *Respirationstrakt* als die am häufigsten vorkommenden Primärfokusse sowie 2 *Fokusse* als der am seltensten vorkommende Primärfokus ausgewählt.

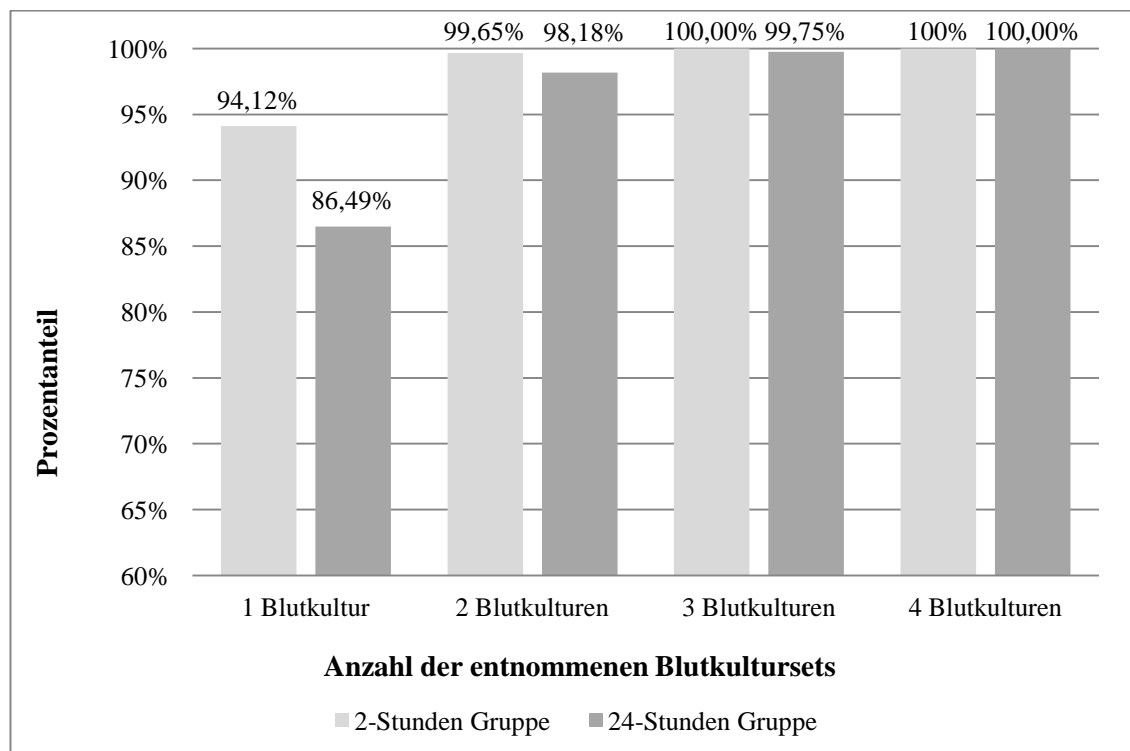
**Abbildung 19: Positivitätswahrscheinlichkeiten beim Primärfokus *Abdomen* in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe**



**Abbildung 20: Positivitätswahrscheinlichkeiten beim Primärfokus *Respirationstrakt* in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden Gruppe**



**Abbildung 21: Positivitätswahrscheinlichkeiten beim Primärfokus 2 Fokusse in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe**



#### **4. Diskussion**

Zusätzlich zu den Empfehlungen der Leitlinien bezüglich der Anzahl zu entnehmender Blutkultursets wären individualisierte Ansätze beispielsweise nach Fokus oder zu erwartendem Erreger wünschenswert, um schnellstmöglich und mit einer hohen Wahrscheinlichkeit vorhandene Bakterien im Blut detektieren zu können. Mit dem Wissen über den Keim und seine Antibiotikasensibilität kann frühzeitig ein adäquates Antibiotikum eingesetzt werden, denn der Zeitpunkt des Beginns der Antibiotikatherapie bei Patienten mit Sepsis und septischen Schock spielt eine entscheidende Rolle bezogen auf die Letalität (Kumar et al. 2006; Kumar 2009). Daher ist eine möglichst hohe Positivitätsrate anzustreben. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Zusammenhänge zwischen der Anzahl abgenommener Blutkultursets und der Positivitätswahrscheinlichkeit bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock zu untersuchen, um daraus Empfehlungen für die klinische Routine abzuleiten.

#### **4.1 Bestehen Unterschiede in Bezug auf die Positivität bei der Abnahme unterschiedlicher Blutkultursetanzahlen?**

Schon seit vielen Jahrzehnten beschäftigt sich die Literatur mit den Empfehlungen zur Anzahl von Blutkulturentnahmen bei schwerer Sepsis und septischen Schock.

Aus dem Jahr 1975 stammt eine Studie von Washington, aus welcher hervorgeht, dass mit der Abnahme von einem Blutkulturset 80% der Bakterienbesiedlungen im Blut detektiert werden konnten. Bei der Entnahme von zwei Sets stieg die Wahrscheinlichkeit auf 88% und mithilfe von drei Blutkultursets konnten bis zu 99% der Bakterien detektiert werden (Washington 1975).

1983 führte Weinstein eine ähnliche Untersuchung durch, aus der sich folgende Ergebnisse ergaben: das erste Blutkulturset detektierte 91% der Bakteriämien, das zweite Blutkulturset konnte mehr als 99% der Keime kultivieren. Weinstein postulierte damit, dass zwei Blutkulturpaare in der Regel ausreichen würden, um ein septisches Geschehen diagnostizieren zu können. Weiterhin wurde die Meinung vertreten, dass die Entnahme von nur einem Blutkulturpaar schlichtweg verboten werden sollte, denn ein positives Ergebnis wäre bezüglich einer Kontamination oder einer Bakteriämie äußerst schwer zu interpretieren (Weinstein et al. 1983).

Washington und Weinstein zeigten abweichende Ergebnisse. Dies könnte sich dadurch erklären lassen, dass sich die Studien deutlich in der Anzahl der zu detektierenden septischen Episoden unterschieden. In Washingtons Studie fanden sich 80 Fälle von Bakteriämien wieder, Weinstein hingegen schloss 282 Blutstrominfektionen in seine Untersuchungen ein. Außerdem wurden Blutkultursets mit jeweils unterschiedlicher Materialbefüllungsmenge (20ml bei Washington bzw. 15ml bei Weinstein) untersucht. Daher sind die Ergebnisse beider Studien nur begrenzt vergleichbar. Ein weiterer Unterschied zeigte sich darin, dass bei Washington Endokarditisfälle ausgeschlossen wurden, während diese bei Weinsteins Untersuchungen mit inbegriffen waren. In beiden Studien wurden manuelle Kultivierungssysteme verwendet. Diese beiden Studien bildeten die Basis der recht alten Empfehlungen in den 1980-1990er Jahren für die Abnahme von zwei bis drei Paaren innerhalb einer 24-Stunden Periode.

Weitere Studien folgten etwa 20 Jahre später. 2002 unterstützten Lamy et. al in einer Studie über ein entwickeltes theoretisches Modell zur Optimierung der Bakteriämiediagnostik die Empfehlung, einmalig drei Blutkultursets innerhalb von 24 Stunden abzunehmen. Eine mehrmalige Entnahme innerhalb von 24 Stunden konnte keine Vorteile erbringen, denn dies zeigte sich unvereinbar mit einer auf der einen Seite

möglichst schnell zu beginnenden Antibiosegabe und auf der anderen Seite der Entnahme von Blutkulturen vor dem Beginn der Antibiotikatherapie aufgrund der angenommenen Wachstumshemmung. Zudem wurde diskutiert, dass mehrere Entnahmen selbst falsch-positive Ergebnisse (Kontaminationen) aufgrund der höheren Chance einer unzureichenden Antisepsis generieren könnten (Lamy et al. 2002).

Cockerill et. al führten im Jahr 2004 eine Untersuchung durch, die ebenfalls der Frage nach der optimalen Anzahl der Blutkulturen nachging. Es konnte gezeigt werden, dass bei den Untersuchungen ein Blutkulturset 65% der Bakteriämien detektierte, zwei Blutkulturpaare 80%, drei Sets 96% und vier Blutkultursets konnten eine Positivitätsrate von 99% erreichen (Cockerill III, F. R. et al. 2004).

2007 wurden von Lee et. al eine Studie veröffentlicht, die bestätigte, dass bei einer Anzahl von vier Blutkultursets eine Nachweiswahrscheinlichkeit der vorhandenen Keime im Blut von nahezu 100% erreicht werden kann. Jedoch wurden nur Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, denen mindestens drei Blutkulturen zum selben Zeitpunkt entnommen wurden (Lee et al. 2007). Somit stellte diese Studie keine Untersuchung der kompletten Population dar, sondern fokussierte sich auf eine spezielle Subpopulation. Damit war die Aussagekraft bezüglich der Empfehlung zur optimalen Anzahl von Blutkulturen bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock begrenzt.

Sowohl Cockerill et. al als auch Lee et. al untersuchten, wie schon Weinstein et. al und Washington zuvor, einen Entnahmezeitraum von 24 Stunden.

