

# Richtlijn *Staphylococcus aureus* bacteriëmie

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

## 15 **INITIATIEF**

16 Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

17

18

## 19 **IN SAMENWERKING MET**

20 Nederlandse Internisten Vereniging

21 Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

22 Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

23 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

24 Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

25 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

26

## 27 **MET ONDERSTEUNING VAN**

28 B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog

29

30

## 31 **FINANCIERING**

32 De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten  
33 (SKMS)

34

35 **Colofon**

36

37 Richtlijn Staphylococcus aureus bacteriëmie

38 © 2018

39 Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

40 Postbus 21020

41 8900 JA Leeuwarden

42 058 2939249

43 secretariaat@nvmm.nl

44 www.nvmm.nl

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76 Alle rechten voorbehouden.

77 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een  
78 geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige  
79 wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter  
80 uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik  
81 van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever  
82 aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

83

84	<b>Inhoud</b>	
85	Samenstelling van de werkgroep.....	5
86	Samenvatting.....	6
87	Overzicht actiepunten bij patiënten met <i>Staphylococcus aureus</i> bacteriëmie .....	11
88	Hoofdstuk 1 Algemene inleiding.....	12
89	1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn .....	12
90	1.2 Doel van de richtlijn.....	12
91	1.3 Afbakening van de richtlijn.....	12
92	1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn.....	13
93	1.5 Definities en begrippen .....	13
94	Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling.....	16
95	2.1 Geldigheid.....	16
96	2.2 Algemene gegevens.....	16
97	2.3 Doel en doelgroep .....	16
98	2.4 Samenstelling werkgroep.....	16
99	2.5 Belangenverklaringen.....	17
100	2.6 Inbreng patiëntenperspectief.....	21
101	2.7 Implementatie .....	21
102	2.8 Werkwijze .....	21
103	Hoofdstuk 3 Diagnostiek.....	28
104	3.1 Wat zijn prognostische factoren voor een gecompliceerd beloop van een <i>S.</i>	
105	<i>aureus</i> bacteriëmie en welke consequenties heeft dit voor het beleid rondom deze	
106	patiënten?.....	28
107	3.2 Bij welke patiënten met <i>S. aureus</i> bacteriëmie is een <sup>18</sup> F-FDG-PET/CT	
108	geïndiceerd? .....	71
109	3.3 Bij welke patiënten met een positieve bloedkweek met <i>S. aureus</i> is een	
110	Transthoracaal Echocardiogram (TTE) geïndiceerd?.....	93
111	3.4 Bij welke patiënten met een positieve bloedkweek met <i>S. aureus</i> is een TEE	
112	geïndiceerd? .....	96
113	3.5 Wat is de plaats van het consult aan bed bij patiënten met een <i>S. aureus</i>	
114	bacteriëmie? .....	110
115	Hoofdstuk 4 Behandeling methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie .....	115

116	4.1	Wat is de behandeling van een methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie?	
117		115	
118	4.2	Hoe om te gaan met patiënten met kunstmateriaal en een positieve	
119		bloedkweek met <i>S. aureus</i> ? .....	183
120	4.3	Hoe om te gaan met patiënten met een abces en een positieve bloedkweek op	
121		<i>S. aureus</i> ? .....	187
122	Hoofdstuk 5	Organisatie van Zorg .....	189
123	5.1	Aan welke criteria moet een zorginstelling voldoen om bij patiënten met een <i>S.</i>	
124		<i>aureus</i> bacteriëmie een endocarditis te kunnen diagnosticeren/behandelen? .....	189
125	5.2	Aan welke criteria dient een microbiologisch laboratorium minimaal te voldoen	
126		bij de diagnose <i>S. aureus</i> bacteriëmie? .....	193
127	5.3	Hoe verloopt de informatiestroom en follow-up van een gediagnosticeerde <i>S.</i>	
128		<i>aureus</i> bacteriëmie? .....	195
129	Hoofdstuk 6	Kennislacunes.....	198
130	Hoofdstuk 7	Implementatieplan en indicatoren .....	199
131	7.1	Implementatieplan .....	199
132	7.2	Indicatoren .....	201
133	Dankwoord	.....	204
134			
135			
136			
137			
138			

139 **Samenstelling van de werkgroep**

140

- 141 • Dr. K. Verduin (voorzitter), arts-microbioloog, PAMM, Veldhoven; NVMM
- 142 • Dr. H. Ammerlaan, internist-infectioloog, Catharina ziekenhuis, Eindhoven; NIV
- 143 • Drs. G. Blaauw, arts-microbioloog, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn; NVMM
- 144 • Dr. C.P. Bleeker-Rovers, internist-infectioloog, Radboud universitair medisch  
145 centrum, Nijmegen; NIV
- 146 • Drs. R.J.H.M. van Drie-Pierik, ziekenhuisapotheker, Medisch Spectrum Twente,  
147 Enschede; NVZA
- 148 • Dr. M. Ekkelenkamp, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht;  
149 NVMM
- 150 • Dr. A.W.J.M. Glaudemans, nucleair geneeskundige, Universitair Medisch Centrum  
151 Groningen; NVNG
- 152 • Drs. D. van Hout, arts-onderzoeker, Universitair Medisch Centrum Utrecht; NVMM
- 153 • Dr. Y.G.T. Loeffen, kinderarts, Wilhelmina Kinderziekenhuis/Universitair Medisch  
154 Centrum Utrecht; NVK
- 155 • Dr. J.T.M. van der Meer, internist-infectioloog, Academisch Medisch Centrum,  
156 Amsterdam; NIV
- 157 • Drs. C.S. Rijs-Bol, chirurg-intensivist, Ziekenhuis St Jansdal, Harderwijk; NVVH
- 158 • Dr. W. Tanis, cardioloog, HagaZiekenhuis, Den Haag; NVVC

159

160

161 Met ondersteuning van:

- 162 • Mw. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.), zelfstandig richtlijnmethodoloog,  
163 Deventer
- 164 • Mw. Drs. H. Deurenberg, SIROSS, informatiespecialist, Oss

165 **Samenvatting**

166

167 **Hoofdstuk 3 Diagnostiek**

168 3.1 Wat zijn prognostische factoren voor een gecompliceerd beloop van een *S. aureus*  
169 bacteriëmie en welke consequenties heeft dit voor het beleid rondom deze patiënten?

- Verricht als deel van de microbiologische routinediagnostiek bij positief worden van bloedkweken met (verdenking op) *Staphylococcus* species een sneltest voor *S. aureus*.
- Meld, als arts-microbioloog (of diens vertegenwoordiger), een aangetoonde *S. aureus* in een bloedkweek zo spoedig mogelijk, maar in elk geval binnen 4 uur na bekend worden, aan de hoofdbehandelaar (of diens vertegenwoordiger). Zie ook uitgangsvraag 5.3.
- Start zo snel mogelijk gerichte antibiotische behandeling, maar in elk geval dezelfde dag. Zie ook uitgangsvraag 5.3
- Identificeer, als behandelaar, op basis van anamnese, voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en klinisch onderzoek de relevante risicofactoren en het waarschijnlijke focus van de *S. aureus* bacteriëmie en documenteer deze in de patiëntdossier, zoals:
  - vertraging in start van adequate antibiotische therapie;
  - persisterende koorts of bacteriëmie onder adequate therapie;
  - aandoeningen van de hartkleppen of eerder doorgemaakte endocarditis;
  - aanwezigheid van septische embolie en/of strooihaarden;
  - aanwezigheid van permanent lichaamsvreemd materiaal en/of intravasculaire catheters;
  - recent intraveneus drugsgebruik, 'community acquired', of een onbekend focus van infectie.
- Verwijder of draineer zo spoedig mogelijk het focus van de *S. aureus* bacteriëmie. Zie ook hoofdstukken 4.2 en 4.3.
- Neem 2 sets vervolgbloedkweken af ten minste elke 48 uur na start antibiotische therapie totdat deze geen groei van *S. aureus* meer tonen.

170

171 3.2 Bij welke patiënten met *S. aureus* bacteriëmie is een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT geïndiceerd?

- Overweeg een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT te verrichten bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie en tenminste 1 risicofactor voor strooihaarden, zoals:
  - community acquisition;
  - aanwezigheid van een permanent vreemd lichaamsmateriaal, zoals kunstklep, cardiac device, vaatprothese of gewrichtsprothese;
  - een voorgeschiedenis van endocarditis, een hartklepaandoening of recent intraveneus drugsgebruik;
  - een onbekend focus van infectie;
  - aanwijzingen voor septische embolie en/of strooihaarden;
  - het starten van adequate behandeling >48 uur na afname van de initiële positieve bloedkweek;

- een positieve follow-up bloedkweek >48 uur na start adequate behandeling;
- het persisteren van koorts >72 uur na afname van de initiële positieve bloedkweek;
- een niet verwijderd focus.
- Indien u een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT verricht, verricht deze dan zo snel mogelijk, maar uiterlijk binnen twee weken na de eerste positieve bloedkweek.
- Bespreek de keuze om wel of geen 18F-FDG-PET/CT te laten verrichten met de patiënt (shared decision making).

172

173

174

3.3 Bij welke patiënten met een positieve bloedkweek met *S. aureus* is een TTE geïndiceerd?

- Verricht na consultatie van een cardioloog bij iedere patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie een TTE.
- Het TTE dient tenminste binnen 72 uur na het vaststellen van een *S. aureus* bacteriëmie te worden verricht, echter bij tekenen van endocarditis binnen 24 uur.
- Overweeg het TTE binnen een week te herhalen bij initieel negatief onderzoek en een blijvende verdenking op endocarditis.

175

176

177

3.4 Bij welke patiënten met een positieve bloedkweek met *S. aureus* is een TEE geïndiceerd?

- Verricht na consultatie van een cardioloog bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie laagdrempelig een TEE, vooral bij patiënten met kunstmateriaal in situ (i.e. klepprothesen en/of cardiale devices) en een inconclusief TTE.
- Overweeg het TEE binnen een week te herhalen bij initieel negatief onderzoek en een blijvende verdenking op endocarditis.
- Het risico en het voordeel/therapeutische consequentie van een TEE moet samen met patiënt worden afgewogen (shared decision making).

178

179

180

3.5 Wat is de plaats van het consult aan bed bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie?

- Consulent aan bed*
- Er wordt een consult aan bed verricht bij iedere patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie, uiterlijk binnen 72 uur na bekend worden van de eerste positieve bloedkweek.
  - Voor de invulling hiervan wordt verwezen naar de SWAB richtlijn Antimicrobial Stewardship\*.
  - Lokale afspraken hierover worden vastgelegd in een ziekenhuisprotocol.
- \*[https://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FAF701FBF4FCBDD6C12580EC0037D292/\\$FILE/20161228%20SWAB%20Guidelines%20for%20Antimicrobial%20Stewardship%20-definitief.pdf](https://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FAF701FBF4FCBDD6C12580EC0037D292/$FILE/20161228%20SWAB%20Guidelines%20for%20Antimicrobial%20Stewardship%20-definitief.pdf)

181

182

183

## Hoofdstuk 4 Behandeling methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie

4.1 Wat is de behandeling van een methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie?

### Behandeling van een methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie

*Keuze antibiotica*

- Behandel een methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie met monotherapie flucloxacilline.
- Eerste keuze alternatief bij een (relatieve) contra-indicatie voor flucloxacilline is een eerste generatie cefalosporine.
- Voor tweede keuze neem contact op met de betrokken arts-microbioloog/infectioloog.

#### *Dosering*

- Volg het lokale formularium.

#### *Duur behandeling + toedieningsweg*

- Behandel een ongecompliceerde *S. aureus* bacteriëmie twee weken intraveneus.
- Behandel een gecompliceerde *S. aureus* bacteriëmie 4 tot 6 weken intraveneus.
- Overweeg om patiënten met een verhoogd risico op een gecompliceerde *S. aureus* bacteriëmie maar negatieve aanvullende diagnostiek 2 weken IV te behandelen (in plaats van 4 tot 6 weken).

184

185 4.2 Hoe om te gaan met patiënten met kunstmateriaal en een positieve bloedkweek met  
186 *S. aureus*?

#### *Perifere intravasculaire katheter\**

- Verwijder of verwissel altijd een perifere intravasculaire katheter bij patiënten met een positieve bloedkweek met *S. aureus*.

\* venflon; arterielijn

#### *Centrale intravasculaire katheter\**

- Verwijder altijd een centrale intravasculaire katheter bij patiënten met een positieve bloedkweek met *S. aureus*.
- Wacht, zo mogelijk, met het plaatsen van een nieuwe centrale intravasculaire katheter totdat de bloedkweken negatief zijn.

\*getunnelde of ongetunnelde centrale lijn; port-a-cath; PICC-lijn

#### *Kunstkleppen/intracardiac device*

- De hoofdbehandelaar vraagt altijd de cardioloog in consult wanneer een patiënt met kunstkleppen en/of een intracardiac device een positieve bloedkweek heeft met *S. aureus*.

#### *Overig kunstmateriaal*

- Op indicatie wordt het betreffende specialisme in consult gevraagd (bijvoorbeeld de vaatchirurg bij een vaatprothese, de orthopeed bij een gewrichtsprothese).

187

188 4.3 Hoe om te gaan met patiënten met een abces en een positieve bloedkweek op *S.*  
189 *aureus*?

#### *Bij patiënten met een sepsis*

- Draineer, naast de antibiotische behandeling van een *S. aureus* bacteriëmie, een abces onmiddellijk indien dit technisch haalbaar is.

#### *Bij patiënten zonder sepsis*

- Draineer, naast de antibiotische behandeling van een *S. aureus* bacteriëmie, een



abces zo snel mogelijk indien dit technisch haalbaar is.

190

## 191 **Hoofdstuk 5 Organisatie van Zorg**

192 5.1 Aan welke criteria moet een zorginstelling voldoen om bij patiënten met een *S.*  
193 *aureus* bacteriëmie een endocarditis te kunnen diagnosticeren/behandelen?

- Een ziekenhuis waar patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie opgenomen zijn, moet beschikken over:
  - de mogelijkheid om een echocardiogram binnen 24 uur te verrichten;
  - een samenwerking tussen hoofdbehandelaar, cardioloog en internist-infectioloog en/of arts-microbioloog welke blijkt uit een overleg, waarvan de uitkomst is vastgelegd in het patiëntendossier;
  - een (samenwerkingsovereenkomst met een) cardioloog die bevoegd en bekwaam is om zowel een TTE als TEE te verrichten en te beoordelen conform de SOP criteria van de NVVC;
  - een PET/CT, MRI en cardiale CT scanner of een samenwerkingsovereenkomst met een ziekenhuis dat beschikt over deze diagnostische middelen.
  - een (samenwerkingsovereenkomst met een) endocarditis team.

194

195 5.2 Aan welke criteria dient een microbiologisch laboratorium minimaal te voldoen bij  
196 de diagnose *S. aureus* bacteriëmie?

- Criteria waaraan het microbiologisch laboratorium waar de aanvraag binnenkomt moet voldoen, zijn:
  - dient geaccrediteerd te zijn door een instantie die de wetenschappelijke vakvereniging erkent;
  - de identificatie en gevoeligheidsbepaling van een *S. aureus* behoort tot de diagnostische scope van het laboratorium;
  - voert routinematig sneldiagnostiek uit voor differentiatie tussen coagulase-negatieve stafylokokken en *S. aureus* op bloedkweken die stafylokokken tonen in het Grampreparaat;
  - voert sneldiagnostiek uit, indien mogelijk nog op dezelfde dag dat de bloedkweek positief wordt;
- voert de gevoeligheidsbepaling van *S. aureus* uit conform de voorschriften van een internationaal erkende instantie op dit gebied.

197

198 5.3 Hoe verloopt de informatiestroom en follow-up van een gediagnosticeerde *S. aureus*  
199 bacteriëmie?

### *Arts-microbioloog*

- De arts-microbioloog (of diens vertegenwoordiger) meldt mondeling een positieve bloedkweek verdacht voor *S. aureus* zo spoedig mogelijk, maar in elk geval binnen 4 uur na bekend worden, aan de hoofdbehandelaar. Dit overleg dient gedocumenteerd te worden door de arts-microbioloog.  
EN
- De meldend arts-microbioloog :
  - bespreekt de antibiotische therapie en adviseert de hoofdbehandelaar, waar nodig, over de geïndiceerde diagnostiek;
  - informeert de hoofdbehandelaar dat een consult aan bed noodzakelijk is;

EN

- meldt de patiënt aan bij het antimicrobial stewardship team.

*Hoofdbehandelaar*

- De hoofdbehandelaar
  - is de eindverantwoordelijke voor adequate diagnostiek en behandeling van een *S. aureus* bacteriëmie;
  - start bij een klinisch opgenomen patiënt, indien nog niet gebeurd, direct na bekend worden van de bloedkweekuitslag adequate antibiotische therapie;
  - neemt contact op met een patiënt die klinisch niet is opgenomen, direct na het bekend worden van de bloedkweekuitslag, voor beoordeling in het ziekenhuis en het starten van adequate therapie.

*Consulent aan bed*

- Er wordt een consult aan bed verricht bij iedere patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie, uiterlijk binnen 72 uur na bekend worden van de eerste positieve bloedkweek. De consulent:
  - geeft advies over aanvullende diagnostiek en behandeling;
  - documenteert de adviezen in het patiëntendossier;
  - legt vast of een poliklinisch consult bij een internist(-infectioloog) of kinderarts(-infectioloog) na ontslag noodzakelijk is;
  - bespreekt patient in het antimicrobial stewardship team.

## 201 **Overzicht actiepunten bij patiënten met Staphylococcus aureus** 202 **bacteriëmie**

203

### 204 **A) Acties binnen 72 uur na eerste positieve bloedkweek**

205 1. Arts-microbioloog (of diens vertegenwoordiger) meldt positieve bloedkweek met *S. aureus*  
206 binnen 4 uur na bekend worden aan de hoofdbehandelaar (of diens vertegenwoordiger).

207 2. Start zo snel mogelijk maar in elk geval dezelfde dag, behandeling\* met flucloxacilline  
208 (alternatief 1<sup>e</sup> generatie cephalosporine) conform lokaal formularium.

209 3. Inventariseer risicofactoren voor gecompliceerd beloop:

- 210 • Vertraagde start adequate antibiotische therapie
- 211 • Persisterende koorts of bacteriëmie (vooral) indien onder adequate therapie
- 212 • Aandoening hartkleppen of eerdere endocarditis
- 213 • Aanwezigheid van septische embolieën of strooihaarden
- 214 • Aanwezigheid permanent lichaamsvreemd materiaal of intravasculaire catheters
- 215 • Community acquired
- 216 • IV-drugsgebruik
- 217 • Onbekend focus

218 4. Verwijder of dreneer zo spoedig mogelijk het focus van de *S. aureus* bacteriëmie (zie  
219 aanbeveling 4.3).

220 5. Vraag cardioloog in consult.

221 6. Verricht altijd een transthoracale echocardiografie binnen 72 uur (bij tekenen van endocarditis  
222 binnen 24 uur) na het vaststellen van een *S. aureus* bacteriëmie. Verricht laagdrempelig een TEE,  
223 vooral bij patiënten met kunstmateriaal in situ.

224 7. Zorg voor een consult aan bed binnen 72 uur na bekend worden van de eerste positieve  
225 bloedkweek conform de SWAB richtlijn Antimicrobial Stewardship.

226 8. Neem tenminste elke 48 uur 2 sets vervolgbloedkweken af totdat deze geen groei van *S. aureus*  
227 meer tonen.

228

### 229 **B) Acties binnen een week na eerste positieve bloedkweek**

230 **Bespreek de patiënt binnen een week na bekend worden in het A-team en het endocarditis-team:**

231 1. Keuze en indicatie voor aanvullende diagnostiek

232 2. Keuze van (definitieve) behandeling

233

234 **Antibiotische behandeling:**

235 1. Ongecompliceerde bacteriëmie

236 Bij voorkeur behandelen met flucloxacilline, dosering conform lokaal formularium, gedurende  
237 2 weken iv\*.

238 2. Gecompliceerde bacteriëmie

239 Bij voorkeur behandelen met flucloxacilline, dosering conform lokaal formularium, gedurende  
240 ten minste 4-6 weken\*

241

242 \*Definitieve keuzes voor behandelstrategie, waaronder antibioticumkeuze, dosering en duur van  
243 therapie loopt bij voorkeur via MDO.

244

245 **Overweeg het TTE binnen een week te herhalen bij initieel negatief onderzoek en een blijvende**  
246 **verdenking op endocarditis.**

247

248 **Overweeg de TEE binnen een week te herhalen bij initieel negatief onderzoek en een blijvende**  
249 **verdenking op endocarditis.**

250

251 **Overweeg een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie en tenminste 1**  
252 **risicofactor voor strooihaarden.** Indien een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT verricht wordt, verricht deze dan zo snel  
253 mogelijk, maar uiterlijk binnen twee weken na de eerste positieve bloedkweek.

## 254 Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

255  
256

### 257 1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

258 *Staphylococcus aureus* is een van de belangrijkste veroorzakers van bacteriëmie (Laupland et al.,  
259 2013; Tong et al., 2015). De incidentie in Europa wordt geschat op 17-19 per 100.000 inwoners  
260 (Laupland et al., 2013; Rasigade et al., 2014; Tong et al., 2015). Geëxtrapoleerd naar Nederland  
261 betekent dit dat er in ons land ieder jaar circa 3.000 nieuwe patiënten met een *S. aureus*  
262 bacteriëmie zijn. Het ziektebeeld kan zich op tal van manieren presenteren, is vaak snel  
263 progressief en kan leiden tot fulminante sepsis. Het is geassocieerd met een 30-dagen  
264 mortaliteit van 20% (van Hal et al., 2012).

265 In 30% van de gevallen leidt *S. aureus* bacteriëmie tot metastatische foci van infectie (Fowler et  
266 al., 1998).

267 Snelle, adequate diagnostiek en behandeling van een *S. aureus* bacteriëmie is daarom van het  
268 hoogste belang. Uit onderzoek blijkt echter dat bij een substantieel deel van de patiënten met  
269 een *S. aureus* bacteriëmie sprake is van suboptimale diagnostiek en/of behandeling. Ook  
270 Nederlands retrospectief onderzoek liet zien dat in de meerderheid van de gevallen behandeling  
271 en diagnostiek niet conform de bestaande richtlijnen van SWAB en IDSA werd uitgevoerd  
272 (Landman et al., 2011). Zo werd er slechts in 6% van de gevallen controlebloedkweken  
273 afgenomen, en werd er bij 1 op de 3 patiënten korter dan 14 dagen intraveneus behandeld.

274

### 275 1.2 Doel van de richtlijn

276 De werkgroep heeft als doelstelling gehad om een multidisciplinaire evidence-based richtlijn te  
277 ontwikkelen voor diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met een *S. aureus*  
278 bacteriëmie om daarmee de zorg voor patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie in Nederland te  
279 optimaliseren en zo de uitkomst voor deze patiënten te verbeteren. Verder zal ook een drietal  
280 indicatoren worden voorgesteld, waarmee de zorg voor deze groep patiënten geëvalueerd kan  
281 worden.

282

### 283 1.3 Afbakening van de richtlijn

284 De richtlijn richt zich op:

285 Alle volwassenen en kinderen (met uitzondering van neonaten) bij wie uit het bloed *S. aureus* is  
286 gekweekt. Eén positieve bloedkweek is hierbij voldoende. Groei van *S. aureus* uit een  
287 bloedkweek wordt nooit als contaminatie beschouwd.

288

289 De richtlijn gaat niet over:

- 290 - Antibiotische therapie van methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA)
- 291 - Preventie van *S. aureus* bacteriëmie;
- 292 - Patiënten met verdenking op bacteriëmie waarbij de bloedkweken negatief zijn  
293 gebleven;
- 294 - Patiënten met verdenking op bacteriëmie waarbij kathetertip positief en bloedkweek  
295 negatief is op *S. aureus*;
- 296 - Infecties met *S. aureus* zonder bacteriëmie;
- 297 - Infecties bij neonaten.

298

299 De richtlijn dient, waar mogelijk, aan te sluiten op:

- 300 - SWAB-richtlijn Sepsis (2010);
- 301 - WIP-richtlijn Flebitis en bloedbaaninfecties door intraveneuze infuuskatheters (2011);
- 302 - SWAB-richtlijn Infectieuze endocarditis (revisie in 2018);

303 - ESC Endocarditis guideline 2015 (European Society of Cardiology).

304

305 *Specifieke vragen waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn:*

306 Hoofdstuk 3 Diagnostiek

307 - Wat zijn prognostische factoren voor een gecompliceerd beloop van een *S. aureus*

308 bacteriëmie en welke consequenties heeft dit voor het beleid rondom deze patiënten?

309 - Bij welke patiënten met *S. aureus* bacteriëmie is een 18F-FDG-PET/CT geïndiceerd?

310 - Bij welke patiënten met een positieve bloedkweek met *S. aureus* is een TTE geïndiceerd?

311 - Bij welke patiënten met een positieve bloedkweek met *S. aureus* is een TEE geïndiceerd?

312 - Wat is de plaats van het consult aan bed bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie?

313

314 Hoofdstuk 4 Behandeling methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie

315 - Wat is de behandeling van een methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie?

316 - Hoe om te gaan met patiënten met kunstmateriaal en een positieve bloedkweek met *S.*

317 *aureus*?

318 - Hoe om te gaan met patiënten met een abces en een positieve bloedkweek op *S. aureus*?

319

320 Hoofdstuk 5 Organisatie van Zorg

321 - Aan welke criteria moet een zorginstelling voldoen om bij patiënten met een *S. aureus*

322 bacteriëmie een endocarditis te kunnen diagnosticeren/behandelen?

323 - Aan welke criteria dient een microbiologisch laboratorium minimaal te voldoen bij de

324 diagnose *S. aureus* bacteriëmie?

325 - Hoe verloopt de informatiestroom en follow-up van een gediagnosticeerde *S. aureus*

326 bacteriëmie?

327

#### 328 **1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn**

329 Deze richtlijn is geschreven voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten

330 met *S. aureus* bacteriëmie, zoals artsen-microbioloog, internisten, cardiologen, kinderartsen,

331 geriateren, chirurgen, nucleair geneeskundigen, ziekenhuisapothekers en verpleegkundigen.

332

#### 333 **1.5 Definities en begrippen**

<b>A-team</b>	Antimicrobial Stewardship Team
<b><i>S. aureus</i> bacteriëmie</b>	<i>S. aureus</i> uit het bloed gekweekt.
<b>Ongecompliceerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie</b>	<i>S. aureus</i> bacteriëmie waarbij geen risicofactoren op een gecompliceerd beloop aanwezig zijn en die niet voldoet aan de definitie van een gecompliceerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie.
<b>Verhoogd risico op een gecompliceerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie</b>	Verhoogd risico op een gecompliceerd beloop van <i>S. aureus</i> bacteriëmie indien: <ul style="list-style-type: none"><li>- community acquisition;</li><li>- aanwezigheid van een permanent vreemd lichaamsmateriaal, zoals kunstklep, cardiac device, vaatprothese of gewrichtsprothese;</li><li>- een voorgeschiedenis van endocarditis, een hartklepaandoening* of recent intraveneus drugsgebruik;</li><li>- een onbekende porte d'entrée;</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aanwijzingen voor strooihaarden;</li> <li>- het starten van adequate behandeling &gt;48 uur na afname van de initiële positieve bloedkweek;</li> <li>- een positieve follow-up bloedkweek &gt;48 uur na start adequate behandeling;</li> <li>- het persisteren van koorts &gt;72 uur na afname van de initiële positieve bloedkweek;</li> <li>- een niet verwijderd focus.</li> </ul> <p>* status na kunstklep/klepplastiek of structurele native klepafwijking (bij voorbeeld stenose/prolaps met insufficiëntie/bicuspide klep)</p> <p>Bron definitie: zie systematisch review uitgangsvraag 3.1.</p>
<b>Gecompliceerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie</b>	<p><i>S. aureus</i> bacteriëmie wordt als gecompliceerd beschouwd bij:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- een bevestigde <i>S. aureus</i> endocarditis</li> <li>- een <i>S. aureus</i> bacteriëmie met bevestigde metastatische complicaties;</li> <li>- geïnfecteerd niet verwijderbaar kunstmateriaal.</li> </ul> <p>Bron definitie: werkgroep</p>
<b>Primair focus</b>	De vermoedelijke bron van de bacteriëmie.
<b>Strooihaarden</b>	<p>Infectiehaarden op afstand van het primaire focus die ontstaan zijn als gevolg van de <i>S. aureus</i> bacteriëmie.</p> <p>= Metastatische foci</p>

334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351

### Literatuurlijst

- Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, Gottlieb G, McClelland RS, Corey GR. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis*. 1998 Sep;27(3):478-86.
- Gijs W.D. Landman, Jolande W. Bouwhuis, Peter Bloembergen, Jan T.M. van der Meer, Paul H.P. Groeneveld. Evaluatie van de diagnostiek en behandeling van bacteriëmie door *Staphylococcus aureus*. Minimale behandelduur van 2 weken vaak niet gehaald NED TIJDSCHR GENEESKD. 2011;155:A3376
- Holland TL, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a review. *JAMA* 2014;312:1330-41.
- Kevin B. Laupland Terry Ross Daniel B. Gregson. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: Risk Factors, Outcomes, and the Influence of Methicillin Resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect Dis*. 2008 Aug 1;198(3):336-43
- Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(6):492-500
- Rasigade J.P., Dumitrescu O., Lina G. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(7): 587-588
- Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28(3): 603-661

352 van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, et al. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Rev.*  
353 2012;25(2):362-386.

## 354 **Hoofdstuk 2** **Methodiek richtlijnontwikkeling**

355

### 356 **2.1 Geldigheid**

357 Uiterlijk in 2023 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Medische  
358 Microbiologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep  
359 geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen  
360 indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

361 De Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie is als houder van deze richtlijn de  
362 eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn  
363 deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de  
364 verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen  
365 binnen hun vakgebied.

366

### 367 **2.2 Algemene gegevens**

368 De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door B. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog  
369 en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

370

### 371 **2.3 Doel en doelgroep**

#### 372 **Doel**

373 Het doel van het project is het ontwikkelen van een up-to-date multidisciplinaire evidence-based  
374 richtlijn voor diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met een *S. aureus*  
375 bacteriëmie.

376

#### 377 **Doelgroep**

378 Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg  
379 voor patiënten met *S. aureus* bacteriëmie, zoals arts-microbioloog, internisten, cardiologen,  
380 kinderartsen, chirurgen, nucleair geneeskundigen, ziekenhuisapothekers en verpleegkundigen.

381

### 382 **2.4 Samenstelling werkgroep**

383 Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2016 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld,  
384 bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg  
385 voor patiënten met *S. aureus* bacteriëmie (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

386 De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De  
387 werkgroep werkte gedurende 2 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

388

389 De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

390

- 391 • Dr. K. Verduin (voorzitter), arts-microbioloog, PAMM, Veldhoven; NVMM
- 392 • Dr. H. Ammerlaan, internist-infectioloog, Catharina ziekenhuis, Eindhoven; NIV
- 393 • Drs. G. Blaauw, arts-microbioloog, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn; NVMM
- 394 • Dr. C.P. Bleeker-Rovers, internist-infectioloog, Radboud universitair medisch centrum,  
395 Nijmegen; NIV
- 396 • Drs. R.J.H.M. van Drie-Pierik, ziekenhuisapotheker, Medisch Spectrum Twente, Enschede;  
397 NVZA
- 398 • Dr. M. Ekkelenkamp, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht; NVMM



- 399 • Dr. A.W.J.M. Glaudemans, nucleair geneeskundige, Universitair Medisch Centrum  
400 Groningen; NVNG
- 401 • Drs. D. van Hout, arts-onderzoeker, Universitair Medisch Centrum Utrecht; NVMM
- 402 • Dr. Y.G.T. Loeffen, kinderarts, Wilhelmina Kinderziekenhuis/Universitair Medisch Centrum  
403 Utrecht; NVK
- 404 • Dr. J.T.M. van der Meer, internist-infectioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam;  
405 NIV
- 406 • Drs. C.S. Rijs-Bol, chirurg-intensivist, Ziekenhuis St Jansdal, Harderwijk; NVVH
- 407 • Dr. W. Tanis, cardioloog, HagaZiekenhuis, Den Haag; NVVC

408

409 Met ondersteuning van:

- 410 • Mw. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.), zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer
- 411 • Mw. Drs. H. Deurenberg, SIROSS, informatiespecialist, Oss

412

## 413 **2.5 Belangenverklaringen**

414 De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel  
415 ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen  
416 die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar  
417 persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v.  
418 reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door  
419 kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij de Nederlandse Vereniging voor  
420 Medische Microbiologie, een overzicht vindt u hieronder:

<b>Werkgroeplid</b>	<b>Functie</b>	<b>Nevenfuncties</b>	<b>Persoonlijke financiële belangen</b>	<b>Persoonlijke relaties</b>	<b>Reputatie-management</b>	<b>Extern gefinancierd onderzoek</b>	<b>Kennis Valorisatie</b>	<b>Overige belangen</b>
<b>Kees Verduin</b>	Arts-microbioloog; Medisch manager LMI, Amphia ziekenhuis Breda	Lid SWAB-bestuur, onbetaald; lid sectie bacteriologie en mycologie SKML, onbetaald; lid werkgroep antimicrobial stewardship (SWAB/SKMS): opzetten antimicrobial stewardship in NL en opzetten Stewardship monitor (op uurbasis declaratie en reiskosten)	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Gert Blaauw</b>	Arts-microbioloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Miguel Ekkelenkamp</b>	Arts-microbioloog	Schrijver, betaald	Adviescommissie intraveneus fosfomycine, voor Nordic Pharma.	geen	geen	Onderzoek in kader van Innovative Medicines Initiative van de Europese Commissie. Dit wordt mede-gefinancierd door industriële partners (EFPIA). Dit betreft voor het project "COMBACTE": klinisch onderzoek naar antibiotica en antibacteriële monoclonale antistoffen, o.a. met de bedrijven Astra Zeneca, MedImmune, The Medicines Company en DaVolterra. Voor het project "iABC": pre-klinische ontwikkeling van een inhalatie-antibioticum, met de bedrijven Novartis en Basilea.	geen	geen

<b>Regine van Drie-Pierik</b>	Ziekenhuisapotheker, lid A-team	Lid van de Santeon farma inkoopgroep. De inkoop groep geeft uitvoering aan het vastgestelde beleid door de antibiotica commissie.	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Heidi Ammerlaan</b>	Internist-infectioloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Chantal Bleeker-Rovers</b>	Internist-infectioloog/acute geneeskunde;	geen	geen	geen	Lid Raad van Advies Q-uestion, patiëntenvereniging voor mensen met Q-koorts, maar dit heeft geen enkele relatie met <i>S. aureus</i> bacteriëmie.	geen	geen	geen
<b>Jan van der Meer</b>	Internist-infectioloog	Lid VIZ bestuur, onbetaald	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Wilco Tanis</b>	Cardioloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Andor Glaudemans</b>	Nucleair geneeskundige	Chair Infection and Inflammation Committee European Association of Nuclear Medicine (onbetaald)	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Carianne Rijs-Bol</b>	Chirurg-intensivist	nvt	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Yvette Loeffen</b>	Kinderarts	geen	Geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Denise van Hout</b>	Arts-onderzoeker infectieziekten epidemiologie Julius Centrum, UMCU	geen	Geen	geen	geen	Deelname onderzoek gefinancierd vanuit de Innovative Medicines Joint Undertaking, grant agreement no. 115523/115620/115737. Deze grants zijn samengesteld uit financiële contributie van de European Union Seventh Framework Program en van EFPIA	Geen	geen

421

						(AstraZeneca/Medimmune in dit geval).		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

422 **2.6 Inbreng patiëntenperspectief**

423 Tijdens de voorbereidende fase zijn er knelpunten aangedragen door een vertegenwoordiger  
424 van Stichting FCIC, Sepsis en daarna, via een invitational conference. Een verslag hiervan kunt u  
425 vinden in bijlage 1 van dit hoofdstuk. Tijdens de commentaarfase is beroep gedaan op Stichting  
426 FCIC, Sepsis en daarna en de Vereniging voor Patiënten met Parenterale Thuisvoeding.

427

428 **2.7 Implementatie**

429 In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de  
430 implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is  
431 uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen  
432 of belemmeren (zie implementatiehoofdstuk).

433

434 **2.8 Werkwijze**

435 **AGREE**

436 Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen van het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen  
437 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit ([www.kwaliteitskoepel.nl](http://www.kwaliteitskoepel.nl)). Dit  
438 rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research &  
439 Evaluation II) ([www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)), dat een internationaal breed geaccepteerd  
440 instrument is en op 'richtlijnen voor richtlijn' voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen  
441 ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

442

443 **Knelpuntenanalyse**

444 Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep, de  
445 werkgroepleden en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door  
446 vertegenwoordigers van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ); het Ministerie van  
447 Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS); Stichting FCIC, Sepsis en daarna; en experts die geen  
448 zitting hadden in de werkgroep via een invitational conference. Een verslag hiervan kunt u  
449 vinden in bijlage 1 van dit hoofdstuk.

450

451 **Uitgangsvragen en uitkomstmaten**

452 Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur  
453 conceptuitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep  
454 de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per  
455 uitgangsvraag de relevante uitkomstmaten voor de patiënt, waarbij zowel naar gewenste als  
456 ongewenste effecten werd gekeken.

457

458 **Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur**

459 Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen en naar  
460 systematische reviews. Voor (internationale) richtlijnen is gezocht op de website van het RIVM  
461 en in de databases van National guideline clearinghouse, Guidelines International Network,  
462 WHO, Medline en Embase. Verder is naar systematische reviews gezocht in de databases van  
463 Medline, Embase en Cochrane library. Voor de zoekstrategie zie bijlage 2. Vervolgens werd voor  
464 de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar  
465 gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens  
466 werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde  
467 artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De  
468 werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf  
469 opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te  
470 beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de

471 zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende  
472 uitgangsvraag.

473

#### 474 **Kwaliteitsbeoordeling individuele studies**

475 Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde  
476 methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te  
477 kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

478

#### 479 **Samenvatten van de literatuur**

480 De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk  
481 weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden  
482 beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de  
483 studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van  
484 Review Manager 5.

485

#### 486 **Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs**

487 De kwaliteit van bewijs ('quality of evidence') werd beoordeeld met behulp van GRADE (Guyatt  
488 et al., 2008). GRADE is een methode die per uitkomstmaat van een interventie, of voor een  
489 risico- of prognostische factor, een gradering aan de kwaliteit van bewijs toekent op basis van de  
490 mate van vertrouwen in de schatting van de effectgrootte (tabel 1 en 2).

491

#### 492 **Tabel 1 Indeling van de kwaliteit van bewijs volgens GRADE**

Hoog	Er is veel vertrouwen dat het werkelijke effect dicht in de buurt ligt van het geschatte effect.
Matig	Er is matig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar er is een mogelijkheid dat het hiervan substantieel afwijkt.
Laag	Er is beperkt vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillen van het geschatte effect.
Zeer laag	Er is weinig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van het geschatte effect.

493

494

#### 495 **Tabel 2 De kwaliteit van bewijs wordt bepaald op basis van de volgende criteria**

<b>Type bewijs</b>	<i>Voor studies over interventies:</i> RCT start in de categorie 'hoog'. Observationale studie start in de categorie 'laag'. Alle overige studietypen starten in de categorie 'zeer laag'.  <i>Voor studies over een risico- of prognostische factor:</i> Prospectieve of retrospectieve cohortstudie start in de categorie 'hoog'. Voor andere studieontwerpen wordt afgewaardeerd via 'risk of bias'.
<b>Afwaarderen</b>	'Risk of bias' – 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig Inconsistentie – 1 Ernstig

		– 2 Zeer ernstig
	Indirect bewijs	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Onnauwkeurigheid	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Publicatiebias	– 1 Waarschijnlijk – 2 Zeer waarschijnlijk
<b>Opwaarderen</b>	Groot effect	+ 1 Groot + 2 Zeer groot
	Dosis-respons relatie	+ 1 Bewijs voor gradiënt
	Alle plausibele 'confounding'	+ 1 zou een effect kunnen reduceren + 1 zou een tegengesteld effect kunnen suggereren terwijl de resultaten geen effect laten zien.

496

497

#### 498 **Formuleren van de conclusies**

499 Een conclusie verwijst niet naar één of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle  
500 studies samen (body of evidence).

501

#### 502 **Overwegingen**

503 Voor het komen tot een aanbeveling zijn naast de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs over  
504 de gewenste en ongewenste effecten van een interventie, of over de effectgrootte van een  
505 risico- of prognostische factor, vaak ook nog andere factoren van belang (Alonso-Coello et al.,  
506 2016).

507 Genoemd kunnen worden:

- 508 • kosten,
- 509 • waarden, voorkeuren en ervaringen van patiënten en behandelaars met betrekking tot  
510 interventies en uitkomsten van zorg,
- 511 • balans van gewenste en ongewenste effecten van interventies ten opzichte van geen of  
512 andere interventies,
- 513 • aanvaardbaarheid van interventies,
- 514 • haalbaarheid van een aanbeveling.

515

516 Bij voorkeur wordt ook voor deze aspecten naar wetenschappelijk bewijs gezocht. De werkgroep  
517 die deze richtlijn heeft opgesteld, heeft hiervan afgezien omdat de hiervoor benodigde tijd in  
518 geen enkele verhouding zou staan tot de verwachte opbrengst. De werkgroep heeft, daar waar  
519 dit noodzakelijk werd geacht, op basis van eigen ervaring en expertise de hiervoor genoemde  
520 aspecten geïnventariseerd.

521

522 Deze aspecten worden besproken na de 'conclusie' onder het kopje 'overwegingen'.

523

#### 524 **Formuleren van aanbevelingen**

525 De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beste  
526 beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen. De kracht van het  
527 wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de

528 overwegingen bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek  
529 sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke  
530 aanbeveling niet uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. Dit is  
531 afhankelijk van het gewicht dat wordt toegekend aan kosten, gewenste of ongewenste effecten  
532 en andere onder de overwegingen genoemde factoren.

533

### 534 **Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)**

535 In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden  
536 met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van  
537 zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur).  
538 Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag  
539 maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene,  
540 overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in  
541 hoofdstuk 5.

542

### 543 **Indicatorontwikkeling**

544 Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden er interne kwaliteitsindicatoren  
545 ontwikkeld om de toepassing van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Hiervoor  
546 werd gebruik gemaakt van de methodiek zoals beschreven in Beersen et al. (2007) en De Koning  
547 et al. (2007).

548

### 549 **Kennislacunes**

550 Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de  
551 resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de  
552 werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht  
553 van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek staat in het hoofdstuk Kennislacunes.

554

### 555 **Commentaar- en autorisatiefase**

556 De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor  
557 commentaar. Tevens werd de richtlijn voorgelegd aan de volgende organisaties ter  
558 becommentariëring: Zorginstituut Nederland; Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGJ); het  
559 Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS); Zorgverzekeraars Nederland (ZN);  
560 Stichting FCIC, Sepsis en daarna; Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU);  
561 Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ); Samenwerkende topklinische ziekenhuizen  
562 (STZ); Vereniging voor Patiënten met Parenterale Thuisvoeding; Verpleegkundigen &  
563 Verzorgenden Nederland V&VN en experts die geen zitting hadden in de werkgroep. De  
564 commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de  
565 commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep.  
566 De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor  
567 autorisatie en door hen geautoriseerd.

568

### 569 **Literatuurlijst**

570 Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO,  
571 Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a  
572 systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines.  
573 BMJ. 2016 Jun 30;353:i2089.

574 Beersen, A. N., Kallewaard, M., Croonenburg, J.J., Everdingen van, J.J.E. en Barneveld van, T.A., Handleiding indicatoren-  
575 ontwikkeling. 2007.

576 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group (2008).

577 GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 336: 924-6.

578 De Koning, J., Smulders, A. en Klazinga, N. Appraisal of Indicators through Research and Evaluation (AIRE). 2007.



579 **Bijlage 1**

580

581 **Verslag invitational conference *Staphylococcus aureus* bacteriëmie**582 **Datum:** vrijdag 27 januari 2017583 **Tijd:** 14.00-17.00 uur584 **Locatie:** Vergadercentrum Vredenburg te Utrecht

585 **Aanwezig:** H. Salomons (IGJ); S. Hulsbosch (IGJ); I. Nutma (Stichting FCIC, Sepsis en daarna);  
 586 J. Bouwhuis (internist); G. Deckker (VWS); J.T.M. van der Meer (internist,  
 587 werkgroepid); K. Verduin (arts-microbioloog, voorzitter richtlijnwerkgroep); B.  
 588 Niël-Weise (verslag)

589

590 **Korte schets van het richtlijnproces**

591 Dit project is geïnitieerd en gefinancierd door de Nederlandse Vereniging van Medische  
 592 Microbiologie (NVMM). Het is tot stand gekomen in samenwerking met de Nederlandse  
 593 Internisten Vereniging, de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, de Nederlandse  
 594 Vereniging voor Cardiologie, de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, de  
 595 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde en de Nederlandse Vereniging voor  
 596 Kindergeneeskunde. De looptijd van het project is tot eind 2017.

597 Deze invitational conference is georganiseerd met het doel de aanwezige veldpartijen te horen  
 598 over knelpunten rondom *S. aureus* bacteriëmie en aandachtspunten/suggesties voor de te  
 599 ontwikkelen richtlijn te inventariseren.

600

601 **Tijdens de conferentie zijn de volgende knelpunten geïdentificeerd die nog niet in het concept**  
 602 **raamwerk waren opgenomen:**

- 603 - Wie behandelt een *S. aureus* bacteriëmie op een niet internistische afdeling?
- 604 - Organisatie van zorg: is follow-up door infectioloog gewenst?
- 605 - Aan de werkgroep nog een verpleegkundige toevoegen. Motivatie: verpleegkundigen zijn  
 606 een continue factor op een afdeling in tegenstelling tot coassistenten (wisselen vaak) en  
 607 artsen (niet altijd aanwezig). Zij zouden een belangrijke rol kunnen spelen bij de  
 608 implementatie van de richtlijn.
- 609 - Wat moet een patiënt minimaal weten bij ontslag? Denk hierbij aan instructies waarop  
 610 patiënt dient te letten; vervolgspraak (o.a. infectioloog ziet patiënt terug op het einde van  
 611 de therapie); bij welke symptomen een patiënt contact moet opnemen met een arts.
- 612 - Hoe verloopt de informatiestroom van een gediagnosticeerde *S. aureus* bacteriëmie in een  
 613 ziekenhuis? Denk aan: arts-microbioloog is sleutelfiguur; stewardship-team betrekken.
- 614 - Indicatie TEE? Europese richtlijn zegt 'if clinical suspicion of endocarditis'. Wat betekent  
 615 'suspicion': 1 bloedkweek positief? ....
- 616 - Op welke wijze dient de follow-up te gebeuren van patiënten die thuis worden  
 617 nabehandeld?
- 618 - Cefazoline versus flucloxacilline is een relevante vraagstelling: cefazoline lijkt in de praktijk  
 619 minder nefrotoxisch.

## 620 **Bijlage 2 Zoekverantwoording**

621

### 622 **Medline**

623

624 Database: MEDLINE &lt;1946 to Present incl: Epub Ahead of Print, In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations, and MEDLINE

625 Daily&gt;

626 Search Strategy:

627 -----

- 628 1 staphylococcus aureus/ or methicillin-resistant staphylococcus aureus/ (60126)  
 629 2 (staphylococc\* adj3 aureus).tw. (81324)  
 630 3 (staphylococc\* adj3 aureus).kf. (2922)  
 631 **4 or/1-3 (97533)=P**  
 632 5 guideline/ or practice guideline/ (28077)  
 633 6 consensus development conference/ (10038)  
 634 7 guideline?.ti. (58994)  
 635 8 guideline?.kf. (5569)  
 636 9 or/5-8 (85993)  
 637 10 4 and 9 (284)  
 638 11 \*staphylococcus aureus/ or \*methicillin-resistant staphylococcus aureus/ (37036)  
 639 12 (staphylococc\* adj3 aureus).ti. (32166)  
 640 13 3 or 11 or 12 (45705)  
 641 **14 9 and 13 (139)= P +bacteriemie**  
 642 **15 (dutch or english or german or french).la. (23555640)= talen**  
 643 16 14 and 15 (123)  
 644 17 16 (123)  
 645 18 limit 17 to yr="2005 -Current" (87)  
 646 19 bacteremia/ or hemorrhagic septicemia/ (20745)  
 647 20 bactere\*.tw. (20921)  
 648 21 bactere\*.kf. (1412)  
 649 22 19 or 20 or 21 (33610)  
 650 23 18 and 22 (13)  
 651 24 sab.tw. (963)  
 652 25 sab.kf. (20)  
 653 26 19 or 20 or 21 or 24 or 25 (34364)  
 654 **27 18 and 26 (13)= richtlijnen vanaf 2005**  
 655 28 "filter systematic reviews".ti. (0)  
 656 29 meta analysis.pt. (70838)  
 657 30 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (126011)  
 658 31 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (6106)  
 659 32 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (99842)  
 660 33 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8239)  
 661 34 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (24)  
 662 35 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (5412)  
 663 36 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (29)  
 664 37 medline.tw. and review.pt. (58275)  
 665 38 (pooled adj3 analy\*).tw. (12141)  
 666 39 (pooled adj3 analy\*).kf. (103)  
 667 40 "cochrane\$".fc\_jour. (16009)  
 668 41 or/29-40 (226059)  
 669 **42 4 and 15 and 26 and 41 (48)= systrev**

670

671

### 672 **Embase search**

673 Database: Embase &lt;1974 to 2016 July 07&gt;

674 Search Strategy:

675 -----

- 676 1 staphylococcal bacteremia/ (1385)  
 677 2 exp Staphylococcus aureus/ (130261)  
 678 3 (staphylococc\* adj3 aureus).tw. (97561)  
 679 4 (staphylococc\* adj3 aureus).kw. (12205)  
 680 5 bacteremia/ or staphylococcal bacteremia/ (34100)  
 681

682 6 2 or 3 or 4 (150575)  
683 7 bactere\*.tw. (25886)  
684 8 bactere\*.kw. (3692)  
685 9 5 or 7 or 8 (43651)  
686 10 6 and 9 (7550)  
687 11 practice guideline/ (278974)  
688 12 guideline?.ti. (76104)  
689 13 guideline?.kw. (23330)  
690 14 11 or 12 or 13 (309135)  
691 15 10 and 14 (249)  
692 16 (dutch or english or german or french).la. (27127260)  
693 17 15 and 16 (237)  
694 18 17 (237)  
695 19 limit 18 to yr="2005 -Current" (197)  
696 20 exp \*Staphylococcus aureus/ (45047)  
697 21 (staphylococc\* adj3 aureus).ti. (36419)  
698 22 4 or 20 or 21 (59914)=P focus  
699 23 19 and 22 (76)  
700 **24 limit 23 to (article or "review") (54)= richtlijnen**  
701 25 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)  
702 26 meta analysis/ (111545)  
703 27 "systematic review"/ (109864)  
704 28 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (123807)  
705 29 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (115867)  
706 30 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (3372)  
707 31 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (310)  
708 32 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (16975)  
709 33 (pooled adj3 analy\$).tw. (17264)  
710 34 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2666)  
711 35 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1130118)  
712 36 review.pt. (2179885)  
713 37 35 and 36 (102281)  
714 38 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (13304)  
715 39 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (43)  
716 40 (pooled adj3 analy\$).kw. (311)  
717 41 or/26-34,37-40 (334603)  
718 42 1 and 16 and 41 (36)  
719 43 10 and 16 and 41 (146)  
720 44 43 (146)  
721 **45 limit 44 to yr="2005 -Current" (125)= systrev**  
722  
723 **Cochrane search**  
724 **Search Name: coc20160708 s aureus bacteriemie barbara**  
725 **Last Saved: 08/07/2016 12:30:22.424**  
726 **Description:**  
727  
728 **ID Search**  
729 **#1 MeSH descriptor: [Staphylococcal Infections] explode all trees**  
730 **#2 bacteri\*:ti,ab**  
731 **#3 Staphylococc\* near/3 aureus:ti,ab**  
732 **#4 MeSH descriptor: [Bacteremia] explode all trees**  
733 **#5 MeSH descriptor: [Staphylococcus aureus] explode all trees**  
734 **#6 (#1 or #3 or #5) and (#2 or #4)**  
735  
736  
737 **WOS**  
738 Staphylococcus NEAR/3 aureus NEAR/5 Bacter\* in titel  
739 vanaf 2005 en review of guideline\* in topic van 2005-2016  
740

## 741 Hoofdstuk 3 Diagnostiek

742

743

### Uitgangsvragen

744 3.1 Wat zijn prognostische factoren voor een gecompliceerd beloop van een *S. aureus*

745 bacteriëmie en welke consequenties heeft dit voor het beleid rondom deze patiënten?

746 3.2 Bij welke patiënten met *S. aureus* bacteriëmie is een 18F-FDG-PET/CT geïndiceerd?

747 3.3 Bij welke patiënten met een positieve bloedkweek met *S. aureus* is een TTE geïndiceerd?

748 3.4 Bij welke patiënten met een positieve bloedkweek met *S. aureus* is een TEE geïndiceerd?

