

포도알균 균혈증 환자에서 사망 예측 위험인자

경희대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

문수연¹ · 이미숙¹ · 손준성¹ · 이희주² · 이상오¹

Risk Factors for Death in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Soo-youn Moon, M.D.¹, Mi Suk Lee, M.D.¹, Jun Seong Son, M.D.¹, Hee Joo Lee, M.D.² and Sang-Oh Lee, M.D.¹

Department of Internal Medicine¹ and Department of Laboratory Medicine²,

Kyung Hee University School of Medicine, Seoul Korea

Background : *Staphylococcus aureus* is a common cause of severe infection and frequently results in death or disability. We investigated potential risk factors influencing clinical outcome in *S. aureus* bacteremia (SAB).

Materials and Methods : Our study is based on retrospective chart review for episodes of SAB from 168 patients, identified between January 2003 and December 2005. Twenty patients were excluded: 2 patients with infective endocarditis and 18 patients with metastatic lesions. Demographic, underlying diseases, sources of SAB, antimicrobial therapy, laboratory, and microbiologic characteristics were identified. Outcome was classified as death or survival 12 weeks after onset of SAB.

Results : A total of 97 patients had survived and 51 patients died 12 weeks after the onset of SAB. Death group was older (66.4 ± 13.6 vs. 59.4 ± 14.9 years, $P=0.007$) and had higher Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II system score (17.5 ± 6.3 vs. 13.5 ± 5.1 , $P<0.001$) and the acute physiology score (11.1 ± 5.5 vs. 8.0 ± 4.3 , $P<0.001$). Patients with nosocomial SAB (36 (70.6%) vs. 49 (50.5%), $P=0.03$) and ineradicable primary source of SAB (46 (90.2%) vs. 66 (68.0%), $P=0.005$) were more vulnerable to death. Multivariate analysis shows that hospital acquisition (adjusted odds ratio (OR)=2.93), ineradicable primary source (adjusted OR=5.74) and high APACHE II score (adjusted OR=1.22) lead to higher mortality rate from SAB.

Conclusion : Our study shows hospital acquisition, ineradicable primary source, and high APACHE II score are the risk factors related to death from SAB. On the other hand, methicillin resistance or initially ineffective antimicrobial therapy is not much correlated with mortality rate from SAB.

Key Words : *Staphylococcus aureus*, Bacteremia, Death, Risk factor

서 론

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)은 일부 성인에서 상재균으로 존재하는 그람 양성 구균으로, 지역사회 획득 감염이나 병원 내 감염의 원인균으로 작용하기도 한다(1). 황색포도알균 균혈증(*S. aureus* bacteremia, SAB)은 황색포도알균에 의한 감염증 중 중증 감염에 속하며, 효과적인

항생제가 개발되어 사용되고 있음에도 불구하고, 사망률은 여전히 높은 편이다(1). 또한 메티실린 내성 황색포도알균이 증가함에 따라 균이 동정되기 이전에 초기 경험적 항생제로 반코마이신을 사용하는 경우도 증가하고 있으나, 초기 경험적 항생제로 반코마이신을 사용하는 것이 적절한지에 대해서는 알려진 바가 없다.

황색포도알균 균혈증에서 회복된 환자 중 일부는 후유증이 남지만, 다른 일부 환자는 후유증이 남지 않는다. 환자마다 황색포도알균 균혈증의 결과가 다양하게 나타나게 되는 위험인자로 당뇨병이나 주사 약물 사용, 만성 신 질환에 대한 투석 치료나 중심 정맥관 사용 유무가 알려져 있다(2, 3). 또한 황색포도알균 균혈증의 경우 항생제 치료 후 재발하거나 전이성 염증 병변을 잘 만들기 때문에 다른 균

Submitted 21 March 2008, Accepted 28 April 2008

This study was supported by Kyung Hee University Research Fund (KHU-20051038).

