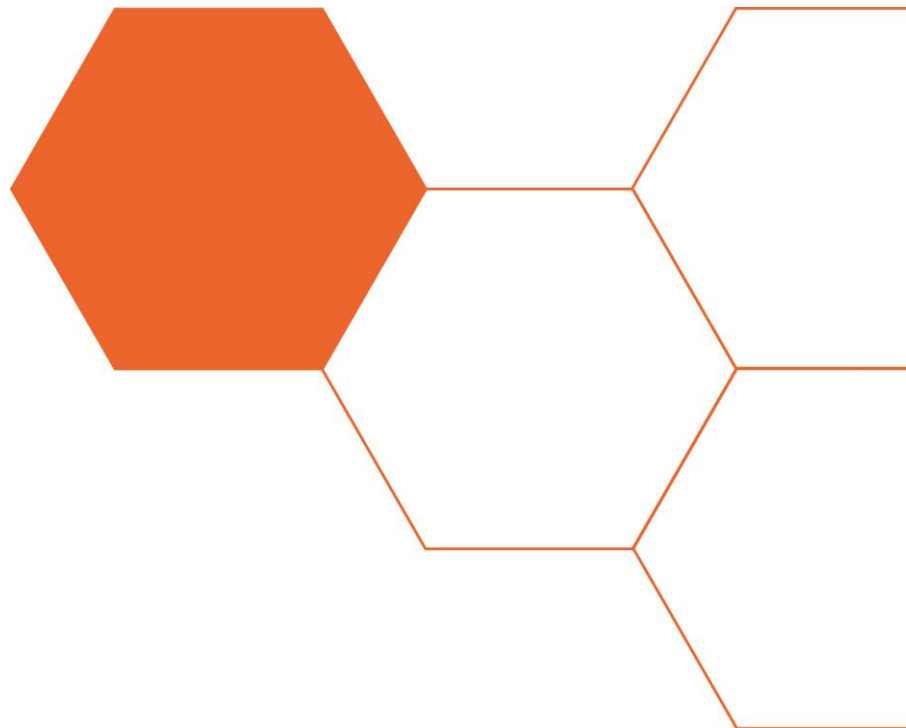


Regional riktlinje för Staphylococcus aureus bakteriemi hos vuxna

Riktlinjer för utförare av hälso- och sjukvård i Region Skåne. Regionala riktlinjer har tagits fram i nära samverkan med berörda sakkunniggrupper. Riktlinjerna är fastställda av hälso- och sjukvårdsdirektören.



Förord

Staphylococcus aureus bakteriemi (SAB) är en vanlig sjukdom, med en hög mortalitet mellan 10-30 % rapporterat internationellt, och 21 % i Skåne 2014 (1). I Region Skåne drabbas årligen ca 600 patienter av SAB. Enhetliga riktlinjer för omhändertagande av dessa patienter har saknats såväl regionalt som nationellt varför dessa riktlinjer har skapats.

Riktlinjen fastställs härmed att gälla för all verksamhet som finansieras av Region Skåne.

2019-09-20



Pia Lundbom

Hälso- och sjukvårdsdirektör

Innehåll

Förord	2
Dokumentinformation	4
Bakgrund	5
Sammanfattning	5
Vårdprogramsgrupp	6
Utredning	7
Behandling	9
Checklista okomplicerad SAB	15
Referenser och länkar	16

Dokumentinformation

	Namn	Position	E-postadress
Huvudansvarig	Malin Hagstrand-Aldman	Specialistläkare Infektion SUS Lund	malin.hagstrand-aldman@skane.se
Fastställt av	Pia Lundbom	Hälso- och sjukvårdsdirektör	pia.lundbom@skane.se
Sakkunniggrupp	Expertgruppen för smittsamma sjukdomar		
Kontaktperson Koncernkontoret	Sven Oredsson	Medicinsk rådgivare	sven.oredsson@skane.se
Administrativ kontaktperson	Carina Åkesson	Publicerare	carina.i.akesson@skane.se

Giltighet

	Giltigt från och med	Giltigt till och med	Ansvarig/huvudförfattare
Ursprunglig version	2019-09-20	2022-08-31	Malin Hagstrand-Aldman
Revidering			
Revidering			
Revidering			
Revidering			

Sökord

Staphylococcus aureus bakteriemi hos vuxna

BAKGRUND

Staphylococcus aureus bakteriemi (SAB) är en vanlig sjukdom, med en hög mortalitet mellan 10-30 % rapporterat internationellt, och 21 % i Skåne 2014 (1). I Region Skåne drabbas årligen ca 600 patienter av SAB.