749 3.5 Wat is de plaats van het consult aan bed bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie?

750

751

752 **3.1 Wat zijn prognostische factoren voor een gecompliceerd beloop van een *S. aureus***

753 **bacteriëmie en welke consequenties heeft dit voor het beleid rondom deze patiënten?**

754

### 755 Inleiding

756 *S. aureus* bacteriëmie is geassocieerd met een hoog percentage infectieuze complicaties en met

757 een hoge mortaliteit. Indien er sprake is van infectieuze complicaties – zoals osteomyelitis en

758 endocarditis – dient de therapie hierop te worden afgestemd en is soms chirurgische interventie

759 vereist. Het identificeren van patiënten met een verhoogd risico op een gecompliceerd beloop

760 van de infectie is van belang voor selectie van de aangewezen (additionele) diagnostiek.

761

### 762 Zoeken en selecteren

763 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische

764 literatuuranalyse verricht met de volgende PICO-vraagstellingen:

765

766 1. Wat zijn prognostische factoren voor het overlijden van een patiënt met een *S. aureus*

767 bacteriëmie binnen 90 dagen?

768 2. Wat zijn prognostische factoren voor een recidief *S. aureus* bacteriëmie na het stoppen

769 van antimicrobiële therapie?

770 3. Wat zijn prognostische factoren voor strooihaarden bij een *S. aureus* bacteriëmie?

771

772 In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is een overkoepelende, systematische

773 search verricht voor de PICO-vraagstellingen. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage

774 1.

775

776

Tabel 1. Selectiecriteria

Type studies	- Systematische reviews van cohort studies of case-control studies - Cohort studies
Type patiënten	- Patiënten met een <i>S. aureus</i> bacteriëmie
Determinant	- Prognostische factoren
Type uitkomstmaten	<u>Gecompliceerd beloop</u> - 90-dagen mortaliteit: overall en <i>S. aureus</i> gerelateerde mortaliteit - Recidief - Strooihaarden
Type setting	- Ziekenhuis
Exclusiecriteria	- Studies die alleen subgroepen beschrijven (bijv. MRSA bacteriëmie, neutropene patiënten, hemodialyse patiënten, patiënten met lijninfecties) - Studies met grote geanonimiseerde datasets / community registries - Studies die slechts één van de volgende prognostische factoren onderzoeken: gebruikte antibiotica, monotherapie versus dubbeltherapie, duur van

	antibiotische behandeling, gebruik van statines, verwijderen van de lijn, genetische markers van <i>S. aureus</i> , antilichaam titer, sociaaleconomische status, consult specialist infectieziekten
	- Studies zonder multivariabele analyse
Additionele exclusiecriteria voor eindpunt 90- dagen mortaliteit	- Retrospectieve cohort studies - Case-control studies - Publicatie vóór 1-1-2000 - Sample size <100 patiënten

777

778 Na ontdebelling van de verschillende sets met zoekresultaten per studietype leverde de  
779 literatuurzoekactie 533 treffers op. Vanwege de grote hoeveelheid aan literatuur is gekozen om  
780 voor het eindpunt mortaliteit de selectiecriteria aan te scherpen (zie exclusiecriteria in tabel 1).  
781 Belangrijk om op te merken is dat studies die als hoofdvraag gebruikte antibiotica of duur van  
782 antibiotische behandeling onderzochten, niet zijn meegenomen in de huidige literatuurselectie.  
783 Antibiotische behandeling wordt namelijk in hoofdstuk 4 besproken.

784

## 785 **Samenvatting literatuur**

786

### 787 1. Ad review 1: prognostische factoren voor 90-dagen mortaliteit

788

789 Zeven onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse voor het eindpunt 90-dagen  
790 mortaliteit (Jensen et al., 2002; Lesens et al., 2003-2; Lesens et al., 2004; Das et al., 2007; Kaasch  
791 et al., 2014; Baxi et al., 2016; Braquet et al., 2016). De evidence tabel hiervan vindt u in bijlage 3.  
792 Referentie-check leverde geen extra artikelen op. Daarnaast is er één studie meegenomen als  
793 alleen indirect bewijs, omdat de auteurs niet specifiek 90-dagen mortaliteit onderzochten maar  
794 een gecombineerd eindpunt, waarbij de resultaten niet gestratificeerd werden gepresenteerd  
795 (Fowler et al., 2003).

796

#### 797 *Beschrijving studies*

798 Zes van de zeven geïncludeerde studies betreffen prospectieve observationele cohort studies  
799 (Jensen et al., 2002; Lesens et al., 2003-2; Lesens et al., 2004; Das et al., 2007; Baxi et al., 2016;  
800 Braquet et al., 2016). De zevende studie betreft een gepoolde analyse van vijf individuele  
801 prospectieve cohortstudies (Kaasch et al., 2014).

802

#### 803 *Studiepopulaties*

804 De studiepopulaties van de verschillende studies bestaan allen uit patiënten met een positieve  
805 bloedkweek met *S. aureus*. Alleen in de studie van Jensen (2002) werden ook kinderen  
806 geïncludeerd, alle overige studies includeerden alleen volwassen patiënten. In de studie van  
807 Jensen (2002) werden verder alleen patiënten geanalyseerd die werden behandeld met  
808 dicloxacilline. Zie bijlage 3 voor de exacte in- en exclusiecriteria van de studies.

809

#### 810 *Onderzochte prognostische factoren (zie tabel 2 + 3)*

811 Vier studies onderzochten specifiek of één vooraf bepaalde variabele in hun dataset een  
812 prognostische factor was voor sterfte: dat betrof de Charlson Comorbidity Index score in de  
813 studie van Lesens uit 2003 (Lesens et al., 2003-2), positieve follow-up bloedkweken in de studie  
814 van Lesens uit 2004, methicillineresistentie (MRSA) in de studie van Das (2007) en de  
815 vancomycine MIC-waarde in de studie van Baxi (2016). De andere drie studies hadden vooraf  
816 een aantal variabelen en onderzochten met behulp van statistisch modelleren welke variabelen  
817 beschouwd zouden kunnen worden als prognostische factoren (Jensen et al., 2002; Kaasch et al.,  
818 2014; Braquet et al., 2016). Per studie verschilt de selectiemethode van variabelen voor het

819 multivariabele model, de uiteindelijke multivariabele regressieanalyse en of zowel de statistisch  
820 significante als de niet-significante effectmaten van de variabelen gerapporteerd worden.  
821 Opmerkelijk is dat de geïncludeerde studies over het algemeen weinig informatie geven over  
822 met welke antibiotica de patiënten in het betreffende cohort werden behandeld.

823

#### 824 *Definitie eindpunt 90-dagen mortaliteit*

825 Twee studies onderzochten *S. aureus* bacteriëmie-gerelateerde 90-dagen mortaliteit (Jensen et  
826 al., 2002; Lesens et al., 2004). Zie bijlage 3 voor de gehanteerde definities van *S. aureus*  
827 bacteriëmie-gerelateerde sterfte, over het algemeen werd door de artsen en/of onderzoekers  
828 vastgesteld of sterfte toe te schrijven was aan de bacteriëmie. Drie studies onderzochten 90-  
829 dagen mortaliteit in het algemeen, oftewel, sterfte ongeacht de doodsoorzaak (Kaasch et al.,  
830 2014; Baxi et al., 2016; Braquet et al., 2016). Twee studies onderzochten zowel *S. aureus*  
831 bacteriëmie-gerelateerde 90-dagen mortaliteit als 90-dagen mortaliteit in het algemeen (Lesens  
832 et al., 2003-2; Das et al., 2007).

833

#### 834 *Resultaten 90-dagen S. aureus bacteriëmie-gerelateerde mortaliteit (zie tabel 2)*

835 Vier studies hanteerden als eindpunt 90-dagen sterfte gerelateerd aan de *S. aureus* bacteriëmie.  
836 De resultaten van deze studies werden niet gepoold: de studies verschillen sterk in a) de keuze  
837 en selectie van de onderzochte prognostische factoren (klinische heterogeniteit) en b) de  
838 gebruikte statistische methode en de rapportage van de gevonden resultaten (methodologische  
839 heterogeniteit). De enige variabelen die in meer dan één studie een prognostische factoren  
840 bleken voor *S. aureus* bacteriëmie-gerelateerde 90-dagen mortaliteit, zijn 1) hogere leeftijd en 2)  
841 septische shock (NB: in de studie van Lesens et al., 2003-2 maakte septische shock deel uit van  
842 een gecombineerde determinant 'acute complicatie').

843

#### 844 *Resultaten totale 90-dagen mortaliteit (zie tabel 3)*

845 Vijf studies onderzochten prognostische factoren voor totale 90-dagen mortaliteit. De resultaten  
846 van deze studies werden niet gepoold: de studies verschillen sterk in a) de keuze en selectie van  
847 de onderzochte prognostische factoren (klinische heterogeniteit) en b) de gebruikte statistische  
848 methode en de rapportage van de gevonden resultaten (methodologische heterogeniteit). De  
849 enige variabele die in meer dan één studie een prognostische factor bleek voor 90-dagen  
850 mortaliteit in het algemeen, is hogere leeftijd (Lesens et al., 2003-2; Kaasch et al., 2014).

851

#### 852 *Indirect bewijs*

853 Eén studie werd niet geïncludeerd in de literatuursamenvatting vanwege het hanteren van een  
854 gecombineerd eindpunt 'gecompliceerde *S. aureus* bacteriëmie', bestaande uit 1)  
855 gecompliceerde infectie bij opname (zoals strooihaarden), 2) een cerebrovasculair accident  
856 veroorzaakt door embolie gedurende opname, 3) recidief infectie en 4) *S. aureus* bacteriëmie-  
857 gerelateerde mortaliteit (Fowler et al., 2003). Er werd in deze studie aan het gecombineerde  
858 eindpunt voldaan als één van deze eindpunten aanwezig was, de resultaten werden niet  
859 gestratificeerd op de verschillende eindpunten. Een van de prognostische factoren voor dit  
860 gecombineerde eindpunt was een positieve follow-up bloedkweek tussen 48 en 96 uur na de  
861 initiële positieve kweek. Ter vergelijking, in de studie van Lesens et al. (2004) was er geen  
862 statistisch significante associatie tussen een positieve follow-up bloedkweek tussen 24 en 48 uur  
863 na starten effectieve therapie en *S. aureus* bacteriëmie-gerelateerde 90-dagen mortaliteit.  
864 Daarnaast was 'community acquisition' een prognostische factor voor gecompliceerd beloop, in  
865 tegenstelling tot de studie van Kaasch (2014), waarin nosocomiale oorsprong een prognostische  
866 factor was voor totale 90-dagen mortaliteit. Hierbij dient opgemerkt te worden dat deze studies  
867 methodologisch sterk verschilden.

868 **Tabel 2.** Onderzochte prognostische factoren voor *S. aureus* bacteriëmie-gerelateerde 90-dagen  
 869 mortaliteit, effectschatters (95% BHI)

	Jensen (2002) n = 278	Lesens (2003-2) n = 166	Lesens (2004) n = 104	Das (2007) <sup>a</sup> n = 140	Fowler (2003) <sup>b</sup> n = 724
<b>Patiëntfactoren</b>					
Leeftijd:					NI
- Leeftijd >60 jaar	OR 2,4 (1,1-5,3)				
- Leeftijd per jaar		OR 1,04 (1,009-1,07)			
<b>Comorbiditeiten:</b>					
Charlson Comorbidity Index Score ≥3 punten		OR 3 (1,3-5,5)			
<b>Ziektefactoren</b>					
Community-acquisition	NI	NI			OR 3,1 (1,96-4,87)
MRSA		NI		p = 0,35	
Niet verwijderd focus <sup>c</sup>	OR 6,7 (3,1-21)				
Huidafwijkingen wijzend op acute systemische infectie					OR 2,04 (1,3-3,18)
Septische shock	OR 3,7 (1,5-9,1)				NI
Acute complicatie <sup>d</sup>		OR 8,9 (4-19,7)			
Persisterende koorts >72 uur na initiële positieve kweek					OR 2,23 (1,55-3,12)
Positieve follow-up bloedkweek:			HR 1,2 (0,5-3)		
- Tussen 24 en 48 uur na starten effectieve therapie					OR 5,58 (3,93-7,95)
- Tussen 48 en 96 uur na initiële positieve kweek					
NI staat voor "not included", dit geldt voor variabelen die wel zijn onderzocht maar niet zijn meegenomen in multivariabele analyse van de betreffende studie (bijv. vanwege statistische insignificantie in univariabele analyse of bij regression model building). Dit is alleen in de tabel aangegeven als dit 1) werd gerapporteerd en 2) voor karakteristieken die in min. één studie in multivariabele analyse werden onderzocht.					
<sup>a</sup> In de studie van Das et al., 2007 worden geen effectschatters gerapporteerd					
<sup>b</sup> De studie van Fowler et al., 2003 hanteert een gecombineerd eindpunt en is daarmee indirect bewijs					
<sup>c</sup> Voorbeelden van gehanteerde foci in deze studie zijn: IV katheter, respiratoir focus, urinewegen, postoperatieve wond, endocarditis, osteomyelitis, etc.					
<sup>d</sup> Acute complicatie werd in deze studie gedefinieerd als: diffuse intravasale stolling, acute respiratoire problemen (ARDS) of septische shock					

870  
 871  
 872

873 *Tabel 3. Onderzochte prognostische factoren voor totale 90-dagen mortaliteit, effectschatters*  
 874 *(95% BHI)<sup>a</sup>*

	<b>Lesens (2003-2)</b> n = 166	<b>Das (2007)<sup>a</sup></b> n = 140	<b>Kaasch (2014)</b> n = 3395	<b>Baxi (2016)</b> n = 418	<b>Braquet (2016)</b> n = 1972
<b>Patiëntfactoren</b>					
Leeftijd per jaar	<i>OR 1,05 (1,03-1,07)</i>		<i>HR 1,03 (1,03-1,04)</i>		
Mannelijk geslacht	NI		<i>HR 1,01 (0,88-1,15)</i>		
<i>Comorbiditeiten:</i>					
Charlson Comorbidity Index Score ≥3 punten	<i>OR 3,3 (2-5,7)</i>				
Diabetes mellitus	NI		<i>HR 1,27 (0,88-1,19)</i>		
IV drugsgebruik			<i>HR 1,24 (0,86-1,86)</i>		
<b>Ziektefactoren</b>					
MRSA	NI	p = 0,39	<i>HR 1,34 (1,15-1,56)</i>		
Nosocomiale oorsprong	NI		<i>HR 1,24 (1,08-1,42)</i>		NI
<i>Focus:</i>					
Pneumonie			<i>HR 4,02 (3,04-5,33)</i>		
Endocarditis	NI		<i>HR 2,78 (2,11-3,66)</i>		
Perifere veneuze catheter			<i>HR 0,87 (0,63-1,21)</i>		
Wondinfectie			<i>HR 1,16 (0,88-1,53)</i>		
Osteoarticulaire infectie			<i>HR 1,09 (0,82-1,46)</i>		
Geen geïdentificeerd focus			<i>HR 2,92 (2,33-3,67)</i>		
Vancomycine MIC =2 µg/ml			<i>HR 0,95 (0,52-1,75)</i>		
Tijd tot start eerste antibiotische behandeling >24 uur na bloedkweek afname					<i>OR 1,41 (1,08-1,85)<sup>b</sup></i>
NI staat voor "not included", dit geldt voor variabelen die wel zijn onderzocht maar niet zijn meegenomen in multivariabele analyse van de betreffende studie (bijv. vanwege statistische insignificantie in univariabele analyse of bij regression model building). Dit is alleen aangegeven als dit 1) werd gerapporteerd en 2) voor karakteristieken die in min. één studie in multivariabele analyse werden onderzocht.					
<sup>a</sup> In de studie van Das et al., 2007 worden geen effectschatters gerapporteerd					
<sup>b</sup> Reciprook OR, gerapporteerde OR in artikel is 0,71 (95% BHI 0,54-0,93) voor tijd tot start antibiotica ≤24h na afname bloedkweek					

875  
876

877 *Bewijskracht van de literatuur*

878 *A) 90-dagen mortaliteit*

879 De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Studies  
 880 over potentiële prognostische factoren starten, vanwege het observationele studiedesign, in de



881 categorie matig. Voor de prognostische factoren die in de studie van Kaasch et al. (2014) en Baxi  
 882 et al. (2016) zijn onderzocht wordt er niet afgewaardeerd, omdat het risico op bias klein is (geen  
 883 beperkingen in onderzoekopzet) en het relatief grote studies betreffen met veel events.  
 884 Voor alle andere prognostische factoren werd de kwaliteit van bewijs afgewaardeerd van matig  
 885 naar zeer laag, omdat deze potentiële prognostische factoren maar in één studie onderzocht zijn  
 886 (imprecisie). De werkgroep heeft de evidence niet meer getoetst aan het GRADE-criterium  
 887 'beperkingen in onderzoekopzet', omdat dit aan het niveau van de conclusies niets zou  
 888 toevoegen. Ter informatie: de bewijskracht van de evidence uit de studie van Fowler et al. (2003)  
 889 is zeer laag, vanwege indirectheid van het bewijs.

890

891 **Conclusies eindpunt 90-dagen mortaliteit**

892 *Ter informatie:* voor de conclusies zijn de individuele variabelen overgenomen zoals ze werden  
 893 gedefinieerd en gerapporteerd in de geïncludeerde studies.

894

<b>zeer laag GRADE</b>	<p><b>90-dagen <i>S. aureus</i> gerelateerde mortaliteit</b></p> <p><i>Dit eindpunt werd in de studies niet specifiek voor kinderen onderzocht</i></p>
	<p><b>Patiëntgebonden prognostische factoren</b></p>
	<p>De volgende patiëntkarakteristieken zijn mogelijk geassocieerd met een hoger risico op sterfte binnen 90 dagen gerelateerd aan <i>S. aureus</i> bacteriëmie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hogere leeftijd (toename van risico per jaar)</li> <li>- leeftijd van 60 jaar of ouder</li> <li>- Charlson Comorbidity Index score van <math>\geq 3</math> punten</li> </ul> <p><i>Jensen et al., 2002; Lesens et al., 2003-2</i></p>
	<p><b>Ziektegebonden prognostische factoren</b></p>
	<p>De volgende factoren zijn mogelijk geassocieerd met een hoger risico op sterfte binnen 90 dagen gerelateerd aan <i>S. aureus</i> bacteriëmie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- een niet-verwijderd focus</li> <li>- septische shock</li> <li>- het optreden van een acute complicatie (diffuse intravasale stolling, ARDS of septische shock).</li> </ul> <p><i>Jensen et al., 2002; Lesens et al., 2003-2</i></p> <p>Van de volgende factoren is <b>geen</b> statistisch significante associatie aangetoond met sterfte binnen 90 dagen gerelateerd aan <i>S. aureus</i> bacteriëmie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- methicillineresistentie</li> <li>- een positieve follow-up bloedkweek tussen 24 en 48 uur na starten therapie</li> </ul> <p><i>Lesens et al., 2004; Das et al., 2007</i></p>

895

<p><b>zeer laag GRADE</b></p>	<p><b>90-dagen <i>S. aureus</i> gerelateerde mortaliteit</b>  <i>Dit eindpunt werd in deze studie niet specifiek voor kinderen onderzocht</i></p> <p>Ziektegebonden prognostische factoren</p> <p>De volgende factoren zijn mogelijk geassocieerd met een hoger risico op sterfte binnen 90 dagen gerelateerd aan <i>S. aureus</i> bacteriëmie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- community acquisition</li> <li>- huidafwijkingen wijzend op acute systemische infectie</li> <li>- persisterende koorts &gt;72 uur na initiële positieve bloedkweek</li> <li>- positieve follow-up bloedkweek tussen 48 en 96 uur na initiële positieve bloedkweek</li> </ul> <p><i>Fowler et al., 2003</i></p>
<p><b>matig GRADE</b></p>	<p><b>Totale 90-dagen mortaliteit</b>  <i>Dit eindpunt werd in de studies niet specifiek voor kinderen onderzocht</i></p> <p>Patiëntgebonden prognostische factoren</p> <p>De volgende factor is mogelijk geassocieerd met een hoger risico op sterfte binnen 90 dagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hogere leeftijd (toename van risico per jaar)</li> </ul> <p><i>Kaasch et al., 2014</i></p> <p>Van de volgende factoren is <b>geen</b> statistisch significante associatie aangetoond met sterfte binnen 90 dagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mannelijk geslacht</li> <li>- diabetes mellitus</li> <li>- intraveneus drugsgebruik</li> </ul> <p><i>Kaasch et al., 2014</i></p> <p>Ziektegebonden prognostische factoren</p> <p>De volgende factoren zijn mogelijk geassocieerd met een hoger risico op sterfte binnen 90 dagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nosocomiale oorsprong</li> <li>- methicillineresistentie</li> <li>- endocarditis als focus van infectie</li> <li>- pneumonie als focus van infectie</li> <li>- een niet geïdentificeerd focus van infectie</li> </ul> <p><i>Kaasch et al. 2014</i></p> <p>Van de volgende factoren is <b>geen</b> statistisch significante associatie aangetoond met sterfte binnen 90 dagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- een perifere veneuze katheter als focus van infectie</li> <li>- wondinfectie als focus van infectie</li> <li>- osteoarticulaire infectie als focus van infectie</li> <li>- vancomycine MIC =2 µg/ml.</li> </ul>

Kaasch et al. 2014; Baxi et al. 2016

897

<b>zeer laag GRADE</b>	<b>Totale 90-dagen mortaliteit</b>
	<i>Dit eindpunt werd in de studies niet specifiek voor kinderen onderzocht</i>
	<b>Patiëntgebonden prognostische factoren</b>
	De volgende factoren zijn mogelijk geassocieerd met een hoger risico op sterfte binnen 90 dagen: <ul style="list-style-type: none"><li>- hogere leeftijd (toename van risico per jaar)</li><li>- Charlson Comorbidity Index score van <math>\geq 3</math> punten</li></ul>
	<i>Lesens et al. 2003-2</i>
	<b>Ziektegebonden prognostische factoren</b>
	De volgende factor is mogelijk geassocieerd met een hoger risico op sterfte binnen 90 dagen: <ul style="list-style-type: none"><li>- tijd tot eerste antibiotische therapie &gt;24 uur na afname van de bloedkweek</li></ul>
	<i>Braquet et al. 2016</i>
	Van de volgende factor is <b>geen</b> statistisch significante associatie aangetoond met sterfte binnen 90 dagen: <ul style="list-style-type: none"><li>- methicillineresistentie</li></ul>
	<i>Das et al., 2007</i>

898

899

## 2. Ad review 2: prognostische factoren voor een recidief

901

902 Drie onderzoeken zijn meegenomen in de literatuuranalyse voor het eindpunt recidief (Jensen et  
903 al., 2002; Chang et al., 2003; Johnson et al., 2003). De evidence tabel hiervan kunt u in bijlage 3  
904 vinden. Referentie-check leverde geen extra artikelen op. Daarnaast is één studie meegenomen  
905 als indirect bewijs, omdat de auteurs niet specifiek recidief *S. aureus* bacteriëmie onderzochten  
906 maar een gecombineerd eindpunt, waarbij de resultaten niet gestratificeerd werden  
907 gepresenteerd (Fowler et al., 2003). Prognostische factoren betreffende dosering en type  
908 antibiotische behandeling worden in deze samenvatting buiten beschouwen gelaten, omdat dit  
909 uitgebreid in hoofdstuk 4 besproken wordt.

910

### *Beschrijving studies*

912 Twee van de drie geïncludeerde studies betreffen prospectieve observationele cohort studies  
913 (Jensen et al., 2002; Chang et al., 2003). De derde studie betreft een retrospectieve cohort studie  
914 (Johnson et al., 2003).

915

### *Studiepopulaties*

917 De studiepopulaties van de verschillende studies bestaan allen uit patiënten met een positieve  
918 bloedkweek met *S. aureus*. Eén studie includeerde alleen volwassen patiënten (Johnson et al.,  
919 2003). In de studie van Jensen (2002) werden alleen patiënten geanalyseerd die werden

920 behandeld met dicloxacilline. Chang et al. (2003) excludeerde patiënten met endocarditis. Zie  
 921 bijlage 3 voor exacte in- en exclusiecriteria van de studies.

922

923 *Definitie eindpunt recidief*

924 In alle drie de studies werd recidief *S. aureus* bacteriëmie onderscheiden van een herinfectie,  
 925 door middel van overeenkomsten in het pulsed-field gel elektroforese (PFGE) patroon (Chang et  
 926 al., 2003), antimicrobiële resistentiepatroon (Jensen et al., 2002; Johnson et al., 2003) of type  
 927 faag (Jensen et al., 2002) van de *S. aureus* isolaten. De follow-up duur was drie maanden (Jensen  
 928 et al., 2002), zes maanden (Chang et al., 2003) en variabel in de studie van Johnson et al. (2003).

929

930 *Resultaten (zie tabel 4)*

931 De studies verschillen sterk in a) de keuze en selectie van de onderzochte prognostische factoren  
 932 (klinische heterogeniteit) en b) de gebruikte statistische methode en de rapportage van de  
 933 gevonden resultaten (methodologische heterogeniteit). Geen enkele prognostische factor werd  
 934 in meer dan één studie onderzocht.

935

936 *Tabel 4. Onderzochte prognostische factoren voor recidief S. aureus bacteriëmie, effectschatters*  
 937 *(95% BHI)*

	Jensen (2002) n = 186	Chang (2003) <sup>a</sup> n = 448	Johnson (2003) n = 104	Fowler (2003) <sup>b</sup> n = 724
<b>Patiëntfactoren</b>				
<i>Comorbiditeiten:</i>				
Aandoening van native klep		<i>p = 0,02</i>		
Levercirrose		<i>p = 0,01</i>		
<b>Ziektefactoren</b>				
Community acquisition	NI		NI	OR 3,1 (1,96-4,87)
Huidafwijkingen wijzend op acute systemische infectie				OR 2,04 (1,3-3,18)
Persisterende koorts >72 uur na initiële positieve kweek				OR 2,23 (1,55-3,12)
Positieve follow-up bloedkweek tussen 48 en 96 uur na initiële positieve kweek				OR 5,58 (3,93-7,95)
Langere duur van bacteriëmie, in dagen			<i>p = 0,012<sup>d</sup></i>	
Aanwezigheid secundair focus	OR 3,2 <sup>e</sup> (1,3-7,7)			

NI staat voor "not included", dit geldt voor variabelen die wel zijn onderzocht maar niet zijn meegenomen in multivariabele analyse van de betreffende studie (bijv. vanwege statistische insignificantie in univariabele analyse of bij regression model building). Dit is alleen aangegeven als dit 1) werd gerapporteerd en 2) voor karakteristieken die in min. één studie in multivariabele analyse werden onderzocht.

<sup>a</sup> In de studie van Chang et al., 2003 worden geen effectschatters gerapporteerd

<sup>b</sup> De studie van Fowler et al., 2003 hanteert een gecombineerd eindpunt en is daarmee indirect bewijs

<sup>c</sup> Gedefinieerd als het aantal dagen tussen de eerste en laatste positieve bloedkweek

<sup>d</sup> Dit model werd ook geadjusteerd voor de variabele "behandeling met vancomycine" (*p* < 0,001)

<sup>e</sup> Secundaire foci werden gebaseerd op klinische symptomen en bevestigd met een positieve *S. aureus* kweek met hetzelfde resistentiepatroon als de originele bloedkweek. Dit model werd ook geadjusteerd voor de variabele "totale dicloxacilline dosis <3gr" (OR 3,9 - 95% BHI 1,6-10)

938

939

940 *Indirect bewijs*  
941 Zie review 1 voor uitleg over het gecombineerde eindpunt in de studie van Fowler et al. (2003).

942  
943 *Bewijskracht van de literatuur*

944 *A) Recidief*

945 De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Studies  
946 over potentiële prognostische factoren starten, vanwege het observationele studiedesign, in de  
947 categorie matig. De kwaliteit van bewijs werd afgewaardeerd van matig naar zeer laag, omdat  
948 alle potentiële prognostische factoren maar in één studie onderzocht zijn (imprecisie). de  
949 bewijskracht van de evidence uit de studie van Fowler et al. (2003) is zeer laag, vanwege  
950 indirectheid van het bewijs.

951 Ter informatie: ook al heeft de werkgroep de kwaliteit van de individuele studies  
952 beoordeeld aan de hand van de QUIPS-kwaliteitschecklist, toch is besloten de evidence van de  
953 prognostische factoren niet te toetsen aan het GRADE-criterium 'beperkingen in  
954 onderzoeksoptzet', omdat dit aan het niveau van de conclusies niets zou toevoegen.

955  
956 ***Conclusies eindpunt recidief***

957 *Ter informatie:* voor de conclusies zijn de individuele variabelen overgenomen zoals ze werden  
958 gedefinieerd en gerapporteerd in de geïncludeerde studies.  
959

<b>zeer laag GRADE</b>	<b>Recidief</b> <i>Dit eindpunt werd in de studies niet specifiek voor kinderen onderzocht</i> <b>Patiëntgebonden prognostische factoren</b> De volgende factoren zijn mogelijk geassocieerd met een hoger risico op recidief <i>S. aureus</i> bacteriëmie: <ul style="list-style-type: none"><li>- levercirrose in de voorgeschiedenis</li><li>- aandoening van een natieve klep in de voorgeschiedenis</li></ul> <i>Chang et al., 2003</i>
	<b>Ziektegebonden prognostische factoren</b> De volgende factoren zijn mogelijk geassocieerd met een hoger risico op recidief <i>S. aureus</i> bacteriëmie: <ul style="list-style-type: none"><li>- community acquisition</li><li>- huidafwijkingen wijzend op acute systemische infectie</li><li>- persisterende koorts &gt;72 uur na initiële positieve bloedkweek</li><li>- positieve follow-up bloedkweek tussen 48 en 96 uur na initiële positieve bloedkweek</li><li>- langere duur van de bacteriëmie (toename van risico per dag)</li><li>- aanwezigheid van een secundair focus</li></ul> <i>Jensen et al., 2002; Fowler et al., 2003 Johnson et al., 2003</i>

960  
961  
962

### 3. Ad review 3: prognostische factoren voor strooihaarden

Acht onderzoeken zijn meegenomen in de literatuuranalyse voor het eindpunt strooihaarden (Lesens et al., 2003-1; Lesens et al., 2004; Khatib et al., 2005; Aguado et al., 2011; Horino et al., 2015; Lalueza et al., 2015; Mölkänen et al., 2016; Bai et al., 2017). De evidence tabel hiervan kunt u in bijlage 3 vinden. Referentie-check leverde één extra artikel op (Fowler et al., 2005). Verder identificeerde de werkgroep een recent gepubliceerde systematische review (Bai et al., 2017). Deze review werd geïnccludeerd omdat hij aan de AMSTAR-2 criteria voldeed (bijlage 4). Onderzocht werden prognostische factoren voor het hebben van infectieuze endocarditis in patiënten met *S. aureus* bacteriëmie. Om deze reden wordt de literatuur betreffende het eindpunt endocarditis niet opnieuw samengevat, maar werd data uit deze review geëxtraheerd. Daarnaast is één studie meegenomen als indirect bewijs, omdat de auteurs niet specifiek *S. aureus* strooihaarden onderzochten maar een gecombineerd eindpunt, waarbij de resultaten niet gestratificeerd werden gepresenteerd (Fowler et al., 2003).

#### 3.1 Prognostische factoren voor endocarditis (zie tabel 5)

Een recente review includeerde 30 observationele studies (zowel prospectief als retrospectief), met in totaal 16 538 patiënten met *S. aureus* bacteriëmie. Studies met alleen kinderen en studies naar specifieke patiëntengroepen (bijvoorbeeld HIV patiënten) werden niet meegenomen in de review. De auteurs extraheerden data betreffende risicofactoren voor *S. aureus* endocarditis uit de artikelen, waarna gepoolde positieve likelihood ratio's (PLR) en negatieve likelihood ratio's (NLR) werden berekend<sup>1</sup>. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de risicofactoren in principe werden benaderd als diagnostische factoren, of diagnostische 'tests'.

Tabel 5. Prognostische factoren voor infectieuze endocarditis, effectschatters (95% BHI)

	Bai (2017)
<b>Patiëntfactoren</b>	
Endocarditis in de voorgeschiedenis	PLR 8,2 (3,1-22)
Pacemaker	PLR 9,7 (3,7-21,2)
Kunstklep	PLR 5,7 (3,2-9,5)
Intraveneus drugsgebruik	PLR 5,2 (3,8-6,9)
Geïmplantiseerd cardiaal device	PLR 3,5 (2,2-5,3)
Hartklep aandoening	PLR 2,4 (1,5-3,9)
Hemodialyse afhankelijkheid	PLR 1,4 (1-2,0)
<b>Ziektefactoren</b>	
Aangetoonde embolie	PLR 12,7 (9,2-17,7)
Community acquisition	PLR 2,0 (1,8-2,2)
Onbekend infectieus focus	PLR 1,6 (1,4-1,8)
Infectiefocus ander dan katheter-gerelateerd	PLR 1,2 (1,1-1,4)
Persisterende bacteriëmie >48 uur <sup>a</sup>	PLR 2,6 (2,0-3,4)
Persisterende bacteriëmie >72 uur	PLR 1,9-5,4
Persisterende bacteriëmie >96 uur	PLR 1,3-1,4
Osteomyelitis	PLR 1,9 (0,5-7,5)

<sup>a</sup> De exacte definities voor wanneer de follow-up bloedkweeken werden afgenomen (bijv. 48 uur na start therapie, 48 uur na positieve bloedweek), verschilden per geïnccludeerde studie

<sup>1</sup>De likelihood ratio (LR) vat de diagnostische waarde van een test samen door aan te geven hoe sterk een positieve uitkomst van een test de kans op een ziekte vergroot en hoe sterk een negatief testresultaat de kans op een ziekte verkleint. De formule van de LR van een positieve test (PLR) is: sensitiviteit / (1 - specificiteit). De formule van de LR van een negatieve test (NLR) is: (1 - sensitiviteit) / specificiteit.

988 3.2 Prognostische factoren voor strooihaarden (zie tabel 6)

989

990 *Beschrijving studies*

991 Vier van de acht geïncludeerde studies betreffen prospectieve observationele cohort studies  
992 (Lesens et al., 2004; Fowler et al., 2005; Khatib et al. 2005; Mølkänen et al., 2016). De andere  
993 vier studies betreffen retrospectieve cohort studies (Lesens et al., 2003-1; Aguado et al., 2011;  
994 Horino et al., 2015; Lalueza et al., 2015).

995

996 *Studiepopulaties*

997 De studiepopulaties van de verschillende studies bestaan alle uit patiënten met een positieve  
998 bloedkweek met *S. aureus*, maar zijn in andere karakteristieken vrij heterogeen. Zo verschillen  
999 de studies in het wel of niet includeren van patiënten op basis van leeftijd, bron van bacteriëmie  
1000 (zoals een centraal veneuze katheter), methicillineresistentie, polymicrobiële bacteriëmie en de  
1001 aanwezigheid van een minimale hoeveelheid aan follow-up onderzoeken (zoals follow-up  
1002 bloedkweken of TTE). Zie bijlage 3 voor de exacte in- en exclusiecriteria.

1003

1004 *Definitie eindpunt strooihaarden*

1005 De studies hanteerden heterogene definities voor het eindpunt strooihaarden. Eén studie  
1006 hanteerde specifiek osteo-articulaire strooihaarden als eindpunt en vereiste hierbij een positieve  
1007 microbiële kweek (Lalueza et al., 2015). Een tweede studie excludeerde endocarditis als  
1008 mogelijke strooihaard (Lesens et al., 2003-1). Drie studies maakten een onderscheid tussen een  
1009 primair en een secundair focus (Lesens et al., 2004; Khatib et al., 2005; Lalueza et al., 2015). De  
1010 follow-up duur in vijf van de studies varieerde van 30 dagen tot 100 dagen. In drie studies werd  
1011 de gehanteerde follow-up duur niet exact gedefinieerd (Lesens et al., 2003-1; Aguado et al.,  
1012 2011; Lalueza et al., 2015); zie voor details bijlage 3.

1013

1014 *Resultaten (zie tabel 6)*

1015 Er bestaat tussen de studies veel heterogeniteit in methodologische kwaliteit, de onderzochte  
1016 prognostische factoren en de uiteindelijke multivariabele regressieanalyse. Met uitzondering op  
1017 de karakteristieken chronisch nierfalen en verhoogde CRP waardes (doch in verschillende  
1018 definities), werd geen enkele prognostische factor in meer dan één studie onderzocht.

1019

1020 *Indirect bewijs*

1021 Zie review 1 voor uitleg over het gecombineerde eindpunt in de studie van Fowler et al. (2003).  
1022 Enkele resultaten van deze studie wijzen in dezelfde richting als de studies die voor de  
1023 samenvatting over strooihaarden werden geïncludeerd. Zo waren 'community acquisition' van  
1024 de bacteriëmie en persisterende koorts >72 uur prognostische factoren voor gecompliceerd  
1025 beloop, en waren dit prognostische factoren voor strooihaarden in de studie van Lesens et al.  
1026 (2003-1) respectievelijk de studie van Horino et al. (2015). Ook was er een statistisch significante  
1027 associatie tussen het gecombineerde eindpunt en een positieve follow-up bloedkweek tussen 48  
1028 en 96 uur na de initiële positieve kweek. Ter vergelijking, in de studie van Lesens et al. (2004) was  
1029 een positieve follow-up bloedkweek tussen 24 en 48 uur na starten effectieve therapie  
1030 geassocieerd met de aanwezigheid van strooihaarden.

1031

1032

1033

1034 *Tabel 6. Prognostische factoren voor strooihaarden, effectschatters (95% BHI)*

	Lesens (2003-1) n = 109	Lesens (2004) n = 104	Fowler (2005) n = 324	Khatib (2005) n = 357	Aguado (2011) n = 99	Horino (2015) n = 73	Lalueza (2015) n = 198	Mölkänen (2016) n = 430	Fowler (2003) <sup>a</sup> n = 724
<b>Patiëntfactoren</b>									
IV drugsgebruik								OR 11,9 (1,5-93,2)	
Osteoporose							HR 8,46 (1,9-37,57)		
Gewrichtsprothese						NI	HR 17,65 (4,48-68,85)		
Chronisch nierfalen						NI		OR 0,47 (0,2-1)	
Hemodialyse afhankelijkheid			OR 72 (8,6-630)						
Aanwezigheid van permanent lichaamsvreemd materiaal <sup>b</sup>			OR 11 (3,2-38)		NI			NI	
≤2 onderliggende aandoeningen	OR 10 (1,2-82)								
<b>Ziektefactoren</b>									
Community acquisition	OR 4,2 (1,4-12,3)		NI			NI	NI	NI	OR 3,1 (1,96-4,87)
Huidafwijkingen wijzend op acute systemische infectie									OR 2,04 (1,3-3,18)
Een onbekend, of volgend porte d'entrée: huidaandoening, IV drugsgebruik, katheterinfectie	OR 4,8 (1,2-20)								
Vancomycine MIC ≥1,5 µg/mL					OR 22,9 (6,7-78,1)				
Start behandeling >48 uur na positief bloedkweek resultaat						OR 14,041 (1,934-101,926)			
Persisterende koorts >72 uur						OR 15,631 (2,113-115,618)			OR 2,23 (1,55-3,12)
Laagste CRP waarde >3,0 mg/dL in de 2 weken na het begin van <i>S. aureus</i> bacteriëmie						OR 17,95 (2,736-117,733)			
CRP >108 mg/L op dag 1								OR 2,6 (1,3-2,9)	
CRP >44mg/L op dag 7								OR 2 (1,4-4,3)	
CRP > 22mg/L op dag 14								OR 3,9 (1,6-9,5)	
CRP daling <50% in 2e week								OR 0,5 (0,2-1)	
Tijd tot bloedkweek positiviteit ≤14 uur				RR 5,07 (2,08-12,33)					
Positieve follow-up bloedkweek: - Tussen 24 en 48 uur na starten effectieve therapie - Tussen 48 en 96 uur na initiële positieve kweek		OR 2,3-19,8							OR 5,58 (3,93-7,95)
MRSA			OR 2,3 (1,1-4,7)				NI		
Duur van symptomen voor diagnose (per dag)			OR 1,15 (1,06-1,24)						NI

NI staat voor "not included", dit geldt voor variabelen die wel zijn onderzocht maar niet zijn meegenomen in multivariabele analyse van de betreffende studie (bijv. vanwege statistische insignificantie in univariabele analyse of bij regression model building). Dit is alleen aangegeven als dit 1) werd gerapporteerd en 2) voor karakteristieken die in min. één studie in multivariabele analyse werden onderzocht.

<sup>a</sup> De studie van Fowler et al., 2003 hanteert een gecombineerd eindpunt en is daarmee indirect bewijs

<sup>b</sup> In deze studie werden twee typen lichaamsvreemd materiaal gedefinieerd: 1) lange term IV katheters (bijv. tunneled cuffed IV katheter) en 2) materiaal zoals pacemakers, defibrillatoren, prothetische hartkleppen, orthopedische implantaten



1036  
1037  
1038  
1039  
1040  
1041  
1042  
1043  
1044  
1045  
1046  
1047  
1048  
1049  
1050  
1051  
1052  
1053  
1054  
1055  
1056  
1057  
1058  
1059  
1060  
1061  
1062

Bewijskracht van de literatuur

**A) Endocarditis**

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Vanwege het observationele studiedesign van de studies die zijn geïncludeerd in de review, start de bewijskracht van de literatuur op het niveau matig. Wegens beperkingen in onderzoeksopzet van de geïncludeerde studies (zie supplement van de review, in de studies waren er vooral beperkingen in patiëntselectie), werd er afgewaardeerd naar het niveau laag. Er werd niet afgewaardeerd vanwege imprecisie of indirectheid van het bewijs.

**B) Strooihaarden**

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Studies over prognostische factoren starten, vanwege het observationele studiedesign, in de categorie matig. De kwaliteit van bewijs werd afgewaardeerd van matig naar zeer laag, omdat alle prognostische factoren maar in één studie onderzocht zijn (imprecisie) Ter informatie: de variabelen nierfalen en CRP-waardes werden in meerdere studies onderzocht maar steeds anders gedefinieerd, de werkgroep heeft deze daarom als verschillende variabelen beschouwd. De bewijskracht van de evidence uit de studie van Fowler et al. (2003) is zeer laag, vanwege indirectheid van het bewijs.

Ter informatie: ook al heeft de werkgroep de kwaliteit van de individuele studies beoordeeld aan de hand van de QUIPS-kwaliteitschecklist, toch is besloten de evidence van de prognostische factoren niet te toetsen aan het GRADE-criterium ‘beperkingen in onderzoeksopzet’, omdat dit aan het niveau van de conclusies niets zou toevoegen.

**Conclusies eindpunt strooihaarden**

Ter informatie: voor de conclusies zijn de individuele variabelen overgenomen zoals ze werden gedefinieerd en gerapporteerd in de geïncludeerde studies.

<b>laag GRADE</b>	<b>Endocarditis</b>
	<i>Dit eindpunt werd in deze studie niet specifiek voor kinderen onderzocht</i>
	<b>Patiëntgebonden prognostische factoren</b>
	De volgende factoren zijn mogelijk geassocieerd met de aanwezigheid van endocarditis bij patiënten met <i>S. aureus</i> bacteriëmie: <ul style="list-style-type: none"><li>- aanwezigheid pacemaker</li><li>- aanwezigheid kunstklep</li><li>- endocarditis in de voorgeschiedenis</li><li>- intraveneus drugsgebruik</li><li>- hartklep aandoening</li><li>- geïmplanteerd cardiaal device</li></ul>
	<i>Bai et al., 2017</i>
	<b>Ziektegebonden prognostische factoren</b>
	De volgende factoren zijn mogelijk geassocieerd met een de aanwezigheid van endocarditis bij patiënten met <i>S. aureus</i> bacteriëmie: <ul style="list-style-type: none"><li>- een trombo-embolische aandoening</li><li>- community acquisition</li><li>- onbekend infectieus focus</li><li>- infectiefocus anders dan kathetergerelateerde</li><li>- positieve follow-up bloedkweek &gt;48 uur</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- positieve follow-up bloedkweek &gt;72 uur</li> <li>- positieve follow-up bloedkweek &gt;96 uur</li> </ul> <p><i>Bai et al., 2017</i></p>
--	---

<p><b>zeer laag GRADE</b></p>	<p><b>Strooihaarden</b>  <i>Dit eindpunt werd in de studies niet specifiek voor kinderen onderzocht</i></p> <p><b>Patiëntgebonden prognostische factoren</b>  De volgende factoren zijn mogelijk geassocieerd met een hoger risico op strooihaarden bij patiënten met <i>S. aureus</i> bacteriëmie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hemodialyse afhankelijkheid</li> <li>- permanent lichaamsvreemd materiaal</li> <li>- osteoporose in de voorgeschiedenis</li> <li>- gewrichtsprothese</li> <li>- ≤2 onderliggende aandoeningen</li> <li>- intraveneus drugsgebruik</li> </ul> <p><i>Lesens et al., 2003-1; Fowler et al., 2005; Lalueza et al., 2015; Mölkänen et al., 2016</i></p> <p>Van de volgende patiëntgebonden factor is <b>geen</b> statistisch significante associatie aangetoond met strooihaarden bij patiënten met <i>S. aureus</i> bacteriëmie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chronisch nierfalen</li> </ul> <p><i>Mölkänen et al., 2016</i></p> <p><b>Ziektegebonden prognostische factoren</b>  De volgende ziektegebonden factoren zijn mogelijk geassocieerd met een hoger risico op strooihaarden bij patiënten met <i>S. aureus</i> bacteriëmie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- community acquisition</li> <li>- langere duur van symptomen vóór diagnose <i>S. aureus</i> bacteriëmie</li> <li>- huidafwijkingen wijzend op acute systemische infectie</li> <li>- een onbekend porte d'entrée, of een huidaandoening, IV drugsgebruik of katheterinfectie als porte d'entrée</li> <li>- methicillineresistentie</li> <li>- tijd tot bloedkweek positiviteit ≤14 uur</li> <li>- vancomycine MIC ≥1,5µg/ml</li> <li>- start behandeling &gt;48 uur na positieve bloedkweek</li> <li>- laagste CRP waarde &gt;3,0 mg/dl in de 2 weken na eerste positieve bloedkweek</li> <li>- CRP &gt;108 mg/L, CRP &gt;44 mg/L, CRP &gt;22 mg/L op respectievelijk dag 1, 7 en 14 na eerste positieve bloedkweek</li> <li>- persisterende koorts &gt;72 uur na initiële positieve bloedkweek</li> <li>- positieve follow-up bloedkweek tussen 24 en 48 uur na starten effectieve therapie</li> <li>- positieve follow-up bloedkweek tussen 48 en 96 uur na initiële positieve bloedkweek</li> </ul>
-----------------------------------	---

Fowler et al., 2003; Lesens et al., 2003-1; Lesens et al., 2004; Fowler et al., 2005; Khatib et al., 2005; Aguado et al., 2011; Horino et al., 2015; Mölkänen et al., 2016

1064  
1065  
1066  
1067  
1068  
1069  
1070  
1071  
1072  
1073  
1074  
1075  
1076  
1077  
1078  
1079  
1080  
1081  
1082  
1083  
1084  
1085  
1086  
1087  
1088  
1089  
1090  
1091  
1092  
1093  
1094  
1095  
1096  
1097  
1098  
1099  
1100  
1101  
1102  
1103  
1104  
1105  
1106  
1107  
1108

## Overwegingen

### *Kwaliteit van bewijs*

De gepubliceerde studies naar prognostische factoren bij *S. aureus* bacteriëmie zijn zeer uiteenlopend in inclusiecriteria, duur van follow-up, onderzochte prognostische factoren, uitkomstdefinities en verrichte analyses. Dit maakt de uitkomsten moeilijk vergelijkbaar, zeker waar deze tegenstrijdig zijn, en maakt de kwaliteit van het bewijs laag.

### *Waarden en voorkeuren*

De meeste aanbevelingen voortvloeiend uit de evaluatie van prognostische factoren zullen op weinig bezwaar van patiënten stuiten. Transoesophageale echocardiografie wordt echter doorgaans als een belastend onderzoek ervaren. De verwachte toegevoegde waarde van dit onderzoek zal in de praktijk worden afgewogen tegen deze belasting.

### *Kosten en middelen*

De implementatie van de aanbevelingen zal in instellingen waar deze nog niet algemeen van kracht zijn mogelijk leiden tot een lichte toename in kosten voor diagnostiek en personele inzet bij de initiële evaluatie van patiënten. De verwachting is echter dat gestructureerde evaluatie van patiënten met *S. aureus* bacteriëmie zal leiden tot adequatere behandeling en minder complicaties en recidieven. Het netto effect op de structurele kosten kan dus zowel positief als negatief uitpakken, maar zal waarschijnlijk beperkt zijn. De kosten van de implementatie zelf worden ingeschat als nihil en irrelevant.

### *Professioneel perspectief*

De aanbevelingen zijn opgesteld om zo concreet mogelijk de minimale vereisten voor klinische evaluatie en behandeling van patiënten met *S. aureus* bacteriëmie te definiëren.

*S. aureus* bacteriëmie is een ernstig en potentieel levensbedreigende infectie. Vertraging in de start van antibiotische behandeling is geassocieerd met een grotere kans op de ontwikkeling van strooihaarden (Horino et al., 2015) en met een hogere 90-dagen mortaliteit in het algemeen (Braquet et al., 2016). Het is daarom essentieel om zo snel mogelijk na vaststellen van *S. aureus* bacteriëmie te starten met adequate antibiotische therapie. Om dit te faciliteren, is het vereist dat de bevinding van een *S. aureus* in een bloedkweek zo spoedig mogelijk door de verantwoordelijke arts-microbioloog wordt gecommuniceerd aan de behandelaar. Sneldiagnostiek op positieve bloedkweken met *Staphylococcus* species (door middel van bijvoorbeeld testen van vrij coagulase of malditof op bloedkweekmateriaal) kan het vaststellen van *S. aureus* bacteriëmie met een dag bespoedigen.

Waar anamnese en lichamelijk onderzoek onvoldoende zekerheid bieden over het focus danwel verdenking geven op een diepgelegen of niet-verwijderbaar focus dient passende beeldvorming te volgen. Abscessen dienen te worden gedraineerd en geïnfecteerde intravasculaire lijnen moeten worden verwijderd. Het niet verwijderen van het focus van de bacteriëmie is geassocieerd met een sterk verhoogde attributieve 90-dagen mortaliteit van *S. aureus* bacteriëmie (Jensen et al., 2002), en het niet identificeren van een focus is geassocieerd met een verhoogde algemene 90-dagen mortaliteit (Kaasch et al., 2014).

1109 Persistierende koorts en persistierende positieve bloedkweken onder therapie zijn  
1110 belangrijke aanwijzingen voor de aanwezigheid van een intravasculair focus, endocarditis (Bai et  
1111 al., 2017), strooihaarden (Lesens et al., 2004) of onvoldoende controle van het primaire focus  
1112 van infectie, en zijn geassocieerd met een verhoogde kans op recidief infectie (Johnson et al.,  
1113 2003). De respons op therapie bij *S. aureus* bacteriëmie dient daarom te worden gemonitord  
1114 door het verrichten van controlebloedkweken totdat deze negatief blijven. Aanhoudende  
1115 positiviteit van bloedkweken onder therapie wijst in de regel op een diepgelegen of  
1116 intravasculair focus en is een indicatie voor het verrichten van beeldvorming, met name  
1117 echocardiografie. In geval van *S. aureus* bacteriëmie is de *a priori* kans op endocarditis hoog –  
1118 endocarditis kan zowel focus als complicatie van *S. aureus* bacteriëmie zijn – en complicaties van  
1119 endocarditis, zoals grote vegetaties of ringabscessen, kunnen indicatie zijn voor chirurgisch  
1120 spoedingrijpen.

1121 De werkgroep is van mening dat bij iedere patient een cardioloog in consult moet  
1122 worden gevraagd en een TTE moet worden verricht. Spoed is geboden bij patiënten bij wie  
1123 lichamelijk onderzoek aanwijzingen toont voor endocarditis – zoals een nieuwe cardiale souffle  
1124 of septische embolieën – of die prognostische factoren voor een endocarditis in de  
1125 voorgeschiedenis hebben. Belangrijke prognostische factoren zijn een eerdere episode van  
1126 endocarditis, de aanwezigheid van een klepprothese of pacemaker, een aangeboren  
1127 klepafwijking of intraveneus drugsgebruik (Bai et al., 2017).

1128 Het is vooralsnog onduidelijk of een community-acquired *S. aureus* bacteriëmie  
1129 geassocieerd is met een hogere of een lagere mortaliteit dan nosocomiale *S. aureus* bacteriëmie.  
1130 In de veelgeciteerde studie van Fowler, met een gecombineerd eindpunt waarin ook 90-dagen  
1131 mortaliteit was opgenomen, was een ‘community acquisition’ een risicofactor voor het  
1132 gecombineerde eindpunt, terwijl in de studie van Kaasch juist nosocomiale *S. aureus* bacteriëmie  
1133 geassocieerd was met een hogere mortaliteit. Algemeen wordt echter aangenomen dat bij een  
1134 ‘community acquisition’ de kans op diepe infectie en/of strooihaarden groter is dan bij een  
1135 nosocomiaal focus, door vertraging in de start van de behandeling. Tevens komt  
1136 ‘ongecomplieerde’ *S. aureus* bacteriëmie met als focus een verwijderbare lijn alleen voor bij  
1137 nosocomiale *S. aureus* bacteriëmie. Een ‘community’ oorsprong van *S. aureus* bacteriëmie wordt  
1138 daarom beschouwd als een additioneel argument voor het snel verrichten van uitgebreidere  
1139 beeldvorming.

