

중심정맥도관관련 혈류감염의 신속한 진단을 위한 실시간 다중핵산증폭검사의 유용성 평가

김봉영^{1*} · 박세우^{1*} · 김태형¹ · 김지은¹ · 임동휘¹ · 최태열² · 배현주^{1†} · 강정옥^{2†}
한양대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

Clinical Efficacy Evaluation of Multi-parameter Real-time Polymerase Chain Reaction for the Central Venous Catheter-related Blood Stream Infection

Background: The study evaluated the clinical efficacy of a multi-parameter real-time polymerase chain reaction (PCR) test for patients with central venous catheter-related bloodstream infection (CRBSI).

Materials and Methods: Thirty five patients suspected to have CRBSI were enrolled. The SeptiFastTM (SF) multi-parameter real-time PCR test (Roche Diagnostics, Germany) and blood culture were performed and results were compared.

Results: The turn-around time for the SF test and blood culture was 32.6±28.9 hours and 115.8±23.5 hours, respectively. Among the 70 blood samples, the positive rates of SF test and blood culture were 34.3% and 27.1%, respectively, and the agreement rate was 62.9%. Gram-positive bacteria were detected in 10 patients with blood culture and 11 patients with SF test. Gram-negative bacteria were detected in one patient with a blood culture and in seven patients with SF test. *Candida* was not detected in blood culture but was detected in two patients by the SF test.

Conclusions: SF test was faster and more sensitive for the detection of blood pathogens than blood culture. It provides a more sensitive detection of gram-negative and *Candida* in blood than does blood culture testing.

Key Words: SeptiFast test, Catheter-related infections, Blood culture

서론

패혈증은 전 세계적으로 매년 약 1,800만 명 이상의 환자가 발생하는 심각한 감염증이며, 미국의 경우 매년 약 75만 명의 중증 패혈증 환자 중 215,000명이 사망한다[1]. 최근 입원 환자에서 침습적 치료가 증가하면서 병원에서 발생하는 혈류감염이 증가하고 있다. 병원에서 발생하는 혈류감염은 중심정맥도관과 연관된 경우가 많아서 중환자실 환자에서 발생하는 혈류감염의 87%가 중심정맥도관 관련 혈류감염인 것으로 보고 되었다[2]. 도관관련혈류감염의 발생률은 도관의 종류에 따라 1,000도관일(catheter days)당 0.1-9.0건으로 다양하게 보고되고 있다[3-5]. 도관관련혈류감염과 관련된 사

Bongyoung Kim^{1*}, Sewoo Park^{1*}, Taehyung Kim¹, Jieun Kim¹, Donghwi Rim¹, Taeyeal Choi², Hyunjoo Pai^{1†}, and Jungoak Kang^{2†}

Departments of ¹Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: August 4, 2010

Revised: March 31, 2011

Accepted: April 4, 2011

Correspondence to Hyunjoo Pai, M.D.¹, Jungoak Kang, M.D.²
Departments of ¹Internal Medicine, and ²Laboratory Medicine, Hanyang University College of Medicine, 17 Haengdang-dong, Seoungdong-gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-8356¹, +82-31-560-2572²,
Fax: +82-2-2298-9183¹, +82-31-560-2585²
E-mail: paihj@hanyang.ac.kr¹, jokang@hanyang.ac.kr²

*First authors contributed equally to this work.

†Corresponding authors contributed equally to this work.

www.icjournal.org

망률은 9-43%로 환자의 상태나 입원 장소 등에 따라서 다양한 차이를 보인다[6, 7].

원인균은 coagulase-negative Staphylococci (CNS)와 *Staphylococcus aureus* 등 그람양성균이 흔하다. 따라서 도관관련혈류감염이 의심되면 일반적으로 그람양성균을 타겟으로 한 vancomycin을 경험적 항생제로 선택한다. 그러나 국내 및 미국의 중환자실 감시 결과를 보면 그람음성균과 칸디다 감염도 40% 이상을 차지하고 있어서 vancomycin 투여만으로는 그람음성균이나 칸디다 혈류감염에 대한 적절한 항생제의 시작 시점이 늦다는 문제점이 있다[8, 9].