Correspondence : Sang-Oh Lee, M.D.,

Division of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Poongnap-2 dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel : +82-2-3010-3301, Fax : +82-2-3010-6970

E-mail : soleemd@amc.seoul.kr

혈증에 비해 치료 방침을 결정하는 데 어려움이 따른다. 따라서 황색포도알균 균혈증 환자에서 합병증이나 사망의 위험 인자를 아는 것은 환자의 치료 방침을 정하는데 도움이 되며, 이를 확인하기 위해 여러 연구들이 시행되었다. 그러나 황색포도알균 균혈증에 의한 사망을 예측할 수 있는 인자에 대한 연구마다 결과는 큰 차이를 보이고 있다(2). 이에 국내에서 발생하는 황색포도알균 균혈증 환자에서의 사망에 대한 위험인자를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 대 상

2003년 1월부터 2005년 12월까지 서울에 있는 1200 병상 규모의 대학병원에서 혈액배양 검사 결과에서 황색포도알균 균혈증이 있는 환자를 대상으로 하였다. 만 18세 이상의 환자 중 혈액배양 검사에서 황색포도알균이 동정되고 전신 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)의 기준을 만족하는 의미 있는 균혈증(4)이 있는 환자를 연구 대상으로 등록하였다. 한 환자에서 여러 번의 황색포도알균 균혈증이 발생한 경우 가장 먼저 발생한 균혈증만 연구에 포함시켰다. 단, 한 번의 균혈증으로 치료 후 완치 판정을 받은 환자에서 3개월 이상의 간격을 두고 발생하였거나, 메티실린 감수성 황색포도알균 균혈증(methicillin-susceptible *S. aureus* bacteremia, MSSA bacteremia)과 메티실린 내성 황색포도알균 균혈증(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA bacteremia)이 각각 치료 완료 후 발생한 경우에는 서로 다른 균혈증으로 포함하였다. 혈액배양 검사에서 2가지 이상의 균이 자라는 환자, 감염성 심내막염이나 전이성 염증 병변이 있는 환자는 제외하였다. 전이성 염증 병변이 있는 환자의 경우 원발 병소와 전이성 병변을 구별하기 어려운 경우가 있어 제외하였다. 감염성 심내막염에 의한 균혈증은 심내막염이 없는 균혈증과는 치료 방침이나 예후가 전혀 다르므로 제외하였다(5). 심내막염의 진단은 modified Duke's criteria를 따랐다(6).

2. 방 법

균혈증 발생 후 12주까지 추적 관찰하였으며, 외래 기록과 확인 전화를 이용하여 생존 여부를 확인하였다. 균혈증 발생 후 12주에 생존 여부를 결과로 정하였으며(7, 8), 그 결과를 바탕으로 생존 환자 군과 사망 환자 군의 2개 군으로 분류하였다.

일반 혈액 검사와 생화학 검사, 항생제 사용력, 과거병력, 황색포도알균 균혈증의 원인 병소와 성별과 나이를 의무기록을 통하여 확인하였다. 기저 질환(comorbidity)의 중증도는 McCabe 분류로 평가하였다(9). 원래 McCabe 분류는 치명적이지 않은 경우와 치명적인 경우, 급속히 치명적인 경우로 분류하지만, 본 연구에서는 통계 처리를 치명적인 경우와 급속히 치명적인 경우를 모두 치명적인 경우로 정의하였다. APACHE II 점수(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, APACHE II score)와 acute physiology score (APS)를 이용하여 혈액배양 시행 당시 환자의 급성 질환 중증도를 평가하였다(10).

초기 적절한 항생제(initial effective antibiotics) 사용은 혈액배양 48시간 이내에 정맥으로 적정 용량 투여된 항생제에 대해 나중에 동정된 균이 감수성을 보이는 경우로 정의하였다.

균혈증의 원발 병소는 확인할 수 없었던 경우와 원발 병소가 확인된 경우로 나누었다. 원발 병소가 확인된 경우는 다시 제거가 가능한 경우와 불가능한 경우로 나누었다. 제거 가능한 원발 병소는 인공 관절이나 중심정맥관(central venous catheter)과 같은 이물질(foreign body) 또는 배액 가능한 농양(abscess)을 말한다.

