

3. Инфекции на кръвта и сърдечно-съдовата система

3.1. Инфекции на кръвта и инфекциозни ендокардити

Диагностицирането на инфекциите на кръвта е една от най-важните задачи на клиничната микробиологична лаборатория. За голямата част от етиологичните агенти, конвенционалните методи за култивиране на кръв осигуряват положителен резултат в рамките на 48 часа. Когато се използват съвременни автоматизирани системи с постоянно мониториране на хемокултурите, рядко се налага инкубация повече от 5 дни, както е в случаите на възискателните представители от групата HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella*) и *Brucella* spp. (Baron et al., 2005; CLSI, 2007; Baron, Scott et al., 2005; Petti et al., 2006). Някои микроорганизми като микобактериите и диморфните гъбички, се нуждаят от по-продължителна инкубация; други – от специални хранителни среди или от не-културелни методи. Макар, че плесенните гъбички често изискват специални течни среди или лизис - центрофугационни методи, повечето представители на *Candida* spp. растат много добре в стандартните бульонни среди за хемокултура, освен ако пациентът не провежда в момента на изследването антимикотична терапия. За съжаление в почти половината от пациентите, които са суспектни за кандидемия, хемокултурелното изследване е отрицателно. В Таблица 1. са представени диагностичните методи, които се използват при по-голямата част от инфекциите на кръвта. За повечето етиологични агенти на инфекциозен ендокардит, конвенционалните методи за хемокултури са достатъчно надеждни (Baron, Scott, et al., 2005; Petti et al., 2006; Cockerill et al., 2004). Някои по - редки етиологични агенти, обаче не могат да бъдат доказани с тези методи. Най-честите причинители на културелно - негативен ендокардит, *Bartonella* spp. и *Coxiella burnetii*, често могат да бъдат доказани със серологични методи. Молекулярно-амплификационни методи обаче може да са необходими за детекцията на тези и други микроорганизми (*Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp). В някои редки случаи на културелно - негативен ендокардит, използването на 16S PCR и ДНК секвениране на тъкан от сърдечната клапа, могат да са от помощ за идентифициране на етиологичния агент. Обемът на кръвта, който се взема при всяко едно искане за изследване на хемокултура (известно като хемокултурелен сет, състоящ се от всички бутилки с течна среда, инокулирани с кръвта, взета в хода на една венепункция или аспирация през катетъра) е най-важният фактор за изолиране на бактерии и гъбички от възрастни пациенти и деца с инфекции на кръвта (Baron et al., 2005; CLSI, 2007; Cockerill et al., 2004; Reller et al., 2007). При възрастни хора, 20-30 ml кръв за хемокултурелен сет (според производителя на апарата), е препоръчителният обем, като според вида на системата може да са необходими повече от 2 бутилки с течна среда. За новородени и подрастващи е необходимо да се култивират обеми кръв, съобразени с възрастта и теглото (виж. Таблица 2 за препоръчителните обеми).

Втори важен фактор при хемокултивирането е броят на хемокултурелните сетове,

които се вземат по време на даден септичен епизод. Най-общо, при възрастен пациент със съмнение за инфекция на кръвта, трябва да се вземат от 2 до 4 сета хемокултури, с цел оценка на съответния септичен епизод (Cockerill et al., 2004; Lee et al., 2007).