1140

#### 1141 *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)*

1142 Er worden geen bezwaren voorzien bij de aanvaarding van de aanbevelingen door de betrokken  
1143 wetenschappelijke verenigingen en patiëntenverenigingen.

1144

#### 1145 *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

1146 Er worden geen bezwaren voorzien bij de aanvaarding van de implementatie van de  
1147 aanbevelingen door de betrokken wetenschappelijke verenigingen en patiëntenverenigingen.

1148

#### 1149 *Balans van gewenste en ongewenste effecten*

1150 Er worden geen relevante ongewenste effecten voorzien van deze aanbevelingen.

1151

#### 1152 Rationale van de aanbeveling(en)

1153 Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat een *S. aureus* bacteriëmie een  
1154 ernstige en potentieel levensbedreigende infectie is, die snel fulminant kan onttaarden. Snelheid  
1155 van diagnostiek en adequate behandeling staan voorop.

1156

1157

**Aanbevelingen**

- Verricht als deel van de microbiologische routinediagnostiek bij positief worden van bloedkweken met (verdenking op) *Staphylococcus* species een sneltest voor *S. aureus*.
- Meld, als arts-microbioloog (of diens vertegenwoordiger), een aangetoonde *S. aureus* in een bloedkweek zo spoedig mogelijk, maar in elk geval binnen 4 uur na bekend worden, aan de hoofdbehandelaar (of diens vertegenwoordiger). Zie ook uitgangsvraag 5.3.
- Start zo snel mogelijk gerichte antibiotische behandeling, maar in elk geval dezelfde dag. Zie ook uitgangsvraag 5.3
- Identificeer, als behandelaar, op basis van anamnese, voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en klinisch onderzoek de relevante risicofactoren en het waarschijnlijke focus van de *S. aureus* bacteriëmie en documenteer deze in de patiëntdossier, zoals:
  - vertraging in start van adequate antibiotische therapie;
  - persisterende koorts of bacteriëmie onder adequate therapie;
  - aandoeningen van de hartkleppen of eerder doorgemaakte endocarditis;
  - aanwezigheid van septische embolie en/of strooihaarden;
  - aanwezigheid van permanent lichaamsvreemd materiaal en/of intravasculaire catheters;
  - recent intraveneus drugsgebruik, 'community acquired', of een onbekend focus van infectie.
- Verwijder of draineer zo spoedig mogelijk het focus van de *S. aureus* bacteriëmie. Zie ook hoofdstukken 4.2 en 4.3.
- Neem 2 sets vervolgbloedkweken af ten minste elke 48 uur na start antibiotische therapie totdat deze geen groei van *S. aureus* meer tonen.

**Literatuurlijst**

- 1161 Aguado JM, San-Juan R, Lalueza A, Sanz F, Rodríguez-Otero J, Gómez-Gonzalez C et al. High vancomycin MIC and  
1162 complicated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2011;17(6):1099-102.
- 1163 Bai AD, Agarwal A, Steinberg M, Showler A, Burry L, Tomlinson GA et al. Clinical predictors and clinical prediction rules to  
1164 estimate initial patient risk for infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and  
1165 meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(12):900-6.
- 1166 Braquet P, Alla F, Cornu C, Goehringer F, Piroth L, Chirouze C et al. Factors associated with 12 week case-fatality in  
1167 *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(11):948.e1-948.e7.
- 1168 Baxi SM, Clemenzi-Allen A, Gahbauer A, Deck D, Imp B, Vittinghoff E et al. Vancomycin MIC Does Not Predict 90-Day  
1169 Mortality, Readmission, or Recurrence in a Prospective Cohort of Adults with *Staphylococcus aureus* Bacteremia.  
1170 *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(9):5276-84.
- 1171 Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia:  
1172 recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*  
1173 2003;82(5):333-9.
- 1174 Das I, O'Connell N, Lambert P. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in  
1175 a university hospital in UK. *J Hosp Infect* 2007;65(2):117-23.
- 1176 Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus*  
1177 *aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;163(17):2066-72.
- 1178 Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, Benjamin DK Jr, Woods CW, Campbell S et al. Risk factors for hematogenous complications  
1179 of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):695-703.
- 1180 Horino T, Sato F, Hosaka Y, Hoshina T, Tamura K, Nakaharai K et al. Predictive factors for metastatic infection in patients  
1181 with bacteremia caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Am J Med Sci* 2015;349(1):24-8.
- 1182 Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhøj P, Frimodt-Møller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus*  
1183 *aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med* 2002;162(1):25-32.
- 1184 Johnson LB, Almoujahed MO, Ilg K, Maalood L, Khatib R. *Staphylococcus aureus* bacteremia: compliance with standard

1185 treatment, long-term outcome and predictors of relapse. *Scand J Infect Dis* 2003;35(11-12):782-9.

1186 Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG Jr, Hellmich M, Hopkins S et al. Staphylococcus aureus bloodstream

1187 infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect* 2014;68(3):242-51.

1188 Khatib R, Riederer K, Saeed S, Johnson LB, Fakhri MG, Sharma M et al. Time to positivity in Staphylococcus aureus

1189 bacteremia: possible correlation with the source and outcome of infection. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):594-8.

1190 Lalueza A, Morales-Cartagena A, Chaves F, San Juan R, Laureiro J, Lora-Tamayo J et al. Risk factors for metastatic

1191 osteoarticular infections after a long follow-up of patients with Staphylococcus aureus bacteraemia. *Clin Microbiol*

1192 *Infect* 2015;21(11):1010.e1-5.

1193 Lesens O, Hansmann Y, Storck D, Christmann D. Risk factors for metastatic infection in patients with Staphylococcus aureus

1194 bacteremia with and without endocarditis. *Eur J Intern Med* 2003;14(4):227-31. Referentie Lesens et al., 2003 (1).

1195 Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, Remy V, Martinot M, Bergin C et al. Role of comorbidity in mortality related to

1196 Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infect*

1197 *Control Hosp Epidemiol* 2003;24(12):890-6. Referentie Lesens et al., 2003 (2).

1198 Lesens O, Hansmann Y, Brannigan E, Remy V, Hopkins S, Martinot M et al. Positive surveillance blood culture is a predictive

1199 factor for secondary metastatic infection in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia. *J Infect* 2004;48(3):245-

1200 52.

1201 Mölkänen T, Ruotsalainen E, Rintala EM, Järvinen A. Predictive Value of C-Reactive Protein (CRP) in Identifying Fatal

1202 Outcome and Deep Infections in Staphylococcus aureus Bacteremia. *PLoS One* 2016;11(5):e0155644.

1203

1204

1205

1206

1207  
1208

## Bijlage 1 Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) <1946 to 2017 March>	1 "Staphylococcus aureus bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary".fc_titl. and "2008".fc_pubyr. (1) 2 "Mortality after Staphylococcus aureus bacteraemia in two hospitals ".fc_titl. and "2006".fc_pubyr. (1) 3 "Risk factors and mortality in patients with nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia".fc_titl. (1) 4 "Characteristics of Staphylococcus aureus Bacteraemia and Predictors of Early and Late Mortality".fc_titl. (1) 5 "Staphylococcus aureus bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies".fc_titl. (1) 6 "Mortality predictors of Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective multicenter study".fc_titl. (2) 7 from 6 keep 1 (1) 8 "Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated Staphylococcus aureus bacteremia".fc_titl. (1) 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 7 or 8 (7) 10 "controleset refs van maart 2017".ti. (0) 11 "SAB staphylococcus aureus bacteremia".ti. (0) 12 staphylococcus/ or staphylococcus aureus/ or methicillin-resistant staphylococcus aureus/ (86402) 13 (staphy* adj aureus).tw. (84373) 14 (staphy* adj aureus).kf. (3601) 15 Bacteremia/ (21280) 16 septicemi*.tw. (12906) 17 septicemi*.kf. (2000) 18 bacter?emi*.tw. (27385) 19 bacter?emi*.kf. (1904) 20 (aureus adj5 bloodstream).tw. (343) 21 (sab adj15 (infect* or aureus or staphy*)).tw. (279) 22 or/12-14,20-21 (121868) 23 or/15-19 (49637) 24 22 and 23 (6753) 25 risk/ or exp risk assessment/ or risk factors/ (930243) 26 risk.tw. (1614173) 27 risk.kf. (41718) 28 Prognosis/ (424640) 29 progno*.tw. (470415) 30 progno*.kf. (21112) 31 pc.fs. (1148634) 32 (predict* adj3 factor?).tw. (54045) 33 (predict* adj3 factor?).kf. (497) 34 prediction?.tw. (248419) 35 prediction?.kf. (6948) 36 associat*.tw. (3542157) 37 associat*.kw. (2958) 38 or/25-37 (6071383) 39 24 and 38 (3515) 40 limit 39 to yr="1990 -Current" (3202) 41 9 and 40 (7) 42 "Severity of Illness Index"/ (202553) 43 Death/ (15920) 44 exp Mortality/ (325403) 45 Survival/ (4372) 46 Recurrence/ (164432) 47 exp disease progression/ (143428) 48 mo.fs. (487497) 49 (mortality or death or survival or relapse or recurrence?).tw. (1866836) 50 (mortality or death or survival or relapse or recurrence?).kf. (74394) 51 (charlson adj3 scor*).kf. (7)	339

<p>52 (metastatic adj3 (foc?? or infect*)).tw. (2534)  53 Abscess/ (26130)  54 exp Endocarditis/ (26112)  55 exp osteomyelitis/ or exp spondylitis/ (51313)  56 (hematogen* adj complicat*).tw. (11)  57 Psoas Abscess/ (938)  58 (abscess* or endocarditis or osteomyelitis or spondylitis or (serious adj2 infection adj2 event?)).tw. (124215)  59 (charlson adj3 scor*).tw. (1732)  60 or/42-59 (2601675)  61 40 and 60 (1952)  62 "filter systematic reviews".ti. (0)  63 meta analysis.pt. (75128)  64 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (134698)  65 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (6554)  66 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (111679)  67 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8716)  68 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (27)  69 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (7291)  70 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (35)  71 medline.tw. and review.pt. (60608)  72 (pooled adj3 analy*).tw. (13209)  73 (pooled adj3 analy*).kf. (112)  74 "cochrane\$".fc_jour. (13081)  75 or/63-74 (242438)  76 61 and 75 (40)  77 from 76 keep 1-40 (40)  78 exp case-control studies/ or exp cohort studies/ (1803543)  79 "filter observational studies Medline".ti. (0)  80 epidemiologic studies/ (7374)  81 exp case-control studies/ (836156)  82 exp cohort studies/ (1626124)  83 cross-sectional studies/ (235571)  84 (case adj3 control).af. (269008)  85 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (315553)  86 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (608268)  87 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1812709)  88 (observational adj5 (study or studies)).af. (112247)  89 or/80-88 (2542747)  90 "filter obs Medline".ti. (0)  91 78 or 89 (2542747)  92 Focal Infection/ (2118)  93 (focal adj infection?).tw. (1635)  94 (focal adj infection?).kf. (964)  95 mo.fs. (487497)  96 Staphylococcal Infections/mo [Mortality] (1224)  97 (mortality or death or survival or relapse or recurrence?).ti. (356810)  98 Staphylococcal Infections/co (5291)  99 or/92-98 (734260)  100 99 or 60 (2606848)  101 39 and 100 (2168)  102 40 and 75 and 100 (40)  103 40 and 91 and 99 and 60 (495)  104 *risk/ or exp *risk assessment/ or *risk factors/ (27526)  105 risk.ti.kf. (377538)  106 104 or 105 (391696)  107 (predict* or progno* or associat* or outcom*).ti. (1213461)  108 104 or 105 or 107 (1545929)  109 103 and 108 (252)  110 *Bacteremia/ (15557)  111 septicemi*.ti. (4784)  112 bacter?emi*.ti. (11185)  113 17 or 19 or 20 or 21 or 110 or 111 or 112 (25167)</p>	
--	--



	<p>114 109 and 113 (206)  115 *staphylococcus/ or *staphylococcus aureus/ or *methicillin-resistant staphylococcus aureus/ (52859)  116 (staphy* adj3 aureus).ti. (33253)  117 *Staphylococcal Infections/ (37463)  118 115 or 116 or 117 (76429)  119 103 and 118 (350)  120 (dutch or english or german or french).la. (24193187)  121 119 and 120 (336)  122 121 not 102 (329)  123 121 or 102 (369)  124 9 not (75 or 91) (2)  125 122 (329)  126 108 or 113 (1567161)  127 122 and 126 (303)  128 *Staphylococcal Infections/mo (280)  129 Bacteremia/mo (1918)  130 *Staphylococcal Infections/co (2417)  131 Bacteremia/co (2572)  132 (mortal* or risk).ti. (447637)  133 *Bacteremia/mo (589)  134 *Bacteremia/co (1113)  135 128 or 130 or 132 or 133 or 134 (451269)  136 122 and 135 (190)  137 136 (190)  138 limit 137 to yr="2010 -Current" (101)  139 127 not 138 (203)=</p>	
Embase <1974 to 2017 March>	<p>1 "Staphylococcus aureus bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary".fc_titl. and "2008".fc_pubyr. (1)  2 "Mortality after Staphylococcus aureus bacteraemia in two hospitals ".fc_titl. and "2006".fc_pubyr. (1)  3 "Risk factors and mortality in patients with nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia".fc_titl. (2)  4 "Characteristics of Staphylococcus aureus Bacteraemia and Predictors of Early and Late Mortality".fc_titl. (1)  5 "Staphylococcus aureus bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies".fc_titl. (2)  6 "Mortality predictors of Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective multicenter study".fc_titl. (1)  7 from 6 keep 1 (1)  8 "Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated Staphylococcus aureus bacteremia".fc_titl. (1)  9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 7 or 8 (9)  10 "controleset refs van maart 2017".ti. (0)  11 from 3 keep 1 (1)  12 from 5 keep 1 (1)  13 1 or 2 or 4 or 6 or 8 or 11 or 12 (7)  14 staphylococcal bacteremia/ or bacteremia/ or staphylococcus infection/ (67791)  15 exp staphylococcus aureus/ or staphylococcus/ (172134)  16 (staphy* adj aureus).tw. (103741)  17 (staphy* adj aureus).kw. (13700)  18 septicemi*.tw. (15273)  19 septicemi*.kw. (1517)  20 bacter?emi*.tw. (34988)  21 bacter?emi*.kw. (5430)  22 bloodstream infection/ (9701)  23 (aureus adj5 bloodstream).tw. (461)  24 (sab adj15 (infect* or aureus or staphy*)).tw. (373)  25 14 or 15 or 16 or 17 (229411)  26 or/18-24 (58993)  27 25 and 26 (32486)  28 exp risk/ (2376119)</p>	194

<p>29 risk/ or infection risk/ or mortality risk/ or patient risk/ or risk factor/ or risk reduction/ (1859268)</p> <p>30 risk.tw. (2256677)</p> <p>31 risk.kw. (142550)</p> <p>32 prognosis/ or exp disease course/ or "prediction and forecasting"/ (2881050)</p> <p>33 progno*.tw. (686688)</p> <p>34 progno*.kw. (78232)</p> <p>35 (predict* adj3 factor?).tw. (80454)</p> <p>36 (predict* adj3 factor?).kw. (2193)</p> <p>37 prediction?.tw. (297416)</p> <p>38 prediction?.kw. (23073)</p> <p>39 associat*.tw. (4739891)</p> <p>40 associat*.kw. (59055)</p> <p>41 or/28-40 (8524471)</p> <p>42 27 and 41 (19320)</p> <p>43 exp mortality/ (966638)</p> <p>44 Survival/ (449005)</p> <p>45 disease course/ or disease exacerbation/ or relapse/ or remission/ or exp survival/ (1541030)</p> <p>46 (mortality or death or survival or relapse or recurrence?).tw. (2571165)</p> <p>47 (mortality or death or survival or relapse or recurrence?).kw. (180928)</p> <p>48 (metastatic adj3 (foc?? or infect*)).tw. (3301)</p> <p>49 abscess/ or injection site abscess/ (44858)</p> <p>50 bacterial endocarditis/ (24449)</p> <p>51 hematogenous osteomyelitis/ or osteomyelitis/ (28447)</p> <p>52 spondylitis/ (5770)</p> <p>53 (hematogen* adj complicat*).tw. (12)</p> <p>54 psoas abscess/ (1654)</p> <p>55 (abscess* or endocarditis or osteomyelitis or spondylitis or (serious adj2 infection adj2 event?)).tw. (153304)</p> <p>56 (charlson adj3 scor*).tw. (4091)</p> <p>57 (charlson adj3 scor*).kw. (39)</p> <p>58 or/28-57 (9504685)</p> <p>59 27 and 58 (23337)= SAB en outcome</p> <p>60 59 (23337) SAB en outcome</p> <p>61 limit 60 to yr="1990 -Current" (21693)</p> <p>62 "filter systematic reviews &amp; meta-analyses Embase".ti. (0)</p> <p>63 meta analysis/ (160008)</p> <p>64 "systematic review"/ (156709)</p> <p>65 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (142541)</p> <p>66 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (135908)</p> <p>67 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (3755)</p> <p>68 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (321)</p> <p>69 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (19042)</p> <p>70 (pooled adj3 analy\$).tw. (19798)</p> <p>71 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2893)</p> <p>72 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1186987)</p> <p>73 review.pt. (2253112)</p> <p>74 72 and 73 (110991)</p> <p>75 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (16310)</p> <p>76 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (45)</p> <p>77 (pooled adj3 analy\$).kw. (358)</p> <p>78 or/63-71,74-77 (378098)</p> <p>79 61 and 78 (547)</p> <p>80 (focal adj infection?).tw. (1315)</p> <p>81 (focal adj infection?).kw. (388)</p> <p>82 *bacteremia/ (15651)</p> <p>83 staphylococcal bacteremia/ (1865)</p> <p>84 bacter?emi*.ti. (13086)</p> <p>85 bacter?emi*.kw. (5430)</p> <p>86 bloodstream infection/ (9701)</p> <p>87 or/82-86 (29346)</p> <p>88 exp *staphylococcus aureus/ or *staphylococcus/ (68211)</p>	
---	--

	<p>89 (staphy* adj aureus).ti. (38334)  90 (staphy* adj aureus).kw. (13700)  91 or/88-90 (76533)  92 87 and 91 (3162)= SAB focus  93 major clinical study/ (2807335)  94 92 and 93 (1040)  95 78 and 94 (11) =SAB focus + systrev  96 "filter observationele studies embase".ti. (0)  97 Clinical study/ (280386)  98 Case control study/ (126427)  99 Family study/ (35227)  100 Longitudinal study/ (109579)  101 Retrospective study/ (539948)  102 Prospective study/ (402674)  103 Randomized controlled trials/ (133443)  104 102 not 103 (397581)  105 Cohort analysis/ (318594)  106 (Cohort adj (study or studies)).tw. (188491)  107 (Case control adj (study or studies)).tw. (103967)  108 (follow up adj (study or studies)).tw. (54650)  109 (observational adj (study or studies)).tw. (106469)  110 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. (90887)  111 (cross sectional adj (study or studies)).tw. (137614)  112 or/97-102,104-111 (1943552) filter observat  113 "filter observationele studies embase".ti. (0)  114 61 and 92 and 112 (786) = SAB en outcome +focus +observat  115 93 and 114 (529)= SAB en outcome +focus +observat + Major clinical study  116 limit 115 to outcomes research (8)  117 limit 115 to embase (130) (unieke refs in Embase)  118 13 and 115 (4)  119 102 and 115 (134)= SAB en outcome +focus +observat + Major clinical study + prospective studies  120 119 not 117 (101)= )= SAB en outcome +focus +observat + Major clinical study + prospective studies niet in resultaat van set 117</p>	
--	---	--

1209

1210

1211

1212

1213  
1214  
1215  
1216  
1217  
1218  
1219

## Bijlage 2

### Risk of bias assessment for prognostic studies (QUIPS)

(The criteria used in this checklist are adapted from the QUIPS tool (Quality in Prognostic Studies tool), Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013;158(4):280-6.

Study reference (first author, year of publication)	Study Participation (high bias/moderate bias/low bias)	Study attrition (high bias/moderate bias/low bias)	Prognostic Factor Measurement (high bias/moderate bias/low bias)	Outcome Measurement (high bias/moderate bias/low bias)	Study Confounding (high bias/moderate bias/low bias)	Statistical Analysis and Reporting (high bias/moderate bias/low bias)
Jensen, 2002	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	Moderate bias <i>Few confounders included in final model</i>	Low bias
Chang, 2003	Low bias	Low bias	Moderate bias <i>Not all definitions of all factors provided</i>	Low bias	High bias <i>Inadequate confounder adjustment</i>	Low bias
Fowler, 2003	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias
Johnson, 2003	Low bias	Moderate bias <i>Incomplete follow-up for 21% of cases</i>	High bias <i>Not all definitions of all factors provided, not all factors measured in standardized way (retrospective design, i.e. duration of bacteremia)</i>	Moderate bias <i>No predefined duration of follow-up</i>	High bias <i>Inadequate confounder adjustment</i>	High bias <i>Unclear which variables are included in multivariable analyses</i>
Lesens, 2003 (1)	Low bias	Moderate bias <i>Presence/absence of loss to follow-up not described</i>	Moderate bias <i>Not all prognostic factors systematically measured (because of retrospective design)</i>	Moderate bias <i>No predefined duration of follow-up</i>	High bias <i>Inadequate confounder adjustment</i>	High bias <i>Inappropriate statistical methods (inappropriate model building, too few cases)</i>
Lesens, 2003 (2)	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	High bias <i>Inadequate confounder adjustment</i>	High bias <i>Unclear method of multivariable analysis</i>
Lesens, 2004	Moderate bias <i>Patients without available follow-up blood cultures were excluded</i>	Moderate bias <i>Absence/presence loss to follow-up not described</i>	Low bias	Low bias	High bias <i>Inadequate confounder adjustment</i>	Moderate bias <i>Method of selection of confounders unclear</i>

Fowler, 2005	Low bias	Moderate bias <i>Absence/presence loss to follow-up not described</i>	Low bias	Low bias	Moderate bias <i>Few confounders included in final model</i>	Low bias
Khatib, 2005	Low bias	Moderate bias <i>Details of the present loss to follow-up not described</i>	Low bias	Low bias	High bias <i>Inadequate confounder adjustment</i>	High bias <i>Inappropriate (stepwise) model building, unclear which variables are included in multivariable regression model</i>
Das, 2007	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	High bias <i>Inadequate confounder adjustment</i>	High bias <i>Unclear statistical method, few events</i>
Aguado, 2011	Low bias	Moderate bias <i>Presence/absence of loss to follow-up not described</i>	Low bias	Moderate bias <i>No predefined duration of follow-up</i>	High bias <i>Inadequate confounder adjustment</i>	High bias <i>Inappropriate (stepwise) model building, unclear which variables are included in multivariable regression model</i>
Kaasch, 2014	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias
Horino, 2015	Low bias	Low bias	Moderate bias <i>Not all prognostic factors systematically measured (i.e. CRP, because of retrospective design)</i>	Low bias	Moderate bias <i>Not all prognostic factors systematically measured</i>	High bias <i>Inappropriate statistical methods (too few cases)</i>
Lalieza, 2015	Low bias	Low bias	Moderate bias <i>Not all prognostic factors systematically measured (because of retrospective design)</i>	Low bias	High bias <i>Inadequate confounder adjustment</i>	High bias <i>Inappropriate statistical methods (inappropriate model building, too few cases)</i>
Baxi, 2016	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias
Braquet, 2016	Low bias	High bias <i>5.7% incomplete outcome data without explanation</i>	Low bias	Low bias	High bias <i>Inadequate confounder adjustment</i>	High bias <i>Inappropriate model building</i>
Mölkänen, 2016	Low bias	Low bias	Low bias	Low bias	Moderate bias <i>Not all confounding factors included in model (however, is a prognostic study)</i>	Low bias

1220  
1221  
1222

**Bijlage 3**

**Evidence table**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Jensen, 2002	<p><i>Type of study:</i> Prospective cohort</p> <p><i>Setting:</i> 4 community hospitals in Copenhagen County from May 1994 through April 1996</p> <p><i>Country:</i> Denmark</p> <p><i>Source of funding:</i> Research fellowship from Danish Research Council, Copenhagen</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> positive blood culture with <i>S. aureus</i>, treatment with dicloxacillin sodium</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> positive blood cultures that were considered contamination (n = 18), patients who died &lt;3 days after positive blood culture (n=38), survival without treatment (n=5)</p> <p>N = 186 cases N = 186 cases (in recurrence analysis)</p> <p><u>Median age of all patients (n=278) (range):</u> 64 (0-94)</p> <p><u>Sex (all patients, n=278):</u> 56% M</p> <p><u>Other important characteristics (all patients, n=278) (n (%)):</u> Hospital-acquired <i>S. aureus</i> bacteremia: 147 (53%), DM type II: 23 (8%), malignancy: 67 (24%), IV catheter as primary focus: 68 (24%), endocarditis: 22 (8%), MRSA: 3 (1%)</p>	<p><u>Prognostic factors:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age ≥60, sex</li> <li>- Primary focus of infection*</li> <li>- Community onset</li> <li>- Time from onset of symptoms to finding <i>S. aureus</i> bacteriëmie &gt;3days</li> <li>- Underlying malignancy</li> <li>- Septic shock</li> <li>- Eradication of primary focus**</li> <li>- Presence of a secondary focus***</li> <li>- Total daily dose dicloxacillin &lt;4g, the T<sub>&gt;MIC</sub>/T<sub>total</sub>, and area under the free serum dicloxacillin concentration curve (AUC)</li> </ul> <p>*based on clinical signs and/or symptoms that were confirmed by culture of strain with same resistance pattern as blood culture strain</p> <p>**foci of infection were classified into identified/not identified, eradicable/not eradicable, and into eradicated/not eradicated</p> <p>***endocarditis, osteomyelitis, arthritis and meningitis were considered secondary foci if the patients had not received surgery before the onset of <i>S. aureus</i> bacteremia</p>	<p><u>Endpoints of follow-up:</u> <b>Mortality related to <i>S. aureus</i> bacteremia*</b> within 3 months after positive blood culture</p> <p>*death was considered attributable to <i>S. aureus</i> bacteremia if patient died within 5wks after positive blood culture or if patient died in connection with recurrence of <i>S. aureus</i> bacteremia</p> <p><b>Recurrence</b>, defined as a new blood culture result with <i>S. aureus</i> with the same resistance pattern and phage type within 3 months from the onset of <i>S. aureus</i> bacteremia and after antibiotic treatment had been stopped</p> <p>No complete outcome data available: none</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described: not applicable</p>	<p><u>Multivariable logistic regression model*:</u> OR (95% CI) Endpoint: 3m <b><i>S. aureus</i> bacteremia -related mortality, n = 95</b> (34%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Focus not eradicated, OR 6.7 (2.1-21.0)</li> <li>- Septic shock, OR 3.7 (1.5-9.1)</li> <li>- Total daily dose dicloxacillin &lt;4g, OR 3.7 (1.3-11.1)</li> <li>- Age ≥60, OR 2.4 (1.1-5.3)</li> </ul> <p>*exact procedure for selection of covariates not provided, seems like inclusion was based on univariable regression analysis with p&lt;0.1</p> <p>(variables not significant in univariable analysis and not included in multivariable model: community-acquired, male sex, time from onset of symptoms to positive blood culture &gt;3d, malignancy, secondary focus)</p> <p><u>Multivariable logistic regression model*:</u> OR (95% CI) Endpoint: <b>recurrence, n = 33</b> (12%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total daily dose dicloxacillin &lt;3g, OR 3.9 (1.6-10)</li> <li>- Presence of secondary focus, OR 3.2 (1.3-7.7)</li> </ul> <p>*exact procedure for selection of covariates not provided, seems like inclusion was based on univariable regression analysis with p&lt;0.1</p> <p>(variables not significant in univariable analysis and not included in multivariable model: community-acquired, male sex, time from onset of symptoms to positive blood culture &gt;3d, malignancy, uneradicated focus, septic shock, age ≥60yr)</p>	
Chang, 2003	<p><i>Type of study:</i> Prospective cohort</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> patients with <i>S. aureus</i> bacteremia (exact definition unknown)</p>	<p><u>Prognostic factors:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age</li> <li>- Native valve disease</li> </ul>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> <b>Recurrence*</b> within 6 months after first positive blood culture</p>	<p><u>Multivariable logistic regression model*:</u> Endpoint: <b>relapse, n = 26</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Native valve disease, p = 0.02</li> </ul>	

	<p><b>Setting:</b> 6 tertiary care hospitals from August 1994 to March 1996</p> <p><b>Country:</b> USA? (not explicitly mentioned)</p> <p><b>Source of funding:</b> Unknown</p>	<p><b>Exclusion criteria:</b> polymicrobial bacteremia (n=57), patients who died before day 14 (n=71), no blood isolates available for typing (n = 3?), patients classified as having reinfection (n=6), patients with endocarditis (n=49)</p> <p>N = 448 patients</p> <p><b>Median age, all patients (range):</b> 58 (16-97)</p> <p><b>Sex, all patients:</b> 71% M</p> <p><b>Other important characteristics (all patients), n (%):</b> Underlying skin disease: 25%, valvular heart disease: 15%, malignancy: 26%, DM 32%, MRSA: 33%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prosthetic valve</li> <li>- Cirrhosis</li> <li>- Transplant</li> <li>- Hematologic malignancy</li> <li>- Chemotherapy</li> <li>- Neutropenia</li> <li>- Skin disease</li> </ul>	<p>Defined as the return of <i>S. aureus</i> bacteremia after documentation of negative blood cultures or clinical improvement after completing a course of antistaphylococcal therapy</p> <p>*Recurrence was further subclassified as: - <b>Relapse:</b> indistinguishable PFGE patterns of sequential isolates - <b>Reinfection:</b> different PFGE pattern of recurrent isolate from original infecting strain</p> <p>No complete outcome data available: none</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described: not applicable</p>	<p>- Cirrhosis, p = 0.01</p> <p>*Only p-values provided</p> <p>*Multivariable model included native valve disease, cirrhosis, age and neutropenia</p> <p>(variables not significant in univariable analysis and not included in multivariable model: prosthetic valve, transplant, hematologic malignancy, chemotherapy, neutropenia, skin disease)</p>	
Fowler, 2003	<p><b>Type of study:</b> Prospective cohort</p> <p><b>Setting:</b> Tertiary care center between September 1994 and December 1999</p> <p><b>Country:</b> USA</p> <p><b>Source of funding:</b> Unknown (the authors do declare they have no relevant financial interest in this article)</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> ≥1 blood culture positive with <i>S. aureus</i>, first episode of <i>S. aureus</i> bacteremia</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> polymicrobial infection, age &lt;18 years, neutropenia, death prior to return of positive culture result</p> <p>N = 724 patients</p> <p><b>Mean age ± SD:</b> 58.5 ± 16.2</p> <p><b>Sex:</b> 56% M</p> <p><b>Other important characteristics (n (%)):</b> hospital-acquired <i>S. aureus</i> bacteriemia: 328 (45%), diabetes mellitus: 225 (31%), infective endocarditis at the</p>	<p><b>Prognostic factors:</b> After a first selection procedure, 25 candidate prognostic factors were included in the full regression model, see article for details on all prognostic factors.</p> <p>The reduced model included 4 predictor variables: - Community acquisition - Skin examination findings suggesting presence of acute systemic infection (such as petechiae, vasculitis, infarcts, pustules) - Persistent fever at 72 hours - Presence of a positive follow-up blood culture between 48 hours and 96 hours after initial blood culture</p>	<p><b>Endpoint of follow-up:</b> <b>Complicated <i>S. aureus</i> bacteremia*</b> up to 12 weeks after first positive blood culture result</p> <p>*Complicated <i>S. aureus</i> bacteremia was defined as the presence of either: 1) attributable mortality**, 2) complicated infection present at the time of the initial hospitalization, 3) embolic stroke, or 4) recurrent infection within the 12-week follow-up period</p> <p>**attributable mortality: death with persistent signs/symptoms of systemic infection, positive blood culture, or a persistent</p>	<p><b>Full multivariable logistic regression*:</b> OR (95% CI) Endpoint: <b>complicated <i>S. aureus</i> bacteremia, n = 310</b> (43%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- On surgical/obstetric ward at time of positive blood culture, OR 1.83 (1.18-2.82)</li> <li>- Community acquired, OR 3.08 (1.8-5.28)</li> <li>- Orthopaedic/other prosthetic device, OR 1.77 (1.01-3.11)</li> <li>- Skin examination suggesting acute systemic infection, OR 1.8 (1.10-2.95)</li> <li>- New or diastolic murmur, OR 2.46 (1.01-6.02)</li> <li>- Persistent fever at 72h, OR 2 (1.36-2.92)</li> <li>- Positive follow-up blood culture, OR 4.94 (3.37-7.25)</li> </ul> <p>(only significant predictors included in this evidence table, non-significant predictors were i.e. sex, HIV, diabetes mellitus, evidence of CNS involvement, septic shock, treatment-related variables)</p> <p><b>Reduced multivariable logistic regression*:</b> OR (95% CI) Endpoint: <b>complicated <i>S. aureus</i> bacteremia, n = 310</b></p>	

		time of initial hospitalization: 89 (12%), MRSA: 286 (40%)		focus of infection in absence of another explanation for death  No complete outcome data available: N (%) = 2 (<1%)  Reasons for incomplete outcome data not described	(43%) - Community acquired, OR 3.1 (1.96-4.87) - Skin examination findings suggesting acute systemic infection, OR 2.04 (1.3-3.18) - Positive follow-up blood culture, OR 5.58 (3.93-7.95) - Persistent fever at 72h, OR 2.23 (1.55-3.12)	
Johnson, 2003	<i>Type of study:</i> Retrospective cohort  <i>Setting:</i> Tertiary care hospital in Detroit area, from January 1996 to December 1997  <i>Country:</i> United states  <i>Source of funding:</i> Unknown	<u>Inclusion criteria:</u> at least 1 positive blood culture with <i>S. aureus</i>  <u>Exclusion criteria:</u> pediatric cases, withdrawal of care prior to treatment, transfer to other facilities, unavailable medical records, if positive blood culture was considered to be a contaminant  N = 226 cases (total) N = 104 cases (in relapse analysis)  <u>Mean age ±SD of all patients (n = 226):</u> 64.7 ±15.8 years  <u>Male sex (of all patients, n = 226):</u> n = 119 (53%)  <u>Other important characteristics, n (%):</u> Community acquired: 122 (54%), MRSA: 97 (42.4%), diabetes: 92 (40%), IV catheter as source of bacteremia: 56 (24.3%), endocarditis: 10 (4.3%)	<u>Prognostic factors:</u> - Age, gender - Race - Duration of hospitalization - Underlying conditions - Clinical signs of infection - Source of bacteremia - Number of positive blood cultures - Duration of bacteremia* - Susceptibility patterns - Place of acquisition - Antibiotic therapy (vancomycin, beta-lactams, other antibiotics)  *Defined as the number of days between the first and last positive blood culture	<u>Endpoint of follow-up:</u> <b>Relapse</b>  Defined as recurrent signs of infection or bacteremia any time within the period of follow-up with isolation of <i>S. aureus</i> with a susceptibility profile which matched the original blood isolate  No predefined duration of follow-up, mean duration was 387.7 days (range 13-2070)  No complete outcome data available: n = 48 (21%)  Reasons for incomplete outcome data described: no, but missing cases were compared with available cases, missings had slightly longer duration of bacteremia	<u>Multivariable logistic regression model*:</u> Endpoint: <b>relapse, n = 24</b> - Longer duration of bacteremia, p=0.012 - Vancomycin therapy, p<0.001  *only p-values provided *unclear which variables are included in multivariable model	
Lesens, 2003-1	<i>Type of study:</i> Retrospective cohort  <i>Setting:</i> Strasbourg hospital between 1 January	<u>Inclusion criteria:</u> ≥ 1 positive blood culture with <i>S. aureus</i> with clinical evidence of infection  <u>Exclusion criteria:</u> polymicrobial bacteremia	<u>Prognostic factors:</u> - Age, sex - Portal of entry - Secondary foci of infection - Underlying conditions - Previous valvular defects - Foreign material	<u>Endpoint of follow-up:</u> <b>Metastatic infection without endocarditis (MIWE)</b>  Defined as a) diagnosis of endocarditis classified as possible or excluded according	<u>Multivariable logistic regression model:</u> OR (95% CI) Endpoint: <b>metastatic infection without endocarditis</b> , n = 27 patients - Community-acquired SAB, OR 4.2 (1.4-12.3) - Number of underlying conditions ≤ 2, OR 10 (1.2-82) - Non-severe portal of entry*, OR 4.8 (1.2-20)	



	<p>1992 and 31 December 1999</p> <p><i>Country:</i> France</p> <p><i>Source of funding:</i> Unknown</p>	<p>N = 109 patients</p> <p><u>Mean age ±SD, all patients:</u> 62 ±2 years</p> <p><u>Sex, all patients:</u> 62% M</p> <p><u>Other important characteristics (all patients), n (%):</u> Diabetes:16 (25%), MRSA: 21 (33%), community-acquired: 25 (40%), cutaneous portal of entry: 16 (25%), catheter-related portal of entry: 13 (21%), non-severe portal of entry: 40 (63.5%), unknown portal of entry: 11 (17.5%), previous valvular defect: 2 (3%), implanted foreign material: 29</p>	<p>- Hospital/community-acquired</p>	<p>to Duke criteria and b) at least one secondary metastatic infection other than endocarditis</p> <p>No predefined duration of follow-up</p> <p>No complete outcome data available: not mentioned</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described: not applicable</p>	<p>*Definition of non-severe not given</p>	
<p>Lesens, 2003-2</p>	<p><i>Type of study:</i> Prospective cohort</p> <p><i>Setting:</i> Two tertiary-care university-affiliated hospitals from May 2001 to May 2002</p> <p><i>Country:</i> France</p> <p><i>Source of funding:</i> Grant from the French government</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> age ≥ 18 years, blood culture positive with <i>S. aureus</i></p> <p><u>Exclusion criteria:</u> blood cultures from indwelling catheter with no positive peripheral blood culture, positive blood cultures without sign of infection</p> <p>N = 166 patients</p> <p><u>Mean age ± SD:</u> 65 ± 1</p> <p><u>Sex:</u> 65% M</p> <p><u>Other important characteristics (n (%)):</u> Hospital-acquired <i>S. aureus</i> bacteriémie: 64%, diabetes: 28%, endocarditis: 17 (10%), catheter infection: 60 (36%), MRSA: 53 (32%), cancer 20.5%</p>	<p><u>Prognostic factors:</u> - Charlson weighted index of comorbidity at time of inclusion, dichotomized into scores &lt;3 points and ≥3 points</p> <p>Other covariates: - Age, gender - Acute complication (i.e. septic shock, disseminated intravascular coagulation, acute respiratory distress)</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> <b><i>S. aureus</i> bacteremia - attributable mortality*</b> and <b>overall mortality</b> 3 months after completion of antibiotic therapy</p> <p>*mortality was considered attributable to <i>S. aureus</i> bacteremia when it was due to 1) an acute complication related to <i>S. aureus</i> bacteriémie, or 2) endocarditis, or 3) both underlying disease and <i>S. aureus</i> bacteremia</p> <p>No complete outcome data available: N = 1 (0.6%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data not described</p>	<p><u>Cox proportional hazard regression:</u> HR (95% CI) Endpoint: <b>3m <i>S. aureus</i> bacteremia-attributable mortality, n=41 (25%)</b> - Acute complication, OR(?) 8.9 (4-19.7) - Charlson comorbidity index ≥3 points, OR(?) 3 (1.3-5.5) - Age, OR(?) 1.04 (1.009-1.07)</p> <p><u>Cox proportional hazard regression:</u> HR (95% CI) Endpoint: <b>3m overall mortality, n = 63 (38%)</b> - Charlson comorbidity index ≥3 points, OR(?)* 3.3 (2-5.7) - Age, OR(?) 1.05 (1.03-1.07) - Gender (?), estimates not given*</p> <p>NB: authors report odds ratios with an adjusted Cox model, but probably mean hazard ratios.</p> <p>*Unclear whether gender was also included in the multivariable model for overall mortality, not reported in result section but is mentioned in discussion section</p>	

<p>Lesens, 2004</p>	<p><u>Type of study:</u> Prospective cohort</p> <p><u>Setting:</u> Three tertiary care hospitals between 15 May 2001 and 15 May 2002 in France and 1 February 2001 to 1 February 2002 in Ireland</p> <p><u>Country:</u> France and Ireland</p> <p><u>Source of funding:</u> First author (Lesens) is supported by a grant from the French government</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> age <math>\geq</math> 18 years, blood culture positive with <i>S. aureus</i> and clinical course consistent with <i>S. aureus</i> infection</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> no surveillance blood taken between 24-48h after antibiotic therapy, no appropriate diagnostic investigations (i.e. at least a TTE performed as suggested by the infectious diseases consult service)</p> <p>N = 104 patients</p> <p><u>Mean age <math>\pm</math> SD, all patients:</u> 65 <math>\pm</math> 2 years</p> <p><u>Sex, all patients:</u> 62% M</p> <p><u>Other important characteristics (n (%)):</u> Community-acquired <i>S. aureus</i> bacteriemia: 38.5%, diabetes: 27%, endocarditis: n= 18, catheter infection: 41%, MRSA: 35%</p>	<p><u>Prognostic factor:</u> - Sustained <i>S. aureus</i> bacteremia</p> <p>Defined as positive surveillance blood culture between 24-48h after commencement of effective antibiotic therapy</p> <p>Other covariates: - Charlson weighted index of comorbidity at time of inclusion, dichotomized into scores <math>&lt;</math>3 points and <math>\geq</math>3 points - Age <math>&lt;</math> or <math>\geq</math>70 years</p>	<p><u>Endpoints of follow-up:</u> <b><i>S. aureus</i> bacteremia - attributable mortality*</b> and overall mortality 3 months after completion of antibiotic therapy</p> <p>*mortality was considered attributable to <i>S. aureus</i> bacteriemia when it was due to 1) an acute complication related to <i>S. aureus</i> bacteriemia, or 2) endocarditis, or 3) both underlying disease and <i>S. aureus</i> bacteriemia</p> <p><u>Endpoint of follow-up:</u> <b>Metastatic infection</b>, defined as a focus of <i>S. aureus</i> infection that was not the portal of entry of infection preceding bacteraemia (including endocarditis) within 3 months after completion of antibiotic therapy</p> <p>No complete outcome data available: none mentioned</p> <p>Reasons for incomplete outcome data: not applicable</p>	<p><u>Cox proportional hazard regression</u>, HR (95% CI) Endpoint: 3m <b><i>S. aureus</i> bacteremia attributable mortality, n = 21</b> - Sustained <i>S. aureus</i> bacteremia, HR 1.2 (0.5-3) - Charlson comorbidity index <math>\geq</math>3 points, estimates not reported - Age <math>&lt;</math> or <math>\geq</math>70 years, estimates not reported</p> <p><u>Multivariable logistic regression model:</u> Endpoint: <b>metastatic infection</b>, n = 39 patients - Sustained <i>S. aureus</i> bacteremia, OR 95% CI: 2.3-19.8</p> <p>*other variables included in model: community-acquired <i>S. aureus</i> bacteremia, CRP<math>&gt;</math>100 mg/L, cardiac valve defect</p>	
<p>Fowler, 2005</p>	<p><u>Type of study:</u> Prospective cohort</p> <p><u>Setting:</u> Hospital from September 1994 through March 2001</p> <p><u>Country:</u> USA</p> <p><u>Source of funding:</u> Wellcome Trust of</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> patients with clinical evidence of infection and <math>\geq</math>1 blood culture positive for <i>S. aureus</i>, <i>S. aureus</i> bacteremia caused by an infected intravascular catheter</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> outpatients, age <math>&lt;</math>18 years, polymicrobial infection, neutropenia, death before evaluation</p> <p>N = 324 patients</p>	<p><u>Prognostic factors:</u> - Age, sex - Comorbidities - Duration of symptoms - Time to effective antibiotic therapy - Failure to remove catheter - Time from onset to catheter removal - Permanent foreign body* - Previous surgery - APACHE II score - 35 bacterial determinants (e.g. determined by PCR)</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> <b>Hematogenous seeding</b>,</p> <p>Defined as the presence of infective endocarditis, septic arthritis, or vertebral osteomyelitis caused by hematogenous seeding of the infected site (confirmed by radiologic imaging, cultures or use of Duke criteria)</p> <p>Follow-up duration: 12 weeks</p>	<p><u>Multivariable logistic regression model:</u> OR (95% CI) Endpoint: <b>hematogenous seeding</b>, n = 42 patients - Hemodialysis dependence only, OR 72 (8.2-630) - Permanent foreign body only, OR 4.2 (1.1-17) - Both HD dependence and permanent foreign body, OR 11 (3.2-38) - Duration of symptoms before diagnosis (days), OR 1.15 (1.06-1.24) - MRSA, OR 2.3 (1.1-4.7)</p>	

	Great Britain and Career Development Award and the National Institutes of Health	<p><u>Median age (IQR):</u> Patients with uncomplicated bacteremia: 53 (41-68) Patients with HC: 58 (47-68)</p> <p><u>Sex:</u> Patients with uncomplicated bacteremia: 45% M Patients with HC: 40% M</p> <p><u>Other important characteristics:</u> <i>Diabetes Mellitus:</i> Patients with uncomplicated bacteremia: 70 (25%) Patients with HC: 17 (40%)</p> <p><i>Permanent foreign body (any):</i> Patients with uncomplicated bacteremia: 158 (56%) Patients with HC: 36 (86%)</p> <p><i>Mean APACHE II score (95% CI):</i> Patients with uncomplicated bacteremia: 15.5 (14.7-16.3) Patients with HC: 18 (16.2-19.9)</p>	*2 types of permanent foreign bodies were defined 1) long-term IV catheters (e.g., tunneled cuffed intravascular catheter or subcutaneous port catheter), and 2), non-catheter devices (including pacemakers and/or defibrillators, prosthetic heart valves, orthopedic devices, and other permanent implants)	<p>No complete outcome data available: none mentioned</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described: not applicable</p>	
Khatib, 2005	<p><u>Type of study:</u> Prospective cohort</p> <p><u>Setting:</u> Teaching hospital between 1 January 2002 through 30 June 2003</p> <p><u>Country:</u> USA</p> <p><u>Source of funding:</u> Medical Education Funds, St. John Hospital</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> adult inpatients with <math>\geq 1</math> positive blood culture for <i>S. aureus</i> with systemic manifestations of infection</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> blood for initial culture was obtained after starting antibiotic therapy or through a central intravascular catheter</p> <p>N = 357 patients (or episodes, unclear)</p> <p><u>Median age (range), all patients:</u> 60 years (18-103)</p>	<p><u>Prognostic factor:</u> - Time to blood culture positivity</p> <p>Defined as the time between the start of incubation and the start of the alert signal</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> <b>Metastatic infection,</b></p> <p>Defined as distant foci that were anatomically unrelated to the source (e.g. source could be intravenous catheter, heart valve, respiratory tract)</p> <p>Follow-up duration: 100 days</p> <p>No complete outcome data available: exact numbers not provided</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described: not described</p>	<p>Multivariable logistic regression model*: RR (?)(95% CI) Endpoint: <b>metastatic infection</b>, n = 25 episodes - Time to positivity <math>\leq 14</math> hours, RR(?) 5.07 (2.08-12.33)</p> <p>*Unclear which other variables are included in multivariable model *Authors probably mean OR instead of RR</p>

		<p><u>Sex, all patients:</u> 55.1% M</p> <p><u>Other important characteristics (all patients):</u>  Diabetes: 36.9%, prosthesis: 202.2%, nosocomial infection: 66.2%, intravascular catheter as source of infection: 29.5%, heart valve as source of infection: 7.4%, oxacillin resistance: 52.2%</p>				
Das, 2007	<p><u>Type of study:</u> Prospective cohort</p> <p><u>Setting:</u> 1 hospital between 1 November 2001 to 31 December 2002</p> <p><u>Country:</u> United Kingdom</p> <p><u>Source of funding:</u> Unknown</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> blood culture positive with <i>S. aureus</i></p> <p><u>Exclusion criteria:</u> polymicrobial bacteraemia</p> <p>MSSA patients, N = 56 (60 episodes)  MRSA patients, N = 84 (87 episodes)</p> <p>MSSA patients, <u>median age (range):</u> 72 (19-93)  MRSA patients, <u>median age (range):</u> 74 (18-93)</p> <p>MSSA patients, <u>sex:</u> 55% M  MRSA patients, <u>sex:</u> 69% M</p> <p><u>Other important characteristics (n (%)):</u>  - Hospital-acquired <i>S. aureus</i> bacteriémie  MSSA: 21/60 (35%)  MRSA: 69/87 (79%)  - Underlying medical conditions  MSSA: 25/56 (55%)  MRSA: 44/84 (52%)  - IV catheter as focus of <i>S. aureus</i> bacteriémie  MSSA: 5/60 (8%)  MRSA: 29/87 (33%)  - Respiratory focus of <i>S. aureus</i> bacteriémie</p>	<p><u>Prognostic factors:</u>  - MRSA  - Respiratory focus  - Inappropriate antibiotic therapy*</p> <p>*antibiotic therapy was considered appropriate when at least one anti-staphylococcal antibiotic effective against the isolate was given for at least 7 days in cases of uncomplicated bacteraemia</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u>  <b>Crude and <i>S. aureus</i> bacteremia -attributable mortality*</b> up to 3 months after the last positive blood culture</p> <p>*Defined as death within 10 days of a positive blood culture accompanied by persistent clinical and laboratory features of sepsis and without another clinical or microbiological explanation for the cause of death</p> <p>No complete outcome data available: none</p> <p>Reasons for incomplete outcome data: not applicable</p>	<p><u>Multivariable regression analysis, crude mortality</u>  Endpoint: <b>crude 3m mortality, n = 70</b>  - Age, estimates not reported  - Respiratory focus, estimates not reported  - Inappropriate antibiotic therapy, estimates not reported  - MRSA, p=0.39</p> <p>(exact effect estimates not reported, unclear what variables authors a-priori included in their stepwise model)</p> <p><u>Multivariable regression analysis, attributable mortality</u>  Endpoint: <b>3m attributable mortality, n = 37</b>  - Age, estimates not reported  - Respiratory focus, estimates not reported  - Inappropriate antibiotic therapy, estimates not reported  - MRSA, p=0.35</p> <p>(exact effect estimates not reported, unclear what variables authors a-priori included in their stepwise model)</p>	

		MSSA: 1/60 (2%) MRSA: 25/87 (29%)				
Aguado, 2011	<p><i>Type of study:</i> Retrospective cohort</p> <p><i>Setting:</i> University hospital from January 2002 through December 2004</p> <p><i>Country:</i> Spain</p> <p><i>Source of funding:</i> Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto Salud Carlos III, Spanish Network ID Research, Health Research Foundation.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> catheter-related methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (MSSA) bacteremia, adults</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> none mentioned</p> <p>N = 99 patients</p> <p><u>Mean age ±SD</u> MIC &lt;1.5 (n=76): 63.55 ±16.7 MIC ≥1.5 (n=23): 62.9 ±18.8</p> <p><u>Sex</u> MIC &lt;1.5: 69.7% M MIC ≥1.5: 56.5% M</p> <p><u>Other important characteristics:</u> <i>Initial treatment with glycopeptides:</i> MIC &lt;1.5: 60.5% MIC ≥1.5: 78.3%</p> <p><i>Duration of AB treatment (mean ±SD):</i> MIC &lt;1.5: 13.4 ±8.24 days MIC ≥1.5: 18.6 ±12 days</p>	<p><u>Prognostic factor:</u> - Vancomycin MIC* of first blood culture isolate (≥1.5µg/mL)</p> <p>*Determined by Etest (blinded)</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> <b>Complicated bacteremia*</b></p> <p>Defined as 1) endocarditis, septic thrombophlebitis, arthritis, spondylitis, end-organ hematogenous spread of infection to other locations, or 2) infection involving vascular or osteoarticular prostheses (excl. intravascular catheter) not removed within 4 days</p> <p>*No predefined follow-up period. Mean follow-up was 3 years</p> <p>No complete outcome data available: not mentioned</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described: not applicable</p>	<p><u>Multivariable logistic regression model*</u>: OR (95% CI) Endpoint: <b>complicated bacteremia</b>, n = 28 - Vancomycin MIC ≥1.5µg/mL, OR 22.9 (6.7-78.1)</p> <p>*adjusted for the following confounders: age, acquisition of infection, severity of underlying disease, catheter management (unknown whether treatment with glycopeptides was also included)</p>	
Kaasch, 2014	<p><i>Type of study:</i> Pooled analysis of five prospective cohorts</p> <p><i>Setting:</i> 20 tertiary care centers between 2006 and 2011</p> <p><i>Countries:</i> Spain, Germany, United Kingdom, United States</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> age ≥ 18 years, ≥1 blood culture positive with <i>S. aureus</i> with accompanying clinical symptoms and signs of infection</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> ≥1 additional clinically significant bacterium in blood culture, not being admitted to the hospital ≤3 days of the 1<sup>st</sup> blood culture, if <i>S. aureus</i> bacteremia was a recurrence of previous included</p>	<p><u>Prognostic factors:</u> - Age, gender - Nosocomial/community <i>S. aureus</i> bacteriemia - Diabetes mellitus - Injection drug use - MRSA - Dominant focus, defined as the site of infection considered most likely to be responsible for seeding <i>S. aureus</i> in the bloodstream based on clinical signs, microbiological findings and imaging results (e.g. infective</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> <b>All-cause mortality</b> 3 months from first positive blood culture</p> <p>No complete core data available: 149 (4.2%) (does not all relate to outcome data)</p> <p>No reasons for incomplete outcome data described</p>	<p><u>Cox proportional hazard regression*</u>: HR (95% CI) Endpoint: <b>90d all-cause mortality</b>, n = 963 (29.2%) - Age at onset, HR 1.03 (1.03-1.04) - Male gender, HR 1.01 (0.88-1.15) - MRSA, HR 1.34 (1.15-1.56) - Nosocomial <i>S. aureus</i> bacteriemia, HR 1.24 (1.08-1.42) - Injection drug use, HR 1.24 (0.86-1.86) - Diabetes mellitus, HR 1.27 (0.88-1.19) - Dominant focus: - Peripheral venous catheter, HR 0.87 (0.63-1.21) - Skin and soft tissue infection, HR 1.16 (0.88-1.53) - Endocarditis, HR 2.78 (2.11-3.66) - Osteoarticular infection, HR 1.09 (0.82-1.46) - Pneumonia, HR 4.02 (3.04-5.33)</p>	