자동혈액배양기의 도입으로 혈류감염의 진단 소요시간이 단축되고 민감도가 높아졌으나, 균동정과 감수성 검사 결과를 얻기까지 3일 이상 소요되며 균배양의 속성 상 더 이상의 시간 단축에는 한계가 있다. 따라서 패혈증이 의심되는 환자의 혈액에서 보다 신속하게 원인균을 밝힐 수 있는 방법에 관한 연구가 계속되어 왔으며 최근에는 핵산증폭법을 이용한 키트개발이 활발하다[10-12]. 최근 25가지의 패혈증 병원균을 6시간 이내에 검출할 수 있는 다중지표 실시간 PCR (multi-parameter real-time PCR) 검사가 개발되어 상품화되었으나, 국내에서는 아직 이러한 핵산증폭검사의 임상적인 효용성에 대한 연구가 매우 부족한 상황이다.

연구자들은 임상적으로 도관관련 혈류감염이 의심되는 환자군에서 다중지표 실시간 PCR 검사와 혈액배양 검사를 비교하여 원인균을 신속하게 진단하는데 있어 다중지표 실시간 PCR 검사의 효용성을 평가하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

2007년 1월부터 12월까지 한양대학교병원에 입원한 환자 중 임상적으로 도관관련혈류감염이 의심되는 35명의 환자를 대상으로 하였다. 임상적으로 의심되는 도관관련혈류감염은 중심정맥도관을 가지고 있는 환자에서 다른 발열의 원인이 없으면서 1일 1회 이상 38.5°C 이상의 발열이 관찰되거나 1일 2회 이상 38.0°C 이상의 발열이 있는 경우로 정의하였다. 위 조건을 모두 충족시키지 않더라도 감염내과의사가 도관관련혈류감염으로 판단한 경우도 대상군에 포함시켰다. 임상경과 중 다른 발열의 원인이 발견되면 대상에서 제외하였다.

35명의 도관관련혈류감염 의심환자를 선정하여 각각 말초정맥과 중심정맥도관에서 혈액을 채취하여 혈액배양을 시행하였고 동시에 다중지표 실시간 핵산증폭검사(multi-parameter real-time PCR test, SeptiFast test, SF 검사, Roche Diagnostics, Germany)를 시행하였다.

2. 혈액배양 및 실시간 다중핵산증폭검사

배양을 위하여 말초정맥 및 중심정맥도관에서 각각 혈액 10-20 mL를 채취하여 호기성 배양병과 혐기성 배양병에 나누어 넣었고, 동의를 받은 환자에게서 추가로 3 mL씩 채혈하여 항응고제(EDTA)가 든 병에 넣어서 즉시 진단검사의학과로 보냈다. 혈액배양 검사는 자동화된 혈

Table 1. Master list of the SeptiFast Test for the Detection and Identification of 25 Bacterial and Fungal Pathogens Responsible for the Majority of Sepsis Cases

Gram (-) bacteria	Gram (+) bacteria	Fungi
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Klebsiella pneumoniae/oxytoca</i>	CoNS ^a (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i>)	<i>Candida tropicalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Enterobacter cloacae/aerogenes</i>	<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	
<i>S. maltophilia</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	

^acoagulase negative staphylococci.

액배양기(BactT/ALERT, BioMérieux, France)로 배양하였고, 자동화 장비(Vitek II system, BioMérieux, France)를 사용하여 균동정과 감수성 검사를 실시하였다. SF검사를 위하여 항응고된 전혈(whole blood) 3 mL를 1.5 mL씩 나누어 SeptiFast Lysis Kit에 넣은 후 설명서에 따라 핵산을 추출하였다. SeptiFast Test Kit와 LighterCycler 2.0 장비(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 사용하여 키트의 지침서대로 핵산을 실시간 증폭하여 SeptiFast Master List에 들어 있는 세균과 진균 총 25종을 검출하였다(Table 1).

