

# Diagnostik og behandling af *Staphylococcus aureus*-bakteriæmi

Louise Thorlacius-Ussing<sup>1</sup>, Nis Pedersen Jørgensen<sup>2</sup>, Jesper Smit<sup>3</sup>, Birgitte Lindegaard Madsen<sup>4</sup>, Christian Søborg<sup>5</sup>, Isik Somuncu Johansen<sup>6</sup>, Jan Gerstoft<sup>7</sup>, Janne Jensen<sup>8</sup>, Lars Østergaard<sup>2</sup>, Lothar Wiese<sup>9</sup>, Rajesh Mohey<sup>10</sup> & Thomas Benfield<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital  
 2) Afdeling for Infektionssygdomme, Aarhus Universitetshospital  
 3) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital  
 4) Lunge- og Infektionsmedicinsk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød  
 5) Infektionsmedicinsk Afdeling, Herlev Hospital  
 6) Infektionsmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital  
 7) Infektionsmedicinsk Afdeling, Rigshospitalet  
 8) Medicinsk Afdeling, Kolding Sygehus  
 9) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde  
 10) Medicinsk Afdeling, Regionhospitalet Herning, Hospitalsenheden Vest

Ugeskr Læger  
 2019;181:V01190010

*Staphylococcus aureus* er den hyppigste årsag til bakteriæmi med grampositive bakterier [1]. *S. aureus*-bakteriæmi (SAB) forekommer med en incidens på ca. 35 pr. 100.000 personer svarende til omkring 2.100 tilfælde årligt i Danmark [1]. SAB er en alvorlig tilstand, som er forbundet med betydelig morbiditet og en 30-dages-dødelighed, der er rapporteret til 20-25% og ikke er reduceret gennem de seneste årtier [1].

SAB er ofte associeret med komplikationer, herunder sekundære dybe infektioner, metastatisk spredning og recidiv. Klinisk inddeles SAB i to kategorier: ukompliceret SAB og kompliceret SAB. Sidstnævnte udgør op mod 40% af alle tilfælde [2]. Kompliceret SAB inkluderer bl.a. infektioner i proteser/*devices*, septisk arthritis, osteomyelitis, spondylodiskitis, endokarditis, meningitis og pneumoni. Ukompliceret SAB er defineret ud fra en række kriterier (Tabel 1) og er associeret med lavere dødelighed samt lavere risiko for recidiv og er oftere hospitalserhvervet end kompliceret SAB [3, 4].

Trods den hyppige forekomst af SAB findes der kun få kliniske randomiserede studier (RCT) om udredningsalgoritmer og behandling, og der eksisterer endnu ikke danske nationale retningslinjer angående diagnostik og behandling af SAB.

En række studier har imidlertid vist, at implementering af evidensbaserede interventioner for SAB har en gavnlig effekt på overlevelsen [5]. Denne artikel har derfor til formål at samle den nuværende viden om diagnostik og behandling af SAB. Da meticillinresistent *S. aureus* (MRSA) kun udgør et fåtal af SAB-tilfældene i Danmark ( $\approx 2\%$ ), beskrives udelukkende behandling og diagnostik af bakteriæmi med meticillinfølsomme *S. aureus* (MSSA) i denne artikel.

## TABEL 1

Definition af ukompliceret *Staphylococcus aureus*-bakteriæmi.

Ekkokardiografi uden fund af infektiøs endokarditis
Temperatur < 37,5 °C efter 2-3 døgns antibiotisk behandling
Negativ kontrolbloddyrkning 2-4 døgn efter initiering af antibiotisk behandling
Ingen implantater, proteser eller <i>devices</i>
Ingen fund af sekundær dyb infektionsfokus eller metastatisk spredning