Merparten av de som drabbas är äldre, medelåldern är ca 68 år och 2/3 är män. Av oklar anledning är mortaliteten 30 % högre hos de kvinnor som drabbas (2, 3).

I ett svenskt material från 2013 rapporterades en recidivfrekvens inom 90 dagar på ca 11 % (4). Detta är i nivå med resultat från en amerikansk studie där man också noterade att relaps, med samma stam, kommer tidigare (medel 36 d) än reinfektioner (medel 99 d) (5).

Äldre internationella studier visar påtagligt högre recidivfrekvens (18-24 %) för SAB (6, 7). Detta kan jämföras med infektioner med andra virulenta patogener exempelvis *Streptococcus pneumoniae* (4 %)(8).

Risken för relaps är högre för ledprotesbärare (9), vid kvarvarande infektionsfokus (grafter, CVK) (10, 11), vid nativ klaffsjukdom samt efter tidigare genomgången endokardit (5).

Sammanfattning

Vi rekommenderar att patienter med konstaterad SAB;

- Blododlas igen efter (48-)72hs antibiotikabehandling. Blododlingen bör tas strax innan nästa dos av antibiotika.
- Undersöks av infektionsläkare så snart möjligt.
- Genomgår ekokardiografisk undersökning.
- Genomgår inspektion av alla intravenösa infarter.
- Rekommenderas adekvat behandling avseende antibiotikaval, dosering och duration.

Patienter som uppfyller samtliga nedanstående kriterier bedöms ha en okomplicerad SAB;

- Neg blododling 48-72h efter insatt behandling.
- Feberfrihet inom 72h efter insatt behandling (<37,8 C utan febernedsättande).
- Avsaknad av tecken till endokardit (neg TTE/TEE).
- Avsaknad av septiska nedslag.
- Inga hjärtklaffsproteser, Pacemaker/ICD, kärlgrafter

Behandlingsrekommendationen för okomplicerad SAB är 10-14 dagars intravenös behandling.

Patienter som ej uppfyller samtliga kriterier ovan, definieras som komplicerad SAB. För dessa patienter bör man intensifiera sökandet av infektionsfokus, vilket innebär upprepat TTE/TEE och eventuell annan radiologisk utredning (CT, MR, PET-CT). Behandlingsregim vid komplicerad SAB följer gängse PM utifrån infektionsfokus, tex endokardit, septisk artrit.

Val av behandling

I första hand bör betalaktamantibiotika användas.

Om penicillinkänslig S aureus;

- Bensylpenicillin 3g x 3 iv

Om icke penicillinkänslig S aureus;

- Kloxacillin 2gx4 iv

Andrahandsalternativ;

- Cefotaxim 1-2gx3 iv

Vid typ 1 penicillin allergi;

- Vancomycin 1gx2-3 iv men monitoreras med dalvärdet 15-20mg/L och om MIC-värdet är ≥ 1 ges Daptomycin.
- Daptomycin 8-10mg/kg x1 iv. Observera -ej till pneumonier
- Linezolid 600mgx2,(iv alt po), indikation pneumoni samt hud- och mjukdelsinfektioner.
- Klindamycin 600mg x 3 iv

Avråds ifrån

Ceftazidim

Ceftriaxone

Vårdprogramsgrupp

Malin Hagstrand-Aldman, specialistläkare infektion SUS Lund

Hanna Blank, specialistläkare infektion Kristianstad, hanna.blank@skane.se

Anna Jerkeman, överläkare infektion SUS Malmö, anna.ogionwo-jerkeman@skane.se

Anna-Karin Lindgren, överläkare infektion Helsingborg, anna-karin.a.lindgren@skane.se

Utredning

VI REKOMMENDERAR ATT PATIENTER MED KONSTATERAD SAB;

Blododlas igen efter (48-)72hs antibiotikabehandling. Blododlingen bör tas strax innan nästa dos av antibiotika.

Undersöks av infektionsläkare så snart möjligt.

Genomgår ekokardiografisk undersökning.

Genomgår inspektion av alla intravenösa infarter.

Rekommenderas adekvat behandling avseende antibiotikaval, dosering och duration.

UPPREPADE BLODODLINGAR

Den starkaste indikatorn på att det rör sig om komplicerad SAB, är fortsatt positiva blododlingar ≥ 3 dygn (72h) efter insatt adekvat behandling (11, 13).