Времето за вземане на кръвта трябва да се определя от тежестта на състоянието на пациента. При спешни ситуации, два или повече хемокултурелни сета могат да бъдат взети последователно през кратък период от време (минути), след което да бъде започната емпирична терапия. В случаите на по-малко спешни ситуации, вземането на пробите кръв може стане в течение на няколко часа или повече. Кожните контаминанти в хемокултурите са чести, като са свързани със значителен финансов разход и често объркват клиничните лекари. С цел минимизиране на риска от контаминация на хемокултурите с нормална кожна микрофлора, е необходимо да се обърне особено внимание на подготовката на мястото на венепункцията. В допълнение, по настоящем съществуват нови продукти, които позволяват изхвърляне на първите няколко милилитра кръв, които е най-вероятно да съдържат кожни контаминанти. Периферната венепункция се препоръчва като предпочитаната техника за вземане на кръв за хемокултура, тъй като кръвта получена по този начин е по-малко вероятно да бъде контаминирана, отколкото кръвта, получена чрез интраваскуларен катетър или друго устройство (Baron et al., 2005; CLSI, 2007)]. Няколко проучвания показват, че в сравнение с повидон-йод, йодната тинктура и хлорхексидин глюконат (CHG) са по-добри като кожни дезинфектанти в случаите на вземане на кръв за хемокултура (Baron et al., 2005; CLSI, 2007). Йодната тинктура и CHG изискват 30 секунди, за да окажат антисептичен ефект в сравнение с времето от 1.5 до 2 минути за препаратите, съдържащи повидон-йод (CLSI, 2007). Две скорошни проучвания установяват еднаква честота на контаминация при използването на йодна тинктура и CHG (Washer et al., 2013; Story-Roller et al., 2016). CHG не се препоръчва при деца под 2 месеца. В тези случаи препоръките са да се използва повидон йод, последван от обработка на мястото с алкохол.

Често в хода на вземането на кръвта може да настъпи контаминация с кожна микрофлора, но делът на контаминирани хемокултури не бива да надвишава 3%. В такива случаи лабораториите трябва да имат разработени процедури за съкращаване на диагностичния процес и съобщаване на най-честите кожни контаминанти (коагулаза-негативни стафилококи, вириданс стрептококи, дифтероиди, *Bacillus* spp., различни от *B. anthracis*). Тези процедури могат да включват съкратена схема за идентификация на микроорганизма, не извършване на тестове за изпитване чувствителността към антибиотици и коментар, който инструктира клинициста да се обърне към лабораторията, ако резултатът от културелното изследване е интерпретиран като клинично значим и налага допълнителна работа, вкл. резултат, касаещ чувствителността към антимикробни лекарствени средства. Клиничните лекари трябва да бъдат известявани всеки път, когато хемокултурата позитивира, тъй като често този клиничен материал е свързан с животозастрашаваща инфекция.

Ключовите моменти в лабораторната диагностика на бактериемия или фунгемия са следните:

- Обемът на кръвта за хемокултура е най-критичния фактор (а не времето на вземане на кръвта). Дезинфекцирайте мястото на венепункция с chlorhexidine или 2% йодна тинктура за възрастни и деца, по-големи от два месеца (chlorhexidine не се препоръчва за деца < 2 месеца, при които трябва да се използва повидон йод и алкохол).
- Вземете кръв за хемокултура преди началото на антибиотичната терапия.
- Кръвта за хемокултура, получена през интарваскуларен катетър има по-голям риск да бъде контаминирана (фалшиво-положителни резултати).
- Не изпращайте върха на катетъра за културелно изследване без съпътстващо изследване на кръв за хемокултура, взета чрез венепункция.
- Преди инкубиране, никога не поставяйте кръвта в хладилник.
- За възрастни пациенти използвайте хемокултурелен сет, състоящ се от 2 или 3 бутилки с течна хранителна среда, поне една аеробна и една анаеробна; използвайте 1 – 2 аеробни бутилки за деца и по клиничната преценка - аеробна и анаеробна бутилки.
- *Streptococcus pneumoniae* и други Грам положителни микроорганизми и факултативни анаероби могат да растат най-добре в анаеробната бутилка (по-кратко време за детекция).

3.2. Инфекции, асоциирани с васкуларни катетри

Диагнозата на катетър асоциираните инфекции на кръвта често е диагноза на изключването. Не съществува микробиологичен златен стандарт за диагностика на тези инфекции. Въпреки, че няколко различни микробиологични метода са описани, съществуващите данни не позволяват да се направят категорични заключения за относителните предимства на тези различни диагностични техники (Mermel et al., 2001; Pfaller et al., 1995; Maki et al., 1977).

Главното за диагностиката на катетър свързаните инфекции на кръвта е доказването на бактериемия. Клиничното значение на положителна култура от върха или сегмент от катетъра е неясно. Следващата много важна стъпка е доказване, че инфекцията е причинена от катетъра. Това обикновено изисква изключването на други потенциални първични фокуси на инфекция. Според някои автори, културите, получени от върха на катетъра имат толкова лоша предиктивна стойност, че не бива да се извършват (Peterson et al., 2015).