3. SF검사 보고시각의 정의

SF검사의 결과는 본원에서 전산화 보고가 불가능한 실정이기 때문에 결과가 나올 시 주치의사에게 전화로 통보하였고 이 시각을 SF검사 보고시각으로 정의하였다.

4. 검사소요시간(turnaround-time, TAT)의 정의

혈액 검체 접수 시각에서 SF검사 결과 보고시각 또는 혈액배양 검사 결과 보고시각까지의 총 소요시간을 시간 단위로 환산하여서 측정하였다.

5. 환자에서 혈액배양 검사와 SF검사 결과의 일치 및 불일치 해석

중심정맥도관과 말초정맥에서 시행한 각각의 혈액배양 검사와 SF검사 사이에서 하나라도 같은 균주가 동정되거나 모두 균이 동정되지 않았을 때 혈액배양 검사와 SF검사의 결과가 일치한다고 해석하였다. 이외의 결과는 모두 불일치로 해석하였다. 불일치로 해석한 경우 각각의 중심정맥도관과 말초정맥에서 시행한 혈액배양이 모두 음성이며 SF검사 검체 중 하나라도 양성일 경우 혈액배양 위음성으로 판정하였다. 중심정맥도관과 말초정맥에서 시행한 혈액배양이 모두 양성이며 SF검사 검체가 모두 음성일 경우 SF 위음성으로 판정하였다. 중심정맥도관과 말초정맥에서 시행한 혈액배양 검사 중 하나에서만 피부 상재균이 검출되면서 동시에 SF검사 검체가 모두 음성일 경우 혈액배양 오염으로 판정하였다[13, 14]. 혈액배양 검사와 SF검사 검체의 균 동정 결과가 상이한 경우에는 SF 동정 오류로 판정하였다.

6. 통계 분석

통계 분석을 위해 SPSS version 12.0 (SPSS 12.0K for windows)를 이용하였다. 두 검사 사이의 비연속 변수 비교 분석을 위해 Fisher's exact test와 Chi-square test를 사용하였다. 두 검사 사이의 연속 변수 평균 비교 분석을 위해 Mann-Whitney U test를 이용하였으며, P값이 0.05미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결과

혈액검체 접수시각에서 SF검사 결과 보고까지의 검사소요시간 (turnaround-time, TAT)은 평균 32.6±28.9시간이었으며, 혈액배양 검사의 TAT는 115.8±23.5시간으로 SF검사보다 평균 83.2시간이 더 소요되었다. 대상군 35명에게서 70개의 혈액검체를 채취하여 혈액배양검사와 SF검사를 동시에 시행하였고 7명에서는 catheter tip 배양 검사를 부가적으로 시행하였다. 70개의 혈액검체 중 SF검사에서는 총 24개 검체에서 균주가 검출되어 34.3%의 양성율을 보인 반면, 혈액배양에서는 19개 검체에서 양성 결과를 나타내어 양성률은 27.1%이었다. 혈액배양 검사와 SF검사 결과가 일치한 검체는 총 50개였고(음성인 검체 포함), 이 중 총 11개 검체에서 두 검사 시행 결과 같은 균주가 검출되었으며 균주로는 *S. aureus*가 6개로 가장 많았고 *K. pneumoniae* 2개, *S. epidermidis*가 3개 검출되었다. 이를 환자 별로 분석하여 혈액배양 검사와 SF검사의 일치 및 불일치 정의에 따라 해석하였을 때 총 35명 중 22명에서 결과가 일치하였으며 이 중 혈액배양 검사와 SF검사서 같은 균이 동정된 환자는 9명으로 양성 일치율은 25.7%, 두 검사 모두에서 균이 검출되지 않은 환자는 13명으로 음성 일치율은 37.2%였다. 70개의 혈액검체 중 불일치 하였던 20개 검체를 환자 별로 분석하여 결과