	<p><b>Source of funding:</b> The individual studies all had different sources of funding, and funders did not have any influence on design and analysis of the studies</p>	<p>episode, incomplete core data (e.g. age, MRSA)</p> <p>N = 3395 patients</p> <p><u>Mean age (IQR):</u> 64 (50-75)</p> <p><u>Sex:</u> 63.8% M</p> <p><u>Other important characteristics (n (%)):</u> MRSA: 698 (20.6%), hospital-acquired <i>S. aureus</i> bacteriemia: 1383 (40.7%), DM: 856 (25.4%) (large difference between included studies)</p>	<p>endocarditis, osteoarticular, pneumonia, skin/soft tissue, central/peripheral venous catheter, unidentified focus)</p>		<p>- Other focus, HR 1.49 (1.13-1.96) - Focus not identified, HR 2.92 (2.33-3.67)</p> <p>*Pooled estimate of stratified Cox models per study</p>	
Horino, 2015	<p><b>Type of study:</b> Retrospective cohort</p> <p><b>Setting:</b> University hospital between January 2008 and December 2012</p> <p><b>Country:</b> Japan</p> <p><b>Source of funding:</b> Unknown</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> patients 20 ≥ years with positive blood culture with methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (MSSA) and a clinical course consistent with <i>S. aureus</i> infection</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> polymicrobial bacteremia, death or transfer to another hospital within 3 months after the first positive blood culture result</p> <p>N = 73 patients</p> <p><u>Median age, all patients (range):</u> 67 (16-937-957)</p> <p><u>Sex, all patients:</u> 67.1% M</p> <p><u>Other important characteristics (all patients), n (%):</u> Underlying disease: 50 (68.5%) (of which diabetes: 23 (31.5%)), community acquisition: 14 (19.2%)</p>	<p><b>Prognostic factors:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age, sex</li> <li>- Presence underlying disease</li> <li>- Shock status</li> <li>- Community acquisition</li> <li>- Use immunosuppressants</li> <li>- Neutropenia</li> <li>- CRP levels</li> <li>- Delay in antibiotic therapy (not receiving appropriate antimicrobial treatment within 48 hours of a positive blood culture result)</li> <li>- Persistent fever</li> <li>- Primary site of infection</li> </ul>	<p><b>Endpoint of follow-up:</b> <b>Metastatic infection</b></p> <p>Defined as deep seated infection (including endocarditis and muscle abscess) detected within 3 months after initial positive blood culture</p> <p>No complete outcome data available: not mentioned</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described: not applicable</p>	<p><b>Multivariable logistic regression model*:</b> OR (95% CI) Endpoint: <b>metastatic infection</b>, n = 14 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Treatment delay &gt;48h, OR 14.041 (1.934-101.926)</li> <li>- Persistent fever &gt;72h, OR 15.631 (2.113-115.618)</li> <li>- Lowest CRP level of &gt;3.0 mg/dL during 2 weeks after onset <i>S. aureus</i> bacteremia, OR 17.95 (2.736-117.733)</li> </ul> <p>*model also adjusted for CRP levels &gt;10 mg/dL when blood culture was obtained, diabetes mellitus, community acquisition and unknown primary site of MSSA bacteremia</p>	
Lalueza, 2015	<p><b>Type of study:</b> Retrospective cohort</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> adult patients with <i>S. aureus</i> bacteremia</p>	<p><b>Prognostic factors:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age, sex</li> <li>- Comorbidities (i.e. diabetes,</li> </ul>	<p><b>Endpoint of follow-up:</b> <b>Metastatic osteoarticular infection</b></p>	<p><b>Multivariable Cox regression model*:</b> HR (95% CI) Endpoint: <b>metastatic osteoarticular infection</b>, n = 9 patients</p>	

	<p><b>Setting:</b> Hospital between January 2002 through December 2004</p> <p><b>Country:</b> Spain</p> <p><b>Source of funding:</b> Internal funding</p>	<p><b>Exclusion criteria:</b> none mentioned</p> <p>N = 198 patients</p> <p><b>Mean age ±SD, all patients:</b> 61.76 ±17.38 years</p> <p>Sex, all patients: 67.7% M</p> <p><b>Other important characteristics (all patients), n (%):</b> Diabetes mellitus: 38 (19.2%), osteosynthesis material: 9 (4.5%), joint prosthesis: 13 (6.6%), catheter related bacteremia: 113 (58.5%), nosocomial onset: 167 (84.3%), MRSA: 55 (27.8%), duration of fever: 3.94 ±3.46 days</p>	<p>osteoarthritis)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Steroid use</li> <li>- MRSA</li> <li>- Number of positive cultures</li> <li>- Persistent bacteremia</li> <li>- Duration of fever</li> <li>- Nosocomial onset</li> <li>- Source of bacteraemia</li> <li>- Hospital acquisition</li> <li>- Severe sepsis</li> <li>- Duration of admission</li> <li>- Time to and duration of appropriate therapy</li> <li>- Use of IV dicloxacillin</li> </ul>	<p>Defined as: (a) a new valuable sample (i.e. blood, joint aspirate, or tissue biopsy) yielded <i>S. aureus</i> with the same susceptibility profile as the index <i>S. aureus</i> bacteriémie (b) the 1st episode of <i>S. aureus</i> bacteriémie was not associated with osteoarticular infection; (c) in patients with a joint prosthesis, the device was placed ≤6 months before index <i>S. aureus</i> bacteremia; (d) at the time of MOI, there was no contiguous osteoarticular infection</p> <p>Follow-up: until June 2014, differed per patient</p> <p>No complete outcome data available: not mentioned</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described: not applicable</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteoporosis, HR 8.46 (1.9-37.57)</li> <li>- Joint prosthesis, HR 17.65 (4.48-68.85)</li> </ul>
Baxi, 2016	<p><b>Type of study:</b> Prospective cohort</p> <p><b>Setting:</b> San Francisco General Hospital from 1 January 2008 through 1 June 2013</p> <p><b>Country:</b> USA</p> <p><b>Source of funding:</b> HHS, National Institutes of Health (T32 MH19105)</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> age ≥ 18 years, ≥1 blood culture positive with <i>S. aureus</i>, first episode</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> none mentioned</p> <p>N = 418 patients</p> <p>MIC &lt;2 µg/ml patients, <b>mean age ± SD:</b> 51.5 ± 14.7</p> <p>MIC =2 µg/ml patients, <b>mean age ± SD:</b> 54.2 ± 14</p> <p>MIC &lt;2 µg/ml patients, <b>sex:</b> 72.2%</p> <p>MIC = 2µg/ml patients, <b>sex:</b> 69.9%</p>	<p><b>Prognostic factor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vancomycin MIC, determined by MicroScan WalkAway System</li> </ul> <p>Covariates in propensity score:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age, gender</li> <li>- Self-reported race</li> <li>- MRSA</li> <li>- Charlson Comorbidity Index</li> <li>- Hospital onset of infection</li> </ul> <p>Additional covariates for model building:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunosuppressed state</li> <li>- SA infection or LTCF admission in prior 12 months</li> <li>- Antistaphylococcal antibacterial exposure</li> </ul>	<p><b>Endpoint of follow-up:</b> <b>90-day all-cause mortality</b></p> <p>No complete outcome data available: none</p> <p>Reasons for incomplete outcome data: not applicable</p>	<p><b>Cox proportional hazard model, adjusted*:</b> HR (95% CI) Endpoint: <b>90d all-cause mortality, n = 65</b> (15.6%) MIC =2 µg/ml, HR 0.95 (0.52-1.75)</p> <p><b>Cox proportional hazard model, adjusted with propensity score**:</b> HR (95% CI) Endpoint: <b>90d all-cause mortality, n = 65</b> (15.6%) MIC =2 µg/ml, HR 0.91 (0.49-1.69)</p> <p>*adjusted for MRSA, age, race, gender, hospital onset, Charlson Comorbidity Index, advanced beta-lactam use, and immunosuppressive medication</p> <p>**adjusted for propensity score, advanced beta-lactam use, and immunosuppressive medication</p>

		<p><u>Other important characteristics (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hospital-acquired <i>S. aureus</i> bacteremia</li> <li>MIC &lt;2 µg/ml: 53 (15.8%)</li> <li>MIC =2 µg/ml: 25 (30.1%)</li> <li>- Mean Charlson Comorbidity Index ± SD</li> <li>MIC &lt;2 µg/ml: 4.5 ± 3.4</li> <li>MIC =2 µg/ml: 4.7 ± 3.2</li> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>MIC &lt;2 µg/ml: 87 (26%)</li> <li>MIC =2 µg/ml: 23 (27.7%)</li> <li>- MRSA</li> <li>MIC &lt;2 µg/ml: 144 (43%)</li> <li>MIC =2 µg/ml: 44 (53%)</li> <li>- Endocarditis</li> <li>MIC &lt;2 µg/ml: 52 (15.5%)</li> <li>MIC =2 µg/ml: 15 (18.1%)</li> <li>- Intravascular catheter</li> <li>MIC &lt;2 µg/ml: 48 (14.3%)</li> <li>MIC =2 µg/ml: 15 (18.1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hospital LOS at diagnosis</li> <li>- Additional antibiotic treatment with antistaphylococcal agents (i.e. aminoglycosides, carbapenems)</li> <li>- Source of infection</li> </ul>			
Braquet, 2016	<p><i>Type of study:</i> Prospective cohort</p> <p><i>Setting:</i> 8 tertiary care centres between April 2009 and October 2011</p> <p><i>Country:</i> France</p> <p><i>Source of funding:</i> Work was supported by the French Ministry of Health, by the Institut National de la Santé et la Recherche Médicale, and Fondation pour la</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> ≥1 blood culture specimen positive with <i>S. aureus</i></p> <p><u>Exclusion criteria:</u> positive catheter specimen without <i>S. aureus</i> bacteremia, age &lt;18 years, pregnancy, adults under guardianship</p> <p>N = 1972 patients</p> <p><u>Median age (IQR):</u> 67.8 (55.5-78.9)</p> <p><u>Sex:</u> 64.9% M</p> <p><u>Other important characteristics (n (%)):</u> hospital-acquired <i>S. aureus</i> bacteremia: 1021 (51.8%), diabetes mellitus: 551 (27.9), endocarditis: 286</p>	<p><u>Prognostic factors:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age, gender</li> <li>- Septic shock</li> <li>- Severe sepsis</li> <li>- Comorbidities, i.e. DM, chronic renal insufficiency, chronic heart failure, COPD, metastatic cancer etc.</li> <li>- MRSA</li> <li>- Hospital, community or healthcare acquisition</li> <li>- Primary focus of infection, i.e. skin, lungs and pleura, peripheral or central venous catheter, injecting drug use, unknown</li> <li>- Time to first antibiotic initiation (- First line antibiotics, i.e. the antibiotics used on the day a patient first received antibiotics for the <i>S. aureus</i> bacteriémie episode was also assessed in multivariable analysis, but data</li> </ul>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> <b>All-cause mortality</b> 12 weeks after the collection day of the first positive blood culture</p> <p>No complete outcome data available: N = 119 (5.7%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data not given. Patients with incomplete follow-up were younger, had less comorbidity and were discharged earlier</p>	<p><u>Multivariable logistic regression*:</u> OR (95% CI)</p> <p>Endpoint: <b>12w mortality, n = 671</b> (34%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Time to first antibiotic initiation, ≤24h after blood culture collection, OR 0.71 (0.54-0.93)</li> </ul> <p>(i.e. community acquisition, diabetes mellitus non-significant in univariable analysis)</p> <p>*Adjusted for first line antibiotics and 11 (?) other confounders, please refer to original article</p>	*Estimates model 5, adjusted for significant variables from models 1-4



	Recherche Médicale	(14.5%), primary focus central venous catheter: 353 (17.9%), MRSA: 374 (19%)	not extracted for current research question)			
Mölkänen, 2016	<p><i>Type of study:</i> Prospective cohort</p> <p><i>Setting:</i> Five university hospitals and seven tertiary care hospitals between 1999 and 2002</p> <p><i>Country:</i> Finland</p> <p><i>Source of funding:</i> Unknown</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> positive blood culture with <i>S. aureus</i></p> <p><u>Exclusion criteria:</u> MRSA, age &lt;18 years, proven or suspected pregnancy, breastfeeding, epilepsy, another bacteremia during previous 28d, polymicrobial bacteremia, allergy to quinolones, previous tendinitis during fluoroquinolones, prior fluoroquinolone use &gt;5 days before randomization, positive culture for <i>S. aureus</i> only from central intravenous catheter, neutropenia, no informed consent, meningitis or imprisonment</p> <p>N = 430 patients</p> <p><u>Mean age ±SD:</u> Not provided for patients of interest</p> <p><u>Sex:</u> Deep infection (n=351): 84% No deep infection (n=79): 56%</p> <p><u>Other important characteristics:</u> <i>IV drug abuse:</i> Deep infection (n=351): 12% No deep infection (n=79): 1%</p> <p><i>Foreign body:</i> Deep infection (n=351): 23% No deep infection (n=79): 38%</p> <p><i>Hospital acquired:</i> Deep infection (n=351): 51%</p>	<p><u>Prognostic factor:</u> - CRP levels - WBC counts</p> <p>Both measured on the day of positive blood culture and every other day during the first week, twice a week during hospitalization and at 28 days</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> <b>Deep infection</b></p> <p>Based on clinical, bacteriological, radiological or pathological infection. Deep infection foci included endocarditis, pneumonia, deep-seated abscess, osteomyelitis, septic arthritis, mediastinitis, and any foreign-body infection. Follow-up time: 30 days</p> <p>No complete outcome data available: not mentioned</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described: not applicable</p>	<p><u>Multivariable logistic regression model*:</u> OR (95% CI) Endpoint: <b>deep infection</b>, n = 351 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intravenous drug abuse, OR 11.9 (1.5-93.2)</li> <li>- CRP &gt;108 mg/L at day 1, OR 2.6 (1.3-2.9)</li> <li>- CRP &gt;22 mg/L at day 14, OR 3.9 (1.6-9.5)</li> <li>- CRP &gt;44 mg/L at day 7, OR 2 (1-4.3)</li> <li>- Fall of CRP &lt;50% during the second week, OR 0.5 (0.2-1)</li> <li>- Chronic renal failure, OR 0.47 (0.2-1)</li> </ul>	Data comes from RCT that examined FQ as add-on to antibiotic therapy

		No deep infection (n=79): 68%				
--	--	-------------------------------	--	--	--	--

1223

1224

1225

1226

1227

1228

1229

1230

1231

1232 **Bijlage 4**

1233

1234 AMSTAR-2 beoordeling van Bai et al. Clinical predictors and clinical prediction rules to estimate  
 1235 initial patient risk for infective endocarditis in Staphylococcus aureus bacteraemia: a systematic  
 1236 review and meta-analysis (Clin Microbiol Infect 2017;23(12):900-6)

<b>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</b>		
For Yes: <input checked="" type="checkbox"/> Population <input checked="" type="checkbox"/> Intervention <input type="checkbox"/> Comparator group <input checked="" type="checkbox"/> Outcome	Optional (recommended) <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</b>		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: <input checked="" type="checkbox"/> review question(s) <input checked="" type="checkbox"/> a search strategy <input checked="" type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<b>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</b>		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following: <input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs <input checked="" type="checkbox"/> <i>OR Explanation for</i> including only NRSI <input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for</i> including both RCTs and NRSI		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</b>		
For Partial Yes (all the following): <input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)	For Yes, should also have (all the following): <input checked="" type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input checked="" type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<b>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</b>		
For Yes, either ONE of the following: <input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input checked="" type="checkbox"/> <i>OR</i> two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

<b>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</b>		
For Yes, either ONE of the following: <input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</b>		
For Partial Yes: <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	For Yes, must also have: <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="checkbox"/> No
<b>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</b>		
For Partial Yes (ALL the following): <input checked="" type="checkbox"/> described populations <input checked="" type="checkbox"/> described interventions <input checked="" type="checkbox"/> described comparators <input checked="" type="checkbox"/> described outcomes <input checked="" type="checkbox"/> described research designs	For Yes, should also have ALL the following: <input checked="" type="checkbox"/> described population in detail <input checked="" type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="checkbox"/> described study's setting <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<b>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</b>		
<b>RCTs</b> For Partial Yes, must have assessed RoB from: <input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<b>RCTs</b> For Yes, must also have assessed RoB from: <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Includes only NRSI
<b>NRSI</b> For Partial Yes, must have assessed RoB: <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input checked="" type="checkbox"/> from selection bias	<b>NRSI</b> For Yes, must also have assessed RoB: <input checked="" type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs
<b>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</b>		
For Yes <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No
<b>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</b>		

<p><b>For RCTs</b> For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</li> <li><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.</li> <li><input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</li> </ul>
<p><b>For NRSI</b> For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</li> <li><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present</li> <li><input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</li> <li><input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> No</li> <li><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</li> </ul>
<p><b>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</b></p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</li> <li><input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> No</li> <li><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</li> </ul>
<p><b>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</b></p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</li> <li><input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>
<p><b>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</b></p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results</li> <li><input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> No</li> </ul>
<p><b>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</b></p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> No</li> <li><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</li> </ul>
<p><b>16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</b></p>	
<p>For Yes:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Yes</li> </ul>

<input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR <input checked="" type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	<input type="checkbox"/> No
---	-----------------------------

- 1237
- 1238
- 1239
- 1240
- 1241
- 1242
- 1243
- 1244
- 1245
- 1246
- 1247
- 1248
- 1249
- 1250
- 1251
- 1252
- 1253
- 1254
- 1255
- 1256
- 1257

1258 **3.2 Bij welke patiënten met *S. aureus* bacteriëmie is een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT geïndiceerd?**

1259

1260 **Inleiding**

1261 Tijdige opsporing van infectieuze strooihaarden bij patiënten met een bacteriëmie is cruciaal,  
1262 omdat deze een langdurige behandeling met antibiotica en eventueel chirurgisch ingrijpen  
1263 vergen. Onvoldoende eradicatie van strooihaarden resulteert bij een deel van de patiënten in  
1264 recidief infecties na stoppen van de behandeling met antibiotica. Sterftcijfers zijn beduidend  
1265 hoger bij patiënten met complicaties (infectieuze strooihaarden) of een recidief (Vos et al.,  
1266 2010).

1267 Diagnose van complicerende infectieuze foci is veelal lastig omdat tot 50% van deze foci geen  
1268 symptomen en klachten geeft die te lokaliseren zijn (Vos et al., 2010).

1269

1270 Het laatste decennium wordt <sup>18</sup>F-FDG PET/CT steeds vaker gebruikt bij het opsporen van  
1271 infectiehaarden. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT heeft zijn waarde bewezen bij o.a. patiënten met febris e.c.i. en  
1272 voor het opsporen van infectiehaarden in weke delen, (vaat)protheses en ander lichaamsvreemd  
1273 materiaal en het skelet. Enkele studies hebben de waarde van <sup>18</sup>F-FDG PET/CT voor de  
1274 diagnostiek van infectieuze strooihaarden onderzocht en toonden dat een sensitieve  
1275 beeldvormende techniek als <sup>18</sup>F-FDG PET/CT kan helpen bij het opsporen van strooihaarden bij  
1276 patiënten met een bacteriëmie en hierdoor van invloed is op de behandeling en de  
1277 behandelduur (Vos et al.; 2010).

1278

1279 **Zoeken en selecteren**

1280 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische review  
1281 uitgevoerd met de volgende PICO-vraagstelling:

- 1282 – Wat is het effect van een <sup>18</sup>F-FDG PET/CT versus geen <sup>18</sup>F-FDG PET/CT op de in  
1283 onderstaande tabel genoemde uitkomstmaten bij (kinderen en) volwassenen met een *S.*  
1284 *aureus* bacteriëmie?

1285

1286 Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	- SRs van goede kwaliteit, wat opzet en uitvoering betreft - gerandomiseerde of gecontroleerde trials - vergelijkende observationele studies
Type patiënten	- volwassenen en kinderen met <i>S. aureus</i> bacteriëmie
Type interventies	- <sup>18</sup> F-FDG PET/CT versus - geen <sup>18</sup> F-FDG PET/CT
Type (mate van belangrijkheid) uitkomstmaten	- mortaliteit ( <i>cruciaal**</i> ) - recidief ( <i>cruciaal**</i> ) - strooihaard ( <i>belangrijk*</i> ) - kosten ( <i>belangrijk*</i> )
Type setting	- ziekenhuis
Exclusiecriteria	- niet-klinische studies - andere talen dan Engels en Nederlands

1287 \*\*cruciale uitkomstmaten hebben een zeer belangrijke impact op de aanbevelingen; \* belangrijke uitkomstmaten hebben  
1288 een belangrijke impact op de aanbevelingen.

1289

1290 Er werd d.d. 21-07-2016 een literatuursearch verricht met als bronnen Medline en de Cochrane  
1291 Library (CSDR, DARE en CENTRAL). Er werd gezocht naar Engelstalige en Nederlandstalige studies  
1292 vanaf publicatiejaar 2000. Zie bijlage 1 voor meer details over de zoekstrategie.

1293 Onder de 36 studies die werden gevonden was één niet-gerandomiseerde trial met een  
1294 historische controlegroep (Vos et al., 2010) die aan de inclusiecriteria voldeed. Eén studie  
1295 (Kestler et al., 2014) werd aangedragen door de werkgroep. Deze studie, met eveneens een

1296 historische controlegroep, betreft patiënten met infectieuze endocarditis (n=47). In 17 gevallen  
 1297 was sprake van een *S. aureus* bacteriëmie.<sup>2</sup>  
 1298 Een studie (Vos et al., 2011) naar de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) voor de  
 1299 introductie van <sup>18</sup>F-FDGPET/CT bij patiënten met *S. aureus* bacteriëmie, voldeed niet geheel aan  
 1300 de inclusiecriteria, omdat de onderzoekers de IKER niet afzonderlijk uitgesplitst hebben voor *S.*  
 1301 *aureus* bacteriëmie versus andere Grampositieve bacteriëmie.  
 1302 Tijdens het schrijven van de literatuursamenvatting droeg een werkgroep lid een recent  
 1303 gepubliceerde studie (Berrevoets et al., 2017) aan voor inclusie. Deze studie voldeed echter niet  
 1304 aan de inclusiecriteria: de studie had geen direct-vergelijkende opzet (zie tabel selectie- en  
 1305 exclusiecriteria). Omdat deze studie echter deels als een vervolg op Vos et al. (2010) kan worden  
 1306 gezien, wordt deze aldaar kort aangehaald.

## 1308 **Samenvatting literatuur**

### 1309 Studie van Vos (2010)

1310 Dit is een prospectief cohortonderzoek met een historische controlegroep. In de studie-arm  
 1311 werden 115 patiënten met een Grampositieve bacteriëmie geïncludeerd die aan de hieronder  
 1312 beschreven inclusiecriteria voldeden. De historische controlegroep bestond uit 230 patiënten die  
 1313 gematcht waren op bacterietype, porte d'entrée van de infectie, en aan- of afwezigheid van  
 1314 additionele risicofactoren (vertraagde behandeling, persisterende koorts, of beide). Blijvend  
 1315 positieve bloedkweken van langer dan 48 uur na start behandeling was geen risicofactor die  
 1316 onderdeel was van de matching strategie. De reden hiervan was dat bloedkweken niet op een  
 1317 gestandaardiseerde wijze werden afgenomen in de historische controlegroep.  
 1318 In de studiegroep was 56% man en de gemiddelde leeftijd 59 jaar, in de historische  
 1319 controlegroep was 52% man en de gemiddelde leeftijd 58 jaar. 64 procent van de  
 1320 studiepopulatie heeft *S. aureus* bacteriëmie, 26% een streptokokkeninfectie, en 10% een  
 1321 enterokokkeninfectie.  
 1322 Tussen studiegroep en historische controlegroep bestaan verschillen in de prevalentie van  
 1323 enkele additionele risicofactoren:

Additional risk factors	Prevalence		p-value
	Study group	Historical control group	
Treatment delay	27%	45%	0.01
Persistent fever	46%	37%	0.13
Portal of entry unknown	52%	46%	0.30
Central venous catheter not removed within 48 h	5%	8%	0.50
Persistent positive blood cultures	16%	6%*	0.006

1325 \*Not routinely obtained in control group

1326  
 1327 Vos et al. (2010) hanteerden de volgende inclusiecriteria:  
 1328 - patiënten met een positieve bloedkweek voor *S. aureus*, *Streptococcus species*  
 1329 (uitgezonderd *S. pneumoniae*), of een *Enterococcus species*, en  
 1330 o geen neutropenie (aantal neutrofiële granulocyten  $\geq 0.5 \times 10^9$ )  
 1331 o ouder dan 18 jaar  
 1332 o met minimaal één van de volgende risicofactoren voor de aanwezigheid van  
 1333 complicerende infectieuze foci:  
 1334 ■ infectie die buiten een zorginstelling is ontstaan,

<sup>2</sup> Informatie verkregen van Martha Kestler (september 2016).



- 1335                   ▪ tekenen van infectie die zich meer dan 48 uur voor het starten van een  
 1336                   passende behandeling manifesteerden,  
 1337                   ▪ koorts meer dan 72 uur na het starten van een passende behandeling,  
 1338                   ▪ een positieve bloedkweek meer dan 48 uur na het starten van een  
 1339                   passende behandeling.

1340 Exclusiecriteria waren een infectie met meerdere micro-organismen of zwangerschap.

1341  
 1342 Vos et al. (2010) hanteerden de volgende definitie voor *porte d'entrée*:  
 1343 lokale infectie voorafgaande aan bacteriëmie. Tabel 1 geeft weer bij welke condities van een  
 1344 bekende *porte d'entrée* kan worden gesproken.

1345  
 1346 Tabel 1. Conditie op grond waarvan *porte d'entrée* bekend wordt verondersteld

<b>Conditie</b>	<b>Wanneer is conditie een <i>porte d'entrée</i>?</b>
Centraal veneuze katheter	Een ontstoken katheterinsteekplaats of als de kweek van de kathetertip eenzelfde micro-organisme liet zien als de bloedkweek bij afwezigheid van bewijs voor een andere infectiebron.
Luchtweg- of urineweginfectie	Alleen wanneer specifieke symptomen en tekenen aanwezig waren naast een positieve kweek van urine of sputum.
Flebitis	Bij aanwezigheid van perifere intravasculaire katheters
Cellulitis	Indien gecategoriseerd als huidinfecties

1347  
 1348 In de tabel 2 worden de definities van een aantal begrippen vermeld.

1349  
 1350 Tabel 2. Definities

<b>Term</b>	<b>definitie</b>
Nosocomiale infectie	Bacteriëmie met een bloedkweek die na meer dan 48 uur hospitalisatie positief was en zonder klinische tekenen van een infectie bij opname. Alle andere infecties werden beschouwd als een infectie die buiten een zorginstelling werd verkregen.
Complicerende infectieuze foci	Infectieuze foci zonder anatomische relatie met de <i>porte d'entrée</i> , of lokale uitbreiding van een infectie.
Endocarditis	Classificatie conform Duke criteria.
Recidiverende infectie	Strooihaarden die niet werden gediagnosticeerd tijdens de eerste infectieperiode, of een tweede periode van bacteriëmie met hetzelfde micro-organisme, beide binnen 3 maanden na de eerste positieve bloedkweek.
Genezing	Symptomen of tekenen van een infectie zijn afwezig 3 maanden na het staken van de behandeling met antibiotica.

1351  
 1352 <sup>18</sup>F-FDGPET/CT werd binnen 2 weken na de eerste positieve bloedkweek verricht. Abnormale <sup>18</sup>F-  
 1353 FDG opname werd bevestigd door middel van radiologisch, microbiologisch of pathologisch  
 1354 onderzoek. De primaire uitkomstmaat was 'recidief infecties'. Secundaire uitkomstmaten waren  
 1355 sterfte na 3 en 6 maanden follow-up, duur van de behandeling met antibiotica en aantal  
 1356 diagnostische procedures om de <sup>18</sup>F-FDG PET/CT resultaten te bevestigen. De uitkomstmaten  
 1357 recidief infecties en mortaliteit komen overeen met de uitkomstmaten die de werkgroep klinisch  
 1358 relevant vindt. Vos et al. (2010) rapporteren het percentage recidiverende infecties wel  
 1359 gescheiden voor *S. aureus* bacteriëmie, maar de sterftepercentages en percentages

1360 strooihaarden niet. Door tussenkomst van een van de betrokken auteurs werden deze alsnog  
1361 verkregen. Overige details van deze studie staan vermeld in bijlage 3.

1362

1363 De kosteneffectiviteitsstudie van de Vos et al. (2011) is geheel gebaseerd op Vos et al. (2010) en  
1364 is samengevat in bijlage 3.

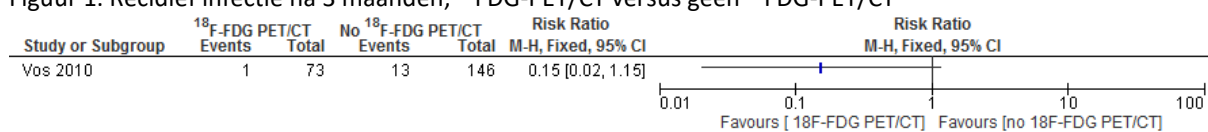
1365

### 1366 *Recidiverende infectie na 3 maanden*

1367 Er is mogelijk een effect in het voordeel van het gebruik van een <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, statistisch niet  
1368 significant: de kans op een recidief was 1/73 (1,4%) bij gebruik van een <sup>18</sup>F-FDG PET/CT en  
1369 13/146 (8,9%) bij geen gebruik van een <sup>18</sup>F-FDG PET. Voor een dergelijke infectieziekte, met  
1370 bekend hoge mortaliteit zou, indien reëel, een dergelijk verschil klinisch zeer relevant zijn.<sup>3</sup> De  
1371 schatting van het relatieve risico (RR: 0,15) is niet gecorrigeerd voor versturende variabelen,  
1372 zoals treatment delay, waarvan in de controlegroep aanzienlijk meer sprake was.<sup>4</sup>

1373

1374 Figuur 1. Recidief infectie na 3 maanden; <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT versus geen <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT



1375

1376

1377

### 1378 *Sterfte na 3 maanden*

1379 De resultaten in Vos et al. (2010) zijn niet uitgesplitst naar bacterietype. Uit de alsnog verkregen  
1380 data blijkt dat gebruik van <sup>18</sup>F-FDG PET/CT bij *S. aureus* bacteriëmie mogelijk de sterfte na 3  
1381 maanden vermindert, echter dit is statistisch niet significant (RR: 0,76; 95% BI: 0,46 – 1,26; figuur  
1382 2).

1383 De schatting van het relatieve risico (RR: 0,76) is niet gecorrigeerd voor versturende variabelen,  
1384 zoals 'treatment delay', waarvan in de controlegroep aanzienlijk meer sprake was. Vos et al.  
1385 rapporteerden niet wat het kwantitatief effect was van correctie voor deze versturende  
1386 variabele, maar lieten het bij de constatering (p. 1239) dat "*adding treatment delay as a*  
1387 *covariate did not influence the outcome on survival (...)*".<sup>5</sup> Een vervolgstudie (Berrevoets et al.,  
1388 2017) heeft laten zien dat gebruik van <sup>18</sup>F-FDG PET/CT bij patiënten met *S. aureus* bacteriëmie én  
1389 met één of meer risicofactoren voor metastatische infectie geassocieerd is met een significante  
1390 reductie van de sterfte na 3 maanden. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat de resultaten

<sup>3</sup> Deze studie werd zodanig ontworpen dat een statistisch significant verschil van 10% in het voorkomen van een recidiverende infectie tussen studiegroep en historische controlegroep zou kunnen worden aangetoond (Vos et al., 2010: 1237). Hieruit kan worden afgeleid dat een verschil van 10% als een klinisch relevant verschil wordt beschouwd.

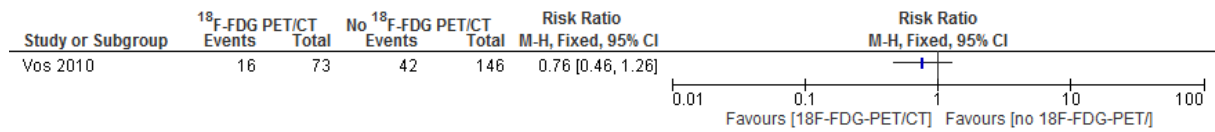
<sup>4</sup> Vos et al. (2010) rapporteerden voor de drie Gram-positieve bacterietypen samen 'treatment delay' bij 45% in de controlegroep en bij 27% van de patiënten in de groep bij wie <sup>18</sup>F-FDG PET/CT onderdeel was van de diagnostische strategie. Het effect van 'Treatment delay' op het voorkomen van een recidief infectie wordt door de onderzoekers niet geanalyseerd, wel in verband met sterfte: "*Because treatment delay might have been an important confounder—being significantly more prevalent among control patients—it was added as a covariate in the final analysis. But adding treatment delay as a covariate did not influence the outcome on survival at 6 mo of follow-up*".

<sup>5</sup> Elders in hun artikel schrijven Vos et al. (2010; p. 1237): "*Treatment delay was added as a covariate (confounder) in the final analysis but was insignificant in all Cox proportional hazards models; therefore, Kaplan–Meier analyses were performed*". Het is onduidelijk of de auteurs met "insignificant" en "did not influence" (zie voetnoot 3) hetzelfde bedoelen.

1391 mogelijk vertekend zijn vanwege ernstig risico op selectiebias. Tevens is het onduidelijk of de  
 1392 auteurs in de analyse voor sterfte voor alle relevante confounders gecorrigeerd hebben.<sup>6</sup>

1393  
 1394  
 1395

Figuur 2. Sterfte na 3 maanden; <sup>18</sup>F-DG-PET/CT versus geen <sup>18</sup>F-DG-PET/CT



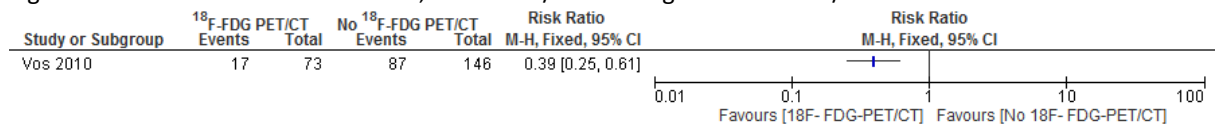
1396  
 1397  
 1398

1399 **Strooihaarden**

1400 De resultaten in Vos et al. (2010) zijn niet uitgesplitst naar bacterietype. Uit de alsnog verkregen  
 1401 data blijkt dat gebruik van <sup>18</sup>F-FDGPET/CT bij *S. aureus* bacteriëmie het percentage niet ontdekte  
 1402 strooihaarden vermindert met circa 60% (RR: 0,39; 95% BI: 0,25 – 0,61; figuur 3).

1403  
 1404  
 1405

Figuur 3. Niet ontdekte strooihaarden; <sup>18</sup>F-DG-PET/CT versus geen <sup>18</sup>F-DG-PET/CT



1406  
 1407  
 1408

1409 **Kosten**

1410 Er zijn geen studies waarin alleen voor *S. aureus* bacteriëmie de kosteneffectiviteit van <sup>18</sup>F-  
 1411 FDGPET/CT werd onderzocht. Vos et al. (2011) – een studie waarin drie Gram-positieve  
 1412 bacterietypen werden geïncorporeerd (*S. aureus*, *Streptococcus species* [uitgezonderd *S.*  
 1413 *pneumoniae*], en een *Enterococcus species*) zoals beschreven in Vos et al. (2010) –  
 1414 rapporteerden een zogeheten incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER). De IKER geeft de  
 1415 additionele kosten voor de introductie van <sup>18</sup>F-FDGPET/CT per gewonnen effectmaat (in dit geval  
 1416 sterfte na 6 maanden follow-up) voor de hiervoor genoemde studiegroepen, uitgezonderd alle  
 1417 patiënten met endocarditis. De IKER wordt berekend als (kosten nieuw–kosten oud)/(effect  
 1418 nieuw–effect oud). De puntschatter voor de IKER is volgens Vos et al. (2011) €48.325 (95% BI:  
 1419 €7592 - €215.586) voor één overleden patiënt minder in een tijdsbestek van 6 maanden.<sup>7</sup> De  
 1420 belangrijkste determinant van deze kosten is de kostentoeename van de behandeling van  
 1421 strooihaarden tijdens een ziekenhuisopname.

1422 Een vergelijking van de geschatte IKER met wat het Zorginstituut acceptabele meeruitgaven per  
 1423 gewonnen levensjaar (QALY) vindt is niet mogelijk. Ter illustratie:

- 1424 1) €80.000 per QALY is bij een hoge ziektelast het bedrag dat het Zorginstituut acceptabel acht
- 1425 (Zorginstituut Nederland, Kosteneffectiviteit in de praktijk, 2015);
- 1426 2) in het Verenigd Koninkrijk worden interventies met een kosteneffectiviteitsratio van circa
- 1427 £ 55.000 (circa € 79.000) in het verzekerde pakket opgenomen (Raad voor de Volksgezondheid.
- 1428 Zinnige en duurzame zorg, 2006).

1429  
 1430

Studie van Kestler et al. (2014)

<sup>6</sup> Bij ruim 26% van de patiënten bij wie <sup>18</sup>F-FDG PET/CT was geïndiceerd vond dit onderzoek om onbekende redenen niet plaats. Dat kan selectiebias hebben veroorzaakt.

<sup>7</sup> US dollars zijn omgerekend naar Euro. Volgens Vos et al. (2011) komt anno 2010 1 euro overeen met 1,50 US dollar.

1431 Deze studie met eveneens een historische controlegroep betreft patiënten met infectieuze  
 1432 endocarditis (n=47). Voor de diagnose van infectieuze endocarditis gebruikten Kestler et al.  
 1433 (2014) de Duke criteria. In tegenstelling tot de studie van Vos et al. (2010) is de controlegroep  
 1434 niet gematcht op bacterietype, porte d'entrée van de infectie, en aan- of afwezigheid van  
 1435 additionele risicofactoren (vertraagde behandeling, persisterende koorts, of beide), maar op  
 1436 aangedane hartklep en etiologie van de infectieuze endocarditis. Exclusiecriteria voor de groep  
 1437 die PET/CT kreeg waren hemodynamische instabiliteit, zwangerschap, chirurgische ingreep  
 1438 ondergaan in de voorafgaande maand, contra-indicatie voor <sup>18</sup>F-FDGPET/CT en bekende actieve  
 1439 maligniteit.

1440 De historische controlegroep (n=94) heeft betrekking op patiënten die tussen 2003 en 2012  
 1441 werden behandeld. In hoeverre het diagnostisch en behandelbeleid in deze periode identiek was  
 1442 aan de periode vanaf 2013 toen men PET/CT ging toepassen, wordt niet beschreven door Kestler  
 1443 c.s. In de experimentele groep is de Charlson comorbidity index 4,09; in de controlegroep 5,05.  
 1444 De controlegroep heeft meer/ernstiger morbiditeit en daarmee een grotere kans op sterfte. In  
 1445 tegenstelling tot de studie van Vos et al. (2010) hebben Kestler et al. (2014) geen potentiële  
 1446 confounders geïdentificeerd en hiervoor gecorrigeerd bij de berekening van verschillen in sterfte  
 1447 en recidief percentage tussen experimentele en historische controlegroep.

1448 Bij 17 van de 47 patiënten is sprake van een *S. aureus* bacteriëmie.

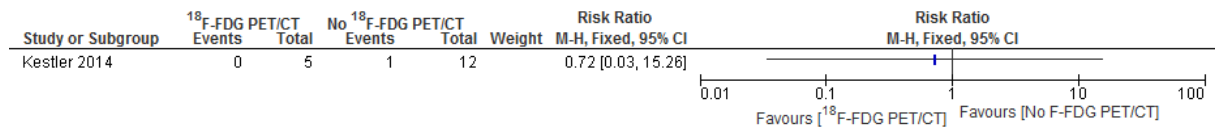
1449 De gemiddelde leeftijd in de controlegroep (n=12) is 64,9 jaar (SD: 20,9) en 50% is vrouw. De  
 1450 gemiddelde leeftijd in de experimentele groep (n=5) is 62,4 jaar (SD: 19,7) en 40% is vrouw.  
 1451 Overige studiekarakteristieken staan vermeld in de bijlage.

1452

1453 Recidief infectie 30 dagen

1454 Forest plot of comparison: 1 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT versus no <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, outcome: 1.4 Relapse at  
 1455 40 days.

1456



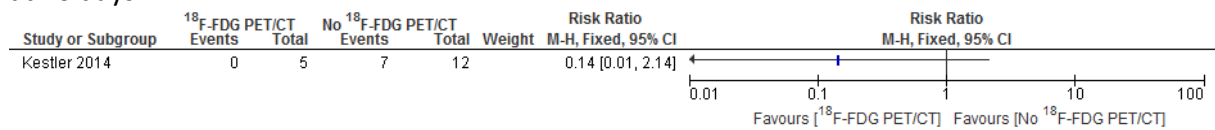
1457

1458

1459 Sterfte na 30 dagen

1460 Forest plot of comparison: 1 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT versus no <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, outcome: 1.5 Mortality  
 1461 at 40 days.

1462



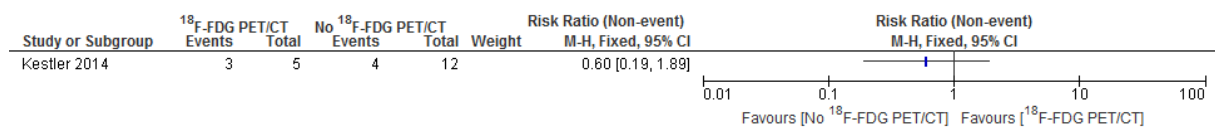
1462

1463

1464 Strooihaarden

1465 Forest plot of comparison: 1 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT versus no <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, outcome: 1.6 No  
 1466 Metastatic foci detection.

1467



1468

1469

1470

1471 Ter info: de data werden niet gepoold vanwege klinische heterogeniteit.

1472  
1473  
1474  
1475  
1476  
1477  
1478  
1479  
1480  
1481  
1482  
1483  
1484  
1485  
1486  
1487  
1488  
1489  
1490  
1491  
1492  
1493  
1494  
1495  
1496  
1497  
1498  
1499  
1500  
1501

Kwaliteit van bewijs

*Recidiverende infectie, sterfte en strooihaarden*

De kwaliteit van bewijs is zeer laag voor de uitkomstmaten recidiverende infectie, sterfte en strooihaarden. Dit wordt uitgebreid toegelicht in bijlage 2. Kort samengevat: het betrof hier geen gerandomiseerd onderzoek, en er was niet voor elke uitkomstmaat sprake van (transparante) correctie voor versturende variabelen (vaker echocardiografie in de studiegroep (83%) dan in de controlegroep (29%) en meer ‘treatment delay’ in de historische controlegroep).<sup>8</sup> Daarnaast was er sprake van onnauwkeurigheid van de uitkomst vanwege de relatief kleine studieomvang (‘gering aantal events’). Dit kan als volgt worden geïllustreerd. Voor een nauwkeurige schatting van dichotome uitkomsten wordt een aantal ‘events’ van 300 als vuistregel aanbevolen (Guyatt et al., 2011). Voor de uitkomstmaten recidief infectie, sterfte en strooihaarden waren er 14, 48 respectievelijk 104 events (figuren 1, 2 en 3). Het aantal events voor de uitkomstmaten recidief infectie en sterfte is dan ook substantieel minder dan de vereiste 300. Soms volstaat een aantal van 200 wanneer het achtergrondrisico (risico in de controlegroep) rond 60% is. Dit geldt voor het aantal niet ontdekte strooihaarden wanneer geen <sup>18</sup>F-FDGPET/CT wordt toegepast.

*Kosten*

In hoeverre de berekende IKER is te extrapoleren naar patiënten met *S. aureus* bacteriëmie is onzeker. De kosten voor *S. aureus* bacteriëmie zullen hoger zijn (dit is immers de grootste groep Grampositieven) maar tegelijk is er meer kostenreductie door <sup>18</sup>F-FDGPET/CT omdat daar de meeste recidieven voorkomen worden. Daarnaast kunnen we constateren dat de IKER-schatting in ieder geval tamelijk ongewis is gezien het zeer brede betrouwbaarheidsinterval. Zou bijvoorbeeld de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval (€215.586) de werkelijke IKER zijn, dan is het zeer onwaarschijnlijk dat een aanbeveling ten gunste van toepassen van 18F-FDGPET/CT zou worden geformuleerd. Zou echter de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval (€7592) de werkelijke IKER zijn, dan is een aanbeveling ten gunste van toepassen van 18F-FDGPET/CT waarschijnlijker.

**Conclusies**

<b>Zeer Laag GRADE</b>	<p><i>Sterfte na 3 maanden, recidief infectie na 3 maanden, detectie strooihaarden</i></p> <p>Bij patiënten met een <i>S. aureus</i> bacteriëmie zou het gebruik van <sup>18</sup>F-FDGPET/CT voor de diagnostiek van infectiehaarden de sterfte en recidief ‘infecties na 3 maanden’ kunnen verminderen, en de detectie van strooihaarden kunnen optimaliseren.</p> <p>Vos et al. (2010)<sup>9</sup></p>
------------------------	---

1502

<sup>8</sup>Vos et al. (2010; p. 1239) schrijven in verband met echocardiografie: “*echocardiography was performed significantly more often in the study group, resulting in a more frequent diagnosis of endocarditis. However, when patients with endocarditis alone were excluded, metastatic foci were still found significantly more often in the study group*”. Wat het effect van het buiten beschouwing laten van patiënten met endocarditis is op andere uitkomstmaten (sterfte, recidief infectie) wordt niet vermeld.

<sup>9</sup> Aangevuld met persoonlijke mededelingen van de onderzoekers.

<b>Zeer Laag GRADE</b>	<p><i>Kosten na 6 maanden</i></p> <p>Bij patiënten met <i>S. aureus</i> bacteriëmie is het gebruik van een <sup>18</sup>F-FDGPET/CT voor de diagnostiek van infectiehaarden mogelijk kostenverantwoord.</p> <p>Vos et al. (2011)</p>
------------------------	--

1503

1504 **Overwegingen**

1505 ➤ *Kwaliteit van bewijs*

1506 De algehele kwaliteit van bewijs voor het netto-effect van <sup>18</sup>F-FDGPET/CT is zeer laag.

1507

1508 ➤ *Waarden en voorkeuren van patiënten*

1509 Op grond van eigen ervaring meent de richtlijncommissie dat patiënten de aanbevelingen in 3.2  
 1510 zullen onderschrijven gezien een PET-CT weinig belastend is voor patiënten en omdat de  
 1511 testuitslag mede de behandelduur bepaalt. Daarnaast is het belangrijk om strooihaarden tijdig te  
 1512 diagnosticeren, omdat de behandeling hierop aangepast wordt om daarmee de prognose te  
 1513 verbeteren.

1514

1515 ➤ *Kosten*

1516 De kosten zijn onzeker, want variëren wellicht van €7592 - €215.586 voor de reductie van één  
 1517 sterfgeval in 6 maanden.

1518

1519 ➤ *Professioneel perspectief*

1520 Uit observationeel onderzoek is gebleken dat een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT de detectie van het  
 1521 infectiefocus en strooihaarden mogelijk kan optimaliseren bij patiënten met een verhoogd risico  
 1522 op een gecompliceerd beloop. Uit de review naar prognostische factoren (zie samenvatting  
 1523 literatuur 3.1) blijkt dat de patiënten met de kenmerken genoemd in onderstaande  
 1524 aanbevelingen een verhoogd risico hebben op strooihaarden.

1525

1526 Bij de review over prognostische factoren voor strooihaarden (zie samenvatting literatuur 3.1)  
 1527 kwam een huidaandoening of katheterinfectie als porte d'entrée naar voren als mogelijke  
 1528 risicofactor. De commissie is echter van mening dat de aanwezigheid van een huidinfectie of  
 1529 katheterinfectie op zich waarschijnlijk geen risicofactor vormt tenzij er sprake is van een  
 1530 persistent focus zoals een niet-gedraineerd abces of een niet-verwijderde centrale lijn, maar  
 1531 deze informatie ontbreekt in de betreffende studie. Om deze reden is slechts de aanwezigheid  
 1532 van een huidinfectie of katheterinfectie als porte d'entrée niet aangeduid als risicofactor, maar  
 1533 wel indien er sprake is van een niet-verwijderd focus.

1534

1535 Indien u een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT verricht, is het belangrijk dat u deze zo spoedig mogelijk verricht,  
 1536 maar in elk geval binnen twee weken na de eerste positieve bloedkweek, omdat de uitslag van  
 1537 de <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT mede de behandeling en de behandelduur kan bepalen. Als er strooihaarden  
 1538 worden vastgesteld door middel van <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT, is dit een reden voor een langere  
 1539 behandelduur dan de minimale behandelduur van 2 weken.

1540

1541 *Uitvoering <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT*

1542 Indien er een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT verricht wordt bij een patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie dient  
 1543 deze bij voorkeur verricht te worden van kruin tot en met de voeten ("whole body"). Indien er  
 1544 sprake is van verdenking op een endocarditis of mogelijke infectie in de hartregio dient een

1545 patiënt voorbereid te worden met een koolhydraatarm dieet gedurende tenminste 24 uur om zo  
1546 de fysiologische opname in het hart te verminderen.

1547

1548 ➤ *Balans van gunstige en ongunstige effecten*

1549 Voor patiënten en behandelaars is een lagere sterfte en recidiefkans cruciaal. Het onderzoek is in  
1550 de meeste gevallen weinig belastend voor de patiënt. Dit geldt niet voor IC patienten. Ieder  
1551 transport met een beademde en/of hemodynamisch instabiele patient brengt immers risico's  
1552 met zich mee. Daarnaast wordt ter voorbereiding de voeding bij deze ernstig zieke patient  
1553 onderbroken wat een verdere katabolie kan induceren. De mogelijke ongunstige effecten zijn de  
1554 extra kosten die een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT met zich meebrengt.

1555

1556 ➤ *Aanvaardbaarheid*

1557 Het willen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de werkgroep  
1558 aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat het verminderen van de sterfte en  
1559 recidiverende infectie in ieders belang is. De extra kosten zouden een belemmering kunnen zijn  
1560 om een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT te verrichten.

1561

1562 ➤ *Haalbaarheid*

1563 <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT is in de overgrote meerderheid van de ziekenhuizen beschikbaar. Er zijn nog  
1564 enkele ziekenhuizen die voor het verrichten van <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT afhankelijk zijn van naburige  
1565 ziekenhuizen. Bij een te zieke patiënt zou dit een belemmering kunnen zijn om een <sup>18</sup>F-FDG-  
1566 PET/CT te verrichten vanwege de risico's van vervoer. Indien de wachttijd voor een <sup>18</sup>F-FDG-  
1567 PET/CT langer dan 2 weken is, zou dit een belemmering kunnen vormen voor het tijdig  
1568 verrichten van een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT .

1569

1570 *Rationale voor de aanbeveling*

1571 Bij het opstellen van de aanbevelingen is veel gewicht toegekend aan het feit dat een <sup>18</sup>F-FDG-  
1572 PET/CT door het tijdig opsporen van strooihaarden het risico op overlijden ten gevolge van een  
1573 *S. aureus* bacteriëmie en/of kans op een recidief kan reduceren. De commissie verwacht dat de  
1574 aanbevelingen aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders. De haalbaarheid is afhankelijk van de  
1575 lokale beschikbaarheid over <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT en de eventuele wachttijden.