3. 통계 분석

통계 처리는 SPSS version 13.0 for Windows (Apache Software Foundation, Chicago, Illinois, USA)를 이용하였으며, 두 군 간의 비교에서 범주형 변수는 카이제곱 검정(χ^2 -test) 또는 Fisher의 직접검정(Fisher's exact test)을, 연속형은 t 검정(Student t-test)을 이용하였다. 단변량 분석에서 P 값 0.05 미만으로 의미 있는 차이를 보인 변수들로 로지스틱 회귀분석(logistic regression)을 통해 다변량 분석을 하였고, 대응 위험도(odds ratio)와 대응 위험도의 95% 신뢰구간(confidence interval)을 구하였다. 양측 검정을 통해 얻은 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자 군의 특성

총 236명의 성인 환자에서 270건의 황색포도알균 균혈증이 관찰되었다. 이 중 한 번의 균혈증에서 중복 배양된 42건, 여러 균에 의한 혼합 균혈증 15건, SIRS의 기준을 만족하지 못한 45건을 제외한 168건의 균혈증이 본 연구에 포함되었다. 심내막염 여부를 확인하기 위하여 심초음파를

시행한 환자는 34명으로 적었으나, 원발 병소가 확인되지 않은 환자 64명중 15명에서 심초음파를 시행하였으며, 그 중 3명의 환자는 경식도 심초음파까지 시행하였다. 2명의 감염성 심내막염 환자와 18 명의 전이성 염증 병변이 있는 환자를 제외한 148명의 황색포도알균 균혈증 환자가 이번 연구의 최종 대상으로 되었다(Fig. 1). 균혈증 발생 12주 후 51명이 사망하였으며(사망 환자 군), 97명이 생존하였다(생존 환자 군).

사망 환자 군의 나이는 평균 66.4 ± 13.6 세로 생존 환자 군(평균 59.5 ± 14.9 세)보다 많았다($P=0.007$). McCabe 분류에서 기저 질환이 치명적인 경우가 생존 환자 군에서 28명(28.9%), 사망 환자 군에서 20명(39.2%)으로 통계학적인 차이는 없었다($P=0.27$). 당뇨병이나 고혈압, 면역억제제의 사용, 악성 종양으로 세분화하여 빈도를 비교하였으며, 두 군간에 기저 질환의 유의한 차이는 없었다. MRSA 분리율도 각각 58명(59.8%)과 35명(68.6%)로 두 군간에 차이가 없었다($P=0.38$). APACHE II 점수와 APS는 사망 환자 군에서 각각 17.5 ± 6.3 와 11.1 ± 5.5 로 생존 환자군(13.5 ± 5.1

과 8.0 ± 4.3)보다 높았다(각각 $P<0.0001$). 사망 환자 군의 환자에서 균혈증 발생 당시 쇼크(shock)가 발생하는 경우가 5명(9.8%)으로 생존 환자 군의 환자에서 발생한 2명(2.1%)보다 많았다($P=0.048$) (Table 1).

2. 황색포도알균 균혈증 환자의 사망 위험인자에 대한 단변량 분석

사망 환자 군에서 병원 내 감염인 경우가 36명(70.6%)으로 생존 환자 군의 49명(50.5%)보다 많았다($P=0.03$). 원발 병소가 제거 불가능한 경우는 사망 환자 군에서 46명(90.2%)으로 생존 환자 군에서 66명(68.0%)보다 많았으며($P=0.005$), 두 군간의 초기 부적절한 항생제 사용 빈도는 차이가 없었다(사망 환자군 60.8% vs. 생존 환자군 59.8%, $P=1.00$).

표에 나타내지는 않았으나 황색포도알균 균혈증의 원발 병소를 확인할 수 없는 경우가 생존 환자 군에서 45명(46.9%), 사망 환자 군에서 35명(37.3%)으로 가장 나타났다. 확인된 원발 병소 중 제거 가능한 경우는 사망 환자군 5명(9.6%), 생존 환자군 24명(25%)로 중심 정맥관이 가장 많았다(Table 2).