Es zeigt sich, dass die Meinungen über eine definitive Anzahl an Blutkulturentnahmen über die Jahrzehnte zu einer steigenden Anzahl an Blutkultursets tendieren. Man ist sich in der Literatur einig, dass die Entnahme mehrerer Blutkulturen zu einem Zeitpunkt unbedingt notwendig ist. Unsere Untersuchungen belegen den Vorteil der Abnahme von mindestens drei Blutkultursets zu einem Zeitpunkt bezüglich der Positivitätswahrscheinlichkeit (Abbildung 14).

Die Entnahme von nur einem oder zwei Blutkultursets zu einem Zeitpunkt kann auf der Basis unserer Ergebnisse nicht empfohlen werden. Die Gründe dafür sind zum einen die aus der Literatur schon bekannte fehlende Differenzierungsmöglichkeit zwischen einer Kontamination oder einer echten Bakteriämie beim Nachweis eines *CNS* bei der Entnahme von nur einer Blutkultur. Zum anderen sind die Positivitätsraten bei der Entnahme von zwei Blutkulturpaaren zu gering. Erst mit drei oder vier Sets konnte die Wahrscheinlichkeit der Bakteriendetektion auf annähernd 100% erhöht werden. Damit

stieg die Chance, Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock schnell, gezielt und adäquat mittels geeignetem Antibiotikum therapieren zu können, deutlich.

Um die Detektion von Blutbahninfektionen zu maximieren, lässt sich zusammenfassend über die bereits vorliegenden Studien sagen, dass die Empfehlungen im Laufe der Jahre von zwei bis drei Sets zu einer steigenden Anzahl von drei bis vier Blutkultursets tendieren. Im Vergleich zur Studierenerhebungszeit von Washington und Weinstein (Mitte der 1970er Jahre) wurde in den später durchgeführten Studien vermutlich häufiger Breitband-Antibiotika bei Patienten mit Verdacht auf eine Bakteriämie als empirische Therapie verabreicht. Dazu liegen allerdings nur wenige systematische Untersuchungen vor. Da heutzutage trotz Leitlinienempfehlungen trotzdem ein Anteil der Patienten zum Zeitpunkt einer Blutkulturentnahme bereits unter einer effektiven Antibiotikatherapie stehen, könnte daraus geschlossen werden, dass aus diesem Grund mehr Blutkultursets entnommen werden müssen, denn Antibiotika behindern das Wachstum von Bakterienspezies im Blut und auch in den Kulturflaschen. Werden Blutkulturen bei Patienten unter Antibiotikatherapie entnommen, so geht dies mit einem signifikanten Verlust der Keimdetektionswahrscheinlichkeit einher (Scheer et al. 2018). Diese Tatsache könnte ein Grund dafür sein, dass in den Studien von Washington und Weinstein, zu deren Zeit Breitband-Antibiotika seltener in der Sepsistherapie verwendet wurden, die Bakterienausbeute mit nur zwei bzw. drei Blutkultursets genauso hoch war wie in den jüngeren Studien, in denen vier Blutkulturpaare benötigt wurden (Cockerill III, F. R. et al. 2004). Außerdem könnte die gesteigerte Blutkultursetanzahlempfehlung damit zu begründen sein, dass die neuen vollautomatischen Detektionsgeräte schon viel niedrigere Bakterienkonzentrationen im Blut detektieren können als die älteren manuellen Systeme, die zur Zeit der Datenerhebung für die Studien von Weinstein und Washington verwendet wurden. Um diese niedrigen Keimkonzentrationen jedoch detektieren zu können, wird eine größere Menge Blut benötigt und daraus folgt, dass eine steigende Anzahl an Blutkultursets entnommen und untersucht werden muss (Cockerill III, F. R. et al. 2004).

Die Ergebnisse unserer Arbeit für den 24-Stunden-Zeitraum bezüglich der Positivitätswahrscheinlichkeit von Blutkultursets zeigen ähnliche Ergebnisse wie die der Untersuchungen von Cockerill (2004) und Lee (2007).

In dieser vorliegenden Studie konnte mithilfe von drei Blutkulturpaaren eine Positivitätswahrscheinlichkeit von 98,34% erreicht werden. Ein viertes Blutkulturset konnte die Wahrscheinlichkeit nur noch minimal steigern, sodass eine Nachweisrate von 99,58% mittels eines vierten Sets erzielt wurde. Cockerill zeigte mit seinen

Analysen, dass mithilfe von drei Blutkultursets eine Positivitätsrate von 95,7% und mit einem vierten Blutkulturpaar Werte von über 99% erreicht werden konnten. Lee erhielt mittels drei Blutkulturpaaren eine Wahrscheinlichkeit von 96,9%, mit vier Sets stieg diese auf 99,7%.

In unsere Studie wurden 4464 Blutkulturen von 590 Patienten eingeschlossen. Lee hingegen untersuchte die Daten von 687 Patienten und Cockerill schloss 37568 Blutkulturergebnisse von 803 Patienten mit einer Sepsisepisode innerhalb eines Erhebungszeitraumes von anderthalb Jahren in seine Studie ein. In Lees Studie wurden die Daten von zwei Krankenhäusern während eines Analysezeitraumes von nur zwei Jahren erfasst, unser Untersuchungszeitraum umfasste etwa viereinhalb Jahre. Im Vergleich zu den in unserer Studie vorliegenden Rahmenbedingungen ist festzustellen, dass trotz des weiter gefassten Datensammlungszeitraumes bedeutend weniger Blutkulturen von einer geringeren Anzahl an Patienten untersucht werden konnten. Die Universitätsmedizin Greifswald ist zwar ein Maximalversorgungs Krankenhaus, jedoch in einem deutlich kleineren Ausmaß und mit einem kleineren Patientengut als die Krankenhäuser, die in den beiden anderen Studien die untersuchten Daten lieferten. Trotz der dargelegten Abweichungen erzielten die Studien alle ähnliche Ergebnisse und sind aufgrund desselben betrachteten Zeitraumes von 24 Stunden gut miteinander vergleichbar.

Unsere Analysen zum 2-Stunden-Zeitraum zeigen ähnliche Ergebnisse wie die in der Studie von Washington. Drei Blutkultursets waren in seinen Untersuchungen ausreichend, um mit einer Wahrscheinlichkeit von über 99% Bakterien in Blutkulturen detektieren zu können. Auch in der vorliegenden Studie konnte eine Positivitätswahrscheinlichkeit von 99,57% mittels drei Blutkultursets gezeigt werden. Ein viertes Paar brachte kaum einen weiteren Vorteil, denn die Nachweisrate ließ sich durch sie lediglich um 0,36% steigern. Dies war nicht bedeutend aussagekräftiger als die Entnahme von drei Blutkultursets. Weiterhin kann man dem Patienten durch das Weglassen eines vierten Blutkultursets im Sinne eines modernen Patient Blood Managements einige Blutentnahmen ersparen und hat durch eine geringere Anzahl an Blutkulturanalysen auch geringere Kosten. (Mueller et al. 2019) Damit ist die stete Entnahme eines vierten Paares bei diesem geringen Wahrscheinlichkeitszuwachs nicht ökonomisch zu rechtfertigen. Der Vergleich der Ergebnisse mit denen von Washington war dabei bedingt möglich, da hierbei unterschiedliche Entnahmezeiträume betrachtet wurden (2-Stunden bei uns bzw. 24-Stunden bei Washington). Weiterhin wichen auch hier die untersuchten Patientenzahlen deutlich voneinander ab, denn Washington



schloss nur 80 Sepsisepisoden in seine Untersuchungen ein, im Vergleich dazu waren im Rahmen der vorliegenden Studie Daten von 590 Patienten mit Sepsis untersucht worden.

Eine größere Anzahl als vier Blutkultursets zu entnehmen konnte weder eine der bereits existierenden Studien, noch unsere Analyse empfehlen, da die Nachweisraten gar nicht oder nur unwesentlich erhöht werden konnten. Jede weitere Entnahme wäre nicht indiziert und würde zusätzliche Kosten verursachen.

Es lässt sich zusammenfassen, dass eine Entnahme von drei Blutkultursets zu einem Zeitpunkt notwendig ist, um eine möglichst hohe Bakterienausbeute zu erlangen. Damit konnten wir die aktuellen Leitlinienempfehlungen, in denen die Entnahme von mindestens zwei Blutkultursets empfohlen wird, auf eine notwendige Entnahme von drei Blutkultursets präzisieren. Eine Entnahme von nur zwei Pärchen, wie 1983 von Weinstein postuliert, konnte nicht unterstützt werden.

#### **4.2 Bestehen Unterschiede in Bezug auf den Erregernachweis bei der Abnahme unterschiedlicher Blutkultursetanzahlen?**

Die drei am häufigsten detektierten Keime in der vorliegenden Studie waren die *CNS*, *Enterokokken Spezies* sowie *S. aureus*. Diese Erkenntnis deckte sich mit dem Ergebnis der Studie von Lee. Auch hier konnten diese drei Mikroorganismen am häufigsten als Auslöser einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks in Blutkulturen kultiviert werden (Lee et al. 2007).