1576

1577 **Aanbevelingen**

- Overweeg een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT te verrichten bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie en tenminste 1 risicofactor voor strooihaarden, zoals:
  - community acquisition;
  - aanwezigheid van een permanent vreemd lichaamsmateriaal, zoals kunstklep, cardiac device, vaatprothese of gewrichtsprothese;
  - een voorgeschiedenis van endocarditis, een hartklepaandoening of recent intraveneus drugsgebruik;
  - een onbekend focus van infectie;
  - aanwijzingen voor septische embolie en/of strooihaarden;
  - het starten van adequate behandeling >48 uur na afname van de initiële positieve bloedkweek;
  - een positieve follow-up bloedkweek >48 uur na start adequate behandeling;
  - het persisteren van koorts >72 uur na afname van de initiële positieve bloedkweek;
  - een niet verwijderd focus.
- Indien u een <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT verricht, verricht deze dan zo snel mogelijk, maar uiterlijk

binnen twee weken na de eerste positieve bloedkweek.

- Bespreek de keuze om wel of geen 18F-FDG-PET/CT te laten verrichten met de patiënt (shared decision making).

1578

1579 *Kennishiaat*

1580 Prospectieve, gerandomiseerde studies naar patiëntrelevante effecten van <sup>18</sup>F-FDGPET/CT bij  
1581 een voldoende grote groep van *S. aureus* bacteriëmie -patiënten ontbreken.

1582

### 1583 **Literatuurlijst**

1584 Berrevoets MAH, Kouijzer IJE, Aarntzen EHJG, Janssen MJR, De Geus-Oei LF, Wertheim HFL, Kullberg BJ, Oever JT, Oyen  
1585 WJG, Bleeker-Rovers CP. 18F-FDG PET/CT Optimizes Treatment in Staphylococcus Aureus Bacteremia and Is  
1586 Associated with Reduced Mortality. J Nucl Med. 2017 Sep;58(9):1504-1510.

1587 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux PJ, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke  
1588 R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J,  
1589 Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. J Clin Epidemiol. 2011  
1590 Dec;64(12):1283-93.

1591 Kestler M, Muñoz P, Rodríguez-Créixems M, Rotger A, Jimenez-Requena F, Mari A, Orcajo J, Hernández L, Alonso JC, Bouza  
1592 E; Group for the Management of Infectious Endocarditis (GAME). Role of (18)F-FDG PET in Patients with Infectious  
1593 Endocarditis. J Nucl Med. 2014 Jul;55(7):1093-8.

1594 Kouijzer I, Vos F, Bleeker-Rovers C, Oyen WJ. Clinical application of FDG-PET/CT in metastatic infections. Q J Nucl Med Mol  
1595 Imaging. 2016 Feb 16.

1596 Raad voor de Volksgezondheid. Zinnige en duurzame zorg. Zoetermeer. 2006.

1597 Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Kullberg BJ, Adang EM, Oyen WJ. Cost-effectiveness of routine (18)F-FDG PET/CT in high-risk  
1598 patients with gram-positive bacteremia. J Nucl Med. 2011 Nov; 52(11):1673-8. doi: 10.2967/jnumed.111.089714.  
1599 Epub 2011 Oct 7.

1600 Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Sturm PD, Krabbe PF, van Dijk AP, Cuijpers ML, Adang EM, Wanten GJ, Kullberg BJ, Oyen WJ. 18F-  
1601 FDG PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteremia. J Nucl Med. 2010 Aug;51(8):1234-40.  
1602 doi: 10.2967/jnumed.109.072371. Epub 2010 Jul 21.

1603 Zorginstituut Nederland. Kosteneffectiviteit in de praktijk. Diemen, 2015.

1604



1605  
1606

## Bijlage 1 Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)  Dutch or English	1 "value of 18F-FDG PET/CT in diagnosing infectious endocarditis".fc_titl. and "2013".fc_pubyr. (1) 2 "routine (18)F-FDG PET/CT in high-risk patients with gram-positive bacteremia".fc_titl. and "2011".fc_pubyr. (1) 3 "18F-FDG PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteremia".fc_titl. and "2010".fc_pubyr. (1) 4 or/1-3 (3) 5 "controle ref voor pet ct".ti. (0) 6 exp Bacteremia/ (24510) 7 bacteremia?.tw. (19641) 8 bacteremia?.kf. (1422) 9 Gram-Positive Bacterial Infections/co [Complications] (821) 10 exp Staphylococcal Infections/ri [Radionuclide Imaging] (260) 11 ri.fs. (126629) 12 tomography, emission-computed/ or positron-emission tomography/ (65840) 13 (tomograph* adj3 emission).tw. (58936) 14 (tomograph* adj3 emission).kf. (3604) 15 pet.tw. (70436) 16 pet.kf. (5744) 17 Fluorodeoxyglucose F18/ (22850) 18 Radiopharmaceuticals/ (41634) 19 radiopharmaceutical?.tw. (8396) 20 radiopharmaceutical?.kf. (242) 21 or/10-20 (201384) 22 6 or 7 or 8 (36386) 23 21 and 22 (131) 24 controlled clinical trial.pt. (91275) 25 randomized controlled trial.pt. (424959) 26 randomized controlled trials/ (108367) 27 random allocation/ (87886) 28 double blind method/ (137749) 29 single blind method/ (22414) 30 clinical trial.pt. (503576) 31 exp clinical trial/ (749700) 32 placebos/ (33512) 33 placebo\$.tw. (182226) 34 random\$.tw. (870365) 35 research design/ (90395) 36 volunteer\$.tw. (165467) 37 (clin\$ adj25 trial\$).tw. (336188) 38 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).tw. (151858) 39 factorial.tw. (22031) 40 cross-over studies/ (38987) 41 crossover.tw. (51036) 42 latin square.tw. (4008) 43 (balance\$ adj2 block\$).tw. (295) 44 (animals not humans).sh. (4246976) 45 or/24-43 (1811901) 46 45 not 44 (1656085) 47 exp clinical trial/ (749700) 48 clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or multicenter studies as topic/ (304246) 49 or/24-43,47-48 (1878862) 50 49 not 44 (1722829) 51 case-control studies/ or exp cohort studies/ or controlled before-after studies/ (1742411) 52 (patient adj3 control).tw,kf. (10117)	31 trials and comparative observational studies

	53 or/45,47-48,51-52 (3330704) 54 53 not 44 (3155728) 55 23 and 54 (18) 56 Comparative Study/ (1757533) 57 23 and 56 (5) 58 55 or 57 (22) 59 from 58 keep 1-22 (22) 60 23 not 44 (106) 61 limit 60 to yr="2012 -Current" (35) 62 journal article/ (24895824) 63 61 and 62 (35) 64 foci.tw,kf. (48815) 65 (metastatic adj3 infect*).tw,kf. (582) 66 (silent adj3 infect*).tw,kf. (424) 67 64 or 65 or 66 (49767) 68 61 and 67 (8)	
Cochrane Library (CENTRAL)	ID Search #1 Bacteremia*:ti,ab #2 MeSH descriptor: [Bacteremia] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Gram-Positive Bacterial Infections] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Tomography, Emission-Computed] explode all trees #5 tomograph* near/3 emission:ti,ab #6 pet:ti,ab #7 MeSH descriptor: [Fluorodeoxyglucose F18] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Radiopharmaceuticals] this term only #9 Fluorodeoxyglucose near/3 F18:ti,ab #10 #1 or #2 or #3 #11 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 #12 #10 and #11 #13 fdg near/3 imaging:ti,ab #14 #11 or #13 #15 gram-positive near/3 bacter*:ti,ab #16 gram near/3 positive near/3 bacter*:ti,ab #17 #10 or #15 or #16 #18 #14 and #17	5 trials

1607

### 18F-FDG PET/CT compared to no 18F-FDG PET/CT for S Aureus Bacteremia

**Bibliography:** Vos et al. (2010)

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with no 18F-FDG PET/CT	Risk difference with 18F-FDG PET/CT
Relapse at 3 months (Relapse) assessed with: clinical examination and laboratory analysis follow up: mean 3 months	219 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕○○○ VERY LOW 2,3,4	<b>RR 0.15</b> (0.02 to 1.10)	89 per 1.000	<b>76 fewer per 1.000</b> (87 fewer to 9 more)
Mortality at 3 months (mortality 3 mo) follow up: mean 3 months	219 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕○○○ VERY LOW 2,3,5	<b>RR 0.77</b> (0.44 to 1.23)	288 per 1.000	<b>66 fewer per 1.000</b> (161 fewer to 66 more)
Not-detected metastatic foci (Metastatic foci) follow up: mean 3 months	219 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕○○○ VERY LOW 2,3,6	<b>RR 0.39</b> (0.25 to 0.61)	596 per 1.000	<b>363 fewer per 1.000</b> (447 fewer to 232 fewer)

\***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

## 18F-FDG PET/CT compared to no 18F-FDG PET/CT for S Aureus Bacteremia

**Bibliography:** Vos et al. (2010)

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with no 18F-FDG PET/CT	Risk difference with 18F-FDG PET/CT

### GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate quality:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low quality:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low quality:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1609  
1610  
1611  
1612  
1613  
1614  
1615  
1616  
1617  
1618  
1619  
1620  
1621  
1622  
1623

1. This is not a randomized trial. However, this study with historic control group can be considered as an attempt to emulate (mimic) a hypothetical randomized trial, and therefore starts as initially high quality of evidence.
2. One critically important confounding domain to adjust for is the usage of more frequent echocardiography in the study group. It is clear that no adjustment took place with regard to the relapse rate (primary outcome parameter). A critical co-intervention (taking additional blood cultures) was not balanced across intervention and control groups. Downgraded by 2 levels.
3. Not applicable.
4. Confidence interval (CI) does not cross the clinical decision threshold (100 less per 1,000 assumed) between recommending and not recommending treatment but number of events substantially less than Optimal information size (n=300).
5. Confidence interval crosses the clinical decision threshold (20 less per 1000 [appreciable benefit] or 20 more per 1000 [appreciable harm) between recommending and not recommending treatment.
6. Number of events less than Optimal Information Size of ca 200 events given control group event rate of 60%.

### Assessment of risk of bias of effect estimates in Vos et al (2010)

Assessment was performed by using the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomised Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI)

*(Remark: this assessment does not take into account that baseline characteristics pertaining to S Aureus Bacteremia only are not available in this publication. However, this does not have serious impact on the final GRADE assessment. As is shown, the most important criterion bearing on the final GRADE assessment is risk of bias due to unmeasured confounding and imprecision).*

1624 **Study: Vos et al., 2010**  
1625 **BIAS DUE TO CONFOUNDING**  
1626 **1.1 Is confounding of the effect of intervention unlikely in this study?**  
1627 Probably not. No information on other potential prognostic factors such as comorbid conditions or disease severity was provided. It should be underlined that it is  
1628 usually impossible to exclude bias due to residual or unmeasured (and unknown!) confounding of the results in a non-randomized study.  
1629 **1.2. Were participants analyzed according to their initial intervention group throughout follow up?**  
1630 Probably yes.  
1631 **1.4 Did the authors use an appropriate analysis method that adjusted for all the critically important confounding domains?**  
1632 In the analysis treatment delay was taken into account but no other additional risk factors such as persistent fever (in spite of matching there was an almost 10%  
1633 difference between the two groups) and positive blood culture.  
1634 **1.5 Were confounding domains that were adjusted for measured validly and reliably by the variables available in this study?**  
1635 Unclear. A definition of treatment delay was not provided by the author.  
1636 **1.6. Did the authors avoid adjusting for post-intervention variables?**  
1637 Yes.  
1638 **Assessment Bias due to confounding:** moderate risk of bias.  
1639  
1640 **BIAS IN SELECTION OF PARTICIPANTS**  
1641 **2.1. Was selection into the study unrelated to intervention or unrelated to outcome?**  
1642 Yes.  
1643 **2.2. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most subjects?**  
1644 Yes.  
1645 **Assessment of Bias in selection of participants:** low risk of bias.  
1646  
1647 **BIAS IN MEASUREMENT OF INTERVENTIONS**  
1648 **3.1 Is intervention status well defined?**  
1649 Yes.  
1650 **3.2 Was information on intervention status recorded at the time of intervention?**  
1651 Yes (i.e. no PET-scans were made in control group).  
1652 **3.3 Was information on intervention status unaffected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?**  
1653 Yes.  
1654 **Assessment of Bias in measurement of interventions:** low risk of bias.  
1655  
1656 **BIAS DUE TO DEPARTURES FROM INTENDED INTERVENTIONS**  
1657 **4.1. Were the critical co-interventions balanced across intervention groups?**

1658 No. In the study group, additional blood cultures were taken at 24, 48, and 72 h after the first positive blood culture and 48 h thereafter when subsequent blood  
1659 cultures were positive. In the control group blood cultures were not routinely obtained. Echocardiography was much less frequently performed in the control group  
1660 (29% versus 83%) which probably led to underestimating the occurrence of infectious endocarditis in this group, and influenced treatment decisions.

1661 **4.2. Were numbers of switches to other interventions low?**

1662 Not applicable.

1663 **4.3. Was implementation failure minor?**

1664 Yes.

1665 **4.4 Were adjustment techniques used that are likely to correct for these issues?**

1666 No. Not with respect to relapse rate. With respect to mortality only treatment delay seems to have been taken into account but no p-values were reported.

1667 **Assessment of Bias due to departures from intended interventions:** serious risk of bias.

1668

1669 **BIAS DUE TO MISSING DATA**

1670 **5.1 Are outcome data reasonably complete?**

1671 Yes.

1672 **5.2 Was intervention status reasonably complete for those in whom it was sought?**

1673 Yes.

1674 **5.3 Are data reasonably complete for other variables in the analysis?**

1675 Yes.

1676 **Assessment of Bias due to missing data:** low risk of bias.

1677

1678 **BIAS IN MEASUREMENT OF OUTCOMES**

1679 **6.1 Was the outcome measure objective?**

1680 Relapse, duration of antibiotic treatment, number of diagnostic procedures performed to confirm 18F-FDG  
1681 PET/CT results. Most outcome measures do involve negligible assessor judgment.

1682 **6.2 Were outcome assessors unaware of the intervention received by study participants?**

1683 No.

1684 **6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?**

1685 Unclear.

1686 **6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome unrelated to intervention received?**

1687 Probably not.

1688 **Assessment of bias due to measurement of outcomes:** moderate risk of bias.

1689

1690 **BIAS IN SELECTION OF THE REPORTED RESULT**

1691 **7.1 Is the reported effect estimate unlikely to be selected, on the basis of the results, from multiple outcome  
1692 measurements within the outcome domain?**

1693 No.

1694 7.2 Is the reported effect estimate unlikely to be selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the intervention-outcome relationship?  
1695 No.

1696 7.3 Is the reported effect estimate unlikely to be selected, on the basis of the results, from different subgroups?  
1697 No.

1698 **Assessment of bias due to bias in selection of reported result:** low risk of bias.

1699  
1700 **SUMMARY:**

1701 **Assessment Bias due to confounding:** moderate risk of bias.

1702 **Assessment of Bias in selection of participants:** low risk of bias.

1703 **Assessment of Bias in measurement of interventions:** low risk of bias.

1704 **Assessment of Bias due to departures from intended interventions:** serious risk of bias.

1705 **Assessment of Bias due to missing data:** low risk of bias.

1706 **Assessment of bias due to measurement of outcomes:** moderate risk of bias.

1707 **Assessment of bias due to bias in selection of reported result:** low risk of bias.

1708  
1709 *Assessment of overall risk of bias: serious risk of bias because of important co-interventions. Downgraded by 2 levels.*

1710  
1711



- ▶ Not serious risk
- ▶ Moderate (-1)
- ▶ Serious (-2)
- ▶ Critical (-3)

1712 1.  
1713 **Bijlage 3**

Tabel met studiekenmerken

Study id Setting	Study design	Inclusion / exclusion criteria	Number of patients	Patient characteristics	Intervention Comparison	Outcome measures and results	Risk of Bias assessment																										
<b>Vos et al., 2010</b> Radboud University Nijmegen Medical Centre, a 950-bed university hospital.	Observational with historical control group For every prospectively included patient, 2 control patients were matched for the type of microorganism, site of acquisition of the infection, and the presence or absence of additional risk factors (treatment delay, persistent fever, or both). Because blood cultures had not been obtained in a standardized way in the retrospective cohort, the presence of persistently positive blood	All nonneutropenic (neutrophil count > 0.5 x 10 <sup>9</sup> ) adult patients (age, ≥18 y) were eligible when at least 1 of the following known risk factors for the presence of complicating infectious foci was present: community acquisition, signs of infection more than 48 h before initiation of appropriate treatment, fever more than 72 h after initiation of appropriate treatment, and positive blood cultures more than 48 h after initiation of appropriate	Initial: Experimental group (E): N=201 Control group (C): N=456 With at least one additional risk factor: E: N=148 C: N=366 After obtaining consent: E: N=115 C: N=230 (1:2 matching)	E: 56% males; mean age: 59 y, C: 52% males; mean age: 58 y. 64% S Aureus Bacteremia, 26% Streptococcus infection, 10% een Enterococcus infection. <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Additional risk factors</th> <th colspan="2">Prevalence</th> <th rowspan="2">p-value</th> </tr> <tr> <th>Study group</th> <th>Historical control group</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment delay</td> <td>27%</td> <td>45%</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>Persistent fever</td> <td>46%</td> <td>37%</td> <td>0.13</td> </tr> <tr> <td>Portal of entry unknown</td> <td>52%</td> <td>46%</td> <td>0.30</td> </tr> <tr> <td>Central venous catheter not removed within 48 h</td> <td>5%</td> <td>8%</td> <td>0.50</td> </tr> <tr> <td>Persistent positive blood cultures</td> <td>16%</td> <td>6%*</td> <td>0.006</td> </tr> </tbody> </table>	Additional risk factors	Prevalence		p-value	Study group	Historical control group	Treatment delay	27%	45%	0.01	Persistent fever	46%	37%	0.13	Portal of entry unknown	52%	46%	0.30	Central venous catheter not removed within 48 h	5%	8%	0.50	Persistent positive blood cultures	16%	6%*	0.006	I: 18F-FDG PET/CT was performed as soon as possible after inclusion. The maximum time between the first positive blood culture and 18F-FDG PET/CT was 2 wk. Before 18F-FDG injection, patients fasted, and glucose or insulin-containing intravenous infusions were discontinued for at least 6 h. In all diabetic patients at the time of 18F-FDG injection, glucose was below 12.0 mmol/L. One hour after intravenous injection of 200–220 MBq of 18F-FDG (Covidien), a low-dose CT scan, without contrast enhancement, of the area between	The primary outcome parameter: relapse of infection. Secondary outcome measures: overall and attributable mortality after 3 and 6 mo, (duration of antibiotic treatment, and number of diagnostic procedures performed to confirm 18F-FDG PET/CT results). Outcome measures pertaining to S Aureus Bacteremia: Relapse at 3 months: E: 1.4% C: 8.9% Mortality at 3 months: E: 21.9% C: 28.8% Outcome measures pertaining to S Aureus, Streptococcus and Enterococcus Bacteremia. Number of metastatic foci detected:	<b>Appendix 2.</b>
Additional risk factors	Prevalence		p-value																														
	Study group	Historical control group																															
Treatment delay	27%	45%	0.01																														
Persistent fever	46%	37%	0.13																														
Portal of entry unknown	52%	46%	0.30																														
Central venous catheter not removed within 48 h	5%	8%	0.50																														
Persistent positive blood cultures	16%	6%*	0.006																														



Study id Setting	Study design	Inclusion / exclusion criteria	Number of patients	Patient characteristics	Intervention Comparison	Outcome measures and results	Risk of Bias assessment
	cultures more than 48 h after the initiation of treatment was not included as a risk factor in the matching strategy.	treatment. Patients primarily admitted to the intensive care unit were included only when transferred to regular patient wards within 14 d after the first positive blood culture. Exclusion criteria were poly-microbial infection and pregnancy. The records of all patients with positive blood cultures growing <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> species (excluding <i>S. pneumoniae</i> ), or <i>Enterococcus</i> species were reviewed for eligibility as soon as blood culture results were available.			the proximal femora and base of the skull was acquired for anatomic correlation and attenuation correction of the PET data. Subsequently, emission images of the same area were acquired. 18F-FDG PET/CT images were evaluated by physicians without knowledge of prior clinical evaluation and imaging results. Except for 18F-FDG PET/CT and the diagnostic procedures needed for confirmation of abnormal 18F-FDG PET/CT results, standard diagnostic and therapeutic procedures were followed. If no complicating infectious foci	E: 67.8% C: 35.7%	

Study id Setting	Study design	Inclusion / exclusion criteria	Number of patients	Patient characteristics	Intervention Comparison	Outcome measures and results	Risk of Bias assessment
					were detected, the standard duration of treatment was 14 d. Treatment was prolonged to 6–12 wk in patients with complicating infectious foci, depending on the site of infection and clinical response. C: no 18F-FDG PET/CT. standard diagnostic and therapeutic procedures were followed.		
<b>Vos et al., 2011</b> <b>See above.</b>	See above + cost data were collected using the principles of a cost-effectiveness analysis	See above	See above	See above	Direct costs related to the diagnosis and treatment of patients with a complicated bloodstream infection included admission days in the intensive care unit and general ward, all imaging techniques, antibiotic treatment, specialist consultation, and surgical	Relapse rate, defined as confirmed relapse of infection within 3 mo after completion of antibiotic treatment and mortality at 6 mo of follow-up. Mortality was considered the final outcome (together with costs) and was used in the denominator of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER).	Not assessed.

Study id Setting	Study design	Inclusion / exclusion criteria	Number of patients	Patient characteristics	Intervention Comparison	Outcome measures and results	Risk of Bias assessment
					<p>interventions. Costs of the primary visit to the emergency room department, routine blood examinations, blood cultures, and chest radiographs were not included in the analysis because they belong to regular care and there were no differences on a per-patient basis in either study group. Prices were determined for each unit of health care consumed. Costs were adjusted to the price level of the first quarter of 2007 based on the consumer price index as presented by the Central Bureau of Statistics. The incremental costs of 18F-FDG PET/CT alone</p>	<p><b>Outcomes pertaining to all GRAM-positive bacteremia:</b> ICER: \$72,487 per prevented death (95% CI, \$11,388–\$323,379) (1 Euro = 1.5 U.S. Dollars)</p>	

Study id Setting	Study design	Inclusion / exclusion criteria	Number of patients	Patient characteristics	Intervention Comparison	Outcome measures and results	Risk of Bias assessment
					were estimated by excluding all patients with endocarditis, because echocardiography is the preferred imaging technique to detect endocarditis.		

1716

1717 **3.3 Bij welke patiënten met een positieve bloedkweek met *S. aureus* is een Transthoracaal**  
1718 **Echocardiogram (TTE) geïndiceerd?**

1719

1720 **Inleiding**

1721 Bij een *S. aureus* bacteriëmie komt endocarditis frequent voor, terwijl de klassieke tekenen  
1722 hiervan kunnen ontbreken. Het percentage van voorkomen varieert van 10% tot 32% en is  
1723 afhankelijk van onder andere leeftijd van de populatie, aantal dialyse patiënten, aantal  
1724 community acquired *S. aureus* bacteriemien, aantal intraveneuze drugsgebruikers, en het al dan  
1725 niet routinematig verrichten van van een TEE (Joseph et al., 2013; Abraham et al., 2004). Gezien  
1726 deze hoge prevalentie bestaat bij een patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie altijd een zekere  
1727 verdenking op endocarditis. De vraag is of dit een TTE rechtvaardigt bij alle patiënten met een *S.*  
1728 *aureus* bacteriëmie.

1729

1730 **Zoeken en selecteren**

1731 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden plande de werkgroep om een systematische  
1732 review te verrichten met de volgende PICO-vraagstelling:

1733 “Hoe frequent wordt de diagnose endocarditis gesteld met behulp van een TTE bij patiënten met  
1734 een *S. aureus* bacteriëmie?”.

1735 Omdat de werkgroep voor de ontwikkeling van de richtlijn meer systematic reviews plande dan  
1736 er begroot waren, moest een prioritering plaats vinden. Het onderwerp TTE scoorde hierbij  
1737 onvoldoende hoog. Om die reden is de systematic review niet verricht.

1738 Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de studie van Fowler et al.  
1739 (1997) en de recente studie van Sekar et al. (2017). Tevens werd er aansluiting gezocht op de  
1740 endocarditis richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC) die haar adviezen betreffende  
1741 TTE baseert op de publicatie van Rasmussen et al., 2011 (ESC guideline endocarditis, 2015).

1742

1743 **Samenvatting literatuur**

1744 Niet van toepassing.

1745

1746 **Overwegingen**

1747 ➤ *Kwaliteit van bewijs*

1748 Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel  
1749 perspectief.

1750

1751 ➤ *Waarden en voorkeuren*

1752 Op grond van eigen ervaring meent de richtlijncommissie dat patiënten de aanbevelingen in 3.3  
1753 zullen onderschrijven aangezien een TTE niet belastend is en de testuitslag prognose  
1754 verbeterende therapeutische consequenties kan hebben, zoals bijvoorbeeld behandelduur of  
1755 hartchirurgisch ingrijpen bij endocarditis.

1756

1757 ➤ *Kosten en middelen*

1758 In ieder centrum waar patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie worden behandeld is er al  
1759 toegang tot TTE apparatuur. Het diagnosticum is goedkoop, toegankelijk en de incidentie van  
1760 een *S. aureus* bacteriëmie is relatief laag. Op jaarbasis zullen kosten dus laag zijn terwijl het tijdig  
1761 stellen van de diagnose endocarditis vaak klinische consequenties heeft en morbiditeit en  
1762 mortaliteit kan verminderen. Een gecompliceerd beloop van een endocarditis gaat gepaard met  
1763 hoge kosten. Derhalve wordt geschat dat de netto baten hoger zullen zijn dan de lasten.

1764

1765 ➤ *Professioneel perspectief*

1766 De aanwezigheid van een *S. aureus* bacteriëmie vormt al een zekere verdenking op endocarditis  
1767 op zich. Bij screenen van deze groep met echocardiografie blijkt een substantieel deel namelijk  
1768 een endocarditis te hebben, ondanks het feit dat klinische verschijnselen hiervan ontbreken  
1769 (Rasmussen et al., 2011; Incani et al., 2013; Sekar et al. 2017, Fowler et al. 1997). Derhalve is de  
1770 werkgroep van mening dat bij iedere patient met een *S. aureus* bacteriëmie het vervaardigen  
1771 van een TTE te rechtvaardigen is. Dit is een aanscherping van de ESC guideline endocarditis,  
1772 2015.

1773 De cardioloog dient binnen 24 uur bij iedere patient met een *S. aureus* bacteriëmie in consult te  
1774 komen om de patient te beoordelen op tekenen van endocarditis. De cardioloog verricht in het  
1775 kader van dit consult bij aanwezigheid van prognose verbeterende therapeutische  
1776 consequenties bij iedere patient een TTE. Het TTE dient binnen 72 uur te zijn verricht wanneer er  
1777 geen klinische tekenen van een endocarditis zijn. Klinische tekenen van endocarditis zijn  
1778 bijvoorbeeld een nieuwe pathologische soufflé, nieuw AV-blok, CVA etc.. Indien er tekenen van  
1779 endocarditis zijn is de richtlijn commissie van mening dat het TTE binnen 24 uur verricht dient te  
1780 zijn. Ondanks het gegeven dat de sensitiviteit van een TTE in het diagnosticeren van infectieuze  
1781 endocarditis laag is (zie 3.4: sensitiviteit is tussen 21-27%) dient het TTE toch het eerste keuze  
1782 diagnosticum te zijn en niet routinematig te worden vervangen door een trans oesophageal  
1783 echo (TEE). Een van de redenen is dat sommige patienten met TTE zeer goede en betrouwbare  
1784 beeldkwaliteit blijken te hebben. Een andere reden is dat bij de subgroep patienten die een  
1785 endocarditis met ernstige kleplekkage en/of hele grote vegetatie hebben de TTE deze wel zal  
1786 diagnosticeren. De betreffende bevindingen hebben vaak ook therapeutische consequenties in  
1787 de vorm van urgente hartchirurgie. Deze waardevolle prognostische informatie komt echter niet  
1788 tot uiting in diagnostische waarde (sensitiviteit van de TTE is tussen 21-27%). Voorts is TTE snel  
1789 (zelfs in het weekend) bedside beschikbaar in ieder ziekenhuis dat een patient met een *S. aureus*  
1790 bacteriëmie behandelt.

1791 Aangezien er vaak vroeg in het ziekteproces een echocardiogram wordt gemaakt kan de  
1792 anatomische manifestatie van een endocarditis achterlopen en dus worden gemist bij het eerste  
1793 TTE. Daarom dient overwogen te worden het TTE in geval van een blijvende verdenking op  
1794 endocarditis (na hernieuwde consultatie van de cardioloog) laagdrempelig te herhalen na 5-7  
1795 dagen.

1796

1797 ➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

1798 Het willen en kunnen toepassen van de aanbevelingen in 3.3 zal naar verwachting van de  
1799 richtlijncommissie aanvaardbaar en haalbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de  
1800 aanbevelingen grotendeels al aansluiten bij de bestaande praktijk.

1801

1802 *Rationale van de aanbevelingen*

1803 Bij het opstellen van de aanbevelingen in 3.3 is veel gewicht toegekend aan het feit dat een *S.*  
1804 *aureus* frequent gepaard gaat met een endocarditis. De aanbevelingen zijn haalbaar en  
1805 aanvaardbaar voor alle stakeholders en sluiten aan op en komen in belangrijke mate overeen  
1806 met de Endocarditis Richtlijn van de European Society of Cardiology.

1807

1808 **Aanbevelingen**

- Verricht na consultatie van een cardioloog bij iedere patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie een TTE.
- Het TTE dient tenminste binnen 72 uur na het vaststellen van een *S. aureus* bacteriëmie te worden verricht, echter bij tekenen van endocarditis binnen 24 uur.
- Overweeg het TTE binnen een week te herhalen bij initieel negatief onderzoek en een blijvende verdenking op endocarditis.

1809  
1810  
1811  
1812  
1813  
1814  
1815  
1816  
1817  
1818  
1819  
1820  
1821  
1822  
1823  
1824  
1825  
1826  
1827  
1828  
1829

**Literatuurlijst**

Abraham J1, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive S aureus and methicillin-resistant S aureus bacteremia. Am Heart J. 2004 Mar;147(3):536-9.

ESC guideline endocarditis, Eur Heart J 2015

Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with Staphylococcus aureus bacteremia. J Am Coll Cardiol 1997;30(4):1072-8.

Inceni A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A, Athan E. Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32:1003–1008.

Joseph JP1, Meddows TR, Webster DP, Newton JD, Myerson SG, Prendergast B, Scarborough M, Herring N. Prioritizing echocardiography in Staphylococcus aureus bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2013 Feb;68(2):444-9.

Rasmussen RV, Host U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, Schonheyder HC, Berning J, Gill S, Rosenvinge FS, Fowler VG Jr, Moller JE, Skov RL, Larsen CT, Hansen TF, Mard S, Smit J, Andersen PS, Bruun NE. Prevalence of infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia: the value of screening with echocardiography. Eur J Echocardiogr 2011;12: 414–420.

Sekar P, Johnson JR, Thurn JR, Drekonja DM, Morrison VA, Chandrashekar Y et al. Comparative sensitivity of transthoracic and transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis among veterans with Staphylococcus aureus bacteremia. Open Forum Infect Dis 2017;4(2)(no pagination

1830 **3.4 Bij welke patiënten met een positieve bloedweek met *S. aureus* is een TEE**  
1831 **geïndiceerd?**

1832

1833 **Inleiding**

1834 Bij een *S. aureus* bacteriëmie komt endocarditis relatief frequent voor, terwijl de klassieke  
1835 tekenen hiervan kunnen ontbreken. Daarom vormt alleen de aanwezigheid van een *S. aureus*  
1836 bacteriëmie al een voldoende verdenking op endocarditis om een transthoracaal  
1837 echocardiogram (TTE) te verrichten zoals beschreven in 3.3. De vraag is of een additionele  
1838 transoesophageaal echocardiogram (TEE) meerwaarde heeft.

1839

1840 **Zoeken en selecteren**

1841 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische review  
1842 verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

1843

1844 Wat is de diagnostische meerwaarde van een TEE additioneel verricht aan een TTE in het  
1845 diagnosticeren van infectieuze endocarditis volgens de (modified) Duke criteria of  
1846 histologisch onderzoek (referentietest) bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie?

1847

1848 In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is gezocht voor de onderstaande PICO-  
1849 vraagstelling. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 1.

1850

1851 *Tabel 1* Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	- systematische review van cross-sectioneel onderzoek - oorspronkelijk cross-sectioneel onderzoek
Type patiënten	- volwassenen en kinderen met <i>S. aureus</i> bacteriëmie
Type index tests	- transthoracaal echocardiogram (TTE) - transoesophageaal echocardiogram (TEE)
Type referentietest	- infectieuze endocarditis (IE) volgens (modified) Duke criteria, histologisch bevestigde IE
Type uitkomstmaten	- diagnostische accuratesse (i.e. sensitiviteit, specificiteit, positief/negatief voorspellende waarde)
Type setting	- ziekenhuis
Exclusiecriteria	- niet alle patiënten binnen één studie ondergingen zowel TTE als TEE

1852

1853 De literatuurzoekactie leverde 252 treffers op. Studies werden geselecteerd op basis van titel en  
1854 abstract (13 referenties). Na het lezen van de volledige artikelen werden hiervan uiteindelijk  
1855 twee studies opgenomen in de literatuuranalyse (Fowler et al., 1997; Sekar et al., 2017). In  
1856 bijlage 2 staan de redenen van exclusie van de andere elf studies vermeld. Referentie-check  
1857 leverde geen aanvullende artikelen op.

1858 NB: er werd een systematische review geïdentificeerd met een vergelijkbare vraagstelling als  
1859 bovenstaande PICO (Holland et al., 2014). Deze werd echter niet geïnccludeerd in de  
1860 literatuursamenvatting, omdat in deze review studies werden geïnccludeerd die niet voldeden  
1861 aan bovenstaande selectiecriteria. Wel werden de referenties van deze review gecontroleerd op  
1862 mogelijk relevante artikelen. Eén studie werd meegenomen als indirect bewijs (Incani et al.,  
1863 2013).

1864

1865 **Samenvatting literatuur**

1866 Beschrijving studies

1867 De twee studies betreffen cross-sectionele studies, die voorafgaand aan de studie waren  
1868 opgezet (prospectieve dataverzameling)(Fowler et al. 1997; Sekar et al., 2017).



1869

1870 Studiepopulaties

1871 In beide studies werden patiënten geïnccludeerd met  $\geq 1$  positieve bloedkweek met *S. aureus*; de  
1872 patiënten die zowel TTE als TEE hadden ondergaan werden geanalyseerd. Dit betrof 103  
1873 patiënten in de studie van Fowler et al. (1997) en 107 patiënten met 119 *S. aureus* bacteriëmie  
1874 episodes in de studie van Sekar et al. (2017). Zie bijlage 4 voor verdere details betreffende de  
1875 studiepopulaties.

1876

1877 Referentietest

1878 Eén studie hanteerde de Duke criteria (Durack et al., 1994; Fowler et al., 1997) als  
1879 referentiestandaard voor het vaststellen van infectieuze endocarditis (IE), de andere studie  
1880 hanteerde hiervoor de modified Duke criteria (Li et al., 2000; Sekar et al., 2017). In de studies  
1881 werd niet expliciet beschreven wie de aanwezigheid van IE definitief vaststelde (de klinici of de  
1882 onderzoekers).

1883

1884 Diagnostische tests

1885 In beide studies werden TTE en TEE aanbevolen door de specialist infectieziekten, maar mochten  
1886 klinici of patiënten dit weigeren. In de studie van Fowler et al. (1997) onderging gedurende de  
1887 studieperiode 59% van alle *S. aureus* bacteriëmie patiënten zowel TTE als TEE, in de studie van  
1888 Sekar et al. (2017) betrof dit 60% van alle *S. aureus* bacteriëmie patiënten. Slechts één van de 2  
1889 studies beschrijft de timing van beide onderzoeken. In deze studie vond TEE gemiddeld  $2,5 \pm 4$   
1890 dagen later plaats dan TTE (Fowler et al., 1997). Het beeldmateriaal van TTE en TEE werd in  
1891 beide studies beoordeeld conform de klinische praktijk, dus niet geblindeerd voor  
1892 patiëntinformatie en eventuele resultaten van eerdere onderzoeken. Verdere (technische)  
1893 informatie over de TTE en TEE werd alleen in de studie van Fowler et al. (1997) beschreven (zie  
1894 bijlage 4).

1895

1896 Resultaten

1897 *Diagnostische accuratesse*

1898 Baseline prevalentie van IE (de a-priori kans op IE) was vergelijkbaar in beide studiepopulaties en  
1899 betrof 24% (Sekar et al., 2017) respectievelijk 25% (Fowler et al., 1997). NB: dit betreft dus de  
1900 baseline prevalentie in patiënten die zowel TTE als TEE ondergingen.

1901

1902 Ad sensitiviteit<sup>10</sup>:

1903 De sensitiviteit van TEE was in beide studies hoger dan de sensitiviteit van TTE (zie Tabel 2).  
1904 Het aantal fout-negatieven bij TTE was 19/103 (18%) (Fowler et al., 1997) respectievelijk 23/119  
1905 (19%) (Sekar et al., 2017).  
1906 Er waren géén TEE fout-negatieven in de studie van Fowler et al. (1997) en 4/119 (3%) TEE fout-  
1907 negatieven in de studie van Sekar et al. (2017).

1908

1909 Ad specificiteit<sup>1</sup>:

1910 In beide studies traden geen fout-positieven op bij TTE. De specificiteit van TTE (proportie juist-  
1911 negatieven) was daarmee in beide studies 100%.

---

<sup>10</sup> Sensitiviteit en specificiteit zijn testkarakteristieken, waarbij sensitiviteit de kans aangeeft op een positieve testuitslag voor iemand met ziekte en specificiteit de kans op een negatieve testuitslag voor iemand zonder ziekte. De PVW is de kans dat iemand met een positieve testuitslag daadwerkelijk de ziekte heeft en de NVW is de kans dat iemand met een negatieve testuitslag daadwerkelijk de ziekte niet heeft. De positief en negatief voorspellende waarden zijn beiden afhankelijk van de a-priori kans op ziekte (de baselineprevalentie). Om deze reden zijn deze waarden alleen toepasbaar op populaties met dezelfde prevalentie van ziekte als de prevalentie in de betreffende onderzoekspopulatie.

1912 In één studie trad 1/103 (1%) fout-positieve TEE op, in de andere studie gaf TEE 3/119 (2,5%)  
 1913 fout-positieve uitslagen. De specificiteit van TEE was daarmee 76/77 (99%) (Fowler et al., 1997)  
 1914 respectievelijk 25/28 (89%) (Sekar et al., 2017).

1915

1916 Ad positief voorspellende waarde (VW+)<sup>1</sup>:

1917 De VW+ was in beide studies hoger voor TTE dan voor TEE. De VW+ voor TTE betrof 7/7 (100%)  
 1918 respectievelijk 6/6 (100%).

1919 De VW+ van TEE betrof 26/27 (96%) respectievelijk 90/113 (80%)(Fowler et al., 1997; Sekar et  
 1920 al., 2017).

1921

1922 Ad negatief voorspellende waarde (VW-)<sup>1</sup>:

1923 De VW- was in beide studies hoger voor TEE dan voor TTE en betrof 76/76 (100%) respectievelijk  
 1924 87/91 (96%) voor TEE en 77/96 (80%) respectievelijk 25/28 (89%) voor TTE (Fowler et al., 1997;  
 1925 Sekar et al., 2017).

1926

1927

Tabel 2 Diagnostische accuratesse TTE en TEE

	Sensitiviteit	Specificiteit	VW+	VW-
<b>TTE</b>				
Fowler 1997 (n = 103)	7/26 (27%)	77/77 (100%)	7/7 (100%)	77/96 (80%)
Sekar 2017 (n = 119)	6/29 (21%)	90/90 (100%)	6/6 (100%)	25/28 (89%)
<b>TEE</b>				
Fowler 1997 (n = 103)	26/26 (100%)	76/77 (99%)	26/27 (96%)	76/76 (100%)
Sekar 2017 (n = 119)	25/29 (86%)	25/28 (89%)	90/113 (80%)	87/91 (96%)
TTE, transthoracaal echocardiogram; TEE, transoesofageaal echocardiogram; VW+, positief voorspellende waarde; VW-, negatief voorspellende waarde				

1928

1929 *Reclassificatie na TEE*

1930 In de studie van Fowler et al. (1997) hadden 19 (20%) van de 96 patiënten met een  
 1931 inconclusieve/negatieve TTE uiteindelijk toch een positieve TEE. (Fowler et al., 1997). In de  
 1932 studie van Sekar et al. (2017) hadden 19 van de 113 patiënten (17%) met een initieel negatieve  
 1933 TTE uiteindelijk toch een positieve TEE. Samenvattend dient er (in geval van een negatieve TTE)  
 1934 bij 5 patiënten een TEE te worden verricht om 1 endocarditis patiënt te diagnosticeren.

1935

1936 *Bijwerkingen*

1937 Er werd in beide studies niet beschreven of er nadelige effecten van TTE of TEE (i.e.  
 1938 slokdarmperforatie, aspiratiepneumonie) optraden.

1939

1940 Indirect bewijs

1941 In één andere retrospectieve studie (Incani et al., 2013) werden onvoldoende gegevens  
 1942 gerapporteerd om diagnostische accuratesse te berekenen en werd daarom niet meegenomen  
 1943 in de literatuursamenvatting. Deze studie rapporteerde wel informatie over reclassificatie na  
 1944 TEE. Er werden 22 van de 122 (18%) patiënten die klinisch niet verdacht waren voor IE, ge-  
 1945 reclassificeerd als mogelijke of definitieve IE na het verrichten van TEE (Incani et al., 2013).

1946

1947 Bewijskracht van de literatuur

1948 Zie bijlage 3 voor het risico op bias per studie.

1949

1950 Vanwege beperkingen in opzet en uitvoering van de studies werd er afgewaardeerd naar lage  
 1951 kwaliteit van bewijs: er is hoog risico op vertekende resultaten vanwege 1. 'incorporation bias':  
 1952 de resultaten van TTE en TEE maakten deel uit van de referentiestandaard, waardoor de

1953 onderzoekers op de hoogte waren van de testuitslag van de eerste test, hierdoor bestaat er kans  
 1954 op overschatting van de diagnostische accuratesse; 2. het verrichten van TEE na TTE werd niet in  
 1955 alle *S. aureus* bacteriëmie patiënten standaard uitgevoerd (59-60% van alle *S. aureus*  
 1956 bacteriëmie patiënten onderging zowel TTE als TEE), waardoor de diagnostische accuratesse  
 1957 mogelijk overschat wordt.  
 1958 De baselineprevalentie van endocarditis betrof in de studies 24% en 25%. Dit is waarschijnlijk  
 1959 extrapol eerbaar naar de populatie waarvoor de huidige richtlijn geschreven wordt.

1960  
 1961 **Conclusies**

<b>Laag GRADE</b>	<i>Diagnostische accuratesse TTE</i>
	<p>Er zijn aanwijzingen dat voor <b>TTE</b> in het diagnosticeren van infectieuze endocarditis bij patiënten met <i>S. aureus</i> bacteriëmie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de sensitiviteit 21-27% is;</li> <li>- de specificiteit 100% is;</li> <li>- de positief voorspellende waarde 100% is;</li> <li>- de negatief voorspellende waarde 80-89% is.</li> </ul> <p><i>Bron: Fowler et al., 1997; Sekar et al., 2017</i></p>

1962

<b>Laag GRADE</b>	<i>Diagnostische accuratesse TEE</i>
	<p>Er zijn aanwijzingen dat voor <b>TEE</b> in het diagnosticeren van infectieuze endocarditis bij patiënten met <i>S. aureus</i> bacteriëmie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de sensitiviteit 86-100% is;</li> <li>- de specificiteit 89-99% is;</li> <li>- de positief voorspellende waarde 80-96% is;</li> <li>- de negatief voorspellende waarde 96-100% is.</li> </ul> <p><i>Bron: Fowler et al., 1997; Sekar et al., 2017</i></p>

1963  
 1964 **Overwegingen**

1965 *Kwaliteit van bewijs*

1966 De kwaliteit van bewijs is laag.

1967  
 1968 ➤ *Waarden en voorkeuren*

1969 Op grond van eigen ervaring meent de richtlijncommissie dat patiënten de aanbevelingen in 3.4  
 1970 zullen onderschrijven, hoewel een TEE ondergaan zonder sedatie belastend kan zijn voor de  
 1971 patiënt. Een deel van de patiënten zal daarom er voor kiezen om een TEE onder sedatie te  
 1972 ondergaan. In zeldzame gevallen kunnen complicaties optreden, zoals aspiratiepneumonie of  
 1973 perforatie van de oesophagus (Hilberath et al., 2010). De testuitslag is wel van groot belang  
 1974 voor de patiënt, omdat het in sommige gevallen de enige diagnostische mogelijkheid is om een  
 1975 endocarditis te diagnosticeren en omdat een TEE ernstige complicaties, zoals een  
 1976 aortawortelabces, kan opsporen die mede bepalen of een prognose verbeterende operatie  
 1977 noodzakelijk is.

1978  
 1979 ➤ *Kosten en middelen*

1980 In ieder centrum waar patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie worden behandeld dient er  
 1981 toegang tot een TEE te zijn, danwel een samenwerkingsverband met een centrum waar een TEE

1982 verricht kan worden. Aangezien de meeste ziekenhuizen al over een TEE systeem beschikken, en  
1983 omdat de incidentie van *S. aureus* bacteriëmie relatief laag is, zullen op jaarbasis de kosten laag  
1984 zijn. Anderzijds kan door het tijdig stellen van de diagnose endocarditis de morbiditeit en  
1985 mortaliteit verminderd worden. Een gecompliceerd beloop van een endocarditis gaat namelijk  
1986 gepaard met hoge kosten. Derhalve wordt geschat dat de netto baten hoger zullen zijn dan de  
1987 lasten.

1988

1989 ➤ *Professioneel perspectief*

1990 Een *S. aureus* bacteriëmie gaat frequent (10-31%) gepaard met een endocarditis (Abraham et al.,  
1991 2004; Fowler et al. 1997; Incani et al., 2013; Joseph et al., 2013; Sekar et al., 2017). De  
1992 sensitiviteit van TTE is laag (21-27%) voor het diagnosticeren van een endocarditis bij de groep  
1993 patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie. TEE heeft in deze specifieke groep daarentegen een  
1994 zeer goede sensitiviteit (86-100%) en een goede specificiteit (86-99%). Bij negatieve of  
1995 inconclusieve TTE's wordt in 17-20% van de gevallen met TEE alsnog een endocarditis  
1996 vastgesteld. Dit houdt in dat ongeveer bij iedere 5 patiënten waarbij een aanvullende TEE wordt  
1997 verricht er één endocarditis casus wordt opgespoord. De aanwezigheid van een endocarditis kan  
1998 de antibiotische behandeling veranderen. Tevens is het bekend dat bij patiënten met *S. aureus*  
1999 endocarditis naast de antibiotische behandeling vaak een hartchirurgische interventie  
2000 noodzakelijk is (Bishara et al., 2001; Remadi et al., 2007). Om deze reden vindt de werkgroep dat  
2001 bij iedere patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie na consultatie van de cardioloog laagdrempelig  
2002 een TEE moet worden verricht. Het TEE verdient zeker aanbeveling bij patiënten met matige  
2003 kwaliteit transthoracale beeldvorming en kunstmateriaal intracardiaal in situ  
2004 (klepprothese/pacemaker leads). Allereerst is in de laatste categorie patiënten de vooraf kans op  
2005 een bijkomende endocarditis al hoger. Tenslotte belemmeren artefacten door het metaal van de  
2006 kunstkleppen en leads vaak de kwaliteit van transthoracale echocardiografische beeldvorming,  
2007 hetgeen vrijwel altijd indicatie is om de combinatie van TTE en TEE te verrichten (Tanis et al.,  
2008 2016).

2009 Tijdens het consult van de cardioloog dienen met de patient de voor- en nadelen alsmede de  
2010 mogelijke therapeutische consequenties van het TEE te worden besproken. De anatomische  
2011 manifestatie van een endocarditis kan achterlopen en dus worden gemist bij het eerste TEE.  
2012 Daarom dient overwogen te worden het TEE in geval van een blijvende verdenking op  
2013 endocarditis (na hernieuwde consultatie van de cardioloog) laagdrempelig te herhalen binnen 5-  
2014 7 dagen (ESC richtlijn).

2015

2016 ➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

2017 Het willen en kunnen toepassen van de aanbevelingen in 3.4 zal naar verwachting van de  
2018 richtlijncommissie aanvaardbaar en haalbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de  
2019 aanbevelingen grotendeels al aansluiten bij de bestaande praktijk.

2020

2021 Rationale van de aanbeveling(en)

2022 Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen was het feit dat bij iedere vijf patiënten met een  
2023 *S. aureus* bacteriëmie waarbij een aanvullende TEE wordt verricht, er één endocarditis casus  
2024 wordt opgespoord. Omdat de diagnose endocarditis belangrijke prognose verbeterende  
2025 therapeutische consequenties kan hebben (hartchirurgische interventie/verandering van  
2026 antibioticus behandelplan), is het laagdrempelig verrichten van een TEE geïndiceerd. De  
2027 aanbevelingen zijn aanvaardbaar en haalbaar voor alle betrokkenen en zijn waarschijnlijk  
2028 kostenverlagend.

2029

2030

2031

2032 **Aanbevelingen**

- Verricht na consultatie van een cardioloog bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie laagdrempelig een TEE, vooral bij patiënten met kunstmateriaal in situ (i.e. klepprothesen en/of cardiale devices) en een inconclusief TTE.
- Overweeg het TEE binnen een week te herhalen bij initieel negatief onderzoek en een blijvende verdenking op endocarditis.
- Het risico en het voordeel/therapeutische consequentie van een TEE moet samen met patiënt worden afgewogen (shared decision making).

2033

2034 *Aanbeveling onderzoek:*

2035 Er is behoefte aan:

- 2036 - Prospectieve studies waarin alle consecutieve patiënten met *S. aureus* bacteriëmie zowel
- 2037 TTE als TEE ondergaan en waarbij deze onderzoeken op hetzelfde moment plaatsvinden.
- 2038 - Studies naar de aanwezigheid van infectieuze endocarditis bij patiënten die in de klinische
- 2039 praktijk geen TEE zouden hebben ondergaan.
- 2040 - Studies waarin een mogelijke “laag-risico” populatie geïdentificeerd wordt. Bij deze
- 2041 populatie met zeer laag risico op IE (bijvoorbeeld op basis van klinische karakteristieken,
- 2042 resultaten van TTE) zou dan mogelijk TEE achterwege gelaten kunnen worden. Deze studies
- 2043 dienen extern gevalideerd te zijn.

2044

2045 **Literatuurlijst**

- 2046 Abraham J1, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: the Grady
- 2047 Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive S aureus and methicillin-resistant S aureus bacteremia. Am
- 2048 Heart J. 2004 Mar;147(3):536-9.
- 2049 Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, Ashkenazi S, Pitlik S. Long-term outcome of
- 2050 infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. Clin Infect Dis 2001;33:1636–1643.
- 2051 Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic
- 2052 findings. Am J Med 1994;96(3):200-9.Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA et al. Role of echocardiography in
- 2053 evaluation of patients with Staphylococcus aureus bacteremia. J Am Coll Cardiol 1997;30(4):1072-8.
- 2054 Hilberath JN1, Oakes DA, Shernan SK, Bulwer BE, D'Ambra MN, Eltzschig HK. Safety of transesophageal echocardiography. J
- 2055 Am Soc Echocardiogr. 2010 Nov;23(11):1115-27.
- 2056 Holland TL, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteremia: a review. JAMA
- 2057 2014;312(13):1330-41.
- 2058 Incani A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A et al. Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluation of the
- 2059 role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect
- 2060 Dis 2013;32(8):1003-8.
- 2061 Joseph JP1, Meddows TR, Webster DP, Newton JD, Myerson SG, Prendergast B, Scarborough M, Herring N. Prioritizing
- 2062 echocardiography in Staphylococcus aureus bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2013 Feb;68(2):444-9.
- 2063 Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis
- 2064 of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30(4):633-8.
- 2065 Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, Peltier M, Tribouilloy C. Predictors of death and impact of
- 2066 surgery in Staphylococcus aureus infective endocarditis. Ann Thorac Surg 2007;83:1295–1302.
- 2067 Sekar P, Johnson JR, Thurn JR, Drekonja DM, Morrison VA, Chandrashekar Y et al. Comparative sensitivity of transthoracic
- 2068 and transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis among veterans with Staphylococcus
- 2069 aureus bacteremia. Open Forum Infect Dis 2017;4(2)(no pagination).
- 2070 Tanis W, Budde RP, van der Bilt IA, Delemarre B, Hoohekerk G, van Rooden JK, Scholtens AM, Habets J, Chamuleau S.
- 2071 (2016). Novel imaging strategies for the detection of prosthetic heart valve obstruction and endocarditis. Neth
- 2072 Heart J.,24(2):96-107.