Съществуват множество диагностични техники за културелно изследване на катетри, които могат да предоставят допълнителни доказателства за катетър-свързана

инфекция на кръвта. Всички обаче имат потенциални недостатъци, които правят резултатите трудни за интерпретиране. Рутинно култивиране на върха на катетъра по време на махането му няма клинична стойност и не бива да се прави (Peterson et al., 2015). Макар, че не се прилагат в повечето лаборатории, гореспоменатите методи включват:

3.2.1. Време до положителен резултат (не се прилага рутинно в повечето лаборатории)

Стандартни хемокултури, взети по едно и също време, една от катетъра или порта и една от периферна вена, се инкубират в автоматизирана система за хемокултури с постоянно мониториране. Ако и от двете хемокултури се изолира един и същ микроорганизъм и тази, взета от чуждото тяло позитивира по-рано (>2 часа) от хемокултурата, взета чрез венепункция, то има голяма вероятност да се касае за катетър – свързана инфекция на кръвта (Raad et al., 2004).

3.2.2. Количествени хемокултури (не се прилага рутинно в повечето лаборатории)

Една хемокултура от катетъра или порта и една от периферна вена, взети по едно и също време чрез лизис-центрифугационния метод (Isolator) или метода с разливане в петри. Ако и от двете хемокултури се изолира един и същ микроорганизъм и хемокултурата, взета от чуждото тяло има 5 пъти повече микроорганизми отколкото тази, получена чрез венепункция, то има голяма вероятност да се касае за катетър – свързана инфекция на кръвта (Safdar et al., 2005; Mylonakis et al., 2015).

3.2.3. Култивиране на върха или сегмент от катетъра

Най-често се използва полуколичествения метод на Maki (Maki et al., 1977). Интерпретацията на резултата изисква вземане на кръв от периферна вена. Изисква се педантична техника, за да се редуцира до минимум контаминацията и да се получи правилната дължина на дисталния връх на катетъра (5 см). Този метод доказва само микроорганизмите, колонизиращи външната страна на катетъра, който се “търкаля” по повърхността на твърда хранителна среда, след което се изброява броя на поникналите колонии. Чрез този метод обаче се пропускат микроорганизмите, които се намират в лумена на катетъра. Описани са модификации на метода на Maki, при които се използва вортексиране на катетърния връх или вътрелуменна четчица (не се прилага рутинно в повечето лаборатории). Поради формирането на биофилм по върха на катетъра, антимикробната терапия не може да окаже своя ефект върху микроорганизмите в биофилма, което налага махането на катетъра с цел отстраняването им.

3.3. Инфектирани (Микотични) аневризми и васкуларни графтове

Инфектираните (микотични) аневризми и инфекциите на васкуларните графтове могат да се демонстрират с положителни хемокултури. Окончателната диагноза изисква микроскопска визуализация и/или изолиране на етиологичния агент от биопсичния или графт материала (Таблица 3).

3.4. Перикардити и миокардити

Сред етиологичните агенти на перикардитите и миокардитите са множество различни вируси, бактерии, рикетсии, гъбички и паразити. При много пациенти с перикардит и при голяма част от пациентите с миокардит, никога не се поставя етиологична диагноза и се провежда емпирично лечение.

В определени случаи, в които е много важно да се идентифицира конкретния причинител на инфекцията, е необходимо настоятелно да се търси микробиологичната диагностика. За съжаление, наличните диагностични ресурси са доста ограничени и не могат да се дадат категорични диагностични указания. Някои от най-честите и клинично важни патогени са представени на таблица 4. Когато се търси микробиологично диагностициране на по-редки етиологични агенти, особено, когато е нужна специализирана техника или методи, е необходимо да се търси консултация със съответните референтни лаборатории. Съществува значително съвпадение между перикардитите и миокардитите по отношение на етиологичните агенти и клиничната манифестация на заболяването.

Таблица 1. Лабораторна диагностика на инфекциите на кръвта и сърдечно-съдовата система според етиологичния агент.