## UDREDNING

I udredningen af patienter med SAB tager man udgangspunkt i de klassiske foci for *S. aureus*-infektion: hud/bløddele, knogler og led samt hjerteklapper. Desuden bør andet relevant infektionsfokus overvejes, herunder navnlig tilstedeværelsen af fremmedlegemer (f.eks. implantater, proteser eller intravaskulære adgange) og infektion i centralnervesystemet (CNS). Anamnesen struktureres med fokus på potentielle infektiøse indgangsporte, fokale symptomer (særligt smerter og neurologiske symptomer) og eventuelle tidligere *S. aureus*-infektioner. Den objektive undersøgelse bør inkludere en neurologisk vurdering (CNS og vertebral infektion), grundig hjertestetoskopi (endokarditis) og inspektion af huden (sår og endokarditistigma). Yderligere relevante undersøgelser omfatter ekkokardiografi, kontrolbloddyrknings, billeddiagnostik og infektionsmedicinsk tilsyn eller rådgivning.

## Ekkokardiografi

*S. aureus* har høj affinitet for endovaskulære strukturer og er i den vestlige verden den førende årsag til infektiøs endokarditis (IE) [6]. I et dansk prospektivt studie fandt man en overordnet prævalens af IE på 22% ved SAB, hvorfor alle patienter bør udredes med ekkokardiografi [7]. Transøsofageal ekkokardiografi (TEE) har bedre sensitivitet (92-96%) end transtorakal ekkokardiografi (TTE) (50-70%), men selv ved normale resultater af TEE og TTE kan IE ikke definitivt udelukkes [8, 9]. TTE kan være sufficient hos patienter, som har SAB og ikke har: 1) kendte risikofaktorer for IE (klapsygdom, kardielle *devices* etc.), 2) persisterende bakteriæmi eller 3) samfundserhvervet bakteriæmi [10].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ *Staphylococcus aureus*-bakteriæmi (SAB) er en hyppig og alvorlig tilstand, som er forbundet med svære komplikationer, risiko for recidiv og høj mortalitet.
- ▶ Udredningen af patienter med SAB bør inkludere ekkokardiografi, relevant billeddiagnostik, kontrolbloddyrknings og tilsyn ved infektionsmedicinsk speciallæge når muligt.
- ▶ Implementering af evidensbaserede interventioner i diagnostikken af SAB kan reducere sygelighed og dødelighed forbundet med SAB.

### Kontrolbloddyrkning

Persisterende bakteræmi er en stærk prædikator for kompliceret SAB og øget mortalitet ved SAB [2]. Særligt velundersøgt er associationen mellem persisterende bakteræmi og IE. Vedvarende bakteræmi er inkluderet i kliniske modeller til prædiktation af risikoen for IE hos patienter med SAB [10]. I internationale retningslinjer anbefales det, at alle patienter med SAB bør have gentaget bloddyrkning 2-3 døgn efter start på antibiotisk behandling [3, 11, 12]. Persisterende bakteræmi tyder på enten uidentificeret infektionsfokus, dyb infektion eller suboptimal antibiotisk behandling. Ved persisterende bakteræmi bør der foretages TEE, såfremt dette ikke allerede er udført. Bloddyrkning gentages hver 2.-3. døgn, indtil der ikke længere er vækst af *S. aureus* [10].

### Billeddiagnostik

Ved klinisk mistanke om metastatisk spredning af SAB eller dyb infektion (f.eks. absces) udføres der billeddiagnostisk udredning, herunder ultralydskanning, CT og konventionel røntgenundersøgelse. Ved rygsmerte bør der desuden udredes med MR-skanning eller PET-CT af columna, da hæmatogen spredning med *S. aureus* er den hyppigste årsag til spondylodiskitis og ses hos op mod hver sjette patient med SAB [13, 14]. MR-skanning muliggør bedre visualisering af bløddele omkring columna, herunder epidurale ansamlinger og abscesser, end PET-CT og foretrækkes, på trods af at PET-CT har højere specificitet [15]. Ved persisterende bakteræmi, manglende klinisk behandlingsrespons eller manglende identifikation af fokus kan PET-CT være indiceret [16].