INFEKTIONSKONSULT

Som infektionskonsult bör man utvärdera patienten bedside, för att eftersträva ”source control” snarast möjligt och avgöra om det föreligger okomplicerad eller komplicerad SAB.

Flera genomgångar har visat minskad mortalitet samt minskad andel recidiv om patienten undersöks av en infektionsläkare (15-18).

I en finsk studie var totalmortaliteten för de som träffade en infektionskonsult, jmf med telefonkonsult eller ingen konsultation alls, vid 7 dagar, 1 %, 8 %, respektive 26 % för de tre grupperna. 90-dagarsmortaliteten var 9 %, 29 % respektive 46 %. Fler fick också rätt antibiotika (duration/val) om en infektionsläkare hade träffat patienten, 85 % vs 63%(19).

Infektionskliniken i Göteborg har gjort en liknande undersökning, där minskad mortalitet, minskad återinlägningsfrekvensen samt minskad användning av bredspektrumantibiotika redovisades (20).

UTREDNING AV FOKUS

Vid komplicerad SAB är det av stor vikt att hitta infektionsfokus. Endokardit är en vanlig orsak vid komplicerad SAB. Tänk dock även på att leta efter andra eventuella nedslag såsom artriter och spondylit. Vid misstanke på spondylit ska MR rygg göras. Vid oklart fokus överväg PET-CT, ffa vid positiva odlingar efter 48-72h.

Samtliga patienter med SAB ska genomgå ekokardiografisk undersökning. I vissa fall räcker TTE men i några fall rekommenderar vi starkt att man gör ett TEE. Om patienten har CIED, CVK eller klaffprotes bör man alltid göra ett TEE då känsligheten vid TTE vid dessa tillstånd är lägre. Även vid blododlingspositivitet efter 48-72h, samt vid hög misstanke på endokardit bör ett TEE komplettera TTE. Ovanstående i enlighet med det nationella endokardit PM för *Staphylococcus aureus* (52).

Det finns flera studier som försökt göra poängsystem för att kunna skilja dem som behöver göra TEE från de patienter där man kan nöja sig med TTE.

En av dessa är Palraj et al.(14) från 2015. Olika riskfaktorer poängsätts och vid sammanlagd poäng ≥ 4 dag 1, rekommenderas TEE.

Poäng ges för:

- ICD 2p
- Pacemaker 3p
- Samhällsförvärvad 2p
- Sjukvårdsassocierad * 1p
- Nosokomial 0p

* Sjukvårdsassocierad- definieras som positiv blododling < 48 h hos patient som uppfyller något av följande 4;

- A) IV behandling i hemmet senaste 30d,
- B) Hemodialys eller intravenös cytostatika inom 30 d,
- C) Varit inlagd på sjukhus ≥ 2 d, inom senaste 90 dagarna,
- D) Boende på sjukhem (21).

Vid < 4 poäng upprepas poängsättningen dag 5 och om de uppföljande blododlingarna vid 48-72h är positiva, lägger man till 2 poäng till den tidigare summan. Vid ≥ 2 poäng dag 5 rekommenderas undersökning med TEE.

I den refererade studien hade 16 % av patienter med poäng ≥ 2 , endokardit. Vid poäng ≥ 4 , hade hela 41 % endokardit. Samtidigt konstaterades att av dem som hade < 2 poäng dag 5 hade endast 2 % endokardit (14). Denna har dock inte utvärderats prospektivt i annat material varför korrektheten i systemet inte är validerat.

Risken för endokardit vid samhällsförvärvad SAB är högre än vid nosokomial infektion, ca 20 % jämfört med 5 %. Andra beskrivna riskfaktorer för endokardit är iv missbruk (38 %), förekomst av mekaniska klaffar (33 %) och nativ klaffsjukdom (20 %) (13, 22).

Ytterligare riskfaktorer för sämre utfall och ökad recidivrisk har diskuterats i ett flertal studier och ett antal fristående riskfaktorer har framkommit (13, 14, 22-24)

- Hemodialys
- Samhällsförvärvad SAB
- Klaffproteser
- Nativ hjärklaffssjukdom
- Iv missbruk
- Tidigare endokardit
- Okänt primärfokus
- Alkoholism
- Immunsupprimerande behandling
- Fortsatt positiv blododling dag 7
- Svår underliggande sjukdom
- Svår sepsis vid sjukdomsstarten
- Ortopediska proteser

Vid förekomst av dessa riskfaktorer finns större anledning att upprepa TEE eller genomföra vidare undersökningar (CT, FDG-PET-CT) för att hitta infektionsfokus (14) (13).