3. 황색포도알균 균혈증 환자의 사망 위험인자에 대한 다변량 분석

Table 3은 다변량 분석 결과이다. 병원 내 감염인 경우 지역 사회 감염인 경우보다 사망에 대한 위험도가 약 3배 높았다(adjusted odd ratio [OR]=2.93, 95% confidence interval (C.I.)=1.16-7.39, $P=0.02$). 원발 병소가 제거 불가능한 경우(5.74, 1.71-19.31, $P=0.005$)와 APACHE II 점수가 높은 경우(1.22, 1.03-1.45, $P=0.02$)에도 황색포도알균 균혈증 환자에서 사망에 대한 위험도가 각각 5.7 배, 1.2 배 증가하였다.

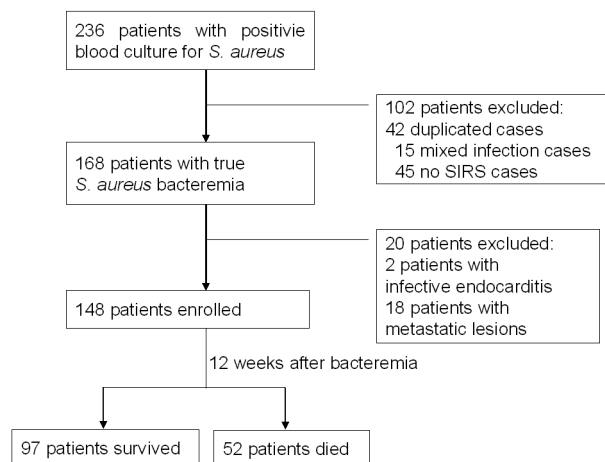


Fig. 1. Selection of patients.

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients

	Survival group (n=97)	Death group (n=52)	P value
Age (years)	59.5 ± 14.9	66.4 ± 13.6	0.007
Male sex	59 (60.8)	31 (60.8)	1.00
Severity of underlying illness			
Nonfatal	69 (71.1)	31 (60.8)	
Fatal	28 (28.9)	20 (39.2)	0.27
MRSA	58 (59.8)	35 (68.6)	0.38
APACHE II score	13.45 ± 5.10	17.51 ± 6.34	<0.0001
Initial presentation with shock	2 (2.1)	5 (9.8)	0.048
Hospital acquisition	49 (50.5)	36 (70.6)	0.03

Values are numbers of patients (% of patients) or mean \pm standard deviation.

Table 2. Univariate Analysis of Risk Factors for Death in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia

	Survival group (n=97)	Death group (n=51)	P value
Age (mean±SD, years)	59.5±14.9	66.4±13.6	0.007
Male sex	59 (60.8)	31 (60.8)	1.00
Severity of underlying illness			
Nonfatal	69 (71.1)	31 (60.8)	0.27
Fatal	28 (28.9)	20 (39.2)	
APACHE II score	13.45±5.10	17.51±6.34	<0.0001
APS	7.96±4.30	11.10±5.52	<0.0001
Initial shock	2 (2.1)	5 (9.8)	0.048
MRSA	58 (59.8)	35 (68.6)	0.38
Hospital acquisition	49 (50.5)	36 (70.6)	0.03
Ineradicable primary source	66 (68.0)	46 (90.2)	0.005
Ineffective initial antibiotic therapy	58 (59.8)	31 (60.8)	1.00

Values are number of patients (% of patients) or mean±standard deviation.
APS, acute physiology score; MRSA, methicillin resistant *S. aureus*

Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for Death in *Staphylococcus aureus* Bacteremia

	Adjusted odd ratio	95% confidence interval	P value
Age (years)	1.02	0.99-1.05	0.26
Hospital acquisition	2.93	1.16-7.39	0.02
Ineradicable primary source	5.74	1.71-19.31	0.005
Initial shock	3.79	0.55-26.29	0.18
APACHE II score	1.22	1.03-1.45	0.02
APS	0.98	0.82-1.17	0.81

APS, acute physiology score

고 찰

황색포도알균에 의한 감염증은 병원 및 지역 사회 감염의 흔한 원인 균의 하나이며, 전이성 염증 병변과 같은 합병증의 발생 빈도가 높아 치료 방법과 기간을 정하는 데 어려움이 많다. 특히 병원 내 감염의 경우, 기저 질환이 있거나 중환자실에서 치료를 받거나 수술을 받은 환자가 많고, 메티실린 내성률이 지역사회 감염보다 높으므로 항생제 선택의 폭이 좁아서 치료 방침을 결정하는 데 어려움이 많다. 이번 연구에서도 황색포도알균 균혈증 중 메티실린 내성 균주에 의한 균혈증이 62.8%로 높은 비율을 차지하고 있다. Kim 등(11)에 의한 연구에서도 전체 황색포도알균 균혈증의 53%가 메티실린 내성 균주로 높은 비율을 나타내고 있다.