### Infektionsmedicinsk tilsyn

I en nyligt publiceret metaanalyse fandt man, at infektionsmedicinsk tilsyn til patienter med SAB var associeret med en reduceret 30- og 90-dagesdødelighed på hhv. 50% og 30% [17]. Patienter, som blev tilset af en infektionsmedicinsk speciallæge, fik i højere grad korrekt antibiotisk behandling, fik oftere foretaget ekkokardiografi og kontrolbloddyrknings og havde færre tilfælde af recidiv og genindlæggelse, end patienter, som ikke blev tilset af en infektionsmedicinsk speciallæge [17]. I et studie fra Finland fandt man, at telefonkonsultation var *bedside*-konsultation underlegen, idet *bedside*-konsultation var forbundet med lavere dødelighed end telefonkonsultation alene [18]. Patienter med SAB bør ud over den initiale mikrobiologiske telefonkonsultation også tilses af en infektionsmedicinsk læge, når dette er muligt. Den fremtidige tilgang til denne gruppe af patienter bør ideelt set være betinget af en tværfaglig organisation imellem klinisk mikrobiologi, infektionsmedicin og kardiologi.

### BEHANDLING

Behandling af SAB inkluderer hurtig sanering af infektionsfokus samt korrekt valg af antibiotika med effekt på *S. aureus* med sufficient dosering og behandlingsvarighed. Den antibiotiske behandling afhænger desuden af den kliniske præsentation af SAB som angivet i **Tabel 2**.

#### Tidlig sanering af det infektiøse fokus

Optimal behandling af SAB inkluderer hurtig revision af sår, fjernelse af inficerede *devices* samt drænage af abscesser og ansamlinger. Ved kateterassocierede SAB-infektioner er prompte fjernelse af det inficerede kateter nødvendigt for at mindske risikoen for hæmatogen spredning og komplikationer samt højne helbredelsesraten [21]. Yderligere er kirurgisk sanering ofte påkrævet ved dybe ansamlinger og abscesser for at opnå infektionskontrol. Ved SAB med affektion af implantater, proteser og *devices* varetages behandlingen i et samarbejde mellem klinisk mikrobiologisk afdeling og det infektionsmedicinske og relevante kirurgiske speciale. Den terapeutiske tilgang afhænger bl.a. af den anatomiske lokalisation, varigheden af infektionen og patientens generelle sundhedsstatus. Flere studier har vist, at manglende fjernelse af inficerede proteser er stærkt associeret til risikoen for behandlingssvigt [22]. Trods dette er fjernelse af inficerede *devices* ikke altid mulig, da det kirurgiske indgreb kan være forbundet med en urimelig høj risiko. Ved påvist IE skal patientens tilstand hurtigst muligt konfereres med speciallæger på en højtspecialiseret kardiologisk afdeling mhp. evt. overflytning. For behandling af patienter med manifest IE henvises i øvrigt til Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning [7].

#### Valg af antibiotikum

Tidligere blev *S. aureus*-infektioner overvejende behandlet med meticillin, men pga. høj forekomst af særligt nefrotoksiske bivirkninger og manglende stabilitet af plasmakoncentrationer ved peroral administration bruges stoffet ikke længere i klinikken.

Meticillin anvendes i dag udelukkende til definition af resistensforhold for *S. aureus* (hhv. MRSA og MSSA). Der findes ingen RCT'er, hvori man har sammenlignet førstevalgsantibiotisk behandling til MSSA-bakteriæmi. I de fleste observationelle studier har man ikke fundet nogen signifikant forskel mellem forskellige typer beta-lactamantibiotika i forhold til udfaldet af SAB [23]. Førstevalg af beta-lactampræparat varierer fra land til land. I England og USA anvendes flucloxacillin, cloxacillin og nafcillin, mens vi i Danmark typisk har brugt dicloxacillin som førstevalg. Op mod en femtedel af *S. aureus*-forekomsterne i Danmark er desuden penicillinfølsomme og kan behandles med penicillin.

TABEL 2

Forslag til antibiotisk behandling af ukompliceret og kompliceret *Staphylococcus aureus*-bakteriæmi hos voksne.