Es wurden Positivitätswahrscheinlichkeiten der Blutkulturentnahmen für jede detektierte Keimspezies errechnet. Begutachtete man die Ergebnisse der 2-Stunden-Gruppe, fiel auf, dass mithilfe von drei Blutkulturpaaren bei 13 von 16 Mikroorganismen (außer *Streptokokken*, *P. aeruginosa* sowie *sonstige grampositive Keime*) eine Wahrscheinlichkeit von über 95% erreicht wurde, die vorhandenen Bakterien im Blut detektieren zu können. Bei Betrachtung der einzelnen Positivitätsraten der 24-Stunden Gruppe zeigte sich, dass bei zehn von 16 Mikroorganismen mit der Entnahme von drei Blutkultursets eine Positivitätsrate von über 95% erzielt werden konnte. Einige Keime wie beispielsweise *Streptokokken* und *Clostridien* erzielten in der 2-Stunden-Gruppe schon mithilfe von drei Sets eine höhere Positivitätswahrscheinlichkeit als in der 24-Stunden-Gruppe mithilfe von vier Sets erreicht werden konnte. Die Gegenüberstellung der

Positivitätswahrscheinlichkeiten ausgewählter Keime zeigte, dass es die größten Abweichungen zwischen den beiden Zeitgruppen bei den *Clostridien* gab (Abbildung 12). Mittels eines vierten Blutkultursets konnte in der 2-Stunden-Gruppe eine Wahrscheinlichkeit von über 98% erreicht werden, diese Keime im Blut zu detektieren. Innerhalb der 24-Stunden-Gruppe lag die Positivitätswahrscheinlichkeit für vier Blutkulturpaare nur bei etwa 90%. Bei *S. aureus* (Abbildung 10) sowie *CNS* (Abbildung 11) hingegen konnten in beiden Zeitgruppen schon ab dem dritten Blutkulturpaar eine Positivitätswahrscheinlichkeit von über 99% erzielt werden. Damit ist festzustellen, dass sich einige Keime deutlich besser kultivieren ließen als andere.

Die höchsten Positivitätswahrscheinlichkeiten in der 24-Stunden-Gruppe mithilfe des ersten Blutkultursets ließen sich bei den Keimspezies *MRSA* (87,93%), *VRE* (87,5%) und *S. aureus* (87,42%) nachweisen. Auch in der 2-Stunden-Gruppe konnten die höchsten Nachweisraten mit dem initialen Blutkulturset bei *S. aureus* (92,05%), *MRSA* (87,93%) sowie bei den *CNS* (87,73%) beobachtet werden. Dieses Ergebnis stimmte mit der Studie von Lee et al. für *S. aureus* überein. Dieser Keim konnte mit einem Blutkulturset eine Positivitätswahrscheinlichkeit von etwa 90% erreichen (Lee et al. 2007).

Am schlechtesten konnte *P. aeruginosa* und *C. albicans* mit dem initialen Blutkulturpaar in Lee et al.'s Analysen nachgewiesen werden (jeweils 60%). In unseren Untersuchungen in der 2-Stunden Gruppe konnte *P.aeruginosa* am schlechtesten mit der initialen Blutkultur detektiert werden (56,52%), in der 24-Stunden Gruppe waren es die *Clostridien*, welche am schwierigsten mithilfe eines Sets nachgewiesen werden konnten (44,4%).

In der abschließenden Ergebnisbetrachtung lässt sich festhalten, dass die Entnahme von drei Blutkultursets in dem 24-Stunden-Zeitraum für die überwiegende Anzahl der detektierten Keimspezies notwendig war, um Positivitätswahrscheinlichkeiten über 95% zu erzielen. Bei einigen Keimen wie z.B. bei *Klebsiellen* und *Clostridien* konnte ein viertes Set die Positivitätswahrscheinlichkeiten noch deutlich steigern. Damit konnten die Untersuchungsergebnisse von Lee bestätigt werden, denn auch hier wurde am Ende deutlich, dass die Entnahme von drei Blutkultursets innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraumes überwiegend ausreichend war, um Positivitätsraten von über 95% für die Detektion der verschiedenen Mikroorganismen zu erzielen (Lee et al. 2007).

Für den 2-Stunden-Zeitraum zeigen unsere Ergebnisse noch deutlicher, dass die Entnahme von drei Blutkultursets für eine Positivitätsrate von über 95% für die

verschiedenen Keimspezies ausreichend war. Die Entnahme eines vierten Blutkultursets war nur dann sinnvoll, wenn *P. aeruginosa* oder *Streptokokken* nachgewiesen wurden. Als praktische Konsequenz lässt sich ableiten, dass man bei Infektionen, bei denen schwer zu detektierende Keime wie beispielsweise *P. aeruginosa* häufig als ursächlich vorkommen (z.B. bei langzeitbeatmeten Patienten oder Mukoviszidose, lokale oder saisonale Häufung von Pseudomonasnachweisen), eher vier Blutkultursets abnehmen sollte, ansonsten sind drei Blutkultursets ausreichend. Da die Anzahl der positiven Blutkulturen bei eher schlecht zu kultivierenden Keimen in unseren Untersuchungen sehr gering waren, sind diese Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren und müssen weiter untersucht werden.

### **4.3 Bestehen Unterschiede in Bezug auf den Primärfokus bei der Abnahme unterschiedlicher Blutkultursetanzahlen?**

Unsere Studie betrachtete erstmalig einen Zusammenhang zwischen dem Primärfokus und der Positivitätswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichen Blutkultursetanzahlen.

In diesem Zusammenhang zeigte sich für die 2-Stunden-Gruppe, dass mithilfe von zwei Blutkulturpaaren bei allen gefundenen Primärfokussen eine Wahrscheinlichkeit von über 95% erreicht werden konnte, vorhandene Bakterien im Blut zu detektieren. In der 24-Stunden-Gruppe hingegen konnte eine Positivitätsrate über 95% nur bei fünf von acht Primärfokussen mithilfe von zwei Blutkultursets erreicht werden. Ein drittes Blutkulturset steigerte die Positivitätswahrscheinlichkeit für die 2-Stunden-Gruppe für alle Primärfokusse auf über 99%. Damit war die Entnahme eines vierten Blutkulturpaares innerhalb der 2-Stunden-Gruppe nicht notwendig. Für die 24-Stunden-Gruppe bedeutete die Entnahme eines dritten Blutkultursets, dass bei allen gefundenen Primärfokussen eine Positivitätswahrscheinlichkeit von über 98% erreicht werden konnte. Die Nutzung eines vierten Blutkultursets steigerte die Nachweisrate nur noch unwesentlich für alle Fokusse auf nahezu 100%.

Mit dem Wissen über die Positivitätsraten der einzelnen Primärfokusse ließ sich ein Bezug zu den Positivitätswahrscheinlichkeiten der einzelnen Bakterienspezies ziehen. Als Beispiel wird im Folgenden der *Respirationstrakt* mit den hier am häufigsten detektierten Keime angeführt.

Mithilfe von drei Blutkultursets erhielt man für den Primärfokus *Respirationstrakt* in beiden Zeitgruppen eine Positivitätsrate von über 95%. Die im *Respirationstrakt* am

häufigsten in unserer Studie detektierten Bakterien waren *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans*, *Enterokokken Spezies* und *CNS*. Dies waren alle Keime, welche in unseren Untersuchungen häufig vorkamen und sich gut detektieren ließen. Sowohl in der 2-Stunden-Gruppe als auch in der 24-Stunden-Gruppe zeigte sich auch hier, dass für alle der fünf am häufigsten gefundenen Keime im *Respirationstrakt* eine Entnahme von drei Blutkulturpaaren ausreichte (außer *E. coli* in der 24-Stunden-Gruppe), um eine Positivitätswahrscheinlichkeit von mindestens 95% zu erzielen. Dabei muss jedoch angemerkt werden, dass neben diesen am häufigsten gefundenen Keimspezies auch andere Keime in dem Primärfokus *Respirationstrakt* detektiert wurden. Mit anderen, seltener gefundenen Bakterienspezies konnte dieses Ergebnis nicht mehr so deutlich dargestellt werden.

Um Positivitätswahrscheinlichkeiten von mindestens 95% zu erhalten, konnten wir erstmalig für die Primärfokuse zeigen, dass für die 2-Stunden-Gruppe mindestens zwei Blutkultursets entnommen werden sollten, in der 24-Stunden-Gruppe sind dafür drei Blutkultursets notwendig. Am Beispiel der Keimverteilung im *Respirationstrakt* zeigt sich, dass unabhängig der Zeitgruppe drei Blutkulturpaare entnommen werden sollten, um bei den unterschiedlichen Bakterienspezies Positivitätswahrscheinlichkeiten über 95% zu erzielen. Für die praktische Anwendung sollte man weiterhin bedenken, dass der *abdominelle Fokus* und der *Respirationstrakt* fast Dreiviertel aller gefundenen Primärfokusorte in unserer Studie abdeckten. Bei diesen Fokussen sollte somit eine möglichst hohe Positivitätsrate angestrebt werden, welche in beiden Zeitgruppen mithilfe von drei Blutkultursets erreicht werden konnte.