Vid SAB och samtidig närvaro av CVK, rekommenderas att man avlägsnar CVK.

Som ett observandum kan nämnas rapporter som visar att mellan 30-70 % av CVK infektioner med *S. aureus*, har tromboser i anslutning till den centrala venkatetern. Vid fortsatt positiv blododling, efter att CVK dragits, bör därför vidare trombosundersökning göras och behandlingstiden bör förlängas (25, 26).

Behandling

Patienter som uppfyller samtliga kriterier bedöms ha en okomplicerad SAB;

- Neg blododling 48-72h efter insatt antibiotikabehandling.
- Feberfrihet inom 72h efter insatt behandling ($\leq 37,80$ C utan febernedsättande).
- Avsaknad av tecken till endokardit (neg TTE/TEE).
- Avsaknad av septiska nedslag
- Ingen hjärklaffsprotes, Pacemaker/ICD eller kärlgraft

Dessa patienter bör behandlas med intravenös antibiotika i 10-14 dagar (11).

Det finns rapporter gällande behandlingstid på 7 dagar iv, vid kateterrelaterad SAB där katetern/nålen dras de första dagarna och patienten inte har några underliggande sjukdomar eller riskfaktorer. Dessa rapporter har inte visat någon ökad frekvens av relaps men det har varit små icke randomiserade studier. (5, 11).

BEHANDLINGSLÄNGD

I studier av okomplicerade SAB har recidivfrekvensen ökat med kortare intravenös antibiotikabehandling än 10-14 dagar (10, 27, 28). I nuläget rekommenderar flertalet europeiska länder samt USA 14 dagars intravenös behandling som standardbehandling vid okomplicerad SAB (25).

Komplicerad SAB bör behandlas enligt gängse PM för respektive tillstånd.

PREPARATVAL

Betalaktamantibiotika är förstahandsvalet vid SAB. Detta grundar sig på studier som visat att vankomycinbehandling gett ett sämre utfall och fler relapser än betalaktamantibiotika (10, 11, 13).

Då andelen MRSA bakteriemier är fortsatt låg i Skåne, finns inget behov att täcka detta empiriskt.

INTRAVENÖS ELLER PER ORAL BEHANDLING?

De flesta studier avseende behandlingssduration och val av antibiotika undersöker effekten av intravenöst administrerad antibiotika.

Två randomiserade, icke blindade, studier har jämfört per oral och intravenös antibiotikabehandling vid SAB. I båda dessa studier var utfallet likvärdigt vid per oral och intravenös behandling. Den ena studien innefattade behandling vid skelettfektioner och kateterrelaterade infektioner och den andra, behandling av högersidig endokardit vid intravenöst missbruk (11). I den senare var 65 % HIV-infekterade och studien jämförde ciprofloxacin+rifampicin med konventionell intravenös antibiotika (gentamicin 5d+ vancomycin eller oxacillin) under 4 veckor. I båda grupperna var cure rate ca 80 % men biverkningarna högre i iv gruppen. Uppföljningstiden var dock bara en månad (29).

Detta är ju inte behandlingskombinationer som rekommenderas i svenska riktlinjer och valet av antibiotika är diskutabelt, men kan utgöra tänkbara alternativ när inget annat finns att tillgå.

En dansk studie från 2018 har undersökt per oral behandling som alternativ till intravenös behandling vid SAB endokardit. Den per orala behandlingen började efter minst 12 dagars intravenös behandling (median 17d) och endast stabila patienter fick inkluderas. Eftersom många patienter inte uppfyllde kriterierna för att vara tillräckligt medicinskt stabila för övergång till per oral behandling kunde relativt få patienter inkluderas.

Av de patienter som hade S aureus endokardit och kunde inkluderas i studien blev ca 60 % (28st), behandlade med kombinationen amoxicillin (1gx4) och rifampicin (600mgx2) eller kombinationen dicloxacillin 1gx4 och rifampicin (600mgx2) beroende på om stammen var penicillinkänslig eller ej (30). Slutsatsen blev att per oral behandling inte var sämre än konventionell intravenös behandling. Dock fanns inte den intravenösa antibiotikaregimen redovisad (30).

Det finns ett antal pågående studier som utvärderar kortare intravenös behandling med per oral uppföljning och dessa kan vid publikation komma att medföra att behandlingslängden revideras (31).

KOMBINATIONSBEHANDLING VID SAB

Det finns idag inga studier som visar att kombinationsbehandling med flera preparat skulle medföra bättre utläkning vid SAB. Däremot finns studier som visar ökad toxicitet med bl.a. aminoglykosidtillägg (11) eller tillägg med rifampicin (32).