Diagnose	Antibiotisk behandling		Varighed	Bemærkninger
	intravenøs administration	peroral administration		
<i>Ukompliceret SAB</i>			2 uger	Internationale retningslinjer anbefaler 2 ugers samlet i.v.-administration [3]
PSSA	Penicillin G 2 MIE × 4	Penicillin V 2 MIE × 4		
MSSA	Dicloxacillin el. cloxacillin 1 g × 4	Dicloxacillin el. cloxacillin 1 g × 4		I Danmark er der tradition for at overgå til p.o.-behandling ved klinisk respons
Penicillinallergi	Cefuroxim 1,5 g × 3	Moxifloxacin 400 mg × 1		
<i>Meningitis</i>			2 uger [19]	-
PSSA	Penicillin G 3 MIE × 6	-		
MSSA	Cefuroxim 3 g × 3			
<i>Spondylodiskitis</i>			6 uger	Antibiotika administreres i.v. i 2 uger og herefter p.o. Ved kompliceret tilfælde kan behandlingen forlænges til 8-12 uger [19]
PSSA	Penicillin G 2-4 MIE × 4	Amoxicillin 500 mg × 3		
MSSA	Dicloxacillin 1 el. cloxacillin g × 4	Dicloxacillin el. cloxacillin 1 g × 4		
Penicillinallergi	Cefuroxim 1,5 g × 3	Moxifloxacin 400 mg × 1		
<i>Osteomyelitis</i>			6 uger	Antibiotika administreres i.v. i 2 uger og herefter p.o. [14]
PSSA	Penicillin G 2 MIE × 4	Penicillin V 2 MIE × 4		
MSSA	Dicloxacillin el. cloxacillin 1 g × 4	Dicloxacillin el. cloxacillin 1 g × 4		
Penicillinallergi	Cefuroxim 1,5 g × 3	Moxifloxacin 400 mg × 1		
<i>Septisk arthritis</i>			4-6 uger	Antibiotika administreres i.v. i 2 uger og herefter p.o.
PSSA	Penicillin G 2 MIE × 4	Penicillin V 2 MIE × 4		
MSSA	Dicloxacillin el. cloxacillin 1 g × 4	Dicloxacillin el. cloxacillin 1 g × 4		
Penicillinallergi	Cefuroxim 1,5 g × 3	Cefuroxim 1,5 g × 3		
<i>Infektøs endokarditis</i>			4 uger	Ved hjerteklapprotese: supplere med rifampicin 600 mg × 2 og samlet behandlingsvarighed 6 uger Nativ hjerteklapendokarditis kan behandles samlet i 4 uger [7]
PSSA	Penicillin G 5 MIE × 4	-		
MSSA	Dicloxacillin el. cloxacillin 3 g × 4			
Penicillinallergi	Cefuroxim 3 g × 3			
<i>Ortopædkirurgisk protese-infektion</i>				
Tidlig <sup>a</sup> :			3-6 mdr.	Supplere med rifampicin 600 mg × 2 p.o. Samlet i.v.-varighed 2-6 uger afhængig af tid til infektionskontrol P.o.-behandling ved infektionskontrol [20] Behandlingslængden afhænger af klinik/kirurgi og mikrobiologiske fund og er en specialistopgave
PSSA	Penicillin G 2 MIE × 4	Penicillin V 2 MIE × 4		
MSSA	Dicloxacillin el. cloxacillin 1 g × 4	Dicloxacillin el. cloxacillin 1 g × 4		
Penicillinallergi	Cefuroxim 1,5 g × 3	Moxifloxacin 400 mg × 1		
Sen:			4-6 mdr.	Supplere med rifampicin 600 mg × 2 p.o. Samlet i.v.-varighed 2-6 uger afhængig af tid til infektionskontrol P.o.-behandling ved infektionskontrol [20] Behandlingslængden afhænger af klinik/kirurgi og mikrobiologiske fund og er en specialistopgave
PSSA	Penicillin G 2 MIE × 4	Penicillin V 2 MIE × 4		
MSSA	Dicloxacillin el. cloxacillin 1 g × 4	Dicloxacillin el. cloxacillin 1 g × 4		
Penicillinallergi	Cefuroxim 1,5 g × 3	Moxifloxacin 400 mg × 1		

MIE = mio. internationale enheder; i.v. = intravenøst; MSSA = meticillinfølsom *S. aureus*; p.o. = peroralt; PSSA = penicillinfølsom *S. aureus*; SAB = *S. aureus*-bakteriæmi.

a) < 30 dage fra operation.