2073  
2074  
2075

**Bijlage 1 Zoekverantwoording**

Database	Zoektermen	Totaal
Medline 1946 to Nov 20 <sup>th</sup> 2017	1 staphylococcus aureus/ or methicillin-resistant staphylococcus aureus/ (68646) 2 (staphylococc* adj3 aureus).tw. (92849) 3 (staphylococc* adj3 aureus).kf. (4790) 4 or/1-3 (110947) 5 guideline/ or practice guideline/ (32318) 6 consensus development conference/ (11459) 7 guideline?.ti. (68714) 8 guideline?.kf. (9141) 9 or/5-8 (100859) 10 4 and 9 (322) 11 *staphylococcus aureus/ or *methicillin-resistant staphylococcus aureus/ (42103) 12 (staphylococc* adj3 aureus).ti. (36303) 13 3 or 11 or 12 (52167) 14 9 and 13 (153) 15 (dutch or english or german or french).la. (26688546) 16 14 and 15 (137) 17 16 (137) 18 limit 17 to yr="2005 -Current" (102) 19 bacteremia/ or hemorrhagic septicemia/ (23714) 20 bactere*.tw. (23829) 21 bactere*.kf. (1921) 22 19 or 20 or 21 (38246) 23 18 and 22 (17) 24 sab.tw. (1184) 25 sab.kf. (26) 26 19 or 20 or 21 or 24 or 25 (39137) 27 18 and 26 (17) 28 "filter systematic reviews".ti. (0) 29 meta analysis.pt. (94843) 30 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (164051) 31 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7601) 32 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (137294) 33 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10021) 34 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (37) 35 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (10315) 36 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (43) 37 medline.tw. and review.pt. (72449) 38 (pooled adj3 analy*).tw. (16039) 39 (pooled adj3 analy*).kf. (160) 40 "cochrane\$".fc_jour. (14619) 41 or/29-40 (291271) 42 4 and 15 and 26 and 41 (54) 43 Echocardiography, Transesophageal/ (19671) 44 (echocardiograp* adj2 trans?esophag*).ti,ab. (15718) 45 (echocardiograp* adj2 trans?esophag*).kf. (1027) <b>46 or/43-45 (26286)=TEE</b> 47 Endocarditis, Bacterial/di, dg [Diagnosis, Diagnostic Imaging] (5398) 48 (endocardi* adj3 bacterial adj3 (diagn* or imaging)).tw. (212) 49 (endocardi* adj3 bacterial adj3 (diagn* or imaging)).kf. (64) 50 or/46-49 (30741) 51 4 and 15 and 50 (743) 52 sensitivity.tw. (731544) 53 sensitiv*.kf. (14345) 54 exp "sensitivity and specificity"/ or "predictive value of tests"/ (559273) 55 (improv* adj3 (detect* or diagn*)).tw. (60431) 56 screening.tw. (467075) 57 screening.kf. (22758) 58 or/52-57 (1573907) 59 51 and 58 (79)	134

	<p>60 41 and 59 (0)</p> <p>61 controlled clinical trial.pt. (100426)</p> <p>62 randomized controlled trial.pt. (505458)</p> <p>63 randomized controlled trials/ (123607)</p> <p>64 random allocation/ (101083)</p> <p>65 double blind method/ (159452)</p> <p>66 single blind method/ (27137)</p> <p>67 clinical trial.pt. (553720)</p> <p>68 exp clinical trial/ (872091)</p> <p>69 placebos/ (36670)</p> <p>70 placebo\$.tw. (211953)</p> <p>71 random\$.tw. (1036220)</p> <p>72 research design/ (102364)</p> <p>73 volunteer\$.tw. (189937)</p> <p>74 (clin\$ adj25 trial\$).tw. (413826)</p> <p>75 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).tw. (176789)</p> <p>76 factorial.tw. (26192)</p> <p>77 cross-over studies/ (45780)</p> <p>78 crossover.tw. (59788)</p> <p>79 latin square.tw. (4564)</p> <p>80 (balance\$ adj2 block\$).tw. (355)</p> <p>81 (animals not humans).sh. (4708497)</p> <p>82 or/61-80 (2116337)</p> <p>83 82 not 81 (1936689)</p> <p>84 exp clinical trial/ (872091)</p> <p>85 clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or multicenter studies as topic/ (340760)</p> <p>86 or/61-80,84-85 (2190312)</p> <p>87 86 not 81 (2010432)</p> <p>88 "filter observational studies Medline".ti. (0)</p> <p>89 epidemiologic studies/ (8123)</p> <p>90 exp case-control studies/ (974962)</p> <p>91 exp cohort studies/ (1866550)</p> <p>92 cross-sectional studies/ (276227)</p> <p>93 (case adj3 control).af. (310943)</p> <p>94 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (371620)</p> <p>95 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (684139)</p> <p>96 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (2084780)</p> <p>97 (observational adj5 (study or studies)).af. (139466)</p> <p>98 or/89-97 (2909325)</p> <p>99 "filter obs Medline".ti. (0)</p> <p>100 87 or 98 (4414604)</p> <p>101 59 and 100 (28)</p> <p>102 ((Staphylococ* adj3 aureus adj3 bacter*) or SAB).tw. (2148)</p> <p>103 <b>13 or 24 or 25 or 102 (53268)=P</b></p> <p>104 46 and 103 (161)</p> <p>105 58 or 87 or 98 (5537480) studietypen</p> <p>106 104 and 105 (59)</p> <p>107 106 (59)</p> <p>108 <b>limit 107 to yr="2005 -Current" (45)</b></p> <p>109 104 not 108 (116)</p> <p>110 109 (116)</p> <p>111 <b>limit 110 to yr="2005 -Current" (73) resterende studies</b></p>	
Embase 1974 to November 28 <sup>th</sup> 2017	<p>1 staphylococcal bacteremia/ or bacteremia/ or staphylococcus infection/ (66733)</p> <p>2 exp staphylococcus aureus/ or staphylococcus/ (175262)</p> <p>3 (staphy* adj aureus).tw. (109282)</p> <p>4 (staphy* adj aureus).kw. (14687)</p> <p>5 septicemi*.tw. (15739)</p> <p>6 septicemi*.kw. (1664)</p> <p>7 bacter?emi*.tw. (36631)</p> <p>8 bacter?emi*.kw. (5778)</p> <p>9 bloodstream infection/ (9352)</p> <p>10 (aureus adj5 bloodstream).tw. (505)</p>	118

11 (sab adj15 (infect\* or aureus or staphy\*)).tw. (428)  
12 1 or 2 or 3 or 4 (236718)  
13 or/5-11 (61062)  
14 12 and 13 (31168)  
15 exp risk/ (2096002)  
16 risk/ or infection risk/ or mortality risk/ or patient risk/ or risk factor/ or risk reduction/  
(1398394)  
17 risk.tw. (2436946)  
18 risk.kw. (154237)  
19 prognosis/ or exp disease course/ or "prediction and forecasting"/ (2845582)  
20 progno\*.tw. (738391)  
21 progno\*.kw. (84660)  
22 (predict\* adj3 factor?).tw. (87625)  
23 (predict\* adj3 factor?).kw. (2339)  
24 prediction?.tw. (323489)  
25 prediction?.kw. (25229)  
26 associat\*.tw. (5072085)  
27 associat\*.kw. (63532)  
28 or/15-27 (8952387)  
29 14 and 28 (18324)  
30 exp mortality/ (913637)  
31 Survival/ (291493)  
32 disease course/ or disease exacerbation/ or relapse/ or remission/ or exp survival/  
(1492889)  
33 (mortality or death or survival or relapse or recurrence?).tw. (2756871)  
34 (mortality or death or survival or relapse or recurrence?).kw. (195386)  
35 (metastatic adj3 (foc?? or infect\*)).tw. (3524)  
36 abscess/ or injection site abscess/ (38435)  
37 bacterial endocarditis/ (24611)  
38 hematogenous osteomyelitis/ or osteomyelitis/ (27961)  
39 spondylitis/ (5405)  
40 (hematogen\* adj complicat\*).tw. (12)  
41 psoas abscess/ (1640)  
42 (abscess\* or endocarditis or osteomyelitis or spondylitis or (serious adj2 infection adj2  
event?)).tw. (160093)  
43 (charlson adj3 scor\*).tw. (4803)  
44 (charlson adj3 scor\*).kw. (43)  
45 or/15-44 (10044939)  
46 14 and 45 (22338)  
47 46 (22338)  
48 limit 47 to yr="1990 -Current" (20684)  
49 transesophageal echocardiography/ (37894)  
50 (echocardiograp\* adj2 trans?esophag\*).ti,ab. (20123)  
51 (echocardiograp\* adj2 trans?esophag\*).kw. (4424)  
52 bacterial endocarditis/di [Diagnosis] (5770)  
53 or/49-52 (45836)=TEE  
54 12 and 53 (2729)  
55 or/19-25 (3382516)  
56 "sensitivity and specificity"/ (289307)  
57 predictive value/ (124760)  
58 sensitivity.tw. (870672)  
59 sensitivity.kw. (34994)  
60 (improv\* adj3 (detect\* or diagn\*)).tw. (79040)  
61 screening.tw. (601666)  
62 screening.kw. (66679)  
**63 or/55-62 (4771778) =diagnostische studies**  
64 54 and 63 (810)  
65 \*staphylococcal bacteremia/ or \*bacteremia/ or \*staphylococcus infection/ (31117)  
66 exp \*staphylococcus aureus/ or \*staphylococcus/ (63051)  
67 (staphy\* adj aureus).ti. (40136)  
68 4 or 65 or 66 or 67 (98739)  
69 64 and 68 (209)  
70 (dutch or german or french or english).la. (28829590)  
71 69 and 70 (183)



72	"filter observationele studies embase".ti. (0)	
73	Clinical study/ (155401)	
74	Case control study/ (121947)	
75	Family study/ (26052)	
76	Longitudinal study/ (108540)	
77	Retrospective study/ (604611)	
78	Prospective study/ (421178)	
79	Randomized controlled trials/ (141065)	
80	78 not 79 (416890)	
81	Cohort analysis/ (339472)	
82	(Cohort adj (study or studies)).tw. (212455)	
83	(Case control adj (study or studies)).tw. (111269)	
84	(follow up adj (study or studies)).tw. (57268)	
85	(observational adj (study or studies)).tw. (119622)	
86	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. (95481)	
87	(cross sectional adj (study or studies)).tw. (155693)	
88	or/73-78,80-87 (1981268)	
89	"filter observationele studies embase".ti. (0)	
90	"filter systrev conform NICE".ti. (0)	
91	meta analysis/ or systematic review/ (236017)	
92	(exp bibliographic database/ or (((electronic or computer* or online) adj database*) or bids or cochrane or embase or index medicus or isi citation or medline or psyclit or psychlit or scisearch or science citation or (web adj2 science)).ti,ab.) and (review*.ti,ab,sh,pt. or systematic*.ti,ab.) (170109)	
93	91 or 92 (311143)	
94	80 or 93 (721589)	
95	71 and 94 (16)	
96	article/ (18209683)	
97	case report/ (2257946)	
98	96 or 97 (19011138)	
99	(71 and 98) not 95 (134)	
100	99 (134)	
101	limit 100 to yr="2005 -Current" (95)	
102	97 and 101 (51)	
103	*transesophageal echocardiography/ (8085)	
104	*bacterial endocarditis/di (4858)	
105	(echocardiograp* adj2 trans?esophag*).ti. (7806)	
106	51 or 103 or 104 or 105 (16757)	
107	102 and 106 (31)	
108	((Staphylococ* adj3 aureus adj3 bacter*) or SAB).tw. (3182)	
109	<b>68 or 108 (100634)=P</b>	
110	<b>109 and 53 and 70 (751)=P + TEE + talen</b>	
111	barton-*.au. (12235)	
112	110 and 111 (3)	
113	"staphylococcal bacteremia"/ (1822)	
114	<b>109 or 113 (101317)=P</b>	
115	106 and 114 (562)	
116	115 and 70 (466)	
117	116 and 63 (130)	
118	117 (130)	
119	limit 118 to yr="2005 -Current" (90)	
120	111 and 116 (0)	
121	109 and 111 (53)	
122	from 121 keep 8 (1)	
123	<b>110 and 63 (195)= P + TEE + talen + diagnostische studies</b>	
124	123 (195)	
125	limit 124 to yr="2005 -Current" (141)	

2076  
2077  
2078  
2079  
2080

2081 **Bijlage 2**

2082

2083 **Exclusie na het lezen van het volledige artikel (op volgorde van jaar van publicatie)**

<b>Auteur</b>	<b>Reden van exclusie</b>
van Hal et al. <i>J Infect</i> 2005 (via refcheck)	Geen complete data over diagnostische accuratesse TEE (alleen TTE)
Sullenberger et al. <i>J Heart Valve Dis</i> 2005	Onvoldoende data om diagnostische accuratesse te berekenen van TTE en TEE bij patiënten die zowel TTE als TEE ondergingen. Daarnaast andere referentietest: aanwezigheid vegetaties op TEE
Rasmussen et al. <i>Eur J Echocardiogr</i> 2011	Andere onderzoeksvraag: bepalen van prevalentie van endocarditis en vaststellen van groep patiënten met hoog risico op endocarditis. Geen data over diagnostische accuratesse TTE en TEE
DiNubile et al. <i>Am J Med</i> 2012	Narrative review
Incani et al. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 2013	Onvoldoende data om diagnostische accuratesse TTE en TEE te berekenen (alleen data over TEE, van niet-TEE patiënten onbekend of zij TTE ondergingen)
Khatib et al. <i>Medicine</i> 2013	Geen data over diagnostische accuratesse TTE en TEE bij patiënten die zowel TTE als TEE ondergingen. Daarnaast referentiestandaard niet conform selectiecriteria
Barton et al. <i>Mayo Clinic Proceedings</i> 2014	Geen referentietest gedefinieerd
Holden et al. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2014	Onvoldoende data om diagnostische accuratesse te berekenen van TTE en TEE bij patiënten die zowel TTE als TEE ondergingen
Holland et al. <i>JAMA</i> 2014	Systematische review naar waarde van TEE. Exclusie omdat in deze review studies zijn geïnccludeerd die niet voldoen aan de selectiecriteria van de huidige PICO (bijv. beschikbare data van patiënten die zowel TTE als TEE ondergingen). Wel gebruikt voor referentiecheck
Wong et al. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 2014	Onvoldoende data om diagnostische accuratesse TTE en TEE mee te berekenen (overall data gepresenteerd van patiënten die zowel TTE als TEE ondergingen, maar niet hoe vaak er binnen die groep per diagnostische test IE kon worden gediagnosticeerd volgens modified Duke criteria)
Heriot et al. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 2015	Andere onderzoeksvraag: studie naar diagnostische waarde van enkele klinische criteria. Daarnaast referentietest niet gespecificeerd ("TEE findings")

2084 **Bijlage 3 Risk of bias assessment diagnostic studies (QUADAS-2 criteria)**

2085

2086 1. Patient selection: Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Was a case-control design avoided? Did the study avoid inappropriate  
 2087 exclusions? Could the selection of patients have introduced bias?

2088 2. Index test(s): Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? If a threshold was used, was it  
 2089 pre-specified? Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?

2090 3. Reference standard: is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Were the reference standard results interpreted  
 2091 without knowledge of the results of the index test? Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?

2092 4. Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Did all patients receive a reference standard? Did patients  
 2093 receive the same reference standard? Were all patients included in the analysis? Could the patient flow have introduced bias?

2094

Reference	Patient selection Low risk/high risk/unclear	Index test(s) Low risk/high risk/unclear	Reference standard Low risk/high risk/unclear	Flow and timing Low risk/high risk/unclear
Fowler 1997	Low risk	Low risk <i>Interpreted as in clinical practice</i>	High risk <i>Reference standard (Duke) includes results of index tests (incorporation bias)</i>	High risk <i>TEE performed later than TTE</i>
Sekar 2017	Low risk	Low risk <i>Interpreted as in clinical practice</i>	High risk <i>Reference standard (Duke) includes results of index tests (incorporation bias)</i>	Unclear <i>Timing of TTE and TEE unknown</i>

2095

2096

2097

Ref	Studietype	Studiepopulatie	Indextesten	Referentietest	Uitkomsten	Comments
Fowler 1997	<i>Type studie:</i> Cross-sectioneel  <i>Data-collectie:</i> Prospectief  <i>Setting:</i> Duke University Medical Center tussen 1 september 1994 en 1 januari 1996  <i>Land:</i> USA	<i>Inclusiecriteria:</i> ≥1 positieve bloedkweek met <i>S. aureus</i> , klinisch bewijs van infectie  <i>Exclusiecriteria:</i> Leeftijd <18jaar, polymicrobiële infectie (n=30), neutropenie (n=17), sterfte voor positieve bloedkweek (n=16), poliklinische patiënt (n=20)  <i>Totale studiegrootte:</i> n = 176  <i>Aantal patiënten met zowel TTE en TEE:</i> n = 103  <i>Patiëntkenmerken (alle patiënten):</i> - Gemiddelde leeftijd (±SD): 56 ±15 jaar - Man, n: 57 (55%) - Katheter gerelateerd focus, n: 69 (67%) - Diepliggende infectie als focus, n: 28 (27%) - Nosocomiale infectie, n: 61 (59%)	<b>1. TTE</b> "2.5- or 3.5-MHz phased array transducer. Two-dimensional imaging from multiple tomographic planes and spectral Doppler and colour flow imaging in all patients".  <b>2. TEE</b> "5.0- or 6.2-MHz phased array transducer in fasting patients with conscious sedation. Images recorded on ½-in. superVHS videotape and digital full-screen cine loop display format (Echonet, HeartLab, Inc.)"  <b>Diagnostic assessment:</b> Door echocardiografist ongeblindeerd voor eerdere onderzoeken (bijv. TTE resultaten, zoals in klinische praktijk)  <b>Timing TTE en TEE:</b> - Beiden <9 dagen na inclusie - Gemiddelde interval tussen TTE en TEE: 2.5 ±4 dagen - In meerderheid van gevallen werd TEE na TTE uitgevoerd, geen verdere details bekend	Infectieuze endocarditis (IE) volgens Duke criteria <sup>1</sup>	<i>Baseline prevalentie IE:</i> 26/103 (25%)  <i>Positief voor IE:</i> TTE: 7/103 (7%) TEE: 26/103 (25%)  <i>Sensitiviteit:</i> TTE: 7/26 = 27% TEE: 26/26 = 100%  <i>Specificiteit:</i> TTE: 77/77 = 100% TEE: 76/77 = 99%  <i>VW+:</i> TTE: 7/7 = 100% TEE: 26/27 = 96%  <i>VW-:</i> TTE: 77/96 = 80% TEE: 76/76 = 100%  <i>Reclassificatie:</i> - Van de 77 patiënten met negatieve TTE, hadden er 15 (19%) een positieve TEE - Van de 19 patiënten met inconclusieve TTE, hadden er 4 (21%) een positieve TEE	Voor berekening se/sp en pvw/nvw de aantallen van inconclusieve TTE samengenomen met negatieve TTE
Sekar 2017	<i>Type studie:</i> Cross-sectioneel  <i>Data-collectie:</i> Prospectief	<i>Inclusiecriteria:</i> ≥1 positieve bloedkweek met <i>S. aureus</i>  <i>Exclusiecriteria:</i>	<b>1. TTE</b> <b>2. TEE</b> (geen verdere details bekend)  <b>Diagnostic assessment:</b>	Infectieuze endocarditis (IE) volgens modified Duke criteria <sup>2</sup>	<i>Baseline prevalentie IE:</i> 29/119 (24%)  <i>Positief voor IE:</i> TTE: 7/119 (6%)	

	<p><i>Setting:</i> Tertiair centrum tussen februari 2008 en april 2012</p> <p><i>Land:</i> USA</p>	<p>Sterfte voor positieve bloedkweek, palliatief beleid, positieve bloedkweek werd beschouwd als contaminant, opname ander ziekenhuis, overplaatsing vóór positieve bloedkweek</p> <p><i>Totale studiegrootte:</i> n = 196 patiënten</p> <p><i>Aantal patiënten met zowel TTE en TEE:</i> n = 107 patiënten (met 119? episodes)</p> <p><i>Patiëntkenmerken (alle patiënten):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gemiddelde leeftijd (<math>\pm</math>SD): 67 <math>\pm</math>12 jaar</li> <li>- Man: 97%</li> <li>- Nosocomiale infectie, n: 37 (35%)</li> <li>- MRSA, n: 48 (45%)</li> <li>- Onbekend focus <i>S. aureus</i> bacteriëmie, n: 21 (20%)</li> <li>- Klepaandoening in voorgeschiedenis, n: 40 (37%)</li> </ul>	<p>Door cardiologen (ongeblindeerd, zoals in klinische praktijk)</p> <p><b>Timing TTE en TEE:</b> Onbekend</p>		<p>TEE: 26/119 (22%)</p> <p><i>Sensitiviteit:</i> TTE: 6/29 = 21% TEE: 25/29 = 86%</p> <p><i>Specificiteit:</i> TTE: 90/90 = 100% TEE: 87/90 = 97%</p> <p><i>VW+:</i> TTE: 6/6 = 100% TEE: 25/28 = 89%</p> <p><i>VW-:</i> TTE: 90/113 = 80% TEE: 87/91 = 96%</p> <p><i>Reclassificatie:</i> 13 van 17 patiënten met IE hadden negatieve TTE ondanks adequate of goede beeldkwaliteit, TEE was positief in 12 van deze 13 gevallen van IE</p>	<p>2099</p> <p>2100</p> <p>2101</p> <p>2102</p> <p>2103</p>
<p>TTE, transthoracaal echocardiogram; TEE, transoesofageaal echocardiogram; VW+, positief voorspellende waarde; VW-, negatief voorspellende waarde</p> <p><sup>1</sup> Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. <i>Am J Med</i> 1994;96(3):200-9.</p> <p><sup>2</sup> Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. <i>Clin Infect Dis</i> 2000;30(4):633-8.</p>						

2104 **3.5 Wat is de plaats van het consult aan bed bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie?**

2105

2106 **Inleiding**

2107 Een *S. aureus* bacteriëmie is een ernstig ziektebeeld met hoge mortaliteit (Robinson et al., 2009;  
2108 Laupland et al., 2013). Onderzoek toont aan dat een consult aan bed bij een *S. aureus*  
2109 bacteriëmie leidt tot verlaging van morbiditeit en mortaliteit (Lahey et al., 2009; Honda et al.,  
2110 2010; Rieg et al., 2009; Forsblom et al., 2013). Op dit moment wordt niet overal een consult aan  
2111 bed verricht bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie.

2112

2113 *Definities:*

2114 *Consult aan bed:* formeel consult aan bed wat leidt tot een in het patiëntendossier  
2115 gedocumenteerd advies met betrekking tot diagnostiek en behandeling van een *S. aureus*  
2116 bacteriëmie gebaseerd op de anamnese en het lichamelijk onderzoek in het algemeen  
2117 (voorbeeld: zie bijlage).

2118

2119 **Zoeken en selecteren**

2120 Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat dit onderwerp al uitgezocht is in de  
2121 SWAB-richtlijn (2016) voor “Antimicrobial Stewardship” (SWAB).

2122

2123 **Samenvatting literatuur**

2124 Zie SWAB-richtlijn voor “Antimicrobial Stewardship” (SWAB).

2125

2126 **Overwegingen**

2127 *Kwaliteit van bewijs*

2128 Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse is verricht. Zie professioneel  
2129 perspectief.

2130

2131 ➤ *Waarden en voorkeuren*

2132 Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn  
2133 geformuleerd maar op het niveau van de specialist.

2134

2135 ➤ *Kosten en middelen*

2136 Op dit moment bestaat niet voldoende bewijs voor de kosten-effectiviteit van bedside  
2137 consultatie bij *S. aureus* bacteriëmie (Naylor et al., 2017; Schuts et al., 2016).

2138

2139 ➤ *Professioneel perspectief*

2140 Bij veel patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie wordt de diagnostiek en behandeling niet  
2141 conform richtlijnen uitgevoerd. Dit blijkt onder andere uit een Nederlandse studie waarin bij 60%  
2142 van de patiënten geen TEE werd verricht, controle bloedkweken op dag 3 slechts bij 6% van de  
2143 patiënten werden afgenomen, en 33% van de patiënten te kort werd behandeld (Landman et al.,  
2144 2011). Het consult aan bed verbetert de uitvoering van het beleid bij een *S. aureus* bacteriëmie  
2145 volgens de richtlijn (Honda et al., 2010).

2146 Onderzoek toont bij herhaling aan dat een consult aan bed bij een *S. aureus* bacteriëmie een  
2147 significante reductie geeft van de mortaliteit met een relatief risico van 0,34 (95% CI 0.15 – 0.75,  
2148 p=0.008) (Lahey et al., 2009; Honda et al., 2010; Rieg et al., 2009; Forsblom et al., 2013). De tijd  
2149 waarbinnen dit moet gebeuren is niet steeds op dezelfde manier onderzocht. In  
2150 bovengenoemde 4 studies variëerde het van binnen 36 uur na de eerste positieve bloedkweek  
2151 (Rieg et al., 2009), tot binnen 28 dagen (Honda et al., 2010). Het doel van het consult aan bed is  
2152 om de kwaliteit van het diagnostisch en therapeutisch beleid te optimaliseren en daarmee de

2153 uitkomst van een *S. aureus* bacteriëmie gunstig te beïnvloeden. Daarom is een consult vroeg in  
2154 het proces gewenst. Voor alle ziekenhuizen in Nederland is dit voor volwassen patienten al  
2155 geregeld via het A-team (SWAB Guideline for Antimicrobial Stewardship 2016). *S. aureus*  
2156 bacteriëmie komt minder frequent voor bij kinderen.

2157

2158 ➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)*

2159 Toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar  
2160 zijn voor alle stakeholders, omdat een *S. aureus* bacteriëmie een ernstig ziektebeeld is met hoge  
2161 mortaliteit (Robinson et al., 2009; Laupland et al., 2013). Daarbij toont onderzoek aan dat een  
2162 consult aan bed bij een *S. aureus* bacteriëmie leidt tot een betere uitkomst (Lahey et al., 2009;  
2163 Honda et al., 2010; Rieg et al., 2009; Forsblom et al., 2013) .

2164

2165 Ter informatie: de stakeholders zijn patiënten, patiëntenorganisaties, NVMM, NIV, NVZA, NVVC,  
2166 NVNG, NVVH, NVK, NVIC, zorgverzekeraars, IGJ en VWS.

2167

2168 ➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

2169 Toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie haalbaar zijn  
2170 voor alle stakeholders, omdat sinds 2015 ieder ziekenhuis over een A-team dient te beschikken  
2171 dat verantwoordelijk is voor de kwaliteitsbewaking van het antibioticagebruik, samengesteld uit  
2172 tenminste een arts-microbioloog, een internist(-infectioloog) en een ziekenhuisapotheker.

2173

2174 Rationale van de aanbeveling(en)

2175 Bij het opstellen van de aanbevelingen is veel gewicht toegekend aan het feit dat een consult  
2176 aan bed het risico op overlijden ten gevolge van een *S. aureus* bacteriëmie significant  
2177 vermindert. Bij het opvolgen van de aanbevelingen verwacht de commissie geen of nauwelijks  
2178 neveneffecten zoals een eventuele kostenstijging, alhoewel hier onvoldoende bewijs voor  
2179 bestaat. De aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor alle stakeholders.

2180

2181 **Aanbevelingen**

*Consulent aan bed*

- Er wordt een consult aan bed verricht bij iedere patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie, uiterlijk binnen 72 uur na bekend worden van de eerste positieve bloedkweek.
- Voor de invulling hiervan wordt verwezen naar de SWAB richtlijn Antimicrobial Stewardship\*.
- Lokale afspraken hierover worden vastgelegd in een ziekenhuisprotocol.

\*[https://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FAF701FBBF4FCBDD6C12580EC0037D292/\\$FILE/20161228%20SWAB%20Guidelines%20for%20Antimicrobial%20Stewardship%20-definitief.pdf](https://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FAF701FBBF4FCBDD6C12580EC0037D292/$FILE/20161228%20SWAB%20Guidelines%20for%20Antimicrobial%20Stewardship%20-definitief.pdf)

2182

2183 **Literatuurlijst**

2184 Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Jarvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease  
2185 consultation in the management of Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2013; 56:527-35.

2186 Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. The value of infectious diseases consultation in Staphylococcus aureus  
2187 bacteremia. Am J Med 2010;123:631-7.

2188 Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from Staphylococcus  
2189 aureus bacteremia. Medicine (Baltimore) 2009;88:263-7.

2190 Landman GWD, Bouwhuis JW, Bloembergen P, van der Meer JTM, Groeneveld PHP. Evaluatie van de diagnostiek en  
2191 behandeling van bacteriëmie door Staphylococcus aureus Ned Tijdschr Geneesk. 2011; 155:A3376 1

2192 Laupland KB, Lyytikäinen O, Sogaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of  
2193 Staphylococcus aureus bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. Clin Microbiol  
2194 Infect 2013;19:465-71.

2195 Naylor NR, Zhu N, Hulscher M, Holmes A, Ahmad R, Robotham JV. Is Antimicrobial Stewardship Cost-Effective? A Narrative

2196 Review of the Evidence. Clin Microbiol Infect. 2017 Jun 19. pii: S1198-743X(17)30330-0.

2197 Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, Theilacker C, Wagner D, Hubner J, et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and

2198 infectious diseases specialist consultation--a study of 521 patients in Germany. The Journal of infection.

2199 2009;59(4):232-9.

2200 Robinson JO, Pearson JC, Christiansen KJ, Coombs GW, Murray RJ. Community-associated versus healthcare-associated

2201 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a 10-year retrospective review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis

2202 2009;28:353-61.

2203 Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JW, Overdiek HW, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CM, Wolfs

2204 TF, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic

2205 review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):847-56.

2206 SWAB Guidelines for Antimicrobial Stewardship [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FAF701FBF4FCBDD6C12580EC0037D292/$FILE/20161228%20SWAB%20Guidelines%20for%20Antimicrobial%20Stewardship%20-definitief.pdf)

2207 [uploads/FAF701FBF4FCBDD6C12580EC0037D292/\\$FILE/20161228%20SWAB%20Guidelines%20for%20Antimicrobial%20Stewardship%20-definitief.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FAF701FBF4FCBDD6C12580EC0037D292/$FILE/20161228%20SWAB%20Guidelines%20for%20Antimicrobial%20Stewardship%20-definitief.pdf)

2208



2209 **Bijlage:** Voorbeeld van een consult aan bed door de internist/kinderarts bij *S. aureus* bacteriëmie

2210

2211 Patiënt

2212 - Geslacht

2213 - Leeftijd

2214 - Reden van opname

2215 - Datum van opname

2216

2217 Relevante anamnese

2218 - Lokaliserende klachten: huid, gewrichten, wervelkolom, etc.

2219 - Pre-existente hartklepafwijkingen

2220 - Aanwezigheid kunstmateriaal

2221 ○ Kunstklep: bio/mechanisch, sinds wanneer

2222 ○ Overig kunstmateriaal, welk, sinds wanneer (bijv. centraal veneuze lijn, port-a-cath, gewrichtsprothese, intravasculaire stent)

2223

2224 - Immuungecompromitteerd

2225 ○ Oorzaak immuungecompromitteerdheid, congenitaal/verworven, inclusief

2226 medicamenteus

2227 - Intraveneus drugsgebruik

2228

2229 Relevant lichamelijk onderzoek

2230 - Koorts, sinds wanneer

2231 - Duur koorts (uren) na starten adequate antibiotica

2232 - Hart: cardiale souffle

2233 - Gewrichten: warmte, roodheid, zwelling, pijn, functieverlies

2234 - Wervelkolom: kloppijn, asdrukpijn

2235 - Huid: eczeem, decubitus, etc

2236 - Vasculaire verschijnselen (arteriële embolieën, septische pulmonale infarcten, mycotisch

2237 aneurysma, intracraniale bloedingen, hematomen conjunctivae, Janeway laesies,

2238 splinterbloedingen)

2239 - Immunologische verschijnselen (glomerulonephritis, Osler's nodus, Roth's spots,

2240 positieve reumafactor)

2241

2242 Diagnostiek

2243 - Datum eerste positieve bloedkweek

2244 - Datum tweede en volgende positieve bloedkweken

2245 - Duur (dagen) positieve bloedkweken na starten adequate therapie

2246 - Kweken centraal veneuze lijn

2247 - Kweken lokale infectie

2248 - Community acquired (positieve bloedkweken binnen 48 na opname) of hospital acquired

2249 - TTE

2250 - TEE

2251 - FDG-PET/CT

2252 - MRI cerebrum/wervelkolom

- 2253
- 2254   Behandeling
- 2255       - Allergie/intolerantie antibiotica
- 2256       - eGFR
- 2257       - Huidige medicatie (interacties)
- 2258       - Zwangerschap/lactatie
- 2259       - Antibiotica vooraf aan positieve bloedkweek, [naam] [dosis] [toedieningsweg]
- 2260        [frequentie] [startdatum] [stopdatum]
- 2261       - Aantal uren/dagen vanaf afname positieve bloedkweek tot start adequaat antibioticum
- 2262       - Antibiotica na eerste positieve bloedkweek, [naam] [dosis] [toedieningsweg] [frequentie]
- 2263        [startdatum] [stopdatum]
- 2264       - Overige interventies: bijv. operatie, plaatsing/verwijdering lijn, drainage
- 2265
- 2266   Conclusie
- 2267       - *S. aureus* bacteriëmie
- 2268       - Gecompliceerd, ja/nee:
- 2269           ○ community-acquired *S. aureus* bacteriëmie
- 2270           ○ start adequate therapie na  $\geq 48$  uur koorts
- 2271           ○ bloedkweken  $> 48$  uur positief na start adequate therapie
- 2272           ○ koorts  $> 72$  uur na start adequate therapie
- 2273       - Strooihaarden
- 2274           ○ Lokalisatie, kunstmateriaal
- 2275       - Porte d' entrée
- 2276
- 2277   Advies betreft:
- 2278       - antibiotica: start, stop, switch
- 2279       - diagnostiek (bijv. TTE/TEE, FDG-PET/CT, MRI cerebrum/WK)
- 2280       - interventie, niet medicamenteus
- 2281       - follow up (bloedkweken, consult aan bed)
- 2282       - overig:
- 2283
- 2284   Beloop
- 2285       - Aantal dagen ziekenhuisopname totaal, na eerste positieve bloedkweek
- 2286       - Overlijden
- 2287

## 2288 Hoofdstuk 4 Behandeling methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie

2289

### 2290 **Uitgangsvragen**

2291 4.1 Wat is de behandeling van een methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie?

2292 4.2 Hoe om te gaan met patiënten met kunstmateriaal en een positieve bloedkweek met *S. aureus*?

2293 4.3 Hoe om te gaan met patiënten met een abces en een positieve bloedkweek op *S. aureus*?

2294

2295

2296

2297

### 4.1 Wat is de behandeling van een methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie?

2298

2299

#### Inleiding

2300 In het algemeen wordt intraveneus toegediende flucloxacilline beschouwd als de optimale

2301 behandeling van een methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie. Volgens sommige auteurs is

2302 behandeling met een eerste generatie cefalosporine echter net zo goed of beter. Anderen wijzen

2303 dit af onder verwijzing naar het zogenaamde inoculum effect waarbij bij infecties met hoge

2304 inocula zoals endocarditis, cefalosporines worden gehydrolyseerd door *S. aureus*  $\beta$ -lactamases.

2305 Of het combineren van flucloxacilline met gentamicine beter is dan flucloxacilline alleen is een

2306 ander twistpunt. Vancomycine wordt beschouwd als inferieur t.o.v. flucloxacilline voor de

2307 behandeling van MSSA- *S. aureus* bacteriëmie. Over de duur van de behandeling van een

2308 ongecompliceerde *S. aureus* bacteriëmie is men het meestal eens: 14 dagen.

2309

2310 Ter informatie: in het verloop van dit hoofdstuk zal, waar nodig, de term penicillinase-resistente

2311 penicilline (PRP) gebruikt worden om de volgende typen antibiotica aan te duiden:

2312 flucloxacilline; nafcilline; cloxacilline; en oxacilline.

2313

#### 2314 Zoeken en selecteren

2315 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep vier systematische

2316 literatuuranalyses gepland met de volgende PICO-vraagstellingen:

2317

2318 1. Wat is het effect van flucloxacilline vergeleken met vancomycine op de uitkomstmaten in

2319 onderstaande Tabel 1 bij patiënten met een methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie?

2320

2321 2. Wat is het effect van flucloxacilline vergeleken met een eerste generatie cefalosporine

2322 op de uitkomstmaten in onderstaande Tabel 1 bij patiënten met een

2323 methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie?

2324

2325 3. Wat is het effect van flucloxacilline gecombineerd met een aminoglycoside vergeleken

2326 met alleen flucoxacilline op de uitkomstmaten in onderstaande Tabel 1 bij patiënten met

2327 een methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie?

2328

2329 4. Wat is het effect van (minimaal) 2 weken intraveneuze antibiotische behandeling

2330 vergeleken met intraveneuze antibiotische behandeling korter dan 2 weken op de

2331 uitkomstmaten in onderstaande Tabel 1 bij patiënten met een methicillinegevoelige *S.*

2332 *aureus* bacteriëmie?

2333

2334 In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is een overkoepelende, systematische  
 2335 search verricht voor de 4 PICO-vraagstellingen. De zoekverantwoording voor de eerste 3 PICO's  
 2336 is weergegeven in bijlage 1, de zoekverantwoording voor PICO 4 is weergegeven in bijlage 2.

2337  
 2338

Tabel 1 Selectiecriteria

Type studies	- systematische reviews van vergelijkend onderzoek - oorspronkelijk vergelijkend onderzoek
Type patiënten	- patiënten met een methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie
Interventie/control	- 1. penicillinase-resistente penicilline (flucloxacilline; nafcilline; cloxacilline; floxacilline; oxacilline) versus vancomycine - 2. penicillinase-resistente penicilline versus eerste generatie cefalosporine - 3. penicillinase-resistente penicilline + aminoglycoside versus penicillinase-resistente penicilline - 4. twee weken IV behandeling versus minder dan 2 weken IV behandeling
Type uitkomstmaten	<u>Effectiviteit</u> - recidief <i>S. aureus</i> bacteriëmie - duur ziekenhuisopname - mortaliteit <u>Bijwerkingen</u> - bijwerkingen medicatie
Type setting	- ziekenhuis
Exclusiecriteria	- publicatie vóór 1-1-1980 (voor review 3) - publicatie vóór 1-1-1990 (voor review 4)

2339

2340 ➤ *Review 1 (flucloxacilline versus vancomycine):*

2341 Na ontdebelling van de verschillende sets met zoekresultaten per studietype leverde de  
 2342 literatuurzoekactie 549 treffers op. Zie bijlage 3 voor de referenties die na het lezen van het  
 2343 volledige artikel werden geëxcludeerd. Studies die voldeden aan de selectiecriteria in Tabel 1 zijn  
 2344 opgenomen in de samenvatting van de literatuur.

2345

2346 Vijf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse (Chambers et al., 1988; González et al.,  
 2347 1999; Fortún et al., 2001; Chang et al., 2003; Siegman-Igra et al., 2005). Referentie-check leverde  
 2348 nog 1 extra artikel op (Gentry et al., 1997). De evidencetabel hiervan kunt u in bijlage 6 vinden.  
 2349 Daarnaast zijn 5 studies meegenomen als indirect bewijs (Johnson et al., 2003; Kim et al., 2008;  
 2350 Lodise et al., 2007; Schweizer et al., 2011; Wong et al., 2016).

2351

2352 ➤ *Review 2 (flucloxacilline versus eerste generatie cefalosporine):*

2353 Na ontdebelling van de verschillende sets met zoekresultaten per studietype leverde de  
 2354 literatuurzoekactie 328 treffers op. Zie bijlage 3 voor de referenties die na het lezen van het  
 2355 volledige artikel werden geëxcludeerd. Studies die voldeden aan de selectiecriteria in Tabel 1 zijn  
 2356 opgenomen in de samenvatting van de literatuur.

2357

2358 Zes onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse (Lee et al., 2011; Paul et al., 2011;  
 2359 Renaud et al., 2011; Li et al., 2014; Bai et al., 2015; McDanel et al., 2017). De evidence tabel

2360 hiervan kunt u in bijlage 6 vinden. Referentie-check van deze zes artikelen leverde geen extra  
2361 artikelen op.

2362 NB: Er werd uit de zoekresultaten één systematische review geïdentificeerd met een  
2363 vergelijkbare onderzoeksvraag. Deze werd echter niet geïnccludeerd in de literatuursamenvatting  
2364 omdat de resultaten niet werden gestratificeerd voor eerste en tweede generatie cefalosporines  
2365 (Vardakas et al., 2014).

2366

2367 ➤ *Review 3 (flucloxacilline + aminoglycoside versus flucloxacilline)*

2368 Na ontubbeling van de verschillende sets met zoekresultaten per studietype leverde de  
2369 literatuurzoekactie 268 treffers op. Zie bijlage 3 voor de referenties die na het lezen van het  
2370 volledige artikel werden geëxcludeerd. Studies die voldeden aan de selectiecriteria in Tabel 1 zijn  
2371 opgenomen in de samenvatting van de literatuur.

2372

2373 Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse (Korzeniowski et al., 1982; Ribera et  
2374 al., 1996; Hughes et al., 2009). De evidence tabel hiervan kunt u in bijlage 6 vinden. Referentie-  
2375 check van deze drie studies leverde geen extra artikelen op.

2376

2377 ➤ *Review 4 (<2 weken IV antibiotica versus >2 weken IV antibiotica)*

2378 Na ontubbeling van de verschillende sets met zoekresultaten per studietype leverde de  
2379 literatuurzoekactie 322 treffers op. Zie bijlage 3 voor de referenties die na het lezen van het  
2380 volledige artikel werden geëxcludeerd. Studies die voldeden aan de selectiecriteria in Tabel 1 zijn  
2381 opgenomen in de samenvatting van de literatuur.

2382

2383 Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse (Fätkenheuer et al., 2004;  
2384 Khosrovaneh et al., 2005; Landman et al., 2011; Kempley et al., 2015). De evidence tabel hiervan  
2385 kunt u in bijlage 6 vinden. Referentie-check van deze drie studies leverde zes extra artikelen op  
2386 (Raad et al., 1992; Zeylemaker et al., 2001; Jensen et al., 2002; Thomas et al., 2005; Kreisel et al.,  
2387 2006; Chong et al., 2013).

2388

2389 **Samenvatting literatuur**

2390 *Leeswijzer:*

2391 Hieronder worden de vier systematische review gepresenteerd. Op het einde van iedere review  
2392 staan de conclusies. De bijlages van de reviews vindt u op het einde van de uitgangsvraag.

2393

2394 **1. Flucloxacilline versus vancomycine**

2395

2396 Ter informatie: zie bijlage 4 en 5 voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per  
2397 studie. Voor gedetailleerde informatie betreffende studiepopulatie, interventie, uitkomstmaten  
2398 en resultaten zie bijlage 6. Voor deze samenvatting zijn in elke studie alleen de data  
2399 geëxtraheerd die betrekking hebben tot de huidige PICO vraagstelling.

2400

2401 *Beschrijving studies*

2402 Drie van de zes geïnccludeerde studies betroffen prospectieve observationele cohort studies  
2403 (González et al., 1999; Chang et al., 2003; Siegman-Igra et al., 2005). Twee studies betroffen  
2404 interventiestudies, waarvan één wel randomiseerde (Fortún et al., 2001) en de ander niet  
2405 (Chambers et al., 1988). De studie van Gentry et al. (1997) betrof een retrospectieve cohort  
2406 studie.

2407

2408 *Studiepopulaties (Tabel 2)*

2409 De studiepopulaties varieerden sterk tussen de studies. In Tabel 2 hieronder zijn de meest  
 2410 differentiërende in- en exclusiecriteria weergegeven. Drie studies includeerden alleen patiënten  
 2411 met endocarditis (Chambers et al., 1988; Gentry et al., 1997; Fortún et al., 2001), één studie  
 2412 richtte zich op patiënten met bacteriële *S. aureus* pneumonie (González et al., 1999) en  
 2413 twee studies includeerden alle patiënten met een positieve bloedkweek met *S. aureus* (Chang et  
 2414 al., 2003; Siegman-Igra et al., 2005). Van deze laatste twee studies werden in één studie  
 2415 patiënten met endocarditis geëxcludeerd voor de analyse betreffende de antibiotica (Chang et  
 2416 al., 2003).

2417

2418 *Tabel 2* Studiepopulaties

	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Chambers 1988	- Rechtszijdige <i>S. aureus</i> endocarditis - Parenteraal drugsgebruik	- Aanwezigheid infectieuze complicatie (zoals osteomyelitis)
Gentry 1997	- Mogelijke of bewezen <i>S. aureus</i> endocarditis o.b.v. Duke criteria	
González 1999	- Bacteriële <i>S. aureus</i> pneumonie	
Fortún 2001	- Rechtszijdige <i>S. aureus</i> endocarditis - Parenteraal drugsgebruik	- Extrapulmonale strooihaard - Polymicrobiële infectie
Chang 2003	- <i>S. aureus</i> bacteriëmie	- Polymicrobiële bloedkweek - Endocarditis
Siegman-Igra 2005	- <i>S. aureus</i> bacteriëmie	

2419

2420 *Interventies (Tabel 3)*

2421 De onderzochte interventies waren uiteenlopend (zie Tabel 3 hieronder). Dosering en type  
 2422 antibiotica varieerden tussen studies. Daarnaast werd de exacte duur en/of dosering van  
 2423 behandeling in een deel van de studies niet beschreven (Gentry et al., 1997; González et al.,  
 2424 1999; Chang et al., 2003). Verder werd niet altijd beschreven in welke studiegroep een patiënt  
 2425 werd ingedeeld in het geval van switch tussen typen antibiotica tijdens de behandeling (González  
 2426 et al., 1999; Siegman-Igra et al., 2005). Omdat vancomycine is vergeleken met verschillende  
 2427 soorten penicillinase-resistente penicillines (nafcilline en cloxacilline), zal deze laatstgenoemde  
 2428 groep op een aantal plaatsen in de samenvatting overkoepelend benoemd worden als  
 2429 penicillinase-resistente penicillines (PRP).

2430

2431 *Tabel 3* Onderzochte interventies

	Interventie	Controle	Dosering
<i>S. aureus</i> endocarditis			
Chambers 1988	Vancomycine-tobramycine	Nafcilline-tobramycine	Bekend*
Gentry 1997	Vancomycine-gentamicine	Nafcilline-gentamicine	Deels bekend*
Fortún 2001	Vancomycine-gentamicine	Cloxacilline-gentamicine	Bekend*
Bacteriële <i>S. aureus</i> pneumonie			
González 1999	Vancomycine	Cloxacilline	Onbekend
<i>S. aureus</i> bacteriëmie			
Chang 2003	Vancomycine	Nafcilline	Onbekend
Siegman-Igra 2005	Vancomycine	Cloxacilline	Bekend*

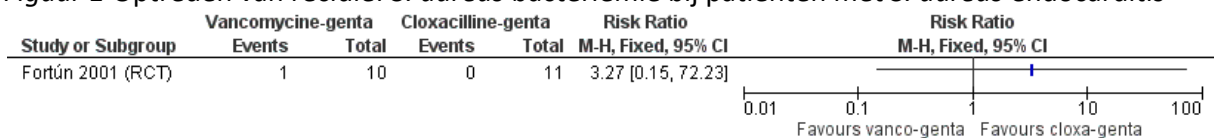
\*zie bijlage 6 voor details

2432

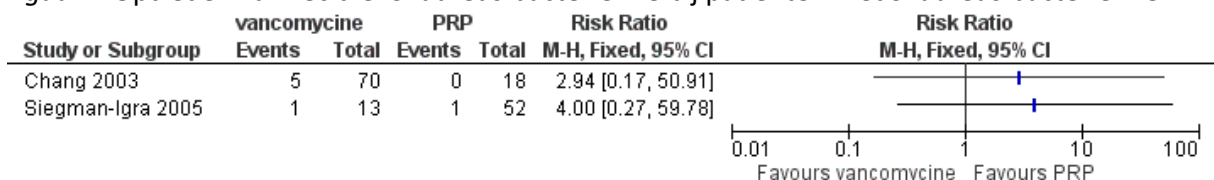
2433 *Recidief S. aureus bacteriëmie*

2434 In vier studies werd de uitkomstmaat recidief *S. aureus* bacteriëmie gehanteerd (Chambers et al., 1988; Fortún et al., 2001; Chang et al., 2003; Siegman-Igra et al., 2005). Chambers et al. (1988) definieerde recidief endocarditis niet en hanteerde wisselende follow-up tijden. Fortún (2001) definieerde een recidief bacteriëmie als een positieve bloedkweek met *S. aureus* na het stoppen van behandeling, met onbekende follow-up duur. Chang et al. (2003) hanteerde een follow-up duur van zes maanden voor patiënten met *S. aureus* bacteriëmie en een follow-up duur van drie jaar voor *S. aureus* endocarditis patiënten. De volgende definitie werd gehanteerd voor recidief: terugkeer van *S. aureus* bacteriëmie na negatieve bloedkweeken of klinische verbetering. Hierbij werd pulsed-field gel elektroforese (PFGE) gebruikt om te bevestigen dat het ging om hetzelfde genotype (Chang et al., 2003). Siegman-Igra et al. (2005) definieerde recidief *S. aureus* bacteriëmie als een positieve bloedkweek met *S. aureus* na negatieve bloedkweeken of na klinisch herstel met ontslag uit het ziekenhuis, waarbij enkele recidieven alsnog werden geëxcludeerd op basis van kliniek en resistentiepatroon (deze werden beschouwd als re-infectie en niet als recidief). Exacte follow-up duur is onbekend. In alle vier studies was de puntschatter in het voordeel van de  $\beta$ -lactam antibiotica (zie Figuur 1, 2 en 3). Slechts in één studie (Chambers et al., 1988) was het gevonden voordeel echter statistisch significant. Ter informatie: in de vier studies werd niet gecorrigeerd voor confounders. Vanwege de aanwezigheid van klinische en methodologische heterogeniteit werden de data niet gepoold: de studies verschillen sterk in studieopzet, onderzoekspopulatie (zie Tabel 2), onderzochte interventies (zie Tabel 3) en de manier waarop recidief *S. aureus* bacteriëmie gedefinieerd was.

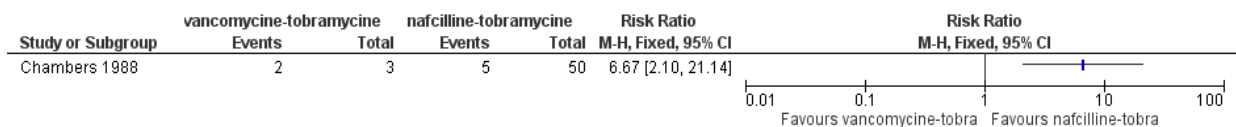
2454  
2455 **Figuur 1** Optreden van recidief *S. aureus* bacteriëmie bij patiënten met *S. aureus* endocarditis



2456  
2457  
2458  
2459 **Figuur 2** Optreden van recidief *S. aureus* bacteriëmie bij patiënten met *S. aureus* bacteriëmie



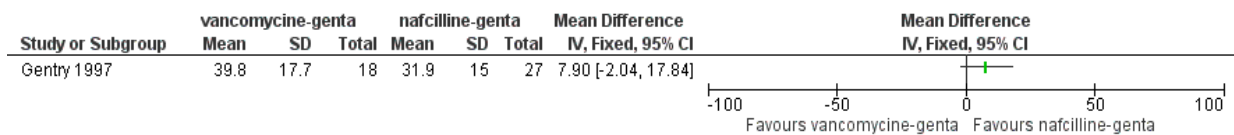
2460  
2461  
2462 **Figuur 3** Optreden van recidief *S. aureus* endocarditis bij patiënten met *S. aureus* endocarditis



2464  
2465  
2466 **Duur ziekenhuisopname (dagen)**

2467 Eén studie onderzocht de gemiddelde duur van ziekenhuisopname (Gentry et al., 1997).  
2468 Patiënten die behandeld waren met nafcilline en gentamicine hadden gemiddeld een kortere  
2469 ligduur dan patiënten die werden behandeld met vancomycine en gentamicine. Het verschil was  
2470 echter niet statistisch significant (zie Figuur 4).