를 해석하였다. 총 9명의 환자에서 혈액배양 위음성, 1명은 SF 위음성, 2명은 혈액배양 오염으로 판정하였고, 1명의 환자를 SF 동정오류로 판정하였다(Table 2). 일반적으로 혈액배양 검사보다 실시간 핵산증폭법의 민감도가 우수하므로 SF검사에서의 양성율이 전반적으로 높게 나타나지만, 피부상재균인 CNS 및 *Streptococcus*에 의한 위양성 결과를 배제하기 위하여 본 연구의 SF검사에서는 두 균종에 대한 cut-off치를 20 cycle에서 판독하는 방법으로 민감도를 인위적으로 낮추었기 때문에 이러한 결과가 나온 것으로 판단된다[12]. 7명에서 catheter tip 배양 검사를 부가적으로 시행한 결과 2명에서 균 동정이 되었다. 이 중 1명은 혈액배양 혹은 SF검사와 동일한 균주가 검출되었고(*S. epidermidis*), 다른 1명에서는 혈액 배양과 SF 검사에서 음성이었으나 catheter tip 배양에서 균주가 동정되었다(*S. haemolyticus*). 총 70개의 SF검체 중 3개의 균이 검출된 검체가 4개, 2개의 균이 검출된 검체가 3개, 1개의 균이 검출된 검체가 17개였으며 36개의 검체에서는 균이 검출되지 않았다. 검출된 균주를 환자별로 세균과 칸디다로 분류해서 분석하였다. 그람양성균이 관찰된 환자는 혈액배양에서 총 10명, SF검사서 총 11명이었 다. 그람음성균이 관찰된 환자는 혈액배양에서 1명인 반면 SF검사서 는 총 7명이었다. 칸디다가 혈액배양에서는 검출된 환자가 없었으나 총 2명이 SF검사서서 검출되었다(Table 3).

항생제를 사용하고 있던 환자 29명 중 12명(41.4%)이 SF검사 양성 이었고, 항생제를 사용하고 있지 않은 환자 6명 중 5명(83.3%)이 SF검사 양성이었으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($P=0.088$).

고찰

혈액배양 검사와 SF검사를 비교하는 이번 연구에서 저자들이 도관 관련혈류감염을 대상으로 한 이유는 이용할 수 있는 SF검사의 개수가 제한적이었으므로 첫째, 혈액배양 검사와의 비교를 위하여 혈액배양 양

Table 2. Interpretation of the Discordant Cases between the SeptiFast Test and Blood Culture

Cases	SeptiFast	Blood culture	Interpretation
1	<i>S. pneumoniae</i>	No growth	BC false negative
2	<i>S. pneumoniae</i>	No growth	BC false negative
3	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> <i>C. glabrata</i>	No growth	BC false negative
4	<i>K. pneumoniae</i>	No growth	BC false negative
5	<i>A. baumannii</i>	No growth	BC false negative
6	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	No growth	BC false negative
7	<i>E. cloacae</i> <i>S. maltophilia</i>	No growth	BC false negative
8	<i>S. aureus</i>	No growth	BC false negative
9	<i>C. albicans</i>	No growth	BC false negative
10	Negative	<i>S. warneri</i>	SF false negative
11	Negative	<i>S. epidermidis</i>	BC contamination
12	Negative	<i>S. epidermidis</i>	BC contamination
13	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	<i>S. hominis</i>	SF false identification

BC, blood culture; SF, SeptiFast.

Table 3. Comparison of Detected Number of Bacterial or Fungal Pathogens between SeptiFast Test and Blood Culture^a

Gram (+) Bacteria	SeptiFast test		
	Positive	Negative	Total
Blood culture	7 ^b	3	10
	4	21	25
Total	11	24	35

Gram (-) Bacteria	SeptiFast test		
	Positive	Negative	Total
Blood culture	1	0	1
	6	28	34
Total	7	28	35

Candida species	SeptiFast test		
	Positive	Negative	Total
Blood culture	0	0	0
	2	33	35
Total	2	33	35

BC, blood culture; SF, SeptiFast.

^aIn five cases, multiple pathogens were detected in the SeptiFast test.

^bIncludes discordant case number 13 (SF false identification).