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален клиничен материал	Транспорт
<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. НАСЕК ^a група <i>Brucella</i> spp. Анаероби	Възрастни: 2-4 сета хемокултури за септичен период деца: ≥ 2 сета хемокултури	20-30 ml кръв за хемокултурелен сет за възрастни, инжектирани в поне 2 бутилки среда за хемокултура ^b Обемът на кръвта зависи от теглото на детето (виж таблица 2) ^c	Инокулираните среди за хемокултура трябва да се транспортират до лабораторията колкото е възможно по-бързо на СТ. Микроорганизмите обикновено се запазват жизнеспособни в среда за хемокултура дори и ако не са инкубирани незабавно.

Таблица 1. (продължение)

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален клиничен материал	Транспорт
<i>Bartonella</i> spp.	>=2 лизис-центрифугационни (Isolator) епруветки за хемокултура ^d	10 ml от кръвта трябва да се инокулират директно във всяка лизис центрофугационна епруветка.	Лизис центрофугационните епруветки трябва да се транспортират на СТ до лабораторията възможно най-бързо и да се обработят до 8 часа от инокулацията на кръвта.
	NAAT	5 ml плазма	EDTA вакутейнер, СТ, 2 часа.
	Серология за IgM и IgG	5 ml серум	Вакутейнер за серум, СТ, 2 часа.
<i>Legionella</i> spp.	2 или повече лизис-центрифугационни (Isolator) епруветки за хемокултура ^e	10 ml от кръвта трябва да се инокулират директно във всяка лизис центрифугационна епруветка	Лизис центрофугационните епруветки трябва да се транспортират на СТ до лабораторията възможно най-бързо и да се обработят до 8 часа от инокулацията на кръвта
	Тест за доказване на <i>Legionella</i> антиген в урина (за серотип 1)	10 ml средна порция урина ^f	Затворен контейнер, СТ, 2 часа
<i>Coxiella burnetii</i>	<i>Coxiella</i> IFA серология	5 ml серум	Вакутейнер за серум, СТ, 2 часа
	NAAT	5 ml плазма	EDTA вакутейнер, СТ, 2 часа
<i>Tropheryma whipplei</i>	NAAT	5 ml плазма	EDTA вакутейнер, СТ, 2 часа

Таблица 1. (продължение)

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален клиничен материал	Транспорт
Дрожди	<p>Възрастни: 2-4 сета хемокултури (виж по-горе)</p> <p>деца: ≥ 2 сета хемокултури (виж по-горе)</p>	<p>20-30 ml кръв за хемокултурелен сет за възрастни, инжектирани в поне 2 бутилки среда за хемокултура^g</p> <p>Толкова кръв, колкото е подходящо да се вземе от дете; обемът на кръвта зависи от теглото на детето^c</p>	<p>Инокулираните среди за хемокултура трябва да се транспортират до лабораторията колкото е възможно по-бързо на СТ за ранно започване на инкубация.</p> <p>Микроорганизмите обикновено се запазват жизнеспособни в среда за хемокултура дори и ако не са инкубирани незабавно. <i>Malassezia</i> spp. изискват липиден суплемент; препоръчва се лизис центрофугиране за тяхното изолиране.</p>
Филаментозни и диморфни гъбички ^h	≥ 2 лизис-центрофугационни (Isolator) епруветки	10 ml от кръвта трябва да се инокулират директно във всяка лизис центрофугационна епруветка	Лизис центрофугационните епруветки трябва да се транспортират до лабораторията възможно най-бързо и обработени до 8 часа от инокулацията на кръвта.
Микобактерии	3 хемокултури, като се използват специални среди за киселинно-устойчиви бактерии	5 ml кръв, инокулирана директно в бутилка със среда за киселинно-устойчиви бактерии	Инокулираните среди за хемокултура трябва да се транспортират до лабораторията колкото е възможно по-бързо за ранно започване на инкубация.