#### **4.4 Wie sind die Unterschiede zwischen den Positivitätswahrscheinlichkeiten der beiden Zeitgruppen zu erklären?**

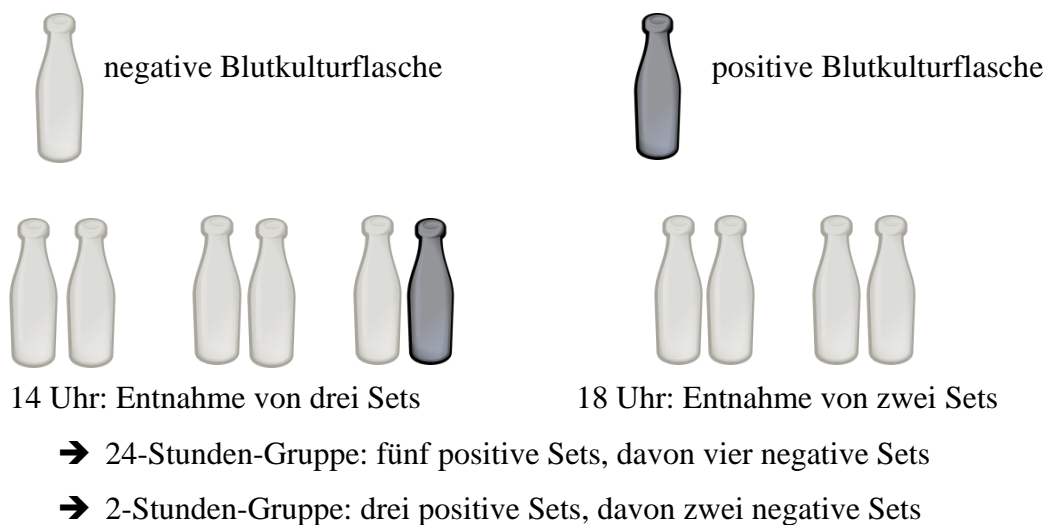
Die teils stark voneinander abweichenden Positivitätswahrscheinlichkeiten der beiden untersuchten Zeiträume konnten durch den großen Unterschied des betrachteten Zeitumfangs der beiden Gruppen erklärt werden. Wie bereits im Kapitel 2.3 „Datenerfassung und –auswertung“ beschrieben, galten in einer Abnahme innerhalb des untersuchten Zeitraumes (innerhalb von 2 Stunden oder innerhalb von 24 Stunden) alle Blutkultursets als positiv, sobald mindestens eine der entnommenen Blutkulturflaschen ein Keimwachstum zeigte. Bei vielen Patienten konnten häufig mehrere Entnahmen von Blutkultursets beobachtet werden, welche bei einem negativen Ergebnis nur eine Relevanz für die 24-Stunden-Gruppe besaß. Dadurch zählten mehr negative

Blutkultursets in die Positivitätswahrscheinlichkeitsberechnungen der 24-Stunden-Gruppe als in der 2-Stunden-Gruppe. Durch die höhere Anzahl an negativen Blutkultursets fielen die Positivitätswahrscheinlichkeiten für die 24-Stunden-Gruppe in der Regel etwas niedriger aus als die Nachweisraten der 2-Stunden-Gruppe.

Im Folgenden ist dies in einem Beispiel veranschaulicht.

Um 14 Uhr werden zum Zeitpunkt „Null“ einem Patienten drei Blutkultursets entnommen. Da eine der Blutkulturflaschen positiv ist, gilt die gesamte Abnahme als positiv und wird für beide Zeitgruppen in die Positivitätsratenberechnung einbezogen. Nun werden dem gleichen Patienten vier Stunden später um 18 Uhr erneut zwei Blutkultursets entnommen, welche beide negativ sind. Da dies innerhalb der 24 Stunden geschieht, müssen diese beiden negativen Blutkulturpaare in die Positivitätsratenberechnung für die 24-Stunden-Gruppe mit einbezogen werden. Für die 2-Stunden-Gruppe haben diese beiden Paare jedoch keine Relevanz, da nur positive Blutkulturen in die Berechnungen einbezogen werden. Da die Abnahme außerhalb des 2-Stunden-Zeitraumes erfolgt, fallen diese beiden negativen Blutkulturen für die Positivitätswahrscheinlichkeit der 2-Stunden-Gruppe heraus. Wäre diese Entnahme um 18 Uhr hingegen erneut positiv gewesen, wäre damit ein neuer Zeitpunkt „Null“ entstanden und so wären diese Blutkulturen auch mit in die Berechnungen für die 2-Stunden-Gruppe einbezogen worden.

**Abbildung 22: Blutkulturset Beispiel 3**



Daraus könnte man als praktisches Fazit feststellen, dass eine sofortige Abnahme bei Sepsisverdacht vor Antibiosegabe höhere Positivitätswahrscheinlichkeiten bedingt. Ein möglicher Begründungsansatz für die vielen negativen Blutkulturen in der 24-Stunden-Gruppe könne sein, dass nach der ersten Blutkulturabnahme zum Zeitpunkt „Null“ eine Antibiotikatherapie begonnen wurde. Da Antibiotika eine Wachstumshemmung von Bakterien verursachen können, könnte dies der Grund für falsch-negative Blutkulturen sein, welche im Verlauf innerhalb der 24 Stunden erneut entnommen wurden und damit in die Berechnung der Positivitätsrate für die 24-Stunden Gruppe einbezogen werden mussten, jedoch aber nicht für die 2-Stunden-Gruppe.

Weiterhin sollten drei Blutkultursets aus einer Punktionsstelle entnommen werden.

Wird nur eine Flasche von beispielsweise drei entnommenen Sets bei einer einmaligen Punktion mit einem *CNS* positiv, so spricht man von einer Kontamination. Wird bei dreimaliger Punktion und damit Beimpfung von je einem Blutkulturset immer die erste Flasche bei angenommen unzureichender Hautdesinfektion positiv mit einem *CNS*, würde man definitionsgemäß von einer Infektion sprechen, da drei von sechs Flaschen positiv sind. In Wirklichkeit haben hier mehrere Entnahmen zu falsch-positiven Ergebnissen bei unzureichender Antisepsis geführt. Als Schlussfolgerung zeigt sich, dass es sowohl zeitsparender als auch bezüglich der Kontaminationsgefahr sinnvoller ist, alle Blutkultursets mit nur einer Punktion zu beimpfen.

Die oftmals voneinander abweichenden Positivitätswahrscheinlichkeiten in den beiden untersuchten Zeitgruppen zeigen, dass die Entnahme von drei Blutkultursets nicht in bestimmten Zeitabständen wie es früher empfohlen wurde, sondern zu einem Zeitpunkt erfolgen sollte.

#### **4.5 Limitationen und Stärken der Untersuchung**

Mit 590 eingeschlossenen Patienten und 4464 analysierten Blutkultursets wies unsere Studie im Vergleich zu anderen Analysen wie beispielsweise von Weinstein (Weinstein et al. 1983) oder Washington (Washington 1975) eine große untersuchte Patientenpopulation auf. Andere Studien (Lee et al. 2007; Cockerill III, F. R. et al. 2004) schlossen eine noch deutlich größere Population in ihre Analysen ein. Letztendlich konnten unsere Untersuchungen trotz der abweichenden Patientengrößen ähnliche Ergebnisse wie in den bereits vorliegenden Studien zeigen.

Weiterhin wurden bei der Auswertung der Patientendaten der vorliegenden Analysen die Sepsis-1 Kriterien und Definitionen angewandt und unter diesen Bedingungen auch

die Patienten in die Untersuchungen eingeschlossen. Es kann vermutet werden, dass die eingeschlossene Patientenanzahl unter Anwendung der neuen Sepsis-3 Kriterien abweichen würde.

Für die klinische Relevanz dieser Arbeit muss limitierend angeführt werden, dass bei Patienten mit einer klinisch gesicherten Sepsis (mittels der SIRS Kriterien in dieser Studie bestimmt) jedoch nur bei ungefähr 30% dieser Patienten auch ein positives Keimwachstum nachgewiesen werden kann (Engel et al. 2007). In der vorliegenden Studie hatten 43,39% aller Sepsispatienten mindestens eine positive Blutkultur (256 Patienten von insgesamt 590 untersuchten Patienten). Die in dieser Arbeit dargestellten Positivitätswahrscheinlichkeitsberechnungen bestehen nur aus Blutkulturentnahmen, bei denen mindestens ein Blutkulturset positiv war. Alle anderen Sepsispatienten mit negativen Blutkulturen trotz gesicherter Sepsis wurden nicht mit in die Berechnungen einbezogen. Damit gelten die errechneten Positivitätswahrscheinlichkeiten nur für den Anteil der Sepsispatienten, welche mindestens einmal ein positives Keimwachstum in Blutkulturen zeigten (für 43,39% des untersuchten Patientenlientels).

Der Erhalt der kumulierten Positivitätsraten beruhte schlussendlich auf Wahrscheinlichkeitsberechnungen. Im Vorfeld wurden die Blutkulturergebnisse auf die Detektion eines Keimes und damit auf ihre Positivität hin ausgewertet. Das finale Ergebnis erhielt man mittels einer Formel. Diese wurde nach dem Vorbild der anderen bereits existenten Studien konzipiert, um die Vergleichbarkeit untereinander zu gewährleisten. Damit zeigte sich im Endergebnis eine Wahrscheinlichkeit, welche mittels der realen Ergebnisse der Blutkulturauswertung errechnet werden konnte. Diese berechneten Wahrscheinlichkeiten ließen sich gut interpretieren und auch bezüglich der Empfehlungen der Sepsisdiagnostik anwenden. Dabei konnten diese Wahrscheinlichkeiten aber nur einen Hinweis darauf geben, wie stark die Nachweisrate mittels der Entnahme von mehreren Blutkulturpaaren ansteigt und beeinflusst wird. Dies diente somit als Anhalt für die klinische Praxis.