성률이 비교적 높은 감염이 필요하였고 둘째, SF검사의 균 분별 능력을 보기 위하여 비교적 다양한 원인균이 검출되는 감염을 선택할 필요가 있었기 때문이다.

도관관련혈류감염의 진단은 일반적으로 혈액배양 검사를 통해 이루어진다. 도관의 정량적 혹은 반정량적 배양 검사에서 기준치 이상의 균이 배양되거나, 중심정맥과 말초정맥을 통하여 채취한 혈액의 정량배양에서 도관혈액이 말초정맥보다 3-5배 이상 배양되거나, 혹은 말초정맥과 중심정맥관에서 채취한 혈액의 배양 양성 시간 차이가 2시간 이상 일 때 도관관련혈류감염으로 정의한다[4, 5, 9, 15, 16]. 실제로 국내에서는 혈액의 정량배양을 실시하기는 어려운 실정으므로 말초정맥과 도관정맥혈을 배양하여 둘 다 양성이면 도관관련혈류감염으로 진단하고 있다. 대부분의 국내 병원들이 자동화된 혈액배양장비를 사용하므로 혈액배양 시간이 예전에 비하여 단축되기는 하였으나 패혈증 환자의 위중함과 신속하고 적절한 치료제 선택이 절실히 요구되는 상황을 고려하면 아직도 많은 시간이 소요되고 있으므로 이의 개선이 필요하다. 최근에는 분자생물학적인 방법을 중심으로 패혈증 병원균의 신속한 검출 방법이 도입되고 있으므로[10-12], 적절한 항생제를 보다 신속하게 사용하여 패혈증 환자의 입원 기간 단축 및 예후가 개선될 것으로 기대된다.

이번 연구에서 25가지의 패혈증 원인균을 6시간 이내에 검출할 수 있는 SF검사를 사용하여 혈액 내의 균주 검출을 시도한 결과, 평균 32.6 ± 28.9 시간이 소요되어 혈액배양 검사보다 평균 약 3일 이상 TAT를 단축시킬 수 있었다. 환자의 채혈 병원과 SF검사가 이루어진 병원 이 달라서 검체 수송에 많은 시간이 소요되었다는 점을 고려할 때 이러한 구조적인 문제의 개선이 이루어진다면 TAT는 더욱더 단축될 수 있을 것으로 보인다.

검출된 균주를 환자별로 그람 염색과 칸디다로 분류해서 분석한 결과 그람양성균의 경우 혈액배양 검사와 SF검사를 통해 검출된 환자수는 큰 차이가 없었다. 반면, 그람음성균이 혈액배양 검사에서 검출된 환자는 1명이었으나 SF검사에서 검출된 환자는 7명이었고, 칸디다가 혈액배양 검사에서 검출된 환자는 없었으나 SF검사에서 2명이 검출되어 비록 대상수는 적으나 결과에 분명한 차이가 있었다(Table 3). 이러한 차이는 기존의 자동화 혈액 배양 검사에서 *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* 등의 비발효성 그람음성균주에 대한 위음성률이 다른 균주에 비해 상대적으로 높다는 것에 기인하는 것으로 보인다[17]. 본 연구에서도 그람음성균이 혈액 배양에서 검출되지 않았으나 SF검사에서 검출된 7명의 환자 중 *P. aeruginosa*가 2명에서, *A. baumannii*가 1명에서 그리고 *S. maltophilia*가 2명에서 각각 검출되었다. 도관관련혈류감염의 원인 중 그람음성균과 칸디다가 차지하는 비중이 40%까지 보고되고 있다는 점에서 본 연구의 이러한 결과는 주목할 만하다[8, 9]. SF검사를 활용한다면 보다 적절한 항생제를 조기에 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

항생제를 사용한 군(41.4%, n=29)보다 사용하지 않은 군(83.3%, n=6)에서 높은 양성률을 보였으나 이 역시 통계적으로는 의미가 없었다. 추후 항생제를 쓰고 있지 않은 환자를 대상으로 한 연구를 통하여 항생제 사용 여부에 따른 SF검사의 유용성에 대한 판단이 필요할 것으로 생각된다. 한편 SF검사와 혈액배양 검사 결과를 비교하여보면, SF검