Съкращения:

СТ, стайна температура; **EDTA**, ethylenediaminetetraacetic acid; **IFA**, indirect fluorescent antibody; **IgG**, immunoglobulin G; **IgM**, immunoglobulin M; **NAAT**, nucleic acid amplification test. ^aНАСЕК група включва *Haemophilus (Aggregatibacter) aphrophilus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter* (преди *Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*. ^b Обикновено кръвната проба се разделя в аеробна и анаеробна бутилки с течна хранителна среда. В някои случаи е разумно да не се използва анаеробната среда, а кръвта да се раздели в две аеробни бутилки. Например, когато се подозира фунгемия. Повечето производители на среди за хемокултури препоръчват инокулиране на 10 ml кръв в една бутилка. ^c Препоръчаните обеми кръв за хемокултура при педиатрични пациенти са показани на Таблица 2. ^d Изолируемостта на *Bartonella* spp. от кръв, дори в случаите, в които се работи с оптималните методи е много нисък. ^e Бактериемия, причинена от *Legionella* не възниква често и съответно изолирането на този микроорганизъм от кръв е рядко дори, когато са използвани оптималните културелни техники. ^f Най-подходящата проба урина е първата отделена за деня урина. ^g Тъй като дрождите са аеробни микроорганизми, в случаите, в които се подозира фунгемия, асоциирана с дрожди, по-разумно е в хода на вземането на хемокултури, поне една кръвна проба да бъде инокулирана в две аеробни бутилки, отколкото в стандартния сет от една аеробна и една анаеробна бутилки. Алтернативен вариант е да се използва специална хранителна среда, която стимулира растежа на дрожди и подобрява изолируемостта им или да се използва лизис-центрофугиране. ^h Някои диморфни гъбички и дрожди (*Malassezia* spp.) могат да бъдат визуализирани на натривки от периферна кръв, при използването на някои от оцветяванията за гъбички.

Таблица 2. Препоръчвано количество кръв за хемокултура при педиатрични пациенти (хемокултурелният сет може да е само една бутилка).

Тегло на пациента, kg	Общ обем на кръвта на пациента, ml	Препоръчан обем кръв за хемокултура, ml		Общ обем кръв за хемокултура, ml	% от общия кръвен обем
		Сет No 1	Сет No 2		
<=1	50-99	2	...	2	4
1.1 - 2	100-200	2	2	4	4
2.1 - 12.7	>200	4	2	6	3
12.8 - 36.3	>800	10	10	20	2.5
>36.3	>2200	20-30	20-30	40-60	1.8-2.7

Когато взетото количество кръв е <=10 ml, то трябва да се инокулира само в една аеробна бутилка за хемокултура.

Таблица 3. Лабораторни методи за диагностика на инфектирани аневризми и васкуларни графтове.

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Подходящ материал	Транспортиране и оптимално време за транспорт
Бактерии	Оцветяване по Грам Аеробна бактериална култура ^a Хемокултура (виж секция I-A)	Биопсия от лезията или графта ^b	стерилен контейнер, стайна температура, незабавно
Гъбички	Оцветяване с calcofluor-КОН ^c Микотична култура Хемокултура (виж секция I-A)	Биопсия от лезията или графта ^b	стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа

Съкращения: КОН, калиева основа; ^a Ако се предполагат аеробни бактерии. При съмнение за анаеробни бактерии е необходимо да се извърши аеробно и анаеробно култивиране; ^b Парченца тъкан или част от графта винаги са по-адекватният клиничен материал в сравнение с отривката от инфектираното място, дори когато тя е взета по стерилен начин в хода на оперативната интервенция; ^c Оцветяване с Calcofluor е оцветяване с флуорохром, което изисква специален микроскоп и може да не е наличен във всяка микробиологична лаборатория.

Таблица 4. Лабораторна диагностика на перикардити и миокардити

Етиологичен ^a агент	Диагностична процедура	Подходящ клиничен материал	Транспортиране и оптимално време за транспорт
Бактерии	Препарат по Грам Аеробна бактериална култура ^b Хемокултури (виж I-A)	Перикардна течност или биоспичен материал от перикарда	Стерилен контейнер или среда за хемокултура (перикардна течност само), СТ, незабавно
Гъбички	Оцветяване с calcofluor-КОН Микотична култура Хемокултури (виж секция I-A)	Перикардна течност или биоспичен материал от перикарда	Стерилен контейнер; СТ, 2 часа
Микобактерии	Оцветяване за киселинно-устойчиви бактерии; посявка за киселинно-устойчиви бактерии; хемокултури (виж Секция I-A)	Перикардна течност или биоспичен материал от перикарда ^c	Стерилен контейнер; СТ, 2 часа