Da viele der bereits vorhandenen Studien unterschiedliche Schwerpunkte in ihren Analysen untersuchten, indem sie sich beispielsweise auf verschiedene Populationen fokussierten oder andere Untersuchungszeiträume festlegten, war der finale Vergleich untereinander als auch mit den vorliegenden Analysen teilweise nur bedingt möglich. Weiterhin konnten Blutkulturen, in denen ein *CNS* detektiert wurde, nie mit absoluter Sicherheit einer Kontamination oder einer tatsächlichen Bakteriämie zugeordnet werden. Blutkulturentnahmen, von denen nur eine von mehreren Blutkultursets als positiv mit

*CNS* detektiert wurde, wurden aufgrund der Literaturempfehlungen als kontaminiert eingestuft und nicht in den durchgeführten Untersuchungen berücksichtigt. Andere Blutkulturentnahmen, von denen mehr als nur ein Set positiv mit *CNS* kultiviert wurde, wurden als Bakteriämie gewertet und in die Analysen einbezogen. Diese Zuordnungen erfolgten aufgrund der geltenden Definitionen.

Weitere Limitationen stellten der klinische Umgang mit Blutkulturen und die Detektion der Keime mittels der Blutkulturen an sich dar. Dabei kann es zu falsch-positiven bzw. falsch-negativen Werten gekommen sein. Heutzutage stehen zwar immer weniger Patienten schon vor der Blutkulturentnahme unter einer effektiven Antibiotikatherapie aufgrund der Leitlinienempfehlung, Blutkulturen vor dem Beginn einer Antibiotikatherapie zu entnehmen. Trotzdem kommt es immer wieder zu verspäteten Blutkulturentnahmen. Da Antibiotika das Wachstum von Bakterienspezies bei Blutkulturkultivierung unterdrücken können, obwohl sie eigentlich im Blut vorhanden sind, könnten so bei den Analysen einige falsch-negative Werte aufgetreten sein. Weitere falsch-negative Werte könnten dadurch entstanden sein, dass die Blutkulturflaschen mit unzureichendem Volumen an Patientenblut befüllt wurden, sodass die Bakterienkonzentration in dem untersuchten Blutvolumen zu niedrig war und damit keine Bakterien trotz ihres Vorhandenseins detektiert werden konnten. Zwar wurde sich in dieser Studie an den heutigen Empfehlungen von 8-10 ml Volumen pro Flasche orientiert, trotzdem sind Fehler bei der Beimpfung der Blutkultursets nicht auszuschließen. Falsch-positive Werte könnten daraus resultieren, dass bei der Blutkulturentnahme nicht absolut steril gearbeitet wurde. Zu wenig Antiseptik bei der Gefäßpunktion könnte zu Kontaminationen der Nadel mit der Hautflora des Patienten geführt haben. Diese Bakterien könnten dann bei der Beimpfung in die Blutkulturflaschen gelangt sein.

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass alle Blutkulturen zwar ausschließlich von Sepsispatienten entnommen wurden, jedoch die Entnahmen nicht immer nur genau zum Sepsiszeitpunkt, sondern auch mit einem Zeitintervall um den Sepsiszeitpunkt herum durchgeführt wurden. Sobald die sepsiserkrankten Patienten mit einem Aufenthalt auf der Intensivstation dokumentiert wurden, wurden alle entnommenen Blutkulturen während dieses Krankenhausaufenthaltes in der Studie ausgewertet. Somit wurden auch Blutkulturen vor und nach dem festgelegten Sepsiszeitpunkt betrachtet (etwa ein Drittel der untersuchten Blutkultursets wurden zum Sepsiszeitpunkt entnommen). Deshalb sind Rückschlüsse zu Sepsispatienten am Sepsiszeitpunkt in Bezug auf den Primärfokus auch nur mit Einschränkungen zu betrachten.



Ausgehend von der Methodik, den Ergebnissen und den Auswertungen müssen weiterhin potentielle Fehlerquellen betrachtet werden. Die Datensammlung mithilfe der einzelnen Programme *SIQ*, *Lorenzo* und *ICM* konnte nicht vollumfänglich gemacht werden, denn nicht in allen Fällen konnten die retrospektiven Daten der Patienten vollständig erfasst werden.

Während der Ermittlung der Positivitätswahrscheinlichkeiten der einzelnen Mikroorganismen fiel bei einigen Bakterienspezies auf, dass die Aussagekraft bei nur seltenen Keimdetektionen sehr eingeschränkt war. *Clostridien* konnten beispielsweise in nur acht Blutkultursets nachgewiesen werden. Mit einer größeren Anzahl an untersuchten Patienten hätte diese Anzahl der detektierten Keimspezies unter Umständen vergrößert werden und damit eine genauere Wahrscheinlichkeit bestimmt werden können. Um bei diesen seltenen Keimen genauere Aussagen über ihre Positivitätswahrscheinlichkeiten bei verschiedenen Blutkulturanzahlen zu treffen, müssten in weiteren Auswertungen eine größere Anzahl an Patienten und damit mehr Blutkultursets eingeschlossen und ausgewertet werden.

Am Ende lässt sich festhalten, dass mithilfe dieser Studie neben Positivitätswahrscheinlichkeiten bei verschiedenen Anzahlen an Blutkultursets sowie bei verschiedenen Keimspezies erstmalig auch einen Zusammenhang zwischen dem Primärfokus und der Positivitätswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichen Blutkultursetanzahlen zeigen konnte. Durch den erstmaligen Vergleich der Positivitätsraten zweier verschiedener Zeitgruppen ließen sich einige praktische Empfehlungen ableiten.

Mit der Entnahme von drei Blutkultursets konnte bei den meisten untersuchten Keimspezies sowie Primärfokussen unabhängig der Zeitgruppe maximale Detektionswahrscheinlichkeiten erreicht werden. Die Blutkulturentnahme sollte bei einem begründeten Verdacht der Sepsis vor dem Beginn einer Antibiotikatherapie erfolgen, da Antibiotika für eine Wachstumshemmung von Mikroorganismen in Blutkulturen verantwortlich sein können. Dabei sollten alle Blutkultursets aus einer Punktionsstelle beimpft werden, um zum einem die Kontaminationsrate möglichst gering zu halten und zum anderem Zeit zu sparen.

## **5. Zusammenfassung und Schlusswort**

Die Diagnostik der schweren Sepsis und des septischen Schocks stellt eine Herausforderung dar, denn noch heute kann nur ein Zusammenspiel aus vielen Einzelparametern einen Anhalt für eine septische Erkrankung geben (Reinhart et al. 2006). Die Abnahme von Blutkulturen gilt dabei als Goldstandard der Diagnostik einer Sepsis und des septischen Schocks und stellt ein wichtiges Hilfsmittel dar, um Erreger nachweisen zu können (Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2010; Brunkhorst et al. 2010). Diese Suche der verursachenden Erreger im Blut dient der adäquaten Therapieeinleitung. Die gezielte Antibiotikawahl kann bei Sepsispatienten das Outcome verbessern, die Krankenhausliegezeit verkürzen sowie einer Resistenzentwicklung entgegenwirken (De et al. 2014; Ibrahim et al. 2000; Warren et al. 2001; MacArthur et al. 2004).

Mit der vorliegenden Arbeit sollten Zusammenhänge zwischen der Anzahl abgenommener Blutkultursets und der Positivitätswahrscheinlichkeit bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock unter den heutigen Bedingungen einer Leitlinien-orientierten Diagnostik und Therapie untersucht werden. Damit sollten Empfehlungen bezüglich der Anzahl zu entnehmender Blutkultursets aufgezeigt werden. In einer retrospektiven Datenanalyse wurden die Daten von 590 Patienten der Universitätsmedizin Greifswald mit schwerer Sepsis und septischen Schock und damit 4464 Blutkultursetergebnisse analysiert. Es wurden unterschiedliche Gesichtspunkte aus zwei Gruppen untersucht und miteinander verglichen. Der erste untersuchte Schwerpunkt umfasste alle Blutkulturpaare, die während der beiden definierten Zeiträume entnommen wurden. Letztendlich konnte gezeigt werden, dass für beide Zeitgruppen mit der Entnahme von drei Blutkultursets Positivitätswahrscheinlichkeiten über 98% erreicht werden konnten.

Es wurden ebenfalls die Positivitätsraten für verschiedene Keimspezies untersucht. Es konnte bei der überwiegenden Anzahl der detektierten Keimspezies die Entnahme von drei Blutkultursets empfohlen werden. Bei einigen Problemkeimen wie z.B.

*P. aeruginosa* sollte im Vorfeld eine Abwägung für die Wahrscheinlichkeit des Keims als ursächlich für die Sepsis erfolgen. Ist die Wahrscheinlichkeit hoch, sollten als praktische Konsequenz vier Blutkulturpaare entnommen werden.