### Behandlingsvarighed

Kun i ét RCT har man undersøgt behandlingsvarigheden af SAB, og her fandt man ingen forskel på overlevelsen mellem patienter behandlet med hhv. to og fire ugers antibiotika. I studiet, som er fra 1986, inkluderede man dog kun 36 patienter, hvoraf 16 blev randomiseret til reduceret behandlingsvarighed [24]. I de nuværende internationale retningslinjer anbefales det, at ukompliceret SAB behandles med antibiotika i 14 dage, og kompliceret SAB behandles med antibiotika i 4-6 uger [3, 11].

Et nyligt publiceret RCT har vist, at en protokol, som fulgte disse anbefalinger, resulterede i kortere behandlingsvarighed og ligeværdigt respons som behand-

ling iht. klinisk praksis [4]. I studiet inkluderede man patienter med infektioner forårsaget af både *S. aureus* og koagulasenegative stafylokokker, men anbefalingen for SAB underbygges desuden af observationelle studier [4]. I det igangværende danske multicenter-RCT, SAB7, sammenlignes effekten af syv og 14 dages behandling af ukompliceret SAB [25]. Data fra dette kliniske studie forventes at klarlægge, om kortere behandling og længere behandling af ukompliceret SAB er ligeværdige.

### Oral versus parenteral behandling

Det amerikanske infektionsmedicinske selskab anbefaler, at SAB udelukkende behandles med parenteralt ad-

ministreret antibiotikum [3]. Der foreligger dog ingen evidens for anbefalingen, og i et tidligere RCT fandt man, at oral behandling af SAB med et fluoroquinolon og rifampicin ikke var associeret med højere risiko for behandlingssvigt end behandling med standard parenteral antibiotika [26]. Yderligere har man i et netop offentliggjort dansk RCT fundet, at partiel oral behandling af venstresidig IE ikke var dårligere end fuld parenteral behandling hos en selekteret gruppe af stabile patienter [27]. Langvarig parenteral behandling fører til længerevarende indlæggelser og risici, som er forbundet hermed. Trods de nuværende internationale anbefalinger synes der i Danmark at være en tendens til, at patienter med SAB overgår til peroral behandling ved klinisk bedring, fald i feber og infektionskontrol.

### Kombinationsbehandling

En fremherskende hypotese om effektiv behandling af SAB er, at hurtigt bakteriel eliminering i blodet kan reducere risikoen for dissemineret sygdom og dermed bedre overlevelsen af SAB. I in vitro-studier har man beskrevet synergetisk effekt af beta-lactam i kombination med særligt intracellulært virkende antibiotika, omend den kliniske effekt har været tvivlsom [28]. Rifampicin, et RNA-polymerasehæmmende antibiotikum, har været anvendt klinisk i kombinationsbehandling med beta-lactam til SAB i håbet om at bedre det kliniske udfald. I et RCT, hvor man undersøgte effekten af adjuverende behandling med rifampicin, fandt man ingen forskel i 30-dagesoverlevelsen sammenlignet med standard antibiotisk behandling alene [29]. Andre antibiotika, bl.a. linezolid, fusidin og daptomycin, har også været foreslået til behandling i kombination med et beta-lactamantibiotika. Viden om disse stoffers kliniske effekt som adjuverende behandling ved SAB er sparsom [30]. Kombinationsbehandling anbefales således ikke som standard ved SAB [30].

### KONKLUSION

Grundig udredning og effektiv behandling af SAB kan reducere sygelighed og dødelighed forbundet med SAB. Evidensgrundlaget er sparsomt til at underbygge anbefalinger om det optimale valg af antibiotika, administrationsvej og behandlingsvarighed. Kontrollerede kliniske studier er nødvendige for at give evidensbaserede retningslinjer for udredning og behandling af SAB. Et højere evidensgrundlag vil have potentiale til at reducere både sygelighed og dødelighed forbundet med SAB.