Таблица 4. (продължение)

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Подходящ клиничен материал	Транспортиране и оптимално време за транспорт
Вируси			
Coxsackie B virus Coxsackie A virus Echovirus Polio virus Adenovirus HIV Mumps virus Cytomegalovirus Други вируси	Серологично изследване NAAT (може да е първи избор, ако тестът е наличен) Култивиране (неподходящ за всички типове вируси) Хистопатологично изследване	Остър и рековалесцентен серум Перикардна течност или биопсичен материал от перикарда Перикардна течност или биопсичен материал от перикарда Перикардна течност или биопсичен материал от перикарда	Вакутейнер за серум, СТ, 2 часа Затворен контейнер, СТ, 2 часа Съд за транспорт, на лед, незабавно Поставяне във формалин и транспорт до хистопатологичната лаборатория
Паразити			
<i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Trichinella spiralis</i> <i>Toxoplasma gondii</i>	Серологично изследване Кръвна натривка ^d Хистопатологично изследване <i>Toxoplasma</i> NAAT	Остър и рековалесцентен серум 5 ml периферна кръв Биопсия от ендомиокарда или хирургичен клиничен материал	Вакутейнер за серум, СТ, 2 часа; EDTA вакутейнер, СТ Препоръчва се консултация с лабораторен лекар. За хистопатология, поставяне във формалин и транспорт до хистопатологичната лаборатория.

Съкращения: EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; HIV, Human Immunodeficiency Virus; КОН, калиева основа; NAAT, Nucleic Acid Amplification Test; СТ, стайна температура. ^a Други инфекциозни причини за перикардит и миокардит включват рикетсии (*Rickettsia rickettsii*, *Coxiella burnetii*), хламидии, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Nocardia* spp., *Tropheryma whipplei*, *Legionella pneumophila*, *Actinomyces* spp., *Entamoeba histolytica*, *Ehrlichia* spp., *Toxocara canis*, *Schistosoma* и *Mycoplasma* spp. ^b Ако се предполагат аеробни бактерии. При съмнение за анаеробни бактерии е необходимо да се извърши стандартно аеробно и анаеробно култивиране; ^c За изолиране на *Mycobacterium* spp., перикардната тъкан е по-адекватният клиничен материал в сравнение с перикардната течност. ^d Кръвната натривка може да е полезна за доказване на инфекция, причинена от *Trypanosoma* spp.

Литература

1. Baron EJ, Weinstein MP, Dunne WMJ, Yagupsky P, Welch DF, Wilson DM, eds. Cumitech 1C, Blood cultures IV. Washington, DC: ASM Press, **2005**.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Principles and procedures for blood cultures; approved guideline. CLSI document M47-A. Wayne, PA: CLSI, **2007**.
3. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:1677–80.
4. Petti CA, Bhalley HS, Weinstein MP, et al. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol* **2006**; 44:257–9.
5. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* **2004**; 38:1724–30.
6. Reller ME, Mirrett S, McKnight CM, Reller LB. Role of volume of blood cultured in detection of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex [abstract 368]. In: 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Diego, CA, **2007**.
7. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* **2007**; 45:3546–8.
8. Washer LL, Chenoweth C, Kim HW, et al. Blood culture contamination: a randomized trial evaluating the comparative effectiveness of 3 skin antiseptic interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2013**; 34:15–21.
9. Story-Roller E, Weinstein MP. Chlorhexidine versus tincture of iodine for reduction of blood culture contamination rates: a prospective randomized crossover study. *J Clin Microbiol* **2016**; 54:3007–9.
10. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al; Infectious Diseases Society of America; American College of Critical Care Medicine; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* **2001**; 32:1249–72.
11. Pfaller MA. Laboratory diagnosis of catheter-related bacteremia. *Infect Dis Clin Prac* **1995**; 4:206–10.
12. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* **1977**; 296:1305–9.
13. Peterson LR, Smith BA. Nonutility of catheter tip cultures for the diagnosis of central line-associated bloodstream infection. *Clin Infect Dis* **2015**; 60:492–3.
14. 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.
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. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of

candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis* **2015**; 60:892–9.