ANTIBIOTIKABEHANDLING

BETALAKTAMANTIBIOTIKA

Bensylpenicillin

Rekommendationen i flera länder är att penicillin-känsliga *S. aureus* ska behandlas med bensylpenicillin. De doser som används är olika i de olika länderna men ligger mellan 1,2gx3-2,4gx6 (33).

MIC värdet för bensylpenicillin är lågt hos penicillinkänsliga *S. aureus* stammar, ($\leq 0,125$), vilket indikerar att en okomplicerad infektion kan behandlas med 1gx3 och ändå få en god fri tid över MIC-värdet (50 % $fT > MIC$).

I Danmark har man mångårig erfarenhet av att behandla både okomplicerad SAB och endokardit med penicillin. I det danska nationella endokardit-PM är rekommenderad dos av bensylpenicillin 3gx4.

En prospektiv dansk studie från 2017 som undersökte utfall vid endokarditbehandling, visade att dosering av bensylpenicillin 3gx4 gav 71 % av de behandlade 100 % $fT > MIC$ samt 90 % hade 50 % $fT > MIC$. Alla *S. aureus* endokarditer läkte ut och inga recidiv förekom (34).

En Schweizisk artikel från 1995, rekommenderar 2,5-3gx4 i 4-6veckor för vänstersidig endokardit orsakad av penicillinkänslig *S. aureus* (35).

Kloxacillin

I Sverige används ofta dosen 2gx3-4 medan man i andra länder uteslutande använder doseringen 2gx4 (31).

Det finns inga studier som utifrån doseringen 2gx3 undersöker utläkningsfrekvens eller recidiv.

Vid PK/PD-beräkning på kloxacillindosen 2gx3 blir $fT > MIC$ endast 18-25 %. Vid 4-dos erhålls i dessa beräkningar $fT > MIC$ på ca 25-33 %.

Denna kunskap ligger till grund för den nya doseringsrekommendationen av 2gx4 vid SAB.

Då kloxacillin är ett kärletande preparat, bör central infart så som Piccline eller CVK övervägas.

Cefalosporiner

Det finns inga randomiserade kontrollerade studier som visar att cefalosporiner skulle vara sämre eller bättre än isoxasolylpenicilliner, men observationella studier indikerar att preparaten är likvärdiga vid behandling av SAB (undantaget ceftazidim se nedan) (36).

En dansk studie visade ökad mortalitet i gruppen som fick cefuroxim jämfört med kloxacillin/penicillin G, men doseringen av cefuroxim var låg och grupperna var inte helt överensstämmande (37).

Bland de olika cefalosporinerna finns flest studier gjorda på cefuroxim, cefotaxim och cefazolin (som används i USA).

Det finns inga jämförande studier dem emellan, men teoretiskt får man ett något högre fT>MIC (69 %) för cefuroxim 1,5gx3 jmf med cefotaxim 1gx3 (52 %).

Cefotaxim

Dosering på 1-2g x 3 ger 52-65 % fT>MIC. Det finns inga randomiserade studier som jämför cefotaxim och isoxazolylpenicilliner.

Cefuroxim

Dosering 1,5gx3.

Ceftazidim är undantaget bland cefalosporiner. Man har, i mindre observationella studier, visat en högre frekvens av misslyckad utläkning (11), varför denna cefalosporin inte rekommenderas för SAB-behandling.

Ceftriaxon

Eftersom ceftriaxon har en koncentrationsberoende proteinbindning är det svårt att beräkna dess fria koncentration och därmed fT>MIC.

I en studie på samhällsförvärvad lunginflammation med *S. aureus*, såg man vid ceftriaxonbehandling dålig tidig respons med dosen 1g/24h i kombination med azitromycin (8).

En fransk studie av septiska patienter visade mycket kort fT>MIC, endast 2 % på dosen 1gx1 och ca 12-21% på 2gx1. Detta resulterade i doserings-rekommendationen 2gx2 (38).

I en retrospektiv amerikansk studie från 2013 jämförde man ceftriaxon med cefazolin, utan att se någon signifikant skillnad i utläkningsfrekvens (ca 80 % med båda). En svaghet med studien var dock att antibiotikadoseringen i studien inte varit enhetliga (39).