Weiterhin wurden die Positivitätswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Primärfokuse verglichen. Hier reichte es in der 2-Stunden-Gruppe aus, zwei

Blutkultursets zu entnehmen, um eine über 95%ige Nachweisrate von Erregern zu erzielen. Im Vergleich dazu zeigte sich für die 24-Stunden-Gruppe, dass dafür drei Blutkulturpaare notwendig waren. Da der *Respirationstrakt* und der *abdominelle Fokus* fast Dreiviertel aller Fokuse in unserer Studie darstellten, sollte bei diesen Primärfokussen die Positivitätsrate möglichst hoch angestrebt werden. Daher zogen wir das praktische Fazit, dass auch hier unabhängig der Zeitgruppe drei Blutkulturen entnommen werden sollten.

Somit sollten drei Blutkultursets bei Sepsisverdacht aus einer Punktionsstelle vor dem Beginn einer Antibiotikatherapie entnommen werden. Neben einer deutlichen Zeitersparnis konnten für die meisten Mikroorganismen sowie Primärfokuse damit maximale Positivitätswahrscheinlichkeiten erzielt werden.

Von einer Entnahme von nur einem Set sollte abgesehen werden. Die Differenzierung bei einem Hautkeimnachweis in einer entnommenen Blutkultur zwischen einer möglichen Kontamination oder einer echten Bakteriämie ist dabei nur bedingt zu interpretieren. Für noch konkretere Aussagen und zur stetigen Verbesserung unserer Medizin sind weitere Studien mit dieser Thematik entsprechend unabdinglich.

## **6. Abkürzungsverzeichnis**

ACCP	American College of Chest Physicians
BD	Becton Dickinson
BK	Blutkulturset
bzw.	beziehungsweise
c.a.	circa
C. albicans	Candida albicans
C. glabata	Candida glabata
CNS	Koagulase-negative Staphylokokken
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
E. coli	Escherichia coli
ESBL	extended Spectrum Betalaktamase
E. spezies	Enterokokken Spezies
Etc.	Et cetera
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
f	Frequenz

FiO <sub>2</sub>	Fraktion des inhalierten Sauerstoffs
GCS	Glasgow Coma Scale
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICM	Integrated Care Manager
ITS	Intensivstation
INSEP Studie	„Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units“
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KI	95%-Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
LL	Leitlinien
MAD	Mittlere arterielle Druck
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minute
ml	Milliliter

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
Neg.	negativ
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
paO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
Pos.	Positiv
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
Reg. Nr.	Registernummer
S. aureus	Staphylococcus aureus
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SIQ	Sepsis Informationssystem für Qualitätssicherung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSC	Surviving Sepsis Campaign

V.a.	Verdacht auf
Vgl.	Vergleich
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
z.B.	zum Beispiel
ZVK	Zentraler Venenkatheter
$\mu\text{mol/l}$	Mikromol pro Liter
$\mu\text{l}$	Mikroliter
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius

## **7. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Erregerwachstum in Blutkulturen in Abhängigkeit von anaerober und aerober Atmosphäre	7
Abbildung 2:	Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien	16
Abbildung 3:	Algorithmus zur Diagnostik der Sepsis nach den Sepsis-3 Kriterien	18
Abbildung 4:	1-Stunden-Bundle: Initiale Behandlung bei Sepsis und septischen Schock	20
Abbildung 5:	Fließschema der erfolgten Arbeitsschritte	27
Abbildung 6:	Blutkulturset Beispiel 1	29
Abbildung 7:	Blutkulturset Beispiel 2	30
Abbildung 8:	Fließschema der erfolgten Arbeitsschritte in der Mikrobiologie	39
Abbildung 9:	Primärfokusverteilung	42
Abbildung 10:	Letalität der Sepsispatienten innerhalb von 28 und von 90 Tagen	43
Abbildung 11:	Darstellung der Gesamtheit der untersuchten Blutkultursets	44



Abbildung 12:	Darstellung der Blutkultursets innerhalb der zwei Entnahmezeiträume	44
Abbildung 13:	Mikroorganismenverteilung in den positiven Blutkultursets	45
Abbildung 14:	Gegenüberstellung der Positivitätswahrscheinlichkeiten bei der Entnahme von einem, zwei, drei und vier Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe	55
Abbildung 15:	Positivitätswahrscheinlichkeiten bei <i>S. aureus</i> in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe	56
Abbildung 16:	Positivitätswahrscheinlichkeiten bei <i>CNS</i> in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe	57
Abbildung 17:	Positivitätswahrscheinlichkeiten bei <i>Clostridien</i> in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe	57
Abbildung 18:	Positivitätswahrscheinlichkeiten bei <i>C. albicans</i> in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe	58
Abbildung 19:	Positivitätswahrscheinlichkeiten beim Primärfokus <i>Abdomen</i> in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe	59

Abbildung 20:	Positivitätswahrscheinlichkeiten beim Primärfokus <i>Respirationstrakt</i> in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe	59
Abbildung 21:	Positivitätswahrscheinlichkeiten beim Primärfokus <i>2 Fokusse</i> in Bezug auf die Anzahl abgenommener Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe und der 24-Stunden-Gruppe	60
Abbildung 22:	Blutkulturset Beispiel 3	69

## **8. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Nutzen und Limitationen von Blutkulturen	8
Tabelle 2:	Übersicht der unterschiedlichen Blutkulturmedien „BACTEC“ der Firma BD (Becton Dickinson)	10
Tabelle 3:	SOFA-Score Bestimmung	17
Tabelle 4:	Übersicht der vorhandenen Studien über Blutkulturanzahlempfehlungen	23
Tabelle 5:	Leitlinien und ihre Blutkulturanzahlempfehlungen	24
Tabelle 6:	Patientencharakteristik	40/41
Tabelle 7:	Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle von einem, zwei, drei und vier Blutkultursets in der 2-Stunden-Gruppe	47
Tabelle 8:	Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der verschiedenen Keimspezies in der 2-Stunden-Gruppe	48
Tabelle 9:	Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der verschiedenen Primärfokuse in der 2-Stunden-Gruppe	50
Tabelle 10:	Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle von einem, zwei drei und vier Blutkultursets in der 24-Stunden-Gruppe	51

Tabelle 11:	Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der verschiedenen Keimspezies in der 24-Stunden-Gruppe	52
Tabelle 12:	Positivitätswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle der verschiedenen Primärfokusse in der 24-Stunden-Gruppe	54

## 9. Literaturverzeichnis

1. **Angus, D. C.; Linde-Zwirble, W. T.; Lidicker, J.; C., G.; Carcillo, J.; Pinsky, M. R. (2001):** Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. In: *Critical Care Medicine* 29 (7), S. 1303–1310.
2. **Aronson, M. D.; Bor, D. R.(1987):** Blood cultures. In: *Ann Intern Med* 1987; 106 (2), S.246-53
3. **Askim, A.; Moser, F.; Gustad, L. T.; Stene, H.; Gundersen, M.; Asvold, B. O. et al. (2017):** Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. In: *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 25 (1), S. 56.
4. **Baron, E. J.; Miller, J. M.; Weinstein, M. P.; Richter, S. S.; Gilligan, P. H.; Thomson, R. B Jr et al. (2013):** A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 57 (4), S. e22-e121.
5. **BD- Becton Dickinson GmbH (2019).** Heidelberg, Online verfügbar unter [www.bd.com/resource.aspx?IDX=19066](http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=19066), zuletzt geprüft am 18.12.2019
6. **Berkeris, L. G.; Tworek, J. A.; Walsh, M. K.; Valenstein, P. N. (2005):** Trends in Blood Culture Contamination. A College of American Pathologists Q-Tracks Study of 356 Institutions. In: *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 129 (10), S. 1222–1225.
7. **Bodmann, K. F.; Vogel, F. (2001):** Antimikrobielle Therapie der Sepsis. Empfehlungen einer Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. In: *Chemotherapie Journal* 10 (2), S. 43–55.
8. **Bone, R. C.; Balk, R. A.; Cerra, F. B.; Dellinger, R. P.; Fein, A. M.; Knaus, W. A. et al. (1992):** Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. In: *Chest* 101 (6), S. 1644–1655.