### SUMMARY

Louise Thorlacius-Ussing, Nis Pedersen Jørgensen, Jesper Smit, Birgitte Lindegaard Madsen, Christian Søborg, Isik Somuncu Johansen, Jan Gerstoft, Janne Jensen, Lars Østergaard, Lothar Wiese, Rajesh Mohey & Thomas Benfield:

Management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia  
Ugeskr Læger 2019;181:V01190010

In this review, we discuss *Staphylococcus aureus* bacteraemia (SAB), which is a frequent and severe condition associated with high morbidity and mortality. Despite these facts, high-quality data on diagnostic approach, treatment and management of SAB remain scarce. Consequently, evidence-based guidelines concerning antibiotic therapy including the optimal choice of antibiotic drug, route of administration and treatment duration are not available. Thus, controlled clinical trials are urgently needed to increase evidence and to potentially improve the outcome for patients with SAB.

**KORRESPONDANCE:** Louise Thorlacius-Ussing.  
E-mail: louise.thorlacius-ussing@regionh.dk

**ANTAGET:** 29. maj 2019

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 12. august 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Thorlacius-Ussing L, Sandholdt H, Larsen AR et al. Age-dependent increase in incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemia, Denmark, 2008-2015. *Emerg Infect Dis* 2019;25:875-82.
2. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;163:2066-72.
3. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE 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. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-e55.
4. Holland TL, Raad I, Boucher HW et al. Effect of algorithm-based therapy vs usual care on clinical success and serious adverse events in patients with staphylococcal bacteremia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:1249-58.
5. Goto M, Schweizer ML, Vaughan-Sarrazin MS et al. Association of evidence-based care processes with mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia at veterans health administration hospitals, 2003-2014. *JAMA Intern Med* 2017;177:1489-97.
6. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-73.
7. www.nbv.cardio.dk/endocarditis (17. apr 2019).
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:3075-128.
9. Bai AD, Steinberg M, Showler A et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for infective endocarditis findings using transesophageal echocardiography as the reference standard: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:639-46.
10. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP 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. *Clin Infect Dis* 2015;61:18-28.
11. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:849-61.
12. Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998;27:478-86.
13. Benfield T, Espersen F, Frimodt-Møller N et al. Increasing incidence but decreasing in-hospital mortality of adult *Staphylococcus aureus* bacteraemia between 1981 and 2000. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:257-63.

14. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2015;61:e26-e46.
15. Kim SJ, Pak K, Kim K et al. Comparing the diagnostic accuracies of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the detection of spondylodiscitis: a meta-analysis. *Spine* 2019;44:E414-E422.
16. Berrevoets MAH, Kouijzer IJE, Aarntzen EHJG et al. 18F-FDG PET/CT optimizes treatment in *Staphylococcus aureus* bacteremia and is associated with reduced mortality. *J Nucl Med* 2017;58:1504-10.
17. Vogel M, Schmitz RPH, Hagel S et al. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia – a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016;72:19-28.
18. Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J et al. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013;56:527-35.
19. www.infmed.dk/guidelines (17. apr 2019).
20. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:e1-e25.
21. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A et al. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. *Arch Intern Med* 1995;155:1161-6.
22. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis* 2013;56:182-94.
23. Loubet P, Burdet C, Vindrios W et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:125-32.
24. Rahal JJ, Chan YK, Johnson G. Relationship of staphylococcal tolerance, teichoic acid antibody, and serum bactericidal activity to therapeutic outcome in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 1986;81:43-52.
25. Thoriaci-Ussing L, Andersen CØ, Frimodt-Møller N et al. Efficacy of seven and fourteen days of antibiotic treatment in uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB7): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019;20:250.
26. Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G et al. A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. *Clin Infect Dis* 2004;39:1285-92.
27. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2018;380:415-24.
28. Perloth J, Kuo M, Tan J et al. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2008;168:805-19.
29. Thwaites GE, Scarborough M, Szubert A et al. Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:668-78.
30. Bartash R, Nori P. Beta-lactam combination therapy for the treatment of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* species bacteremia: a summary and appraisal of the evidence. *Int J Infect Dis* 2017;63:7-12.