En amerikansk studie presenterad 2014 visade jämförbar utläkningsfrekvens vid ceftriaxonbehandling som vid standardbehandling. Standardbehandlingen inbegrep nafcillin, cefazolin samt vankomycin vilket gör resultaten svårtolkade. Inga doseringar angavs för något av preparaten och anmärkningsvärt var att andelen "clinical failure" var lika stor i ceftriaxongruppen och vancomycingruppen men nästan obefintlig i de andra två grupperna (40).

En Monte Carlo simulation för ceftriaxon visar att det krävs en dos på 2gx2 för att nå CRF (clinical fraction respons) på >90 % (41).

Ceftriaxon bör undvikas vid svåra infektioner med *S. aureus* dit SAB räknas.

För att använda ceftriaxon på *S. aureus*-infektioner bör man ha ett MIC-värde (38) men flera artiklar berör problemet med att MIC-bestämma *S. aureus* för ceftriaxon. Det finns rapporter på

att upp till 5 % ligger över brytpunkten MIC > 8 och det är även svårt att utifrån oxacillin-disken förutsäga MIC-värdet (41-43).

ÖVRIGA ANTIBIOTIKA;

Vankomycin

Normaldoseringen är 15-20mg/kg/dos x 2-3 med en laddningsdos på 25-30mg/kg.

Flera undersökningar har visat att vancomycinbehandling jämfört med betalaktamantibiotika har en sämre utläkningsfrekvens (5, 11) vilket medför att vi rekommenderar betalaktamantibiotika i första hand.

En Monte Carlo simulation publicerad 2016 visar att det går bra att bedöma vankomycindoseringen utifrån dalvärdet 15-20mg/L (44).

Haeseker at al. gjorde uträkningar på patienter som behandlades med vankomycin och fann att TDM var bättre vid MIC ≥ 1 , men att med dalvärden mellan 10-15mg/L fick 92 % målvärde för MIC <1mg/L (45).

Svårt sjuka patienter med sepsis och cirkulatorisk instabilitet kan inte tillförlitligt monitoreras med mätning av dalvärdet för att kunna förutse effekten (46, 47). Hos patienter som utsöndrar vankomycin snabbt kan man minska dygnsdosen och därmed risk för njurbiverkan, genom att ge kontinuerlig infusion.

Kontinuerlig infusion med vankomycin ges utifrån GFR under 24 h.

- Initial bolusdos på 20mg/kg på 3 h om patienten inte står på Vancomycin sedan tidigare
- Därefter dosering efter vikt och kreatininclearance se tabell nedan.

Kreatininclearance	>120 mL/min	120-80 mL/min	80-40 mL/min	40-20 mL/min	<20 mL/min
Dygnsdos Vankomycin	40 mg/kg/dygn	30 mg/kg/dygn	20 mg/kg/dygn	10 mg/kg/dygn	Individuell bedömning

Vid CRRT startar infusionen på 15mg/kg/dygn.

Koncentration bör kontrolleras varje morgon. Målkoncentrationen är 20 mg/L (15-25) och infusionshastigheten kan då justeras.

Fakta hämtat från RAF samt från PM västra Götaland samt fransk studie (48).

Daptomycin

Behandlingsindikation är hud/mjukdelsinfektioner eller högersidig endokardit.

Normaldosering är 8-10mg/kg x1.

Bassetti et al. undersökte 53 patienter med hud och mjukdelsinfektioner där man jämförde två grupper. De olika grupperna fick högdos (7-9mg/kg/dygn) eller lågdos (4-6mg/kg/dygn) av daptomycin. Utläkningsfrekvensen var 94 % i högdosgruppen jämfört med 73 % i lågdosgruppen. Två respektive tre patienter fick biverkningar utan att avbryta behandlingen(49). Kullar

et al har visat att MRSA bakteriemi har bättre utläkningsfrekvens vid daptomycinbehandling än vid vancomycinbehandling om MIC ≥ 2 mg/L för vancomycin (50).

I Svenska infektionsläkarföreningens PM för behandling av endokardit rekommenderas doseringen av daptomycin 8-12mg/kg/dygn.

I en italiensk review-artikel konstateras att 12 dagars behandling av friska, inte gett några biverkningar vid doserna, 8, 10 och 12mg/kg/dygn. Dosering till kritiskt sjuka/IVA patienter föreslås också till minst 6-8mg/kg (51).

IDSA rekommenderar därför daptomycin, i dosen 10mg/kg för komplicerad MRSA-SAB, i kombination med annan antibiotika vid tidigare misslyckad vancomycinbehandling (52).

Linezolid

Normaldosering är 600mg x2.