9. **Bone, R. C.; Fisher, C J Jr; Clemmer, T. P.; Slotman, G. J.; Metz, C. A.; Balk, R. A. (1989):** Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. In: *Critical Care Medicine* 17 (5), S. 389–393.
10. **Bouza, E.; Sousa, D.; Rodríguez-Cr eixems, M.; Lechuz, J. G.; Muñoz, P. (2007):** Is the Volume of Blood Cultured Still a Significant Factor in the Diagnosis of Bloodstream Infections? In: *Journal of Clinical Microbiology* 45 (9), S. 2765–2769.
11. **Briegel, J.; Mohnle, P. (2019):** Surviving Sepsis Campaign update 2018: the 1 h bundle. Background to the new recommendations. In: *Der Anaesthesist* 68 (4), S. 204–207.
12. **Brower, R. G.; Matthay, M. A.; Morris, A.; Schoenfeld, D.; Thompson, B. T.; Wheeler, A. (2000):** Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. In: *The New England Journal of Medicine* 342 (18), S. 1301–1308.
13. **Brunkhorst, F. M.; Seifert, H.; Kaasch, A.; Welte, T. (2010):** Leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik bei Sepsis und schweren Organinfektionen in der Intensivmedizin- ein untersch atztes Defizit. In: *Deutscher  rzte-Verlag, DIVI* S. 50–57.
14. **Churpek, M. M.; Snyder, A.; Han, X.; Sokol, S.; Pettit, N.; Howell, M. D.; Edelson, D. P. (2017):** Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 195 (7), S. 906–911.
15. **Cockerill III, F. R.; Wilson, J. W.; Vetter, E. A., Goodman, K. M.; Torgerson, C. A.; Harmsen, W. S.; Schleck, C. D. et al. (2004):** Optimal Testing Parameters for Blood Cultures. In: *Clinical Infectious Diseases* 38 (12), S. 1724–1730.
16. **Dargere, S.; Cormier, H.; Verdon, R. (2018):** Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. In: *Clinical microbiology and infection* 24 (9) S. 964-969

17. **Dawson, S. (2014):** Blood culture contaminants. In: *Journal of Hospital Infection* 87 (1), S. 1–10.
18. **De, S. K.; Shetty, N.; Kelsey, M. (2014):** How to use... blood cultures. In: *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* 99 (4), S. 144–151.
19. **Dellinger, R. P.; Levy, M. M.; Rhodes, A.; Annane, D.; Gerlach, H.; Opal, S. M. et al. (2013):** Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. In: *Intensive Care Med* 39 (2), S. 165–228.
20. **Dellinger, R. P.; Levy, M. M.; Rhodes, A.; Gerlach, H.; Opal, S. M.; Sevransky, J. E. et al. (2012):** Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. In *Intensive Care Med.* 39(2):165-228.
21. **Department of Health (2007):** Saving Lives: taking blood cultures. A summary of best practice. Hg. v. Department of Health.
22. **Engel, C.; Brunkhorst, F. M.; Bone, H.-G.; Brunkhorst, R.; Gerlach, H.; Grond, S. et al. (2007):** Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. In: *Intensive Care Med* 33 (4), S. 606–618.
23. **Engelmann, L.; Schmitt, D. V. (2014):** Tarragona strategy--appropriate antibiotic therapy in the ICU. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 109 (3), S. 156–161.
24. **Fleischmann, C.; Thomas-Rueddel, D. O.; Hartmann, M.; Hartog, C.; Welte, T.; Heublein, S. et al. (2016a):** Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus. Analyse der deutschlandweiten fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik von 2007 bis 2013. In: *Deutsches Ärzteblatt* 113 (10), S. 159–166.
25. **Fleischmann, C.; Scherag, A.; Adhikari, N. K. J.; Hartog, C. S.; Tsaganos, T.; Schlattmann, P. et al. (2016b):** Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. In: *Am J Respir Crit Care Med* 193 (3), S. 259–272.

26. **Gander, R. M.; Byrd, L.; DeCrescenzo, M.; Hirany, S.; Bowen, M.; Baughman, J. (2009):** Impact of Blood Cultures Drawn by Phlebotomy on Contamination Rates and Health Care Costs in a Hospital Emergency Department. In: *Journal of Clinical Microbiology* 47 (4), S. 1021–1024.
27. **Garnacho-Montero, J.; Gutierrez-Pizarra, A.; Escoresca-Ortega, A.; Corcia-Palomo, Y.; Fernandez-Delgado, Esperanza; Herrera-Melero, I. et al. (2014):** De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. In: *Intensive care medicine* 40 (1), S. 32–40.
28. **Geroulanos, S.; Douka, E. T. (2006):** Historical perspective of the word "sepsis". In: *Intensive care medicine* 32 (12), S. 2077.
29. **Gross, P. A.; Antwerpen, C. L.; Hess, W. A.; Reilly, K. A. (1988):** Use and abuse of blood cultures: Program to limit use. In: *American Journal of Infection Control* 16 (3): S.114-117.
30. **Hagel, S.; Brunkhorst, F. (2011):** Sepsis. In: *Intensivmed* 48 (1), S. 57–73.
31. **Hagel, S.; Pletz, M. W.; Brunkhorst, F. M.; Seifert, H.; Kern, W. V. (2013):** Bakteriämie und Sepsis. In: *Internist* 54 (4), S. 399–407.
32. **Ibrahim, E. H.; Sherman, G.; Ward, S.; Fraser, V. J.; Kollef, M. H. (2000):** The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting. In: *Chest* 118 (1), S. 146–155.
33. **Institute für Medizinische Diagnostik Oderland & Greifswald (2013)**  
**IMD Labor Oderland GmbH und IMD Labor Greifswald (Hg.):** Präanalytik Fibel.
34. **Integrated Care Manager (ICM)- Das umfassende klinische Informationssystem,** Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Online verfügbar unter [https://www.draeger.com/de\\_de/Hospital/Products/Clinical-Information-Systems/Intensive-Care-Manager-ICM](https://www.draeger.com/de_de/Hospital/Products/Clinical-Information-Systems/Intensive-Care-Manager-ICM), zuletzt geprüft am 17.12.2019
35. **Karch, A.; Castell, S.; Schwab, F.; Geffers, C.; Bongartz, Hannah; Brunkhorst, Frank M. et al. (2015):** Proposing an Empirically Justified Reference Threshold for Blood Culture Sampling Rates in Intensive Care Units. In: *J. Clin. Microbiol.* 53 (2), S. 648–652.



36. **Kollef, M. H.; Sherman, G.; Ward, S.; Fraser, V. J. (1999):** Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections. In: *Chest* 115 (2), S. 462–474.
37. **Kumar, A.; Roberts, D.; Wood, K. E.; Light, B.; Parrillo, J. E.; Sharma, S. et al. (2006):** Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock\*. In: *Critical Care Medicine* 34 (6), S. 1589–1596.
38. **Kumar, Gautam (2009):** Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. In: *Chest* 136(5):1237-1248
39. **Lamy, B.; Roy, P.; Flandrois, J.-P.; Delignette-Muller, M. L. (2002):** What Is the Relevance of Obtaining Multiple Blood Samples for Culture? A Comprehensive Model to Optimize the Strategy for Diagnosing Bacteremia. In: *Clinical Infectious Diseases* (35), S. 842–850.
40. **Lee, A.; Mirrett, S.; Reller, L. B.; Weinstein, M. P. (2007):** Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed? In: *Journal of Clinical Microbiology* 45 (11), S. 3546–3548.
41. **Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin.** Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis (2010). AWMF-Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF Leitlinien Register Nr. 079/001
42. **Li, J.; Plorde, J. J.; Carlson, L. G. (1994):** Effects of volume and periodicity on blood cultures. In: *Journal of Clinical Microbiology* 32 (11), S. 2829–2831.
43. **MacArthur, R. D.; Miller, M.; Albertson, T.; Panacek, E.; Johnson, D.; Teoh, L.; Barchuk, W. (2004):** Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 38 (2), S. 284–288.

44. **Maitra, S.; Som, A.; Bhattacharjee, S. (2018):** Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies. In: *Clinical Microbiology and Infection* 24 (11), S. 1123–1129.
45. **Martin, G. S. (2014):** Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. In: *Expert Review of Anti-infective Therapy* 10 (6), S. 701–706.
46. **Martin G. S.; Mannino D. M.; Eaton S.; Moss M. (2003):** The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. In: *The New England Journal of Medicine* 348 (16), S. 1546–1554.
47. **Marx, G.; SepNet Critical Care Trials Group (2016):** Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. In: *Intensive Care Med* 42 (12), S. 1980–1989.
48. **Mauch, H.; Podbielski A.; Herrmann, M.; Kniehl, E. (Hg.):** Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ). Qualitätsstandards in der mikrobiologischen-infektiologischen Diagnostik 2007. München: Elsevier, Urban & Fischer.
49. **Minassian, A. M.; Newnham, R.; Kalimeris, E.; Bejon, P.; Atkins, B. L.; Bowler, I. CJW. (2014):** Use of an automated blood culture system (BD BACTECT™) for diagnosis of prosthetic joint infections: easy and fast. In: *BMC Infect Dis* 14 (1), S. 233.
50. **Mirrett, S.; Weinstein, M. P.; Reimer, L. G.; Wilson, M. L.; Reller, L. B. (2001):** Relevance of the Number of Positive Bottles in Determining Clinical Significance of Coagulase-Negative Staphylococci in Blood Cultures. In: *Journal of Clinical Microbiology* 39 (9), S. 3279–3281.
51. **Moerer, O.; Burchardi, H. (2006):** Kosten der Sepsis. In: *Anaesthesist* 55 (S1), S. 36–42.
52. **Mueller, M. M.; van Remoortel, H.; Meybohm, P.; Aranko, K.; Aubron, C.; Burger, R. et al. (2019):** Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. In: *JAMA* 321 (10), S. 983–997.