2471  
2472 **Figuur 4** Duur ziekenhuisopname

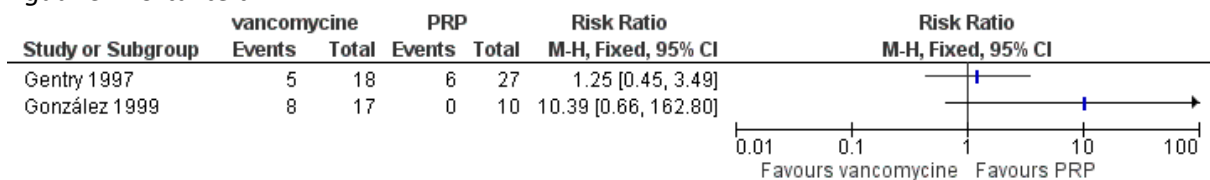


2473  
2474

2475 *Mortaliteit*

2476 Twee studies rapporteerden mortaliteit gestratificeerd voor methicillinegevoelige *S. aureus*  
2477 bacteriëmie (Gentry et al., 1997, González et al., 1999). Gentry (1997) hanteerde een follow-up  
2478 duur van twee maanden. González (1999) volgde patiënten tot genezing of dood, met  
2479 onduidelijke exacte follow-up duur. Beide studies toonden een niet significant voordeel voor  
2480 penicillinase-resistente penicillines (PRP), zie Figuur 5. Tevens dient opgemerkt te worden dat er  
2481 niet werd gecorrigeerd voor belangrijke confounders. Vanwege de aanwezigheid van klinische  
2482 heterogeniteit werden de resultaten niet gepoold: de studies verschilden sterk in  
2483 onderzoekspopulatie (endocarditis vs. bacteriële pneumonie), onderzochte interventies (zie  
2484 Tabel 3) en de follow-up duur van de uitkomstmaat.  
2485

2486 *Figuur 5 Mortaliteit*



2487  
2488

2489 *Bijwerkingen medicatie*

2490 Bijwerkingen werden beschreven in twee van de zes studies (Gentry et al., 1997; Fortún et al.,  
2491 2001). Gentry et al. (1997) beschrijft een stijging van serum creatinine in vijf van de 27 patiënten  
2492 in de vancomycine groep, tegen vier van de 26 patiënten in de nafcilline groep. Van deze vier  
2493 patiënten had één er mogelijk nafcilline-geïnduceerde glomerulonefritis en ontstond er bij één  
2494 patiënt mogelijke nafcilline-geïnduceerde eosinofilie en anemie. Alle patiënten met  
2495 nefrotoxiciteit waren gelijktijdig ook behandeld met een aminoglycoside. In de studie van Fortún  
2496 et al. (2001) kwamen bijwerkingen voor bij twee van de tien patiënten in de vancomycine-  
2497 gentamicine groep (licht verhoogd serum creatinine en huiduitslag), tegen geen patiënten met  
2498 bijwerkingen in de cloxacilline-gentamicine groep.  
2499

2500 *Indirect bewijs*

2501 Vijf studies werden niet geïnccludeerd in de literatuursamenvatting omdat type  $\beta$ -lactam  
2502 antibiotica niet gespecificeerd werden (Kim et al., 2008) of de resultaten voor verschillende  
2503 typen  $\beta$ -lactam antibiotica niet gestratificeerd werden gepresenteerd (Johnson et al., 2003;  
2504 Lodise et al., 2007; Schweizer et al., 2011; Wong et al., 2016). De resultaten van twee van de vijf  
2505 studies toonden een trend in het voordeel voor de  $\beta$ -lactam groep ten opzichte van vancomycine  
2506 voor de uitkomstmaat mortaliteit (Kim 2008, Wong 2016). De overige drie studies toonden een  
2507 voordeel voor penicilline of ceftriaxon en een voordeel voor nafcilline of cefazoline ten opzichte  
2508 van vancomycine voor de uitkomstmaat mortaliteit (Lodise et al., 2007; Schweizer et al., 2011)  
2509 en voor de uitkomstmaat recidief (Johnson et al., 2003).  
2510

2511 *Bewijskracht van de literatuur*

2512  
2513  
2514

Ter informatie: zie bijlage 4 en 5 voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie.



2515  
2516  
2517  
2518  
2519  
2520  
2521  
2522  
2523  
2524  
2525  
2526  
2527  
2528  
2529  
2530  
2531  
2532  
2533  
2534  
2535  
2536  
2537  
2538  
2539  
2540  
2541  
2542  
2543  
2544  
2545  
2546  
2547  
2548  
2549  
2550  
2551  
2552  
2553  
2554  
2555  
2556  
2557  
2558  
2559  
2560  
2561  
2562  
2563

*Recidief S. aureus bacteriëmie*

Observationeel onderzoek: vanwege het observationele karakter van het onderzoek start de kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat recidief *S. aureus* bacteriëmie laag. De kwaliteit wordt verlaagd van laag naar zeer laag om de volgende redenen: er was sprake van onvergelijkbare studiegroepen in prognose en in bijna alle studies was follow-up duur niet gerapporteerd (beperkingen in onderzoekopzet). Tevens gaat het om studies van geringe omvang met brede betrouwbaarheidsintervallen rondom de effectschatter (imprecisie). Daarnaast is er sprake van indirectheid van het bewijs, omdat in een aantal studies gelijktijdig werd behandeld met een aminoglycoside, er een selecte patiëntenpopulatie werd onderzocht (endocarditis) en we niet weten of de gehanteerde doseringen extrapoleerbaar zijn naar de Nederlandse situatie.

Gerandomiseerd onderzoek: de bewijskracht van de RCT verandert van hoog naar zeer laag omdat het onduidelijk is of de toewijzing van medicatie onvoorspelbaar was (beperkingen in onderzoekopzet), het gaat om kleine aantallen (imprecisie) en de onderzoekspopulatie (endocarditis patiënten met parenteraal drugsgebruik) niet zonder meer extrapoleerbaar is naar de onderzoekspopulatie waarvoor de richtlijn geschreven wordt (indirectheid).

*Duur ziekenhuisopname*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur ziekenhuisopname verandert van laag naar zeer laag, omdat maar één observationele studie van geringe omvang deze uitkomstmaat heeft onderzocht (imprecisie). Tevens was er in deze studie sprake van niet vergelijkbare studiegroepen in prognose (beperkingen in onderzoekopzet), werden alleen patiënten met endocarditis geïnccludeerd en werd er in één studie gelijktijdig behandeld met gentamicine (indirectheid van het bewijs).

*Mortaliteit*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit verandert van laag naar zeer laag: er was sprake van onvergelijkbare studiegroepen in prognose (beperkingen in onderzoekopzet), kleine aantallen (imprecisie), in één studie was er sprake van gelijktijdige behandeling met gentamicine en er werden specifieke patiëntengroepen geïnccludeerd, i.e. met bacteriële *S. aureus* pneumonie of endocarditis (indirectheid van het bewijs).

*Bijwerkingen medicatie*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen van medicatie is laag tot zeer laag, omdat slechts twee studies van beperkte omvang deze uitkomstmaat hebben onderzocht (imprecisie) en omdat er sprake is van indirect bewijs (beide studies onderzochten alleen endocarditis patiënten en in beide studies was er sprake van gelijktijdige behandeling met gentamicine). Daarnaast werd in beide studies niet gerapporteerd of het optreden van bijwerkingen systematisch werd onderzocht.

2564 **Conclusies**

<b>Ze er laag GRADE</b>	Voor volwassen patiënten met methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie
	<i>Recidief S. aureus</i> bacteriëmie Er zijn aanwijzingen dat behandeling van een methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie met vancomycine geassocieerd is met meer recidieven in vergelijking met behandeling met penicillinase-resistente penicillines.  <i>Bron: Chambers et al., 1988; Fortún et al., 2001; Chang et al., 2003; Siegman-Igra et al., 2005</i>

2565

<b>Ze er laag GRADE</b>	Voor volwassen patiënten met methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie
	<i>Mortaliteit</i> Er zijn aanwijzingen dat behandeling van een methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie met vancomycine geassocieerd is met meer sterfte in vergelijking met behandeling met penicillinase-resistente penicillines.  <i>Bron: Gentry et al., 1997; González et al., 1999</i>

2566

<b>Ze er laag GRADE</b>	Voor volwassen patiënten met methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie
	<i>Duur ziekenhuisopname</i> Er zijn aanwijzingen dat behandeling van methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie met vancomycine geassocieerd is met een langere ziekenhuisopname in vergelijking met behandeling met nafcilline.  <i>Bron: Gentry et al., 1997</i>

2567

<b>Ze er laag GRADE</b>	Voor volwassen patiënten met methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie
	<i>Bijwerkingen medicatie</i> Er zijn geen aanwijzingen dat er een verschil is in het optreden van nefrotoxiciteit tussen behandeling van methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie met vancomycine in vergelijking met behandeling met penicillinase-resistente penicillines.  <i>Bron: Gentry et al. 1997; Fortún et al. 2001</i>

2568

2569

2570 **2. Flucloxacilline versus cefazoline**

2571

2572 Ter informatie: zie bijlage 6 voor gedetailleerde informatie betreffende studiepopulatie,  
2573 interventie, uitkomstmaten en resultaten. Voor gedetailleerde informatie over het risico op bias  
2574 per studie zie bijlage 4. Voor deze samenvatting zijn in elke studie alleen de data geëxtraheerd  
2575 die betrekking hebben tot de huidige PICO vraagstelling.

2576

2577 *Beschrijving studies*

2578 De zes studies betroffen allen retrospectieve cohort studies (Lee et al., 2011; Paul et al., 2011;  
2579 Renaud et al., 2011; Li et al., 2014; Bai et al., 2015; McDanel et al., 2017).

2580

2581 *Studiepopulaties (Tabel 4)*

2582 De populaties in de studies waren heterogeen. In de tabel hieronder zijn de meest  
2583 differentiërende in- en exclusiecriteria weergegeven.

2584

2585 *Tabel 4 Studiepopulaties*

	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Lee 2011	- <i>S. aureus</i> bacteriëmie	- Behandeling met cefazoline terwijl nafcilline leverbaar was
Paul 2011	- <i>S. aureus</i> bacteriëmie	- Polymicrobiële infectie - Overlijden <7 dagen na afname bloedkweken
Renaud 2011	- <i>S. aureus</i> bacteriëmie - Hemodialyse patiënten	- Leeftijd <21 jaar - Overlijden <2 dagen na hospitalisatie - Polymicrobiële infectie - Initiële behandeling met 1gr cefazoline per dag
Li 2014	- Gecomplieerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie*	- Behandeling met empirische antibiotica gedurende >72 uur - Ongecompliceerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie
Bai 2015	- <i>S. aureus</i> bacteriëmie	- Overlijden <3 dagen na afname bloedkweken
McDanel 2017	- <i>S. aureus</i> bacteriëmie	- Combinatietherapie met cefazoline en nafcilline/oxacilline
*Gecomplieerde SAB werd in deze studie gedefinieerd als aanwezigheid van positieve follow-up bloedkweken binnen 5 dagen na starten therapie, strooihaarden, een geïnfecteerde prothese of endocarditis		

2586

2587 *Interventies (Tabel 5)*

2588 De onderzochte interventies van de studies waren eveneens heterogeen: naast dosering en  
2589 type antibiotica, varieerde ook de therapieduur. Met name in de studie van Li et al. (2014)  
2590 werden patiënten over het algemeen langdurig behandeld met antibiotica: mediaan 39 dagen  
2591 (IQR 28-44 dagen) voor cefazoline en mediaan 31 dagen (IQR 21-42 dagen) voor oxacilline (zie  
2592 bijlage 6 voor details). Dosering van de antibiotica werd in een aantal studies niet beschreven  
2593 (zie Tabel 5). In twee studies werd een deel van de patiënten gelijktijdig behandeld met  
2594 gentamicine en/of rifampicine (Li et al., 2014; Bai et al., 2015), in de andere studies werd geen  
2595 informatie gegeven over eventuele combinatietherapie (Lee et al., 2011; Paul et al., 2011;  
2596 Renaud et al., 2011; McDanel et al., 2017). Omdat cefazoline is vergeleken met verschillende  
2597 soorten penicillinase-resistente penicillines (nafcilline, oxacilline en cloxacilline), zal deze  
2598 laatstgenoemde groep op een aantal plaatsen in de samenvatting overkoepelend benoemd  
2599 worden als penicillinase-resistente penicillines (PRP).

2600

2601 *Tabel 5 Onderzochte interventies*

	Interventie	Controle	Dosering
Patiënten met <i>S. aureus</i> bacteriëmie			
Lee 2011	Cefazoline	Nafcilline	Onbekend
Paul 2011	Cefazoline	Oxacilline	Onbekend
Li 2014	Cefazoline	Oxacilline	Bekend*
Bai 2015	Cefazoline	Cloxacilline	Bekend*
McDanel 2017	Cefazoline	Nafcilline of Oxacilline	Onbekend

Hemodialyse patiënten met <i>S. aureus</i> bacteriëmie			
Renaud 2011	Cefazoline	Cloxacilline	Bekend*
*zie bijlage 6 voor details			

2602  
2603  
2604  
2605  
2606  
2607  
2608  
2609

#### Resultaten recidief *S. aureus* bacteriëmie

In vier studies werd de uitkomstmaat recidief *S. aureus* bacteriëmie gehanteerd, met wisselende definities en follow-up tijden, zie de tabel hieronder (Renaud et al., 2011; Li et al., 2014; Bai et al., 2015; McDanel et al., 2017).

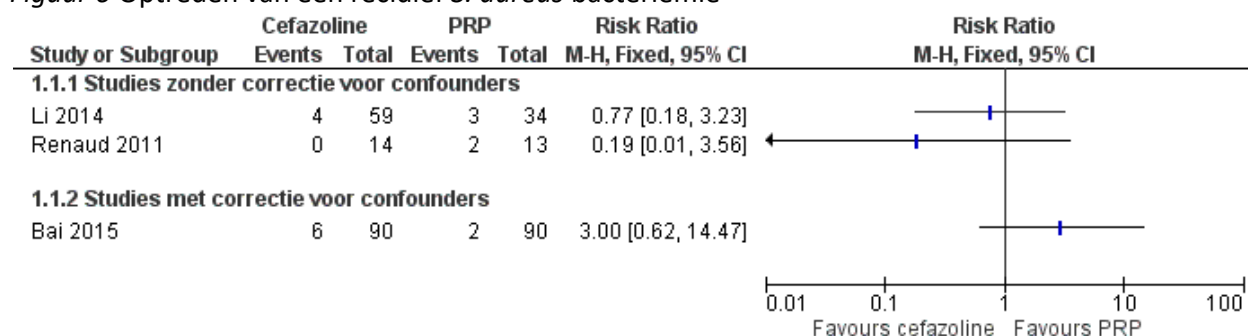
Tabel 6 Definities recidief *S. aureus* bacteriëmie

	Definitie	Follow-up duur
Renaud 2011	- Positieve bloedkweek met MSSA - Na een negatieve bloedkweek	30 dagen
Li 2014	Onbekend	90 dagen
Bai 2015	- Positieve kweek met <i>S. aureus</i> van een vermoedelijk infectieus focus met hetzelfde resistentiepatroon - Na het stoppen van de antimicrobiële therapie - Geen selectie op bloedkweken	90 dagen
McDanel 2017	- Positieve bloedkweek met MSSA tussen 45 en 365 dagen na de eerste positieve bloedkweek met MSSA	365 dagen

2610  
2611  
2612  
2613  
2614  
2615  
2616  
2617  
2618  
2619  
2620  
2621  
2622  
2623

De resultaten van alle vier studies toonden geen statistisch significant verschil aan tussen het gebruik van PRP en cefazoline (zie Figuur 6). Hierbij dient opgemerkt te worden dat er in de studies een verschil bestaat in het wel of niet corrigeren voor confounders (ondanks confounding by indication, de beslissing voor het starten van bepaalde antibiotica was mogelijk afhankelijk van bepaalde patiëntkenmerken). De niet-statistisch significante resultaten van de drie studies uit Figuur 6 komen overeen met de resultaten van de studie waarbij behandeling met cefazoline in een multivariabele regressie analyse werd onderzocht: in de studie van McDanel et al. (2017) gaf behandeling met cefazoline een gecorrigeerde OR van 1,13 (95% BHI 0,94-1,36). Vanwege de aanwezigheid van klinische en methodologische heterogeniteit werden de resultaten niet gepoold: de studies verschilden in onderzoekspopulatie, de definities van de uitkomstmaat liepen uiteen en de statistische methode was erg heterogeen.

Figuur 6 Optreden van een recidief *S. aureus* bacteriëmie



2624  
2625  
2626  
2627  
2628  
2629

#### Duur ziekenhuisopname

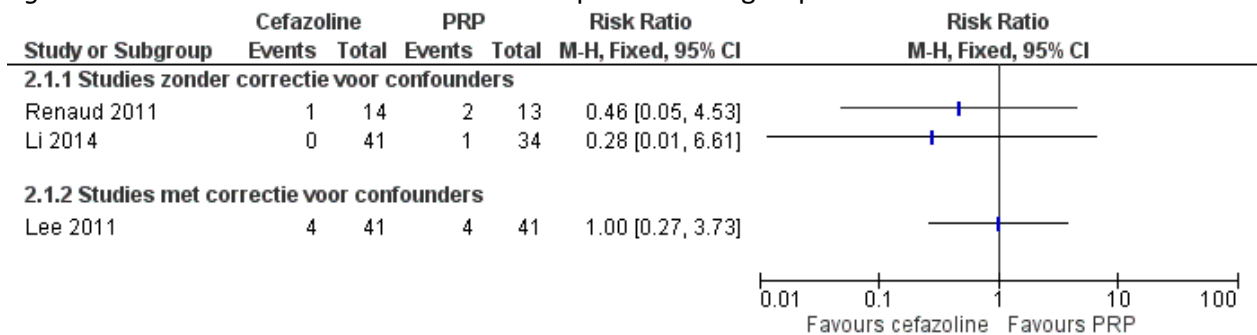
Twee studies onderzochten duur van ziekenhuisopname (Renaud et al., 2011; McDanel et al., 2017). In de eerste studie was de lengte van ziekenhuisopname korter voor de groep hemodialysepatiënten die was behandeld met cefazoline (gemiddelde ligduur 10 dagen) ten opzichte van de groep hemodialysepatiënten die was behandeld met cloxacilline (gemiddelde

2630 ligduur 20 dagen). Hierbij dient opgemerkt te worden dat er geen betrouwbaarheidsintervallen  
 2631 werden beschreven en dat er niet werd gecorrigeerd voor confounders (Renaud et al., 2011). In  
 2632 de tweede studie was de mediane ligduur ook korter voor de patiënten die werden behandeld  
 2633 met cefazoline, namelijk 12 dagen (IQR 8-18) ten opzichte van 13 dagen (IQR 9-22) voor  
 2634 patiënten die werden behandeld met nafcilline of oxacilline (McDanel et al., 2017). Ook in deze  
 2635 studie werd voor deze uitkomstmaat niet gecorrigeerd voor confounders.

2636  
 2637 **Mortaliteit**

2638 Zes studies rapporteerden resultaten betreffende het eindpunt mortaliteit, waarbij de follow-up  
 2639 duur verschilde tussen de studies. De studies van Lee et al. (2011) en Renaud et al. (2011)  
 2640 hanteerden een follow-up van respectievelijk 28 en 30 dagen. Twee studies hanteerden een  
 2641 follow-up duur van zowel 30 als 90 dagen (Li et al., 2014; McDanel et al., 2017), de overige twee  
 2642 studies onderzochten alleen mortaliteit op 90 dagen (Paul et al., 2011; Bai et al., 2015). Twee  
 2643 studies lieten alleen absolute, ongecorrigeerde resultaten zien (zie Figuur 7). De vier overige  
 2644 studies corrigeerden wel voor confounders, waarvan één studie het optreden van sterfte per  
 2645 behandelgroep rapporteerde en drie studies het eindpunt onderzochten met behulp van  
 2646 multivariabele regressieanalyse (zie Figuur 7 en Tabel 7). Vanwege de aanwezigheid van klinische  
 2647 heterogeniteit werden de resultaten niet gepoold: de studies verschilden sterk in  
 2648 onderzoekspopulatie, statistische methode en de follow-up duur van de uitkomstmaat.  
 2649 Vijf van de zes studies toonden geen statistisch significant voordeel van behandeling met  
 2650 cefazoline in het voorkomen van mortaliteit ten opzichte van behandeling met PRP (Renaud et  
 2651 al., 2011; Li et al., 2014; Lee et al., 2011; Paul et al., 2011; Bai et al., 2015). Eén studie toonde wel  
 2652 een statistisch significant voordeel in het voorkomen van 30-dagen en 90-dagen mortaliteit bij  
 2653 behandeling met cefazoline (McDanel et al., 2017).

2654  
 2655 **Figuur 7** Mortaliteit – studies die stratificeren per behandelgroep



2656  
 2657  
 2658

**Tabel 7** Mortaliteit – studies met een multivariabele analyse

	Paul 2011 (n = 353)	Bai 2015 (n = 354)	McDanel 2017 (n = 3167)
<b>30-dagen mortaliteit</b>			
Behandeling met cefazoline	-	-	<i>adjusted HR 0,63<sup>c</sup></i> <i>(95% BHI 0,51-0,78)</i>
<b>90-dagen mortaliteit</b>			
Behandeling met cefazoline	<i>adjusted OR 0,91<sup>a</sup></i> <i>(95% BHI 0,47-1,77)</i>	<i>adjusted HR 0,6<sup>b</sup></i> <i>(95% BHI 0,36-1,01)</i>	<i>adjusted HR 0,77<sup>d</sup></i> <i>(95% BHI 0,66-0,9)</i>

<sup>a</sup> gecorrigeerd voor: leeftijd, status van ADL afhankelijkheid, nosocomiale *S. aureus* bacteriëmie, diabetes, maligniteit, hartklep aandoening, ureum level, albumine level en trombocyt level  
<sup>b</sup> gecorrigeerd voor: leeftijd, geslacht, afdeling van opname, 'community-associated', comorbiditeiten, ziekte-ernst bij presentatie (koorts/shock/nierfalen), vroege infectieuze foci en >2 dagen tot antimicrobiële therapie

<sup>c</sup> gecorrigeerd voor: huidinfectie, endocarditis, osteomyelitis, APACHE III score, Charlson Comorbidity index, ICU opname en diabetes

<sup>d</sup> gecorrigeerd voor: huidinfectie, endocarditis, osteomyelitis, APACHE III score, Charlson Comorbidity index, ICU opname, diabetes en nosocomiale infectie

2659

#### 2660 *Bijwerkingen medicatie*

2661 Bijwerkingen werden beschreven in drie van de zes studies (Lee et al., 2011; Renaud et al., 2011;  
2662 Li et al., 2014). In de enige studie waarbij dit eindpunt werd gecorrigeerd voor confounders,  
2663 kwamen bijwerkingen voor in 7 van de 41 patiënten in de nafcilline groep (n=4  
2664 geneesmiddelenkoorts, n=2 cytopenie, n=1 flebitis), tegen geen van de 41 patiënten in de  
2665 cefazoline groep (Lee et al., 2011). In de studie van Li et al. (2014) kwamen ook meer  
2666 bijwerkingen voor in de oxacilline groep (in 10 van de 34 patiënten, n=6 transaminase stijging,  
2667 n=1 huiduitslag, n=1 serum creatinine stijging, n=1 leukopenie en één niet beschreven  
2668 bijwerking) ten opzichte van de cefazoline groep (2 van de 59 patiënten, n=1 huiduitslag en n=1  
2669 diarree). Belangrijk om op te merken is dat in deze studie een aantal patiënten  
2670 combinatietherapie ontving met gentamicine en/of rifampicine, het is niet bekend in hoeverre  
2671 dit de patiënten met bijwerkingen betrof. De studie naar hemodialyse patiënten rapporteerde  
2672 gevallen van bijwerkingen in 3 van de 14 patiënten in de cefazoline groep (n=2 Stevens-Johnson  
2673 syndroom, n=1 ernstige leukopenie), ten opzichte van géén ernstige bijwerkingen in de  
2674 cloxacilline groep van 13 patiënten (Renaud et al., 2011).

2675

#### 2676 *Bewijskracht van de literatuur*

2677

2678 Ter informatie: zie bijlage 4 voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie.

2679

#### 2680 *A) Recidief S. aureus bacteriëmie*

2681 Vanwege het observationele karakter van het onderzoek start de kwaliteit van bewijs voor de  
2682 uitkomstmaat recidief *S. aureus* bacteriëmie laag. De bewijskracht van de vier observationele  
2683 studies wordt verlaagd van laag naar zeer laag om de volgende redenen: er zijn sterke  
2684 beperkingen in onderzoekszopzet: twee studies corrigeerden niet voor confounders (ondanks  
2685 confounding by indication) en één studie gaf geen definitie van de uitkomstmaat. Daarnaast is er  
2686 sprake van statistische heterogeniteit, gaat het om een aantal studies van geringe omvang  
2687 (imprecisie) en is er sprake van indirectheid van het bewijs (een aantal patiënten ontving  
2688 combinatietherapie en in één studie werden alleen hemodialyse patiënten geïnccludeerd).

2689

#### 2690 *B) Duur ziekenhuisopname*

2691 De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur van ziekenhuisopname verandert van laag naar zeer  
2692 laag, omdat er in deze studies sprake was van zeer serieus risico op bias (er werd niet  
2693 gecorrigeerd voor confounders) en indirectheid van het bewijs (in één studie er werden er alleen  
2694 hemodialyse patiënten geïnccludeerd).

2695

#### 2696 *C) Mortaliteit*

2697 De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit verandert van laag naar zeer laag, vanwege de  
2698 volgende redenen: er was in twee studies sprake van onvergelykbare studiegroepen in prognose  
2699 (confounding by indication, beperkingen in onderzoekszopzet), de meerderheid van de  
2700 studiepopulaties bestond uit kleine aantallen (imprecisie), in één studie was er sprake van  
2701 gelijktijdige behandeling met andere antibiotica, er werd in één studie een specifieke  
2702 (hemodialyse) patiëntengroep geïnccludeerd (indirectheid van het bewijs) en er was sprake van  
2703 statistische heterogeniteit.

2704  
2705  
2706  
2707  
2708  
2709  
2710  
2711  
2712  
2713  
2714

*D) Bijwerkingen medicatie*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen van medicatie is zeer laag, omdat slechts drie studies van beperkte omvang deze uitkomstmaat hebben onderzocht (imprecisie), omdat er sprake is van indirect bewijs (één studie onderzocht alleen hemodialyse patiënten en in één studie was er sprake van gelijktijdige behandeling met rifampicine danwel gentamicine) en vanwege inconsistentie in resultaten. Daarnaast bestond in twee van deze drie studies een zeer serieus risico op bias vanwege onvergelykbare studiegroepen in baseline prognose en werd er niet gerapporteerd of het optreden van bijwerkingen systematisch werd onderzocht.

**Conclusies**

<b>Ze er laag GRADE</b>	<i>Voor volwassen patiënten met methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie</i>
	<i>Recidief S. aureus bacteriëmie</i> Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling van een methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie met cefazoline geassocieerd is met meer recidieven in vergelijking met behandeling met penicillinase-resistente penicillines.  <i>Bron: Renaud et al., 2011; Li et al., 2014; Bai et al., 2015; McDanel et al., 2017</i>

2715

<b>Ze er laag GRADE</b>	<i>Voor volwassen patiënten met methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie</i>
	<i>Mortaliteit</i> Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling van een methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie met cefazoline geassocieerd is met meer sterfte in vergelijking met behandeling met penicillinase-resistente penicillines.  <i>Bron: Lee et al., 2011; Paul et al., 2011; Renaud et al., 2011; Li et al., 2014; Bai et al., 2015; McDanel et al., 2017</i>

2716

<b>Ze er laag GRADE</b>	<i>Voor volwassen patiënten met methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie</i>
	<i>Duur ziekenhuisopname</i> Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling van een methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie met cefazoline is geassocieerd met een langere ziekenhuisopname in vergelijking met behandeling met penicillinase-resistente penicillines.  <i>Bron: Renaud et al., 2011; McDanel et al., 2017</i>

2717

<b>Ze er laag GRADE</b>	<i>Voor volwassen patiënten met methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie</i>
	<i>Bijwerkingen medicatie</i> Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling van een methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie met cefazoline is geassocieerd met meer bijwerkingen in vergelijking met behandeling met penicillinase-resistente penicillines.  <i>Bron: Lee et al., 2011; Renaud et al., 2011; Li et al., 2014</i>

2718  
 2719  
 2720  
 2721  
 2722  
 2723  
 2724  
 2725  
 2726  
 2727  
 2728  
 2729  
 2730  
 2731  
 2732  
 2733  
 2734  
 2735

### 3. Flucloxacilline versus flucloxacilline plus aminoglycoside

Ter informatie: zie bijlage 6 voor gedetailleerde informatie betreffende studiepopulatie, interventie, uitkomstmaten en resultaten. Voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie zie bijlage 4 en 5. Voor deze samenvatting zijn in elke studie alleen de data geëxtraheerd die betrekking hebben tot de huidige PICO vraagstelling.

#### Beschrijving studies

Twee van de drie studies betroffen randomized controlled trials (Korzeniowski et al., 1982; Ribera et al., 1996). De derde studie was een retrospectieve cohortstudie (Hughes et al., 2009).

#### Studiepopulaties (Tabel 8)

De populaties in de studies betroffen alle patiënten met *S. aureus* endocarditis, in de tabel hieronder zijn de meest differentiërende in- en exclusiecriteria weergegeven.

Tabel 8 Studiepopulaties

	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Randomized controlled trials		
Korzeniowski 1982	- <i>S. aureus</i> endocarditis	- Kunstkleppen
Ribera 1996	- <i>S. aureus</i> tricuspidalis endocarditis - IV drugsgebruik	- Linkszijdige endocarditis - Systemische complicatie met indicatie voor verlengde therapieduur (i.e. osteomyelitis)
Retrospectieve cohortstudie		
Hughes 2009	- <i>S. aureus</i> endocarditis	- Leeftijd <18 jaar

2736  
 2737  
 2738  
 2739  
 2740  
 2741  
 2742  
 2743  
 2744

#### Interventies (Tabel 9)

De onderzochte interventies van de studies waren heterogeen: naast dosering en type antibiotica, varieerde ook de therapieduur (zie Tabel 9). Omdat verschillende soorten penicillinase-resistente penicillines (nafcilline en cloxacilline) onderzocht zijn, zullen deze op een aantal plaatsen in de samenvatting overkoepelend benoemd worden als penicillinase-resistente penicillines (PRP).

Tabel 9 Onderzochte interventies

	Interventie	Controle	Dosering
Randomized controlled trials			
Korzeniowski 1982	6 weken nafcilline IV + 2 weken gentamicine IM of IV	6 weken nafcilline IV	Bekend*
Ribera 1996	2 weken cloxacilline IV + 7 dagen gentamicine IV	2 weken cloxacilline IV	Bekend*
Retrospectieve cohortstudie			
Hughes 2009	Cloxacilline IV + gentamicine	Cloxacilline IV	Deels bekend*

\*zie bijlage 6 voor details

2745  
 2746  
 2747

#### Resultaten recidief *S. aureus* bacteriëmie (tabel 10)



2748 In twee studies werd de uitkomstmaat recidief *S. aureus* bacteriëmie gehanteerd. In één van die  
 2749 studies werd follow-upduur en definitie niet beschreven, zie de tabel hieronder (Korzeniowski et  
 2750 al., 1982; Ribera et al., 1996).

2751  
 2752

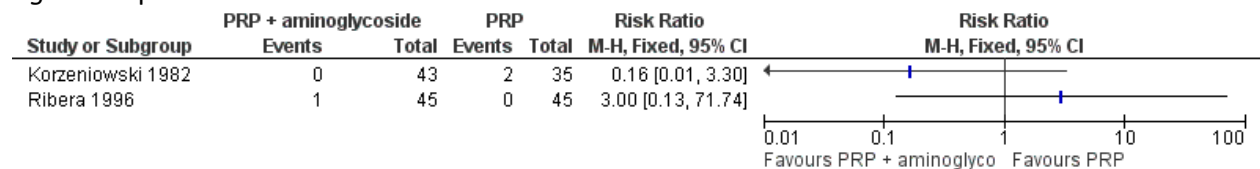
Tabel 10 Definities recidief *S. aureus* bacteriëmie

	Definitie	Follow-up duur
Korzeniowski 1982	Onbekend	Onbekend
Ribera 1996	- Positieve bloedkweek met <i>S. aureus</i> - Zelfde faag-type als originele <i>S. aureus</i> isolaat	6 maanden

2753  
 2754  
 2755  
 2756  
 2757  
 2758  
 2759  
 2760  
 2761  
 2762  
 2763

De resultaten van de twee gerandomiseerde studies toonden geen statistisch significant verschil tussen het gebruik van PRP alleen en in combinatietherapie met een aminoglycoside in het voorkomen van een recidief (zie Figuur 8). Hierbij dient opgemerkt te worden dat het gaat om studies van geringe grootte, dat er ondanks randomisatie in één studie baseline verschillen bestonden tussen de behandelgroepen (Korzeniowski et al., 1982) en dat het gaat om brede betrouwbaarheidsintervallen rondom de effectschatter. Vanwege de aanwezigheid van klinische en methodologische heterogeniteit werden de resultaten niet gepoold: de studies verschillen in onderzoekspopulatie, interventie en de definities van de uitkomstmaat liepen uiteen.

Figuur 8 Optreden van een recidief *S. aureus* bacteriëmie



2764  
 2765

#### Duur ziekenhuisopname

2767 Dit eindpunt werd in één studie onderzocht (Hughes et al., 2009). In deze studie was er geen  
 2768 statistisch significant verschil tussen de gemiddelde duur van ziekenhuisopname tussen  
 2769 patiënten die werden behandeld met cloxacilline alleen (21 dagen) in vergelijking met patiënten  
 2770 die werden behandeld met cloxacilline en gentamicine (20 dagen). Hierbij werden geen  
 2771 nauwkeurigheidsmarges gerapporteerd en werd er niet gecorrigeerd voor mogelijke  
 2772 confounders.

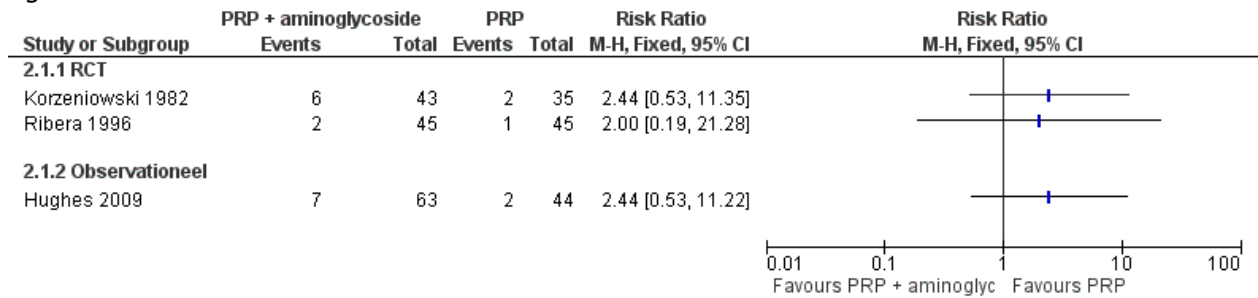
2773

#### Mortaliteit

2775 Drie studies rapporteerden resultaten betreffende het eindpunt mortaliteit, waarbij de follow-up  
 2776 duur verschilde tussen de studies. De studies van Hughes et al. (2009) hanteerde als enige studie  
 2777 een vooraf gedefinieerde follow-up duur, van 30 dagen. Ribera et al. (1996) volgde patiënten zes  
 2778 maanden maar rapporteerde alleen sterfte tijdens antimicrobiële behandeling. De exacte lengte  
 2779 van follow-up wordt in de studie van Korzeniowski et al. (1982) niet beschreven. De resultaten  
 2780 van deze drie studies toonden geen statistisch significant voordeel van combinatietherapie van  
 2781 PRP en een aminoglycoside in het voorkomen van sterfte ten opzichte van behandeling met PRP  
 2782 alleen, met mogelijk een trend in het voordeel van PRP zonder aminoglycoside (zie Figuur 9).  
 2783 Hierbij dient opgemerkt te worden dat er in twee studies sprake was van verschillen in baseline  
 2784 prognose tussen groepen en dat hiervoor niet werd gecorrigeerd (Korzeniowski et al., 1982;  
 2785 Hughes et al., 2009). Vanwege de aanwezigheid van klinische heterogeniteit werden de  
 2786 resultaten niet gepoold: de studies verschillen sterk in onderzoekspopulatie, interventie en de  
 2787 follow-up duur van de uitkomstmaat.

2788

2789 **Figuur 9** Mortaliteit



2790  
2791

2792 **Bijwerkingen medicatie**

2793 Bijwerkingen werden beschreven in drie studies, waarbij er in geen van de studies werd  
 2794 gerapporteerd of er systematisch naar het optreden van bijwerkingen werd gezocht.  
 2795 Korzeniowski et al. (1982) beschrijft dat er vaker bijwerkingen voorkwamen in de  
 2796 combinatietherapiegroep, namelijk een verdubbeling van het serum creatinine in 11 van de 43  
 2797 patiënten (26%) in de nafcilline+gentamicine groep, tegen 1 van de 35 patiënten (3%) in de  
 2798 nafcilline monotherapie groep. Daarnaast trad in 4 van de 43 combinatietherapie patiënten (9%)  
 2799 neutropenie ( $\leq 1000/\mu\text{L}$ ) op, dit werd niet beschreven in de groep met nafcilline monotherapie.  
 2800 Ook in de retrospectieve studie van Hughes et al. (2009) kwam stijging van het serum creatinine  
 2801 vaker voor in de combinatietherapiegroep: in 18% van de 63 patiënten die werden behandeld  
 2802 met cloxacilline+gentamicine, ten opzichte van 7% van de 44 patiënten met cloxacilline  
 2803 monotherapie ( $p = 0,1$ ). De studie van Ribera et al. (1996) meldt over bijwerkingen dat in géén  
 2804 van de 90 patiënten in de studie de medicatie werd gestopt vanwege nierinsufficiëntie.

2805

2806 **Bewijskracht van de literatuur**

2807

2808 Ter informatie: zie bijlage 4 en 5 voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per  
 2809 studie.

2810

2811 **A) Recidief *S. aureus* bacteriëmie**

2812 De bewijskracht van de twee gerandomiseerde studies verandert van hoog naar zeer laag omdat  
 2813 het in één van de studies onduidelijk is of de toewijzing van medicatie onvoorspelbaar was  
 2814 (beperkingen in onderzoekopzet), het gaat om kleine aantallen (imprecisie) en de  
 2815 onderzoekspopulatie (endocarditis patiënten, deels met parenteraal drugsgebruik) niet zonder  
 2816 meer te generaliseren is naar de onderzoekspopulatie waarvoor de richtlijn geschreven wordt  
 2817 (patiënten met *S. aureus* bacteriëmie, indirectheid van het bewijs).

2818

2819 **B) Duur ziekenhuisopname**

2820 De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur ziekenhuisopname verandert van laag naar zeer  
 2821 laag, omdat maar één observationele studie van geringe omvang deze uitkomstmaat heeft  
 2822 onderzocht (imprecisie). Tevens was er in deze studie sprake van niet vergelijkbare  
 2823 studiegroepen in prognose (beperkingen in onderzoekopzet) en werden alleen patiënten met  
 2824 endocarditis geïnccludeerd (indirectheid van het bewijs).

2825

2826 **C) Mortaliteit**

2827 Gerandomiseerd onderzoek: de bewijskracht van de twee gerandomiseerde studies verandert  
 2828 van hoog naar zeer laag omdat het onduidelijk is of de toewijzing van medicatie onvoorspelbaar  
 2829 was in één van de twee studies (beperkingen in onderzoekopzet), het gaat om kleine aantallen  
 2830 (imprecisie) en de onderzoekspopulatie (endocarditis patiënten, deels met parenteraal

2831 drugsgebruik) niet zonder meer te generaliseren is naar de onderzoekspopulatie waarvoor de  
2832 richtlijn geschreven wordt (indirectheid).

2833

2834 Observationeel onderzoek: vanwege het observationele karakter van het onderzoek start de  
2835 kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat mortaliteit laag. De kwaliteit wordt verlaagd van laag  
2836 naar zeer laag om de volgende redenen: er is sprake van onvergelykbare studiegroepen in  
2837 prognose (beperkingen in onderzoeksopzet), het gaat om een studie van geringe omvang  
2838 (imprecisie) en er is sprake van indirectheid van het bewijs (er werd een selecte  
2839 patiëntenpopulatie onderzocht, namelijk patiënten met endocarditis).

2840

#### 2841 *D) Bijwerkingen medicatie*

2842 De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen van medicatie is zeer laag, omdat drie  
2843 studies van beperkte omvang deze uitkomstmaat hebben onderzocht (imprecisie), omdat er  
2844 sprake is van indirect bewijs (er werden alleen endocarditis patiënten onderzocht), omdat er in  
2845 twee van deze sprake was van onvergelykbare studiegroepen in baseline prognose en omdat er  
2846 in de studies niet beschreven is of het optreden van bijwerkingen systematisch werd onderzocht.

2847

#### 2848 **Conclusies**

<b>Ze er laag GRADE</b>	<i>Voor patiënten met methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie</i>
	<i>Recidief S. aureus bacteriëmie</i> Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling van methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie met penicillinase-resistente penicillines in combinatie met een aminoglycoside leidt tot minder recidieven in vergelijking met behandeling met penicillinase-resistente penicillines alleen.  <i>Bron: Korzeniowski et al., 1982; Ribera et al., 1996</i>

2849

<b>Ze er laag GRADE</b>	<i>Voor patiënten met methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie</i>
	<i>Mortaliteit</i> Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling van methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie met penicillinase-resistente penicillines in combinatie met een aminoglycoside leidt tot minder sterfte in vergelijking met behandeling met penicillinase-resistente penicillines alleen.  <i>Bron: Korzeniowski et al., 1982; Ribera et al., 1996; Hughes et al., 2009</i>

2850

<b>Ze er laag GRADE</b>	<i>Voor patiënten met methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie</i>
	<i>Duur ziekenhuisopname</i> Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling van methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie met cloxacilline in combinatie met gentamicine geassocieerd is met een verschil in duur van ziekenhuisopname in vergelijking met behandeling met cloxacilline alleen.  <i>Bron: Hughes et al., 2009</i>

2851

2852

<b>Zeer laag GRADE</b>	<i>Voor patiënten met methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie</i>
	<i>Bijwerkingen medicatie</i> Er zijn aanwijzingen dat behandeling van een methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie met penicillinase-resistente penicillines in combinatie met een aminoglycoside geassocieerd is met meer bijwerkingen in vergelijking met behandeling met penicillinase-resistente penicillines alleen.
	<i>Bron: Korzeniowski et al., 1982; Ribera et al., 1996 Hughes et al., 2009</i>

2853  
2854  
2855  
2856  
2857  
2858  
2859  
2860  
2861  
2862  
2863  
2864  
2865  
2866  
2867  
2868  
2869  
2870

#### 4. (<2 weken IV antibiotica versus >2 weken IV antibiotica)

Ter informatie: zie bijlage 6 voor gedetailleerde informatie betreffende studiepopulatie, interventie, uitkomstmaten en resultaten. Voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie zie bijlage 4 en 5. Voor deze samenvatting zijn in elke studie alleen de data geëxtraheerd die betrekking hebben tot de huidige PICO vraagstelling.

#### *Beschrijving studies en studiepopulaties (Tabel 11)*

De tien studies betroffen zowel retrospectieve als prospectieve cohortstudies. De populaties in de studies waren patiënten met *S. aureus* bacteriëmie, maar waren verder heterogeen. In de tabel hieronder zijn de meest differentiërende in- en exclusiecriteria weergegeven. In de meeste studies werden zowel patiënten met methicillinegevoelige als methicilline-resistente *S. aureus* bacteriëmie geïnccludeerd. Omdat dit voor een meerderheid van de studies een klein deel van de studiepopulaties betrof, zijn deze studies toch meegenomen in de literatuursamenvatting.

**Tabel 11** Studiepopulaties

	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
<b>Prospectieve cohortstudies</b>		
Raad 1992	Katheter-gerelateerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie	Optreden vroege complicaties (i.e. endocarditis, abces)
Jensen 2002	<i>S. aureus</i> bacteriëmie Behandeling met dicloxacilline	
Khosrovaneh 2005	<i>S. aureus</i> bacteriëmie en weke delen infectie Leeftijd ≥18 jaar	
Thomas 2005	Katheter-gerelateerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie Leeftijd >16 jaar	
Chong 2013	Ongecompliceerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie <sup>a</sup> Leeftijd ≥18 jaar	Polymicrobiële bacteriëmie
<b>Retrospectieve cohortstudies</b>		
Zeylemaker 2001	Katheter-gerelateerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie Leeftijd ≥18 jaar	Endocarditis bij opname
Fätkenheuer 2004	<i>S. aureus</i> bacteriëmie	
Kreisel 2006	<i>S. aureus</i> bacteriëmie	Aanwezigheid endocarditis
Landman 2011	<i>S. aureus</i> bacteriëmie Leeftijd ≥18 jaar	
Kempley 2015	<i>S. aureus</i> bacteriëmie Neonaten	

<sup>a</sup> gedefinieerd als aanwezigheid van negatieve follow-up bloedkweek 2-4 dagen na (aanvang?) bacteriëmie, verdwijnen koorts <72u na starten therapie en ontbreken van metastatische infectie bij patiënten met katheter-gerelateerde bacteriëmie of primaire bacteriëmie zonder aanwijzingen voor endocarditis

2871  
2872  
2873  
2874  
2875  
2876  
2877

### Interventies (Tabel 12)

De onderzochte interventies van de studies waren heterogeen: zowel type antibiotica als dosering verschilde per studie (voor zover bekend, zie de tabel hieronder). De gebruikte antibiotica per behandelgroep (<2 weken versus ≥2 weken) werd niet in elke studie beschreven.

Tabel 12 Onderzochte interventies

	Interventie	N	Controle	N	Type AB per groep
Raad 1992	<10 dagen IV AB 10-14 dagen IV AB	18 18	>14 dagen IV AB	10	Bekend <sup>a</sup>
Zeylemaker 2001	0 dagen AB 1-7 dagen AB 7-14 dagen AB	5 4 25	>14 dagen AB	15	Onbekend
Jensen 2002	<14 dagen dicloxacilline	74	≥14 dagen dicloxacilline	81	Bekend <sup>a</sup>
Fätkenheuer 2004	<14 dagen AB	87	≥14 dagen AB	73	Onbekend
Khosrovaneh 2005	Kortdurende behandeling <sup>b</sup>	23	Langdurige behandeling <sup>b</sup>	18	Onbekend
Thomas 2005	0-7 dagen IV AB 8-14 dagen IV AB	37 132	15-21 dagen IV AB >21 dagen IV AB	55 30	Onbekend
Kreisel 2006	≤14 dagen AB <sup>c</sup>	231	>14 dagen AB	110	Onbekend
Landman 2011	<14 dagen AB	26	≥14 dagen AB	53	Onbekend
Chong 2013	<14 dagen IV AB	38	≥14 dagen IV AB	73	Bekend <sup>a</sup>
Kempley 2015	0-13 dagen AB	9	14-27 dagen AB ≥28 dagen AB	51 19	Onbekend

d, dagen; AB, antibiotica  
<sup>a</sup> zie bijlage 6 voor details, <sup>b</sup> onduidelijke definitie, mogelijk ≤14 dagen versus >14 dagen; <sup>c</sup> gedefinieerd als antibioticum waarvoor het isolaat gevoelig was

2878  
2879  
2880  
2881  
2882  
2883  
2884

### Resultaten recidief *S. aureus* bacteriëmie (Tabel 13)

In zeven studies werd de uitkomstmaat recidief *S. aureus* infectie gehanteerd, zie de tabel hieronder voor definities en follow-up duur.

Tabel 13 Definities recidief *S. aureus* bacteriëmie

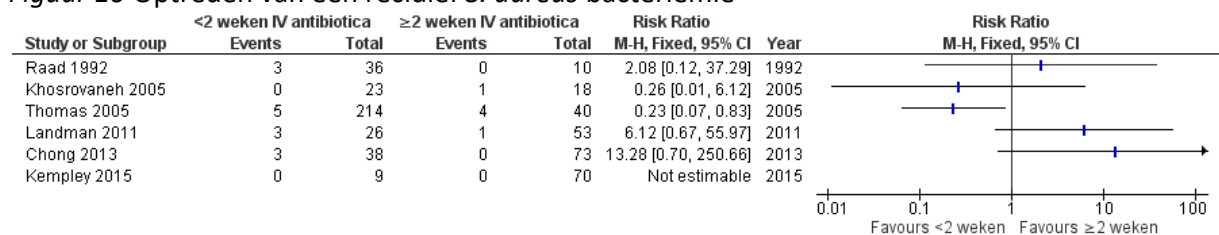
	Definitie	Follow-up duur
Raad 1992	Onbekend	6 maanden
Khosrovaneh 2005	Onbekend	14-440 dagen
Thomas 2005	- Recidief diepe infectie (i.e. exclusie van recidief katheter-gerelateerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie) - Zelfde PFGE patroon als originele isolaat - Na voltooiën initiële therapie	12 weken
Kreisel 2006	- Positieve kweek met <i>S. aureus</i> van een (van nature) steriele afnamelocatie - Zelfde methicilline-resistentiepatroon als originele isolaat - Na klaren van de initiële infectie	Onbekend
Landman 2011	- Positieve kweek met <i>S. aureus</i>	3 maanden

	- Na klinische verbetering	
Chong 2013	- Recidief <i>S. aureus</i> infectie - Zelfde antibiogram en PFGE patroon als originele isolaat - Na voltooiën initiële antimicrobiële therapie	12 weken
Kempley 2015	- Positieve bloedkweek met <i>S. aureus</i> - Na voltooiën adequate antimicrobiële therapie	1 jaar

2885  
2886  
2887  
2888  
2889  
2890  
2891  
2892  
2893  
2894  
2895  
2896  
2897  
2898  
2899  
2900  
2901  
2902  
2903  
2904  
2905  
2906  
2907

De resultaten van de studies waren wisselend (zie Figuur 10 en Tabel 14). Vier van de zeven studies toonden een trend in het voordeel van minimaal twee weken behandeling met IV antibiotica in het voorkomen van recidief *S. aureus* bacteriëmie, ten opzichte van korter dan twee weken IV behandeling met antibiotica (Raad et al., 1992; Kreisel et al., 2006; Landman et al., 2011; Chong et al., 2013). Twee van de zeven studies toonden dat er juist meer recidieven optraden bij patiënten die langer dan twee weken met antibiotica werden behandeld (Thomas et al., 2005; Khosrovaneh et al., 2005). In één studie trad in beide groepen geen recidief op (Kempley et al. 2015). Hierbij dient opgemerkt te worden dat het veelal gaat studies van geringe grootte en dat er ondanks baseline verschillen in prognose (confounding by indication), in zes van de zeven studies niet gecorrigeerd werd voor confounders. Eén studie onderzocht het eindpunt recidief in multivariabele analyse (Kreisel et al., 2006). Hierbij was therapieduur niet statistisch significant geassocieerd met het optreden van recidief *S. aureus* bacteriëmie en wees de puntschatter in een nadelig effect van langdurige behandeling (zie Tabel 14). Daarnaast onderzocht Chong et al. (2013) het effect van duur van behandeling in relatie tot een gecombineerd eindpunt van sterfte en recidief *S. aureus* bacteriëmie (therapiefalen) in multivariabele analyse. Hierbij was behandelduur niet statistisch significant geassocieerd met therapiefalen, zie Tabel 14 (Chong et al., 2013). Vanwege de aanwezigheid van klinische en methodologische heterogeniteit werden de resultaten betreffende recidief *S. aureus* bacteriëmie niet gepoold: de studies verschillen in onderzoekspopulatie en interventie, de definities van de uitkomstmaat liepen uiteen en er was sprake van statistische heterogeniteit.

**Figuur 10** Optreden van een recidief *S. aureus* bacteriëmie



2908  
2909  
2910

**Tabel 14** Recidief – studies met een multivariabele analyse

	Kreisel et al., 2006 (n =341)	Chong et al., 2013 (n =111)
Recidief <i>S. aureus</i> bacteriëmie		
≤14 dagen effectieve antibiotica	adjusted OR <sup>a</sup> 0,58 (95% BHI 0,32-1,05)	
12-weken therapiefalen (recidief <i>S. aureus</i> bacteriëmie of sterfte)		
<14 dagen IV antibiotica	adjusted p=0.19 <sup>b</sup>	
<sup>a</sup> gecorrigeerd voor HIV infectie, diabetes en MRSA		
<sup>b</sup> gecorrigeerd voor type infectie (i.e, primaire <i>S. aureus</i> bacteriëmie of katheter-gerelateerd), Charlson Comorbidity Score en maligniteit		

2911  
2912  
2913

*Duur ziekenhuisopname*

Dit eindpunt werd in geen van de studies onderzocht.