일반적으로 혈류 감염(bloodstream infection)의 사망률이나 패혈증 치료 반응 및 효과를 확인하는 연구에서는 28일 또는 30일 사망률을 기준으로 하는 경우가 많다(12). 그러나 황색포도알균 균혈증의 경우 재발하거나 치료 종결 후 나중에 전이성 염증 병변이 확인되는 경우가 있어 장기 간 관찰이 필요하여 12주간 경과 관찰하기로 하였다(7,8).

본 연구에서 황색포도알균 균혈증 환자의 12주 사망률은 34.5%로 다른 연구에서 알려진 10-32.6%에 비해서 높았으나, 다른 연구들의 경우 30일 사망률을 기준으로 하여 직접 비교하기는 어렵다(1, 3, 13, 14). Kim 등(11)에 의한 연구와 Gopal 등(8)에 의한 연구에서는 황색포도알균 균혈증 환자들은 12주 간 추적 관찰하였으며, 각각 사망률은 43%와 38%로 본 연구에서의 사망률보다 높았다.

본 연구에서 고령과 높은 APACHE II 점수, APS, 제거 불가능한 원발 병소, 균혈증 발생 당시 쇼크 상태가 발생하는 경우 및 병원 내 감염은 단변량 분석에서 포도알균 균혈증 환자에서 사망의 위험인자인 반면, 메티실린 내성과 초기 부적절한 항생제 사용은 위험인자가 아니었다. 높은 APACHE II 점수와 APS의 경우 다른 논문들에서도 위험인자로 보고되었다(2). 고령 및 균혈증 발생 당시 쇼크 상태는 APACHE II 점수와 APS에 각각 포함되며, 다른 연구에서는 위험인자로 보고되고 있다(2, 7, 15). 병원 내 감염이 황색포도알균 균혈증에서 사망의 위험인자로 보고된 연구가 있었다(15).

한 연구에서는 메티실린 내성 균주에 의한 균혈증에서 사망률이 높으며, 이는 내성 균주의 특징이 아니라 내성 균주가 분리된 환자들의 경우 기저 질환이나 중환자실 입원

등 다른 위험 인자가 많기 때문이라고 보고 하였으며(7), 황색포도알균 균혈증에 의한 합병증에 대한 연구에서도 비슷한 결과를 발표하였다(16). 그러나 본 연구에서는 메티실린 내성 균주에 의한 감염은 사망의 위험인자는 아니었으며, Soriano 등과 Hawkins 등에 의한 연구에서도 같은 결과를 보여주고 있다(7, 13).

메티실린 내성 황색포도알균에 의한 감염이 증가하면서 초기 적절한 항생제의 사용을 위해 반코마이신을 사용하는 경우가 증가하고 있다. 그러나 초기 부적절한 항생제 사용이 황색포도알균 균혈증에서 사망의 위험인자가 아니었다. 그 이유로 그람 양성 알균은 그람 음성 막대균에 비해 급속히 치명적인 패혈증으로 진행하지 않는 특성을 들 수 있겠으며(17), Kim 등과 Kaech 등이 발표한 연구에서도 같은 결과를 확인할 수 있었다(1, 11). 초기 부적절한 항생제 사용은 황색포도알균 균혈증 환자에서 사망에 대한 위험인자가 아니었으며, 이러한 결과는 다른 몇몇 연구 결과와도 일치한다(1, 16, 18). 그러나 일부 연구들에서는 초기 부적절한 항생제 사용이 황색포도알균 균혈증 환자의 사망과 관련이 있다고 결론 내리고 있다(19). 향후 전향적 연구나 환자-대조 연구를 통해 초기 부적절한 항생제 사용이 황색포도알균 환자의 사망에 대한 위험인자 인지 확인할 필요가 있겠다.