53. **O'Grady, N. P.; Alexander, M.; Burns, L. A.; Dellinger, E. P.; Garland, J.; Heard, S. O. et al. (2011):** Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. In: *American journal of infection control* 39 (4 Suppl 1), S. S1-34.
54. **Papadimitriou-Olivgeri, I.; Giormezis, N.; Papadimitriou-Olivgeris, M.; Zotou, A.; Kolonitsiou, F.; Koutsileou, K. et al. (2016):** Number of positive blood cultures, biofilm formation, and adhesin genes in differentiating true coagulase-negative staphylococci bacteremia from contamination. In: *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 35 (1), S. 57–66.
55. **Pardo, J.; Klinker, K. P.; Borgert, S. J.; Trikha, G.; Rand, K. H.; Ramphal, R. (2014):** Time to Positivity of Blood Cultures Supports Antibiotic De-escalation at 48 Hours. In: *Annals of Pharmacotherapy* 48 (1), S. 33–40.
56. **Pollack, L. A.; van Santen, K. L.; Weiner, L. M.; Dudeck, M. A.; Edwards, J. R.; Srinivasan, A. (2016):** Antibiotic Stewardship Programs in U.S. Acute Care Hospitals: Findings From the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 63 (4), S. 443–449.
57. **Raith, E. P.; Udy, A. A.; Bailey, M.; McGloughlin, S.; MacIsaac, C.; Bellomo, R.; Pilcher, Da. V. (2017):** Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. In: *JAMA* 317 (3), S. 290–300.
58. **Raupach-Rosin, H.; Duddeck, A.; Gehrlich, M.; Helmke, C.; Huebner, J.; Pletz, M. W. et al. (2017):** Deficits in knowledge, attitude, and practice towards blood culture sampling: results of a nationwide mixed-methods study among inpatient care physicians in Germany. In: *Infection* 45 (4), S. 433–441.
59. **Reimer, L. G.; Wilson, M. L.; Weinstein, M. P. (1997):** Update on Detection of Bacteriemia and Fungemia. In: *Clinical microbiology reviews* 10 (3), S. 444–465.
60. **Reinhart, K.; Brunkhorst, F. M.; Bone, H. G.; Gerlach, H.; Gründling, M.; Kreymann, G. et al. (2006):** Diagnose und Therapie der Sepsis. In: *Internist* 47 (4), S. 356–373.

61. **Rhodes, A.; Evans, L. E.; Alhazzani, W.; Levy, M. M.; Antonelli, M.; Ferrer, R. et al. (2017):** Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. In: *Intensive Care Med* 43 (3), S. 304–377.
62. **Rivers, E. F.; D.; M.; H., M. P.; Nguyen, Bryant, D., M.; Havstad, Suzanne et al. (2001):** Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. In: *The New England Journal of Medicine* 345 (19), S. 1368–1377.
63. **Robert-Koch-Institut (2016):** Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-InfektionsSurveillance-System (KISS-Definitionen), Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut, Berlin 2016
64. **Robert-Koch-Institut (2017):** Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. In: *Bundesgesundheitsblatt (Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz)* 60 (2), S. 216–230.
65. **Scheer, C. S.; Fuchs, C.; Grundling, M.; Vollmer, M.; Bast, J.; Bohnert, J. A. et al. (2018):** Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. In: *Clinical microbiology and infection* : 25(3):326-331
66. **Self, W. H.; Mickanin, J.; Grijalva, C. G.; Grant, F. H.; Henderson, M. C.; Corley, G. et al. (2014):** Reducing Blood Culture Contamination in Community Hospital Emergency Departments: A Multicenter Evaluation of a Quality Improvement Intervention. In: *Acad Emerg Med* 21 (3), S. 274–282.
67. **Singer, M.; Deutschman, Cl. S.; Seymour, C. W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M. et al. (2016):** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). In: *JAMA* 315 (8), S. 801.
68. **SIQ-Sepsis Informationssystem zur Qualitätssicherung (2014).** Version SIQ 1.2.0: G.punkt medical services Magdeburg. Online verfügbar unter <http://www.siqmed.de>, zuletzt geprüft am 14.06.2018.
69. **Softwarelösungen für die Sozialwirtschaft- LORENZO SolutionCentre,** iSOFT health GmbH, Mannheim (2007), Online verfügbar unter <https://social-software.de/lorenzo-solutioncentre.html>, zuletzt geprüft am 17.12.2019

70. **Souvenir, D.; E. D.; Anderson Jr.; Palpant, S.; Mroch, H.; Askin, S. et al. (1998):** Blood Cultures Positive for Coagulase-Negative Staphylococci: Antisepsis, Pseudobacteremia, and Therapy of Patients. In: *Journal of Clinical Microbiology* 36 (7), S. 1923–1926.
71. **Spaargaren, J.; van Boven, C P; Voorn, G. P. (1998):** Effectiveness of resins in neutralizing antibiotic activities in bactec plus Aerobic/F culture medium. In: *Journal of Clinical Microbiology* 36 (12), S. 3731–3733.
72. **Stevens, V.; Dumyati, G.; Fine, L. S.; Fisher, S. G.; van Wijngaarden, E. (2011):** Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 53 (1), S. 42–48.
73. **Surviving Sepsis Campaign ( 2019).** Society of Critical Care Medicine, Online verfügbar unter <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Adult-Patients>, zuletzt geprüft am 17.12.2019
74. **Tenney, J. H.; Reller, L. B.; Wang, W.-L. L.; Cox, R. L.; Mirrett, S. (1982):** Comparative Evaluation of Supplemented Peptone Proth with Sodium Polyanetholesulfonate and Trypticase Soy Broth with Sodium Amylosulfate for Detection of Septicemia. In: *J Clin.Microbiol* 16(1):S. 107-10.
75. **Thomas, S.; Cheesbrough, J.; Plumb, S.; Bolton, L.; Wilkinson, P.; Walmsley, J.; Diggle, P. (2011):** Impact of a blood culture collection kit on the quality of blood culture sampling: fear and the law of unintended consequences. In: *J. Hosp. Infect.* 78 (4), S. 256–259.
76. **Vincent, J.-L.; Moreno, R.; Takala, J.; Willatts, S.; Mendonca, A. de; Bruining, H. et al. (1996):** The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. In: *Intensive Care Med* 22 (7), S. 707–710
77. **Warren, B. L.; Eid, A.; Singer, P.; Pillay, S. S.; Carl, P.; Novak, I. et al. (2001):** High-Dose Antithrombin III in Severe Sepsis. In: *JAMA* 286 (15), S. 1869.
78. **Washington, J. A. 2nd (1975):** Blood cultures: principles and techniques. In: *Mayo Clinic proceedings* 50 (2), S. 91–98.

79. **Weinstein, M. P. (1996):** Current Blood Culture Methods and Systems: Clinical Concepts, Technology, and Interpretation of Research. In: *Clinical Infectious Diseases* 23 (1), S. 40–46.
80. **Weinstein, M. P.; Murphy, J. R.; Reller, L. B.; Lichtenstein, K. A. (1983):** The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. In: *Reviews of infectious diseases* 5 (1), S. 54–70.
81. **Willems, E.; Smismans, A.; Cartuyvels, R.; Coppens, G.; van Vaerenbergh, K.; Van den A., A.-M.; Frans, J. (2012):** The preanalytical optimization of blood cultures: a review and the clinical importance of benchmarking in 5 Belgian hospitals. In: *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 73 (1), S. 1–8.
82. **Wilson, M. L.; Mitchell, M.; Morris, A. J.; Murray, P. R.; Reimer, L. G.; Reller, L. B. et al. (2007):** Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline. In: *Clinical and Laboratory Standards Institute* 27 (17), S. 1–53.

## **10. Anhang**

### **10.1 Publikationen**

**“Mortality of blood-culture-positive vs. blood-culture-negative patients with severe sepsis and septic shock“**

Bast, J.; Scheer, C.; Rehberg, S.; Fuchs, C.; Vollmer, M.; Balau, V.; Kuhn, S.O.; Hahnenkamp, K.; Gründling, M. (2015). In: *Infection*, 43 (Supplement 1):58-59

**„Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study“**

Scheer, C. S.; Fuchs, C.; Grundling, M.; Vollmer, M.; Bast, J.; Bohnert, J. A. et al. (2018). In: *Clinical microbiology and infection*, 25(3):326-331

## 10.2 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift



### **10.3 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich nachstehenden Personen meinen besonderen Dank aussprechen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotion nicht zustande gekommen wäre.

Für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit sowie die stets konstruktive Kritik möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. habil. Matthias Gründling bedanken.

Ferner danke ich Herrn Dr. med. Christian Scheer für die wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Promotionsschrift.

Ich danke Herrn Dr. rer. nat. Marcus Vollmer für die Beratung und methodische Unterstützung im Bereich der statistischen Auswertung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Manuela Gerber für das Erfassen von Patienteninformationen und Qualitätsparameter in die entsprechenden Datenbanken als wesentlicher Erfolgsfaktor dieser Arbeit sowie bei Frau Sandra Harting für die Beantwortung von Fragen zur Arbeitsweise in der Mikrobiologie bedanken.

Für die emotionale und finanzielle Unterstützung während des gesamten Studiums und der letzten 29 Jahre danke ich meinen Eltern Sabine Bast und Gunnar Bast sowie meinen Großeltern. Meinem Ehemann Philipp Wanke danke ich für seine Ratschläge und ewige Geduld mit mir. Weiterhin gilt mein Dank meinen lieben Freunden, welche mich während der Bearbeitung meiner Dissertation stets unterstützt haben und immer ein offenes Ohr für meine Belange hatten.