Har visat sig lika bra eller bättre än vancomycin på MRSA-Bakteriemi vid pneumoni (52).

Klindamycin

Normaldosering intravenöst är 600mg x3.

Checklista okomplicerad-komplicerad SAB

<u>SAB datum:</u>	<u>JA</u>	<u>NEJ</u>
<u>Negativ blododling 48-72 h efter insatt behandling</u>		
<u>Feberfri inom 72 h efter insatt behandling</u>		
<u>TTE/TEE utan tecken till endokardit</u>		
<u>Avsaknad av septiska nedslag</u>		
<u>Avsaknad av hjärtklaffprotes, pacemaker/ICD, kärlgraft</u>		

Referenser och länkar

1. Hagstrand Aldman M, Skovby A, L IP. Penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: susceptibility testing, resistance rates and outcome of infection. *Infect Dis (Lond)*. 2017;1-7.
2. Tacconelli E, Foschi F. Does gender affect the outcome of community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(1):23-5.
3. Smit J, Lopez-Cortes LE, Kaasch AJ, Sogaard M, Thomsen RW, Schonheyder HC, et al. Gender differences in the outcome of community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a historical population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(1):27-32.
4. Jacobsson G, Nasic S. Long-term outcome of invasive *Staphylococcus aureus* infections. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(5):350-4.
5. Chang FY, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):333-9.
6. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS, 2nd. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5117-24.
7. Leder K, Turnidge JD, Korman TM, Grayson ML. The clinical efficacy of continuous-infusion flucloxacillin in serious staphylococcal sepsis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1999;43(1):113-8.
8. So W, Crandon JL, Nicolau DP. Poor outcomes of empiric ceftriaxone +/- azithromycin for community-acquired pneumonia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Intern Emerg Med*. 2016;11(4):545-51.
9. Fowler VG, Jr., Kong LK, Corey GR, Gottlieb GS, McClelland RS, Sexton DJ, et al. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. *J Infect Dis*. 1999;179(5):1157-61.
10. Johnson LB, Almoujahed MO, Ilg K, Maolood L, Khatib R. *Staphylococcus aureus* bacteremia: compliance with standard treatment, long-term outcome and predictors of relapse. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(11-12):782-9.
11. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Torok ME, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(3):208-22.
12. Sunnerhagen T, Nilson B, Rasmussen M. Antibiotic synergy against viridans streptococci isolated in infective endocarditis. *International journal of antimicrobial agents*. 2015;45(5):550-1.
13. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):322-32.
14. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, Steckelberg JM, Wilson WR, Lahr BD, et al. Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): Scoring System to Guide Use of Echocardiography in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(1):18-28.

15. Fowler VG, Jr., Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of Staphylococcus aureus bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;27(3):478-86.
16. Lopez-Cortes LE, Del Toro MD, Galvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Farinas MC, Sanz-Franco M, et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(9):1225-33.
17. Bassetti M, Peghin M, Treccarichi EM, Carnelutti A, Righi E, Del Giacomo P, et al. Characteristics of Staphylococcus aureus Bacteraemia and Predictors of Early and Late Mortality. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170236.
18. Saunderson RB, Gouliouris T, Nickerson EK, Cartwright EJ, Kidney A, Aliyu SH, et al. Impact of routine bedside infectious disease consultation on clinical management and outcome of Staphylococcus aureus bacteraemia in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(8):779-85.
19. Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Jarvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(4):527-35.
20. Ruus C, Skovbjerg S, Magnusson T, Snygg-Martin U, Studahl M, Andersson LM. *Lakartidningen*. 2018;115.
21. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137(10):791-7.
22. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C, et al. Staphylococcus aureus Bloodstream Infection and Endocarditis--A Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127385.
23. Forsblom E, Ruotsalainen E, Molkanen T, Ollgren J, Lyytikainen O, Jarvinen A. Predisposing factors, disease progression and outcome in 430 prospectively followed patients of healthcare- and community-associated Staphylococcus aureus bacteraemia. *J Hosp Infect*. 2011;78(2):102-7.
24. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG, Jr., Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of orthopedic prostheses after Staphylococcus aureus bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32(4):647-9.
25. Corey GR. Staphylococcus aureus bloodstream infections: definitions and treatment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48 Suppl 4:S254-9.
26. Crowley AL, Peterson GE, Benjamin DK, Jr., Rimmer SH, Todd C, Cabell CH, et al. Venous thrombosis in patients with short- and long-term central venous catheter-associated Staphylococcus aureus bacteremia. *Critical care medicine*. 2008;36(2):385-90.
27. Chong YP, Moon SM, Bang KM, Park HJ, Park SY, Kim MN, et al. Treatment duration for uncomplicated Staphylococcus aureus bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1150-6.
28. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus

aureus infections in adults and children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(3):e18-55.

29. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med*. 1996;101(1):68-76.
30. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2018.
31. Kaasch AJ, Fatkenheuer G, Prinz-Langenohl R, Paulus U, Hellmich M, Weiss V, et al. Early oral switch therapy in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:450.
32. Thwaites GE, Scarborough M, Szubert A, Nsutebu E, Tilley R, Greig J, et al. Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017.
33. Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT, Kaplan EL, Karchmer AW, Kaye D, et al. Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and staphylococci. *JAMA*. 1989;261(10):1471-7.
34. Obrink-Hansen K, Wiggers H, Bibby BM, Hardlei TF, Jensen K, Kragh Thomsen M, et al. Penicillin G Treatment in Infective Endocarditis Patients - Does Standard Dosing Result in Therapeutic Plasma Concentrations? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(2):179-86.
35. Bille J. Medical treatment of staphylococcal infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl B:80-3.
36. Forsblom E, Ruotsalainen E, Jarvinen A. Comparable Effectiveness of First Week Treatment with Anti-Staphylococcal Penicillin versus Cephalosporin in Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Propensity-Score Adjusted Retrospective Study. *PloS one*. 2016;11(11):e0167112.
37. Nissen JL, Skov R, Knudsen JD, Ostergaard C, Schonheyder HC, Frimodt-Moller N, et al. Effectiveness of penicillin, dicloxacillin and cefuroxime for penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective, propensity-score-adjusted case-control and cohort analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(8):1894-900.
38. Garot D, Respaud R, Lanotte P, Simon N, Mercier E, Ehrmann S, et al. Population pharmacokinetics of ceftriaxone in critically ill septic patients: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(5):758-67.
39. Winans SA, Luce AM, Hasbun R. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: a comparison of cefazolin and ceftriaxone. *Infection*. 2013;41(4):769-74.
40. Patel UC, McKissic EL, Kasper D, Lentino JR, Pachucki CT, Lee T, et al. Outcomes of ceftriaxone use compared to standard of therapy in methicillin susceptible staphylococcal aureus (MSSA) bloodstream infections. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1282-9.
41. Housman ST, Sutherland CA, Nicolau DP. Pharmacodynamic profile of commonly utilised parenteral therapies against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* collected from US hospitals. *International journal of antimicrobial agents*. 2014;44(3):235-41.
42. Nguyen HM, Jones RN. Treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* osteoarticular and prosthetic joint infections: using the oxacillin minimum inhibitory concentration to guide

appropriate ceftriaxone use. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(1):161-2.

43. Phe K, Dao D, Palmer HR, Tam VH. In vitro ceftriaxone susceptibility in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(2):1370.
44. Prybylski JP. A Strategy for Dosing Vancomycin to Therapeutic Targets Using Only Trough Concentrations. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(3):263-72.
45. Haeseke M, Croes S, Neef C, Bruggeman C, Stolk L, Verbon A. Evaluation of Vancomycin Prediction Methods Based on Estimated Creatinine Clearance or Trough Levels. *Ther Drug Monit*. 2016;38(1):120-6.
46. Revilla N, Martin-Suarez A, Perez MP, Gonzalez FM, Fernandez de Gatta Mdel M. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(2):201-12.
47. Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014;18(3):R99.
48. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(9):2460-7.
49. Bassetti M, Nicco E, Ginocchio F, Ansaldi F, de Florentiis D, Viscoli C. High-dose daptomycin in documented *Staphylococcus aureus* infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;36(5):459-61.
50. Kullar R, Sakoulas G, Deresinski S, van Hal SJ. When sepsis persists: a review of MRSA bacteraemia salvage therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(3):576-86.
51. D'Avolio A, Pensi D, Baietto L, Pacini G, Di Perri G, De Rosa FG. Daptomycin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Septic and Critically Ill Patients. *Drugs*. 2016;76(12):1161-74.
52. Holmes NE, Tong SY, Davis JS, van Hal SJ. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and beyond. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):17-30.
53. Andreas Berge, Lars Ekspong, Inger Julander, Sis Kurland, Ulrika Snygg Martin, Katarina Westling, Lars Olaison Vårdprogram för infektiös endokardit 2016. http://infektion.net/wp-content/uploads/2017/05/varprogram_infektios_endokardit.pdf.