다변량 분석에서 병원 내 감염, 제거 불가능한 원발 병소와 높은 APACHE II 점수가 황색포도알균 균혈증 환자에서 사망에 대한 독립적인 위험인자였다. 몇몇 연구에서는 나이와 APS가 황색포도알균 균혈증 환자에서 사망에 대한 위험인자로 확인되었으며, 이러한 결과는 본 연구와는 다른 결과이다(12, 16). APACHE II 점수가 나이와 APS, 기저 질환을 포함하기 때문에 다변량 분석에서 나이와 APS가 황색포도알균 균혈증 환자의 사망에 대한 독립적 위험인자가 아닌 것으로 나왔을 가능성이 있다.

이번 연구의 중요한 제한 점은 자료가 후향적으로 모아졌다는 것이다. 따라서 혈액 배양으로부터 초기 항생제 사용까지의 시간을 정확히 확인할 수 없었다. 또한 비강 내 황색 포도알균 집락(15)이 황색 포도알균 균혈증의 위험인자로 잘 알려져 있지만, 후향적 연구이기 때문에 정확한 조사가 이루어 질 수 없었으며, 원발병소 확인 또한 환자의 진단명과 검사결과에 의존할 수 밖에 없었다. 원발 병소가 확인되지 않은 환자의 경우 감염성 심내막염을 배제하기 위해 심초음파 검사가 필요하지만, 적은 수의 환자에서만 시행되어 일부감염성 심내막염 환자가 원발 병소가 밝혀지지 않은 균혈증 환자로 분류되었을 가능성이 있다. 또 다른 제한 점으로 본 연구가 진행된 곳이 3 차 의료 기관이라는

것이다. 1차 의료 기관에서 진단에 비해서 필요한 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography)과 같은 검사가 보다 쉽게 이루어 지며, 1차 및 2차 의료 기관에서 치료 받는 환자들이 보다 중증의 기저 질환이 있는 경우가 많은 것으로 생각된다.

이번 연구에서 황색포도알균 균혈증 환자에서 고령과 병원 내 감염인 경우, 제거가 불가능한 원발 병소가 있는 경우, 균혈증 발생 당시 쇼크 상태인 경우, 높은 APACHE II 점수와 APS가 사망의 위험인자로 나타났으며, 이 중 병원 내 감염, 제거 불가능한 원발 병소 및 높은 APACHE II 점수가 사망에 대한 독립적인 위험인자임을 알 수 있었다.

요 약

목 적 : 황색포도알균은 중증 감염의 흔한 원인이며, 사망하거나 합병증이 발생하는 경우가 종종 있다. 본 연구를 통해 황색포도알균 균혈증 환자에서 임상적 결과에 영향을 미칠 수 있는 위험인자를 확인해 보고자 한다.

재료 및 방법 : 본 연구는 2003년 1월부터 2005년 12월까지 3년간 168 명의 환자에서 발생한 황색포도알균 균혈증에 대해 후향적 의무기록 조사를 바탕으로 이루어졌다. 성별, 나이, 기저 질환, 황색포도알균 균혈증의 원발 병소, 항생제 사용력과 미생물학적 특징에 대한 자료를 모았으며, 균혈증 발생 당시 질환의 중증도는 acute physiology score (APS)와 APACHE II 점수(acute physiology and chronic health evaluation II system, APACHE II score)를 이용하여 측정하였다. 결과는 균혈증 발생 12 주 후 사망과 생존으로 나누어 분석하였다.

결 과 : 황색포도알균 균혈증 발생 12 주 후 97명의 환자가 생존하였으며, 51명이 사망하였다. 사망 환자 군이 나이가 더 많았으며(66.4 ± 13.6 vs. 59.5 ± 14.9 세, $P=0.007$), APACHE II 점수(17.5 ± 6.3 vs. 13.5 ± 5.1 , $P<0.001$)와 APS(11.1 ± 5.5 vs. 8.0 ± 4.3 , $P<0.001$)가 높았다. 병원 내 감염에 의한 황색포도알균 균혈증 환자[36 (70.62%) vs. 49 (50.5%), $P=0.030$]와 제거 불가능한 원발 병소를 지닌 경우[46 (90.2%) vs. 66 (68.0%), $P=0.005$] 사망위험성이 높았다. 다변량 분석에 의하면 병원 내 감염[adjusted odds ratio (OR)=2.93]과 제거 불가능한 원발 병소(adjusted OR=5.74), 높은 APACHE II 점수(adjusted OR=1.22)에 의해 황색포도알균에 의한 사망률이 증가하였다.