사의 양성률(34.3%)이 혈액배양 검사 양성률(27.1%)보다 높았으나, 유럽의 보고에서는 SF검사 양성률 39%, 혈액배양 검사 양성률 18%로 이 연구 결과보다 더 큰 차이를 보였다[10]. Schrenzel 등은 혈액 내에서 검출된 DNA는 세균배양 결과와 동일한 의미를 가질 수 없다는 조심스러운 주장을 하였다[10]. 이에 대한 결론은 추후 더 많은 경험 후로 보류해야 할 것이다.

이번 연구에서 SF검사가 기존의 자동화 혈액 배양 검사의 단점인 그람음성균의 위음성을 보완할 수 있는 가능성을 제시하였다. 하지만 몇 가지 부분에서 한계가 있었다. 우선, 고가의 검사이기 때문에 대상군수가 상대적으로 적었다. 또한 이번 연구에 포함된 대상은 적합한 의미의 도관관련혈류감염 환자가 아니라 일 인의 임상 의사가 도관관련혈류감염으로 임상적으로 진단한 환자 군이다. 도관관련혈류감염의 정의에서 말초혈액에서 균이 자라지 않으면 진정한 의미의 도관관련혈류감염이라고 할 수 없다[4, 5, 9]. 다른 문제점으로는 대부분의 환자들이 기존의 다른 감염 혹은 수술 후 사용한 예방적 항생제를 연장하여 쓰고 있어서 항생제가 SF검사 결과에 주는 영향을 배제할 수 없었다는 점이다. 향후 좀 더 체계화된 대규모의 장기간 연구를 통해 이러한 한계를 극복해야 할 것으로 생각된다.

SF검사가 혈액배양 검사에 비해 의미있는 TAT단축을 보였으나 실제 임상경과는 SF검사를 시행하지 않은 환자군에 비해 큰 차이가 없었다(Data not shown). 이는 추후 논의가 필요한 부분이다. 부가적으로 SF검사는 고가의 검사이므로 신속한 진단이 예후에 매우 중요한 중환자실 환자나, 신생아, 면역저하자등에 한정하여 사용하는 것을 고려해야 하며 이에 대해서도 추후 보다 체계적인 논의가 이루어져야 할 것이다.

감사의 글

이 연구는 한국로슈진단주식회사의 지원으로 이루어졌습니다.

References

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
2. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999;27:887-92.
3. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1159-71.
4. Dimopoulos G, Falagas ME. Approach to the febrile patient in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:471-84.

5. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003;348:1123-33.
6. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994;271:1598-601.
7. Renaud B, Brun-Buisson C; ICU-Bacteremia Study Group. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1584-90.
8. Marshall J. Catheter-associated bloodstream infections: looking outside of the ICU. *Am J Infect Control* 2008;36:S172.e5-8.
9. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
10. Schrenzel J. Clinical relevance of new diagnostic methods for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30 (Suppl 1):S2-6.
11. Sleigh J, Cursons R, La Pine M. Detection of bacteraemia in critically ill patients using 16S rDNA polymerase chain reaction and DNA sequencing. *Intensive Care Med* 2001;27: 1269-73.
12. Lehmann LE, Hunfeld KP, Emrich T, Haberhausen G, Wissing H, Hoeft A, Stüber F. A multiplex real-time PCR assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Med Microbiol Immunol* 2008;197:313-24.
13. Kim BN. Blood cultures: principles and practices. *Infect Chemother* 2007;39:111-6.
14. Murray PR, Tenover FC, Whitehead W. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009;236-8.
15. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005;142:451-66.
16. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004;140:18-25.
17. Klaerner HG, Eschenbach U, Kamereck K, Lehn N, Wagner H, Miethke T. Failure of an automated blood culture system to detect nonfermentative gram-negative bacteria. *J Clin Microbiol* 2000;38:1036-41.