결 론 : 본 연구에서 병원 내 감염과 제거 불가능한 원발 병소, 높은 APACHE II 점수가 황색포도알균 균혈증에 의한 사망과 관련된 위험인자이다. 반면, 메티실린 내성과 초

기 부적절한 항생제 사용은 황색포도알균 균혈증의 사망률과 연관성이 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, Fluckiger U: *Course and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. Clin Microbiol Infect* 12:345-52, 2006
- 2) Mylotte JM, Tayara A: *Staphylococcus aureus bacteremia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. Clin Infect Dis* 31:1170-4, 2000
- 3) Topeli A, Unal S, Akalin HE: *Risk factors influencing clinical outcome in Staphylococcus aureus bacteraemia in a Turkish University Hospital. Int J Antimicrob Agents* 14:57-63, 2000
- 4) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest* 101:1644-55, 1992
- 5) Petti CA, Fowler VG Jr.: *Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. Infect Dis Clin North Am* 16:413-35, 2002
- 6) Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA: *Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for health-care professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation* 111:e394-434, 2005
- 7) Soriano A, Martinez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martínez A, Sánchez F, Muñoz I, Jiménez de Anta MT, Soriano E: *Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis* 30:368-73, 2000
- 8) Gopal AK, Fowler VG Jr., Shah M, Gesty-Palmer D, Marr KA, McClelland RS, Kong LK, Gottlieb GS, Lanclos K, Li J, Sexton DJ, Corey GR: *Prospective analysis of Staphylococcus aureus bacteremia in nonneutropenic adults with malignancy. J Clin Oncol* 18:1110-5, 2000
- 9) McCabe WR, Jackson GG: *Gram-negative bacteremia: I. Etiology and ecology. Arch Intern Med* 110:847-55, 1962
- 10) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: *APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med* 13:818-29, 1985
- 11) Kim SH, Park WB, Lee CS, Kang CI, Bang JW, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Choe KW: *Outcome of inappropriate empirical antibiotic therapy in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia: analytical strategy using propensity scores. Clin Microbiol Infect* 12:13-21, 2006
- 12) Wang FD, Chen YY, Chen TL, Liu CY: *Risk factors and mortality in patients with nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia. Am J Infect Control* 36:118-22, 2008
- 13) Hawkins C, Huang J, Jin N, Noskin GA, Zembower TR, Bolon M: *Persistent Staphylococcus aureus bacteremia: an analysis of risk factors and outcomes. Arch Intern Med* 167:1861-7, 2007
- 14) Hill PC, Birch M, Chambers S, Drinkovic D, Ellis-Pegler RB, Everts R, Murdoch D, Pottumarthy S, Roberts SA, Swager C, Taylor SL, Thomas MG, Wong CG, Morris AJ: *Prospective study of 424 cases of Staphylococcus aureus bacteraemia: determination of factors affecting incidence and mortality. Intern Med J* 31:97-103, 2001
- 15) Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, Espersen F, Scheibel J, Skinhøj P, Frimodt-Møller N: *Risk factors for hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteremia. Arch Intern Med* 159:1437-44, 1999
- 16) Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, Cheng AC, Dudley T, Oddone EZ: *Clinical identifiers of complicated Staphylococcus aureus bacteremia. Arch Intern Med* 163:2066-72, 2003
- 17) Feld R: *Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. Clin Infect Dis* 29:503-7, 1999
- 18) Fang CT, Shau WY, Hsueh PR, Chen YC, Wang JT, Hung CC, Huang LY, Chang SC: *Early empirical glycopeptide therapy for patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: impact on the outcome. J Antimicrob Chemother* 57:511-9, 2006
- 19) Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo JJ: *Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis* 21:1417-23, 1995