2914  
2915  
2916  
2917  
2918  
2919  
2920  
2921  
2922  
2923  
2924  
2925  
2926  
2927  
2928  
2929  
2930  
2931  
2932  
2933  
2934  
2935  
2936

**Mortaliteit**

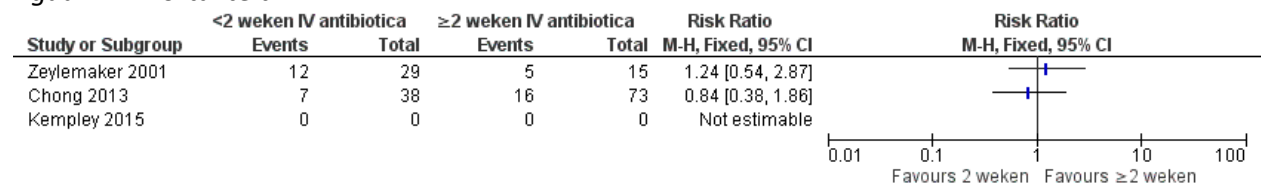
Vijf studies rapporteerden resultaten betreffende het eindpunt mortaliteit, waarbij de definitie en de follow-up duur verschilden tussen de studies (zie Tabel 15). Daarnaast was de wijze van rapporteren van resultaten erg heterogeen. Eén van de vijf studies toonde in multivariabele analyse een statistisch significant effect van duur van behandeling met antibiotica (dicloxacilline) in het voorkomen van sterfte, maar het is in het artikel onduidelijk in welke richting dit effect wijst, zie Tabel 16 (Jensen et al., 2002). Drie andere studies toonden geen statistisch significante associatie tussen behandelduur en het optreden van sterfte (Zeylemaker et al., 2001; Fätkenheuer et al., 2004; Chong et al., 2013). Eén van deze studies rapporteerde niet het aantal sterfgevallen per behandelgroep (Fätkenheuer et al., 2004), zie Figuur 11 voor de resultaten van de andere twee studies. Hierbij dient opgemerkt te worden dat er in deze analyses sprake was van verschillen in baseline prognose tussen groepen (confounding by indication) en dat hiervoor niet werd gecorrigeerd. In de vijfde studie trad in beide groepen geen sterfte op (Kempley et al. 2015). Daarnaast werd in één studie een gecombineerd eindpunt van sterfte en recidief *S. aureus* bacteriëmie (therapiefalen) in multivariabele analyse onderzocht. Hierbij was behandelduur niet statistisch significant geassocieerd met therapiefalen, zie tabel 16 (Chong et al., 2013). Vanwege de aanwezigheid van klinische en methodologische heterogeniteit werden de resultaten betreffende mortaliteit niet gepoold: de studies verschilden sterk in onderzoekspopulatie, interventie, statistische methode en de follow-up duur van de uitkomstmaat.

**Tabel 15** Definities mortaliteit

	Eindpunt	Follow-up duur
Zeylemaker 2001	Totale mortaliteit	1 jaar
Jensen 2002	<i>S. aureus</i> bacteriëmie-gerelateerde mortaliteit, gedefinieerd als sterfte <5 weken na positieve bloedkweek of in relatie met recidief <i>S. aureus</i> bacteriëmie	3 maanden
Fätkenheuer 2004	Totale mortaliteit	1 jaar
Chong 2013	Totale mortaliteit Therapiefalen (sterfte of recidief <i>S. aureus</i> bacteriëmie)	12 weken
Kempley 2015	Totale mortaliteit	Onbekend

2937  
2938

**Figuur 11** Mortaliteit



2939  
2940  
2941

**Tabel 16** Mortaliteit – studies met een multivariabele analyse

	Jensen 2002 (n = 155)	Chong 2013 (n = 111)
3-maanden <i>S. aureus</i> bacteriëmie-gerelateerde mortaliteit		
Duur van therapie <sup>a</sup>	<i>adjusted</i> <sup>b</sup> OR 0,84 (95% BHI 0,76-0,94)	
12-weeken therapiefalen (recidief <i>S. aureus</i> bacteriëmie of sterfte)		
<14 dagen IV antibiotica	<i>adjusted</i> p=0.19 <sup>c</sup>	

<sup>a</sup> onduidelijk op welke categorie (lang of kortdurende behandeling) de gerapporteerde OR van toepassing is  
<sup>b</sup> gecorrigeerd voor septische shock, totale dosis dicloxacilline, leeftijd, 'community-acquisition', geslacht, tijd tussen

aanvang symptomen en positieve bloedkweek, maligniteit, verwijdering focus en secundair focus  
<sup>c</sup> gecorrigeerd voor type infectie (i.e, primaire *S. aureus* bacteriëmie of katheter-gerelateerd), Charlson Comorbidity Score en maligniteit.

2942  
 2943  
 2944  
 2945  
 2946  
 2947  
 2948  
 2949  
 2950  
 2951  
 2952  
 2953  
 2954  
 2955  
 2956  
 2957  
 2958  
 2959  
 2960  
 2961  
 2962  
 2963  
 2964  
 2965  
 2966  
 2967  
 2968  
 2969  
 2970  
 2971  
 2972  
 2973  
 2974  
 2975  
 2976  
 2977  
 2978  
 2979  
 2980  
 2981

*Bijwerkingen medicatie*

Dit eindpunt werd in geen van de studies onderzocht.

*Bewijskracht van de literatuur*

Ter informatie: zie bijlage 4 voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie.

*A) Recidief S. aureus bacteriëmie*

Vanwege het observationele karakter van het onderzoek start de kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat recidief *S. aureus* bacteriëmie laag. De bewijskracht van de zeven studies wordt verlaagd van laag naar zeer laag om de volgende redenen: er zijn sterke beperkingen in onderzoeksopzet: het exacte antibioticagebruik (type antibioticum) werd niet altijd gerapporteerd per behandelgroep, zes studies corrigeerden niet voor confounders (ondanks confounding by indication) en twee studies gaven geen definitie van de uitkomstmaat. Daarnaast is er sprake van statistische heterogeniteit (inconsistentie) en includeerden de studies ook patiënten met methicilline-resistente *S. aureus* bacteriëmie (of werd dit niet duidelijk beschreven), waardoor de resultaten niet zonder meer te extrapoleren zijn naar de onderzoekspopulatie waarvoor de richtlijn geschreven wordt (methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie, indirectheid van het bewijs). Tevens werd in één studie een zeer selecte patiëntenpopulatie geïncludeerd (patiënten met weke delen infectie). Tot slot waren vijf van de zeven studies van zeer geringe omvang (imprecisie).

*B) Duur ziekenhuisopname*

Niet te beoordelen, omdat uitkomstmaat niet onderzocht is.

*C) Mortaliteit*

De kwaliteit van de observationele studies wordt verlaagd van laag naar zeer laag vanwege sterke beperkingen in onderzoeksopzet (in vier van de vijf studies was er sprake van onvergelykbare studiegroepen in baseline prognose) en het gaat om studies van geringe omvang (imprecisie). Daarnaast includeerden de studies ook patiënten met methicilline-resistente *S. aureus* bacteriëmie (of werd dit niet duidelijk beschreven), waardoor de resultaten niet zonder meer te extrapoleren zijn naar de onderzoekspopulatie waarvoor de richtlijn geschreven wordt (methicillinegevoelige *S. aureus* bacteriëmie, indirectheid van het bewijs).

*D) Bijwerkingen medicatie*

Niet te beoordelen, omdat uitkomstmaat niet onderzocht is.

**Conclusies**

<b>GRADE niet te beoordelen</b>	<i>Voor patiënten met methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie</i>
	<i>Recidief S. aureus bacteriëmie</i> Op basis van bestaand onderzoek kan geen uitspraak gedaan worden over de optimale duur van behandeling van methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie.



	<i>Bron: Raad et al., 1992; Khosrovaneh et al., 2005; Thomas et al., 2005; Kreisel et al., 2006; Landman et al., 2011; Chong et al., 2013; Kempley et al., 2015</i>
--	---

2982

<b>GRADE niet te beoordelen</b>	<i>Voor patiënten met methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie</i> <i>Mortaliteit</i> Op basis van bestaand onderzoek kan geen uitspraak gedaan worden over de optimale duur van behandeling van methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie.
	<i>Bron: Zeylemaker et al., 2001; Jensen et al., 2002; Fätkenheuer et al., 2004; Chong et al., 2013; Kempley et al. 2015</i>

2983

-	<i>Voor patiënten met methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie</i> <i>Duur ziekenhuisopname</i> Er werden geen studies geïdentificeerd waarin duur van ziekenhuisopname werd gehanteerd als uitkomstmaat.
---	--

2984

-	<i>Voor patiënten met methicillinegevoelige S. aureus bacteriëmie</i> <i>Bijwerkingen medicatie</i> Er werden geen studies geïdentificeerd waarin bijwerkingen van medicatie werden gehanteerd als uitkomstmaat.
---	--

2985

2986

2987 **Overwegingen**

2988 ➤ *Kwaliteit van bewijs*

2989

2990 *Met betrekking tot flucloxacilline versus vancomycine; flucloxacilline versus eerste generatie*

2991 *cefalosporine; flucloxacilline + aminoglycoside versus flucoxacilline*

2992 De kwaliteit van het bewijs is zeer laag voor zowel de gunstige effecten als voor de  
2993 bijwerkingen vanwege het observationele karakter van de onderzoeken, beperkingen in  
2994 onderzoekopzet en -uitvoering, onvoldoende nauwkeurigheid van de uitkomsten (kleine  
2995 studies met vaak brede betrouwbaarheidsintervallen) en het de vraag is of de  
2996 patiëntenpopulaties en interventies in de studies extrapoleerbaar zijn naar de populatie en  
2997 interventies in de Nederlandse situatie (indirect bewijs).

2998

2999 *Met betrekking tot (minimaal) 2 weken intraveneuze antibiotische behandeling versus korter dan*  
3000 *2 weken*

3001 Gezien de aanwezigheid van klinische en statistische heterogeniteit werden de data niet gepoold  
3002 en konden ook geen conclusies worden getrokken. Vandaar dat de kwaliteit van het bewijs ook  
3003 niet kon worden beoordeeld.

3004

3005 ➤ *Waarden en voorkeuren*

3006 Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn  
3007 geformuleerd.

3008  
3009  
3010  
3011  
3012  
3013  
3014  
3015  
3016  
3017  
3018  
3019  
3020  
3021  
3022  
3023  
3024  
3025  
3026  
3027  
3028  
3029  
3030  
3031  
3032  
3033  
3034  
3035  
3036  
3037  
3038  
3039  
3040  
3041  
3042  
3043  
3044  
3045  
3046  
3047  
3048  
3049  
3050  
3051  
3052  
3053  
3054  
3055  
3056

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbeveling zal naar verwachting van de richtlijncommissie geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

*Keuze antibiotica*

Het streven van de werkgroep is om op grond van wetenschappelijk bewijs de juiste antimicrobiële behandeling te kiezen bij een patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie. Volgens de principes van de evidence-based geneeskunde is bewijs van de hoogste kwaliteit afkomstig van goed uitgevoerde randomized controlled trials. Bewijs afkomstig van observationeel onderzoek is in die opvatting per definitie van lage tot zeer lage kwaliteit. Op grond hiervan is de conclusie van het hierboven beschreven literatuuronderzoek dat de kwaliteit van het bewijs laag tot zeer laag is voor een gunstig effect van flucloxacilline versus vancomycine, van flucloxacilline plus een aminoglycoside versus flucloxacilline alleen, of van flucloxacilline versus een 1<sup>e</sup> generatie cefalosporine. Daaruit zou ten onrechte het beeld kunnen ontstaan dat keuze van antibiotica en duur van de behandeling bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie geen invloed hebben op morbiditeit en mortaliteit. Een lage tot zeer lage kwaliteit van het bewijs betekent immers dat elke schatting van een effect onzeker is en dat nader onderzoek mogelijk of zelfs waarschijnlijk zal leiden tot een andere schatting van het effect. Ontbreken van bewijs voor effectiviteit is echter geen bewijs voor het ontbreken van effectiviteit. Door de verschillende verschijningsvormen van *S. aureus* bacteriëmie verschillen studies vaak in de populaties die onderzocht zijn, in eindpunten, in follow-up duur etc., etc. Bovendien is de onderzoekspopulatie meestal klein en de power van de studie gering. Het gevolg is dat effecten vaak statistisch niet significant zijn, een probleem dat niet opgelost kan worden door studies te poolen omdat ze daarvoor te heterogeen zijn. Het antwoord hierop zal ook in de toekomst niet gegeven worden door randomized controlled trials gezien de problemen die gepaard gaan met onderzoek naar *S. aureus* bacteriëmie. In dit spanningsveld tussen wetenschappelijk onderzoek en praktijk heeft de werkgroep zich in haar aanbevelingen in hoge mate gebaseerd op klinische ervaring, uitkomsten van in-vivo en in-vitro onderzoek en biologische plausibiliteit. Bijvoorbeeld: studies die behandeling van methicillinegevoelige *S. aureus* met  $\beta$ -lactam antibiotica vergelijken met vancomycine zijn klein en kunnen niet gepoold worden. De puntschatter van het effect is echter in het merendeel van deze studies in het voordeel van  $\beta$ -lactam antibiotica. Daarbij is het betere effect van behandeling met  $\beta$ -lactam antibiotica t.o.v. behandeling met vancomycine in overeenstemming met de bevindingen bij dierexperimenteel onderzoek. Bovendien laten in-vitro studies zien dat nafcilline en cefazoline lysis van *S. aureus* stimuleren door verhoging van de activiteit van host-defense peptides zoals cathelicidin LL-37. Dit effect treedt niet op bij gebruik van vancomycine.

Omdat hier in-vitro, in-vivo en klinische data allemaal dezelfde kant op wijzen beveelt de werkgroep aan om een methicillinegevoelige *S. aureus* te behandelen met flucloxacilline of een 1<sup>e</sup> generatie cefalosporine.

*Dosering*

De dosering van antibiotica verschilt bij oncompliceerde en gecompliceerde bacteriëmie. Ook bij geïnfecteerd kunstmateriaal wordt de dosering aangepast en vaak middelen toegevoegd (rifampicine). De werkgroep verwijst voor de dosering naar het lokale antibioticum formularium en de relevante SWAB-richtlijnen.

3057

3058 *Duur behandeling*

3059 De behandeling van gecompliceerde bacteriëmie bestaat uit 4 tot 6 weken intraveneus  
3060 toegediende antibiotica en volgt daarmee de bestaande richtlijnen voor bijvoorbeeld de  
3061 behandeling van endocarditis of spondylodiscitis. Een behandelduur van minder dan 14 dagen  
3062 intraveneus toegediende antibiotica bij een ongecompliceerde bacteriëmie is misschien mogelijk  
3063 maar op dit moment is dat nog niet overtuigend aangetoond. In afwachting van betere data blijft  
3064 de geadviseerde behandelduur bij een verder ongecompliceerd beloop daarom 14 dagen  
3065 intraveneus.

3066

3067 Er zijn geen studies waarin patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie worden gerandomiseerd  
3068 naar 2 of 4 of 6 weken behandeling met antibiotica. In het verleden werden alle patiënten met  
3069 een *S. aureus* bacteriëmie langdurig behandeld, omdat het percentage patiënten met een  
3070 gecompliceerd beloop hoog was. Met de toename van het aantal nosocomiale en healthcare-  
3071 related *S. aureus* bacteriëmiën rees de vraag of in ongecompliceerde gevallen niet korter  
3072 behandeld zou kunnen worden. Retrospectief, observationeel onderzoek suggereerde dat een  
3073 behandelduur van minder dan 14 dagen intraveneus toegediende antibiotica tot meer  
3074 recidieven leidt en mogelijk gepaard gaat met een hogere mortaliteit. De auteurs concluderen  
3075 dat men terughoudend moet zijn met een korte behandelduur voor deze ernstige infecties  
3076 totdat gerandomiseerd onderzoek uitsluitsel heeft gegeven (Jernigan et al., 1993). Huidige  
3077 richtlijnen (U.K., USA) voor de behandeling van *S. aureus* bacteriëmie beschouwen een  
3078 behandelduur van 14 dagen intraveneus toegediende antibiotica dan ook als de  
3079 standaardbehandeling voor een ongecompliceerde *S. aureus* bacteriëmie. De kans op een  
3080 gecompliceerd beloop bij deze groep patiënten wordt geschat op 2,5% (SABATO studie (PMID  
3081 26452342). Sinds oktober 2013 loopt in een aantal Europese landen de SABATO trial waarin  
3082 patiënten met een ongecompliceerde *S. aureus* bacteriëmie na een week intraveneuze  
3083 behandeling worden gerandomiseerd naar voortzetting van de intraveneuze toediening voor nog  
3084 een week of switch naar orale antibiotica. Deze Europese multicenter trial heeft na vijf jaar nog  
3085 steeds niet het beoogde aantal van 430 patiënten heeft kunnen includeren. Het feit dat minder  
3086 dan 5% van de patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie wordt geïnccludeerd maakt extrapolatie  
3087 van de uitkomst naar de dagelijkse praktijk bij voorbaat twijfelachtig. Voor de behandeling van  
3088 gecompliceerde *S. aureus* bacteriëmie wordt 4 tot 6 weken intraveneuze behandeling  
3089 aangehouden onder verwijzing naar de richtlijnen voor behandeling van endocarditis, lever- en  
3090 miltabcessen, osteomyelitis, spondylodiscitis, meningitis, etc.

3091

3092 ➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

3093 Het willen en kunnen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de  
3094 richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat dit aansluit bij de huidige  
3095 praktijk.

3096

3097 ➤ *Balans van gewenste en ongewenste effecten*

3098 *Ad keuze antibiotica:*

3099 De wenselijke effecten (minder recidieven, kortere ziekenhuisopname en lagere mortaliteit)  
3100 afwegend tegen de onwenselijke effecten (bijwerkingen medicatie) en kosten valt de balans ten  
3101 gunste van de behandeling met  $\beta$ -lactam antibiotica.

3102

3103 *Ad duur behandeling:*

3104 De grote onzekerheid over de effecten van een kortere behandelduur maakt het niet mogelijk  
3105 een uitspraak te doen over de balans van gunstige en ongunstige effecten.

3106  
3107  
3108  
3109  
3110  
3111  
3112  
3113  
3114  
3115  
3116  
3117  
3118  
3119  
3120

Rationale van de aanbeveling(en)

*Ad keuze antibiotica:*

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen was het feit dat de conclusies bijna allemaal in het voordeel van  $\beta$ -lactam antibiotica wijzen. Deze bevindingen zijn ook in lijn met de bevindingen bij dierexperimenteel en in vitro onderzoek.

*Ad duur behandeling:*

Bij het opstellen van de aanbeveling is geen rekening gehouden met de resultaten van het systematisch review, omdat er geen conclusies konden worden getrokken vanwege de aanwezigheid van klinische en statistische heterogeniteit. Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen was de reductie van een gecompliceerd verloop. De aanbevelingen zijn in lijn met de huidige richtlijnen in de UK en USA.

**Aanbevelingen**

Behandeling van een methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie
<p><i>Keuze antibiotica</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Behandel een methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie met monotherapie flucloxacilline.</li><li>• Eerste keuze alternatief bij een (relatieve) contra-indicatie voor flucloxacilline is een eerste generatie cefalosporine.</li><li>• Voor tweede keuze neem contact op met de betrokken arts-microbioloog/infectioloog.</li></ul> <p><i>Dosering</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Volg het lokale formularium.</li></ul> <p><i>Duur behandeling + toedieningsweg</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Behandel een ongecompliceerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie twee weken intraveneus.</li><li>• Behandel een gecompliceerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie 4 tot 6 weken intraveneus.</li><li>• Overweeg om patiënten met een verhoogd risico op een gecompliceerde <i>S. aureus</i> bacteriëmie maar negatieve aanvullende diagnostiek 2 weken IV te behandelen (in plaats van 4 tot 6 weken).</li></ul>

3121  
3122  
3123  
3124  
3125  
3126  
3127  
3128  
3129  
3130  
3131  
3132  
3133  
3134  
3135

**Kennishiaat**

Er is geen gerandomiseerd onderzoek waarin de verschillende antibiotica (flucloxacilline (+ aminoglycoside), vancomycine, eerste generatie cefalosporine) met elkaar zijn vergeleken bij de behandeling van patiënten met *S. aureus* bacteriëmie. Er is geen gerandomiseerd onderzoek waarin verschillende behandelduren van *S. aureus* bacteriëmie met elkaar vergeleken zijn. Er is nog geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar waarin de mogelijkheid tot vroege switch van intraveneuze naar orale therapie is bestudeerd.

**Literatuurlijst**

Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T et al. Comparative effectiveness of cefazolin versus cloxacillin as definitive antibiotic therapy for MSSA bacteraemia: results from a large multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(5):1539-46.

Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988;109(8):619-24.

3136 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):3339.

3137

3138

3139 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.

3140

3141

3142 Fätkenheuer G, Preuss M, Salzberger B, Schmeisser N, Cornely OA, Wisplinghoff H et al. Long-term outcome and quality of care of patients with Staphylococcus aureus bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(3):157-62.

3143

3144 Fortún J, Navas E, Martínez-Beltrán J, Pérez-Molina J, Martín-Dávila P, Guerrero A et al. Short-course therapy for right-side endocarditis due to Staphylococcus aureus in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001;33(1):120-5.

3145

3146 Gentry CA, Rodvold KA, Novak RM, Hershov RC, Naderer OJ. Retrospective evaluation of therapies for Staphylococcus aureus endocarditis. *Pharmacotherapy* 1997;17(5):990-7.

3147

3148 González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to Staphylococcus aureus: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1171-7.

3149

3150 Hughes DW, Frei CR, Maxwell PR, Green K, Patterson JE, Crawford GE et al. Continuous versus intermittent infusion of oxacillin for treatment of infective endocarditis caused by methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(5):2014-9.

3151

3152 Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993 Aug 15;119(4):304-11.

3153

3154 Kempley S, Kapellou O, McWilliams A, Banerjee J, McCorquodale A, Millar M. Antibiotic treatment duration and prevention of complications in neonatal Staphylococcus aureus bacteraemia. *J Hosp Infect* 2015;91(2):129-35.

3155

3156 Khosrovaneh A, Sharma M, Khatib R. Favorable prognosis of Staphylococcus aureus bacteremia originating from soft tissues: a prospective study of fifty cases. *Scand J Infect Dis* 2005;37(1):6-10.

3157

3158 Kreisel K, Boyd K, Langenberg P, Roghmann MC. Risk factors for recurrence in patients with Staphylococcus aureus infections complicated by bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55(3):179-84.

3159

3160 Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhøj P, Frimodt-Møller N. Treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med* 2002;162(1):25-32.

3161

3162 Johnson LB, Almoujahed MO, Ilg K, Maalood 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.

3163

3164 Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(1):192-7.

3165

3166 Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med* 1982;97(4):496-503.

3167

3168 Landman GW, Bouwhuis JW, Bloembergen P, van der Meer JT, Groeneveld PH. Evaluation of diagnosis and therapy of Staphylococcus aureus bacteraemia: recommended minimum treatment duration of 2 weeks not always met. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155(38):A3376.

3169

3170 Lee S, Choe PG, Song KH, Park SW, Kim HB, Kim NJ et al. Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(11):5122-6.

3171

3172 Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(9):5117-24.

3173

3174 Lodise TP Jr, McKinnon PS, Levine DP, Rybak MK. Impact of empirical-therapy selection on outcome of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3731-3.

3175

3176 McDanel JS, Roghmann MC5, Perencevich EN, Ohl ME, Goto M, Livorsi DJ et al. Comparative Effectiveness of Cefazolin Versus Nafcillin or Oxacillin for Treatment of Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Infections Complicated by Bacteremia: A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2017;65(1):100-6.

3177

3178 Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1581-6.

3179

3180 Raad II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;14(1):75-82.

3181

3182 Renaud CJ, Lin X, Subramanian S, Fisher DA. High-dose cefazolin on consecutive hemodialysis in anuric patients with Staphylococcal bacteremia. *Hemodial Int* 2011;15(1):63-8.

3183

3184 Ribera E, Gómez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided Staphylococcus aureus endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125(12):969-74.

3185

3186 Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, McGregor JC et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. *BMC Infect Dis* 2011;11:279.

3187

3188 Siegman-Igra Y, Reich P, Orni-Wasserlauf R, Schwartz D, Giladi M. The role of vancomycin in the persistence of recurrence of Staphylococcus aureus bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 2005;37(8):572-8.

3189

- 3199 Thomas MG, Morris AJ. Cannula-associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia: outcome in relation to treatment. Intern  
3200 Med J 2005;35(6):319-30.
- 3201 Vardakas KZ, Apiranthiti KN, Falagas ME. Antistaphylococcal penicillins versus cephalosporins for definitive treatment of  
3202 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob  
3203 Agents 2014;44(6):486-92.
- 3204 Wong D, Wong T, Romney M, Leung V. Comparative effectiveness of beta-lactam versus vancomycin empiric therapy in  
3205 patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia. Ann Clin Microbiol Antimicrob  
3206 2016;15:27.
- 3207 Zeylemaker MM, Jaspers CA, van Kraaij MG, Visser MR, Hoepelman IM. Long-term infectious complications and their  
3208 relation to treatment duration in catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis  
3209 2001;20(6):380-4

3210  
3211

**Bijlage 1 Zoekverantwoording voor de eerste 3 PICO's (welk antibioticum?)**

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) <1946 to 2016 July>	1 "controle refs behandeling SA".ti. (0) 2 "Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin*".fc_titl. (1) 3 "Outcome of Vancomycin Treatment in Patients with Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia".fc_titl. (1) 4 "Comparison of outcomes in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus".fc_titl. and "2016".fc_pubyr. (1) 5 2 or 3 or 4 (3) 6 "onderdeel Flucloxacilline ".fc_titl. (0) 7 "usery\$.fc_uts. and "evaluation".fc_titl. and "2015".fc_pubyr. and "36".fc_pg. (1) 8 "corey\$.fc_uts. and "bloodstream infections".fc_titl. and "2009".fc_pubyr. (4) 9 from 8 keep 4 (1) 10 "355".fc_vol. and "daptomycin".fc_titl. and "2006".fc_pubyr. and "653".fc_pg. (1) 11 7 or 9 or 10 (3) 12 "controle refs daptomycin ".fc_titl. (0) 13 "48".fc_vol. and "Bayer\$.fc_uts. and "2009".fc_pubyr. and "722".fc_pg. (1) 14 "vardakas\$.fc_uts. and "Antistaphylococcal penicillins versus cephalosporins for definitive treatment of methicillin*".fc_titl. (1) 15 5 or 11 or 13 or 14 (8) 16 "alles sleutelrefs voor behandeling SA".ti. (0) 17 Bacteremia/ (20596) 18 bacter?emi*.tw. (26629) 19 bacter?emi*.kf. (1658) 20 or/17-19 (36681) 21 (dutch or german or french or english).la. (23601672) 22 staphylococ*.af. (161701) 23 (gram?postive or (gram adj1 positive)).af. (57270) 24 bacterial infections/ or gram-positive bacterial infections/ or exp staphylococcal infections/ (129338) 25 22 or 23 or 24 (260144) 26 Vancomycin/ (11503) 27 Vancomycin*.tw. (21528) 28 Vancomycin*.kf. (906) 29 Vancomycin*.rn. (11504) 30 or/26-29 (24075) 31 Floxacillin/ (661) 32 (Flucloxacillin or floxacillin or cefazolin or oxacillin or nafcillin or cloxacillin or fluorochloroxacillin).tw. (9874) 33 (Flucloxacillin or floxacillin or cefazolin or oxacillin or nafcillin or cloxacillin or fluorochloroxacillin).kf. (228) 34 (Flucloxacillin or floxacillin or cefazolin or oxacillin or nafcillin or cloxacillin or fluorochloroxacillin).rn. (7181) 35 or/31-34 (12851) 36 "filter systematic reviews".ti. (0) 37 meta analysis.pt. (71310) 38 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (126693) 39 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (6135) 40 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (100526) 41 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8273) 42 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (24) 43 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (5522) 44 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (29) 45 medline.tw. and review.pt. (58617) 46 (pooled adj3 analy*).tw. (12227)	287

47	(pooled adj3 analy*).kf. (105)	
48	"cochrane\$.fc_jour. (16069)	
49	or/37-48 (227207)	
50	"sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)	
51	randomized controlled trial.pt. (425167)	
52	controlled clinical trial.pt. (91285)	
53	(randomized or randomised).ab. (437555)	
54	placebo.ab. (176639)	
55	drug therapy.fs. (1887319)	
56	randomly.ab. (259968)	
57	trial.ab. (378286)	
58	groups.ab. (1618174)	
59	or/51-58 (3866603)	
60	59 not (exp animals/ not humans/) (3336316)	
61	"filter observational studies Medline".ti. (0)	
62	epidemiologic studies/ (7209)	
63	exp case-control studies/ (801549)	
64	exp cohort studies/ (1571170)	
65	cross-sectional studies/ (222396)	
66	(case adj3 control).af. (260045)	
67	(cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (301189)	
68	(follow-up adj5 (study or studies)).af. (593556)	
69	(longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1729184)	
70	(observational adj5 (study or studies)).af. (100081)	
71	or/62-70 (2440600)	
72	"filter obs Medline".ti. (0)	
73	Comparative Study/ (1757759)	
74	20 and 21 and 30 and 35 (183)	
75	74 and 49 (1)	
76	74 and (49 or 60) (121)=vr1 systrev rct	
77	(74 and 71) not (49 or 60) (13) vr1 observat comp	
78	(74 and 73) not (49 or 60 or 71) (9)	
79	20 and 21 and 25 and 30 (1650)	
80	*Vancomycin/ (6411)	
81	*Vancomycin/tu (1461)	
82	79 and 81 (202)	
83	82 and (49 or 60 or 71 or 73) (193)	
84	83 not (74 or 76 or 77 or 78) (176) vr1 vanco therapeutic use	
85	Daptomycin/ (1541)	
86	(daptomycin or d?ptomyc*).tw. (2286)	
87	(daptomycin or d?ptomyc*).kf. (192)	
88	(daptomycin or d?ptomyc*).rn. (1541)	
89	or/85-88 (2452)	
90	Linezolid/ (2293)	
91	(zyvox or linezolid?).tw. (4293)	
92	(zyvox or linezolid?).kf. (227)	
93	(zyvox or linezolid?).rn. (2293)	
94	cubicin*.tw. (68)	
95	cubicin*.rn. (0)	
96	or/90-95 (4587)	
97	89 or 96 (6231)	
98	20 and 21 and 30 and 97 (451)	
99	98 and 49 (21) vr 2 systrev	
100	98 and 25 (397)	
101	(98 and 60) not 49 (291) vr2 rct	
102	100 and 101 (269)	
103	101 not 102 (22)	
104	(100 and (71 or 73)) not (49 or 60) (25) vr2 observat comp	



	<p>105 aminoglycosides/ or gentamicins/ (25794)  106 (aminoglycoside? or gentam?cin? or garamycin? or myticin or genticin?).tw. (35504)  107 (aminoglycoside? or gentam?cin? or garamycin? or myticin or genticin?).kf. (657)  108 (aminoglycoside? or gentam?cin? or garamycin? or myticin or genticin?).rn. (25806)  109 or/105-108 (44431)  110 20 and 21 and 35 and 109 (136)  111 exp *staphylococcal infections/dt (5924)  112 20 and 21 and (35 or 111) and 109 (190)  113 112 and (49 or 60) (128) vr3 systrev rct  114 (112 and (71 or 73)) not (49 or 60) (20) vr3 observat comp</p> <p>115 cephalosporins/ or cefazolin/ (19726)  116 (cephalospor* or ce??azoli* or cefamedin? or ancef or gramaxin or kefzol or totacef).tw. (22603)  117 (cephalospor* or ce??azoli* or cefamedin? or ancef or gramaxin or kefzol or totacef).kf. (389)  118 (cephalospor* or ce??azoli* or cefamedin? or ancef or gramaxin or kefzol or totacef).rn. (20034)  119 or/115-118 (32903)  120 20 and 21 and 35 and 119 (208)  121 20 and 21 and 119 (1295)  122 (cephalospor* or ce??azoli* or cefamedin? or ancef or gramaxin or kefzol or totacef).ti. (6647)  123 20 and 21 and (122 or 117 or 115) and 49 (5) vr4 systrev  124 120 and (49 or 60) (141)  125 124 and 25 (86) vr 4 rct  126 (120 and 25 and (71 or 73)) not (49 or 60) (15) vr4 observat comp</p>	
<p>Embase &lt;1974 to 2016 July&gt;</p>	<p>1 "controle refs behandeling SA".ti. (0)  2 "Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin*".fc_titl. (1)  3 "Outcome of Vancomycin Treatment in Patients with Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia".fc_titl. (1)  4 "Comparison of outcomes in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus".fc_titl. and "2016".fc_pubyr. (0)  5 2 or 3 or 4 (2)  6 "onderdeel Flucloxacilline ".fc_titl. (0)  7 "usery\$.fc_auts. and "evaluation".fc_titl. and "2015".fc_pubyr. and "36".fc_pg. (1)  8 "corey\$.fc_auts. and "bloodstream infections".fc_titl. and "2009".fc_pubyr. (3)  9 [from 8 keep 4] (0)  10 "355".fc_vol. and "daptomycin".fc_titl. and "2006".fc_pubyr. and "653".fc_pg. (1)  11 7 or 9 or 10 (2)  12 "controle refs daptomycin ".fc_titl. (0)  13 "48".fc_vol. and "Bayer\$.fc_auts. and "2009".fc_pubyr. and "722".fc_pg. (1)  14 "vardakas\$.fc_auts. and "Antistaphylococcal penicillins versus cephalosporins for definitive treatment of methicillin*".fc_titl. (1)  15 5 or 11 or 13 or 14 (6)  16 "alles sleutelrefs voor behandeling SA".ti. (0)  17 bacteremia/ (32984)  18 staphylococcal bacteremia/ (1397)  19 staphylococcal bacteremia/dt (482)  20 15 and 19 (1)  21 bacter?emi*.tw. (33277)  22 bacter?emi*.kw. (4863)  23 17 or 21 or 22 (45812)  24 exp vancomycin/ or exp vancomycin derivative/ (70113)  25 vancomycin*.tw. (29176)  26 vancomycin*.kw. (3941)  27 24 or 25 or 26 (75058)</p>	<p>227</p>

28	flucloxacillin/ (7211)	
29	(Flucloxacillin or floxacillin or oxacillin or nafcillin or cloxacillin or fluorochloroxacillin).tw. (7992)	
30	(Flucloxacillin or floxacillin or oxacillin or nafcillin or cloxacillin or fluorochloroxacillin).kw. (404)	
31	(cloxacillin or cefazolin).tw. (6413)	
32	(cloxacillin or cefazolin).kw. (384)	
33	28 or 29 or 30 or 31 or 32 (18506)	
34	(dutch or german or french or english).la. (27194985)	
35	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)	
36	meta analysis/ (112252)	
37	"systematic review"/ (110679)	
38	(meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (124789)	
39	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (116873)	
40	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (3395)	
41	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (312)	
42	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (17086)	
43	(pooled adj3 analy\$).tw. (17405)	
44	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2674)	
45	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1133498)	
46	review.pt. (2185723)	
47	45 and 46 (102819)	
48	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (13439)	
49	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (43)	
50	(pooled adj3 analy\$).kw. (314)	
51	or/36-44,47-50 (336627)	
52	"filter rct embase".ti. (0)	
53	controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (554967)	
54	randomization/ (71217)	
55	Major Clinical Study/ (2515652)	
56	random\$.tw. (1107264)	
57	Double Blind Procedure/ (132538)	
58	or/53-57 (3561173)	
59	"einde filter rct embase".ti. (0)	
60	daptomycin/ (6389)	
61	(daptomycin or d?ptomyc*).tw. (3126)	
62	(daptomycin or d?ptomyc*).kw. (739)	
63	linezolid/ (14669)	
64	(zyvox or linezolid?).tw. (6443)	
65	(zyvox or linezolid?).kw. (1239)	
66	60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 (18263)	
67	cubicin*.tw. (438)	
68	"filter observationele studies embase".ti. (0)	
69	Clinical study/ (123639)	
70	Case control study/ (108040)	
71	Family study/ (11542)	
72	Longitudinal study/ (89927)	
73	Retrospective study/ (478512)	
74	Prospective study/ (343345)	
75	Randomized controlled trials/ (103534)	
76	74 not 75 (340363)	
77	Cohort analysis/ (251247)	
78	(Cohort adj (study or studies)).tw. (166042)	
79	(Case control adj (study or studies)).tw. (95877)	
80	(follow up adj (study or studies)).tw. (52840)	
81	(observational adj (study or studies)).tw. (93855)	
82	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. (87000)	
83	(cross sectional adj (study or studies)).tw. (122470)	

	<p>84 or/69-74,76-83 (1609392)  85 "filter observationele studies embase".ti. (0)  86 exp comparative study/ (1130316)  87 staphylococ*.af. (220034)  88 (gram?postive or (gram adj1 positive)).af. (65285)  89 exp Staphylococcus infection/ (41791)  90 87 or 88 or 89 (264094)  91 23 and 34 and 90 (11501)  92 91 and 27 and 33 (407)  93 92 and (51 or 58) (128) vr1 systrev comp  94 (92 and (84 or 86)) not (51 or 58) (42) vr1 observat comparative  95 vancomycin/cm, dt [Drug Comparison, Drug Therapy] (34685)  96 *vancomycin/cm, dt (6275)  97 23 and 34 and 96 and 51 (32)  98 97 and 90 (28) vr1 focus vanco drug comparison  99 66 or 67 (18264)  100 90 and 27 and 99 and (51 or 58) (1478)  101 90 and 27 and 99 and 96 and (51 or 58) (213) vr 2 systrev rct  102 (90 and 27 and 99 and 96 and (84 or 86)) not (51 or 58) (59) vr2 observat comp  103 aminoglycoside antibiotic agent/ or aminoglycoside/ (29909)  104 gentamicin/cm, dt [Drug Comparison, Drug Therapy] (29449)  105 cm.fs. (493931)  106 (aminoglycoside? or gentam?cin? or garamycin? or myticin or gentacin?).tw. (45307)  107 (aminoglycoside? or gentam?cin? or garamycin? or myticin or gentacin?).kw. (4608)  108 103 or 104 or 106 or 107 (83789)  109 23 and 34 and 33 and 108 (327)  110 109 and (51 or 58) (87) vr3 systrev rct  111 (109 and (84 or 86)) not (51 or 58) (33) vr3 observat comparative  112 exp cephalosporin derivative/ (188013)  113 exp cefazolin/ (22583)  114 (cephalospor* or ce??azoli* or cefamedin? or ancef or gramaxin or kefzol or totacef).tw. (30376)  115 (cephalospor* or ce??azoli* or cefamedin? or ancef or gramaxin or kefzol or totacef).kw. (2315)  116 or/112-115 (191951)  117 23 and 34 and 90 and 33 and 116 (363)  118 117 and (51 or 58) (116) vr4 systrev rct  119 (117 and (84 or 86)) not (51 or 58) (45) vr4 observat comparative  120 23 and 34 and 90 and (27 or 33 or 99 or 108 or 116) and 105 and 51 (68) drug comparison  systrev alle vragen</p>	
Cochrane	<p>ID Search  #1 MeSH descriptor: [Bacteremia] explode all trees  #2 bacter?emi*:ti,ab  #3 staphylococ*:ti,ab  #4 MeSH descriptor: [Staphylococcal Infections] explode all trees  #5 #1 or #2  #6 #3 or #4  #7 #5 and #6  #8 MeSH descriptor: [Vancomycin] explode all trees  #9 Vancomycin*:ti,ab  #10 #8 or #9  #11 MeSH descriptor: [Fluoxacillin] explode all trees  #12 (Flucloxacillin or floxacillin or cefazolin or oxacillin or nafcillin or cloxacillin or fluorochloroxacillin):ti,ab  #13 #5 and #10 and (#11 or #12)  #14 (#5 or #6) and #10 and (#11 or #12)  #15 MeSH descriptor: [Daptomycin] explode all trees  #16 (daptomycin or deptomyc*):ti,ab</p>	35

	<p>#17 MeSH descriptor: [Linezolid] explode all trees</p> <p>#18 (zyvox or linezolid* or cubicin*):ti,ab</p> <p>#19 #15 or #16 or #17 or #18</p> <p>#20 (#5 or #6) and #10 and #19</p> <p>#21 MeSH descriptor: [Aminoglycosides] this term only</p> <p>#22 MeSH descriptor: [Gentamicins] explode all trees</p> <p>#23 (aminoglycoside* or gentamycin* or gentamicin* or garamycin* or myticin or genticin*):ti,ab</p> <p>#24 #21 or #22 or #23</p> <p>#25 (#5 or #6) and (#11 or #12) and #24</p> <p>#26 MeSH descriptor: [Cephalosporins] this term only</p> <p>#27 MeSH descriptor: [Cefazolin] explode all trees</p> <p>#28 (cephalospo* or cephalo* or cefazoli* or cefamedin* or ancef or gramaxin or kefzol or totacef):ti,ab</p> <p>#29 (#5 or #6) and (#11 or #12) and (#26 or #27 or #28)</p>	
--	---	--

3212

3213  
3214

**Bijlage 2 Zoekverantwoording voor PICO 4 (duur behandeling)**

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) <1946 to 2017 June>	1 "SA duur behandeling".ti. (0) 2 Bacteremia/ (21845) 3 bacter?emi*.tw. (28130) 4 bacter?emi*.kf. (2036) 5 staphylococ*.tw,kf. (131309) 6 (gram?postive or (gram adj1 positive)).tw. (45136) 7 staphylococ*.kf. (11243) 8 (gram?postive or (gram adj1 positive)).kf. (454) 9 bacterial infections/ or gram-positive bacterial infections/ or exp staphylococcal infections/ (134158) 10 Bacteremia/dt (4828) 11 bacterial infections/dt or gram-positive bacterial infections/dt or exp staphylococcal infections/dt (38696) 12 Vancomycin/ (12182) 13 Vancomycin/ad (2573) 14 Vancomycin.rn. (12182) 15 Vancomycin.tw. (23061) 16 Vancomycin.kf. (1227) 17 Floxacillin/ (685) 18 Floxacillin/ad (150) 19 (Flucloxacillin or floxacillin or cefazolin or oxacillin or nafcillin or cloxacillin or fluorochloroxacillin).tw. (10303) 20 (Flucloxacillin or floxacillin or cefazolin or oxacillin or nafcillin or cloxacillin or fluorochloroxacillin).kf. (274) 21 aminoglycosides/ or gentamicins/ (26596) 22 aminoglycosides/ad or gentamicins/ad (5296) 23 (aminoglycoside? or gentam?cin? or garamycin? or myticin or genticin?).tw. (37178) 24 (aminoglycoside? or gentam?cin? or garamycin? or myticin or genticin?).kf. (893) 25 (aminoglycoside? or gentam?cin? or garamycin? or myticin or genticin?).rn. (26609) 26 cephalosporins/ or cefazolin/ (20338) 27 cephalosporins/ad or cefazolin/ad (3485) 28 (cephalospor* or ce??azoli* or cefamedin? or ancef or gramaxin or kefzol or totacef).tw. (23619) 29 (cephalospor* or ce??azoli* or cefamedin? or ancef or gramaxin or kefzol or totacef).kf. (519) 30 (cephalospor* or ce??azoli* or cefamedin? or ancef or gramaxin or kefzol or totacef).rn. (20655) 31 exp Anti-Bacterial Agents/ad [Administration & Dosage] (88704) 32 10 or 11 or 13 or 18 or 22 or 27 or 31 (122913) 33 ad.fs. (1289992) 34 or/2-9 (273447) 35 "P voor behandelingsperiode".ti. (0) 36 (intraven* or parenteral).tw,kf. (379054) <b>37 32 or 33 or 36 (1584007) antibiotic toediening</b> 38 34 and 37 (60687) 39 exp Administration, Intravenous/ (137498) 40 exp Drug Administration Schedule/ (98084) 41 (schedul* or week? or month? or course* or episode?).tw. (2794704) 42 (schedul* or week? or month? or course* or episode?).kf. (4595) 43 40 or 41 or 42 (2845405) <b>44 36 or 39 (441332)</b> 45 38 and 43 and 44 (4530) 46 (schedul* or week? or month? or course* or episode?).ti. (177827) 47 42 or 46 (180431) 48 45 and 47 (168)	111

<p>49 time/ or time factors/ (1128884)  50 (during or duration or lasting or tim* or week? or month?).tw. (7110709)  51 (during or duration or lasting or tim* or week? or month?).kf. (32755)  52 49 or 50 or 51 (7631172)  53 38 and 52 and 44 (7107)  54 "filter systematic reviews".ti. (0)  55 meta analysis.pt. (81223)  56 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (144262)  57 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (6872)  58 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (119515)  59 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (9147)  60 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (32)  61 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (8256)  62 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (36)  63 medline.tw. and review.pt. (64575)  64 (pooled adj3 analy*).tw. (14102)  65 (pooled adj3 analy*).kf. (129)  66 "cochrane\$.fc_jour. (13476)  <b>67 or/55-66 (258473) SR</b>  68 53 and 67 (103)  69 from 68 keep 19 (1)  70 from 68 keep 30 (1)  71 from 68 keep 64 (1)  72 (during or duration? or (prolong* adj5 course?) or (longer adj5 cours*) or lasting or tim* or week? or month?).tw. (7118875)  73 (during or duration? or (prolong* adj5 course?) or (longer adj5 cours*) or lasting or tim* or week? or month?).kf. (32770)  74 49 or 72 or 73 (7638433)  75 tu.fs. (2052632)  76 exp Anti-Bacterial Agents/tu (228516)  77 32 or 75 or 76 (2117280)  78 staphylococcus/ or exp staphylococcus aureus/ (88474)  79 34 or 78 (287841)  80 74 and 77 and 79 (24477)  81 67 and 80 (382)  82 (during or duration? or (prolong* adj5 course?) or (longer adj5 cours*) or lasting or tim* or week? or month?).ti. (944937)  83 49 or 73 or 82 (1956624)  84 81 and 83 (51)  85 Comparative Study/ (1814105)  86 81 and 85 (34)  87 uncomplicat*.tw. (31913)  88 80 and 87 (340)  89 uncomplicat*.kf. (92)  90 87 or 89 (31931)  91 79 and 90 (1263)  92 83 and 91 (107)  93 74 and 77 and 91 (340)  94 67 and 93 (17)  95 (dutch or german or french or english).la. (24872662)  96 exp treatment outcome/ (848390)  97 mo.fs. (505546)  98 ae.fs. (1575938)  99 exp Mortality/ (337980)  100 (mortality or (adverse adj effect*)).tw. (738602)  101 outcom*.tw. (1326565)  102 or/96-101 (3904212)  103 92 and 95 and 102 (52)</p>	
---	--

<p>104 from 103 keep 1-52 (52)  105 ((optimal or short* or extend* or month* or week? or day?) adj10 course?).tw. (65275)  106 74 or 105 (7649412)  107 77 and 79 and 106 (24764)  <b>108 95 and 102 and 107 (11323) talen + outcome +antibiotica</b>  109 67 and 108 (303) <b>talen + outcome +antibiotic + SR</b>  110 90 and 109 (13)  111 37 and 109 (209)  <b>112 44 and 111 (55) talen + outcome +antibiotic + SR + intravenous behandeling</b>  113 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)  114 randomized controlled trial.pt. (465276)  115 controlled clinical trial.pt. (94192)  116 (randomized or randomised).ab. (485776)  117 placebo.ab. (190128)  118 drug therapy.fs. (2003737)  119 randomly.ab. (282522)  120 trial.ab. (426679)  121 groups.ab. (1739635)  122 or/114-121 (4140529)  123 122 not (exp animals/ not humans/) (3582112)  124 79 and 77 and 74 and 44 and 67 (70)  125 79 and 77 and 74 and 44 and 67 and 95 (69)  126 79 and 77 and 74 and 44 and 67 and 95 and 102 (54)  127 adolescent, hospitalized/ or child, hospitalized/ or inpatients/ (23842)  128 hospital*.tw,kf. (1078650)  129 127 or 128 (1087891)  130 (79 and 77 and 74 and 44 and 123 and 95 and 102) not 67 (1607)  131 130 and 102 and 129 (593)  132 32 and 78 (11534)  133 83 and 131 (91)  134 90 and 131 (17)  135 (complex* or sever* or complicat*).tw,kf. (4310769)  136 131 not 135 (303)  137 ((optimal or short* or extend* or month* or week? or day?) adj10 course?).kf. (133)  138 74 or 105 or 137 (7649438)  139 79 and 77 and 138 and 44 and 123 and 95 and 102 (1665)  140 exp *Anti-Bacterial Agents/tu (103483)  141 *bacterial infections/dt or *gram-positive bacterial infections/dt or exp *staphylococcal infections/dt (19732)  142 *Bacteremia/dt or (*bacterial infections/dt or *gram-positive bacterial infections/dt or exp *staphylococcal infections/dt) or *Vancomycin/ad or *Floxacillin/ad or (*aminoglycosides/ad or *gentamicins/ad) or (*cephalosporins/ad or *cefazolin/ad) or exp *Anti-Bacterial Agents/ad (51877)  143 140 or 141 or 142 (143576)  144 139 and 143 (1016)  145 inpatient?.tw,kf. (86473)  146 129 or 145 (1124071)  147 144 and 146 (430)  148 105 or 137 (65343)  149 147 and 148 (49)  150 79 and 77 and 138 and 44 and 123 and 95 and 102 and 148 (135)= P + behandeling + duur + IV + rct + talen + outcome + optimale duur  151 150 (135)  152 limit 151 to yr="2000 -Current" (94)  153 150 and 143 (99)  154 79 and 77 and 138 and 44 and 123 and 95 and 102 and 90 (32) )= <b>P + behandeling + duur + IV + rct + talen + outcome + optimale duur + uncomplicated)= 32 rcts end</b>  155 (treatment adj2 durat*).tw,kf. (20770)</p>	
---	--

	<p>156 (antibiotic adj3 duration).tw,kf. (1959)  157 155 or 156 (22468)  158 79 and 143 and 157 (684)  159 44 and 158 (170)  <b>160 159 and 67 (8) systrev</b>  161 (159 and 123) not 67 (146)  162 exp Probability/ (1181296)  163 low.tw,kf. (1978383)  164 low risk.tw,kf. (49236)  165 162 and 163 (163599)  166 87 or 89 or 164 or 165 (225444)  167 161 and 166 (9)  168 166 or 102 (4025026)  <b>169 161 and 168 and 95 (94) rcts</b>  <b>172 79 and 77 and 138 and 44 and 67 and 95 and 102 and 90 (0) geen systrev van combi set 154!</b></p>	
Extra search Medline (OVID) <1946 to 2017 June>	<p>1 (treatment adj2 durat*).tw,kf. (20770)  2 *bacterial infections/dt or *gram-positive bacterial infections/dt or exp *staphylococcal infections/dt (19732)  3 *Bacteremia/dt (1707)  4 exp *Anti-Bacterial Agents/ad (33436)  5 1 and 4 (446)  6 2 or 3 (20934)  7 staphyloc*.tw,kf. (131835)  8 staphyloc*.af. (169505)  9 5 and 6 and 8 (19)  10 (antibiotic adj2 duration).tw,kf. (1522)  11 1 or 10 (22099)  <b>12 4 and 6 and 8 and 11 (23 ) med20170605 spec duur behandeling</b></p>	
Embase <1974 to 2017 July>	<p>1 "controle refs behandeling SA".ti. (0)  2 "Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin*".fc_titl. (1)  3 "Outcome of Vancomycin Treatment in Patients with Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia".fc_titl. (1)  4 "Comparison of outcomes in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus".fc_titl. and "2016".fc_pubyr. (1)  5 2 or 3 or 4 (3)  6 "onderdeel Flucloxacilline".fc_titl. (0)  7 "usery\$.fc_auts. and "evaluation".fc_titl. and "2015".fc_pubyr. and "36".fc_pg. (0)  8 "corey\$.fc_auts. and "bloodstream infections".fc_titl. and "2009".fc_pubyr. (3)  9 [from 8 keep 4] (0)  10 "355".fc_vol. and "daptomycin".fc_titl. and "2006".fc_pubyr. and "653".fc_pg. (1)  11 7 or 9 or 10 (1)  12 "controle refs daptomycin".fc_titl. (0)  13 "48".fc_vol. and "Bayer\$.fc_auts. and "2009".fc_pubyr. and "722".fc_pg. (1)  14 "vardakas\$.fc_auts. and "Antistaphylococcal penicillins versus cephalosporins for definitive treatment of meticillin*".fc_titl. (2)  15 5 or 11 or 13 or 14 (7)  16 "alles sleutelrefs voor behandeling SA".ti. (0)  17 bacteremia/ (34724)  18 staphylococcal bacteremia/ (1650)  19 staphylococcal bacteremia/dt (541)  20 15 and 19 (2)  21 bacter?emi*.tw. (35172)  22 bacter?emi*.kw. (5426)  23 17 or 21 or 22 (48235)  24 exp vancomycin/ or exp vancomycin derivative/ (75077)  25 vancomycin*.tw. (31371)</p>	130



26	vancomycin*.kw. (4346)	
27	24 or 25 or 26 (80275)	
28	flucloxacillin/ (7497)	
29	(Flucloxacillin or floxacillin or oxacillin or nafcillin or cloxacillin or fluorochloroxacillin).tw. (8352)	
30	(Flucloxacillin or floxacillin or oxacillin or nafcillin or cloxacillin or fluorochloroxacillin).kw. (446)	
31	(cloxacillin or cefazolin).tw. (6765)	
32	(cloxacillin or cefazolin).kw. (428)	
33	28 or 29 or 30 or 31 or 32 (19331)	
34	(dutch or german or french or english).la. (27744465)	
35	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)	
36	meta analysis/ (127551)	
37	"systematic review"/ (139292)	
38	(meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (146046)	
39	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (139918)	
40	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (3792)	
41	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (324)	
42	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (19450)	
43	(pooled adj3 analy\$).tw. (20132)	
44	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2908)	
45	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1197928)	
46	review.pt. (2260332)	
47	45 and 46 (112602)	
48	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (16769)	
49	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (48)	
50	(pooled adj3 analy\$).kw. (354)	
51	or/36-44,47-50 (381666)	
52	"filter rct embase".ti. (0)	
53	controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (614277)	
54	randomization/ (73821)	
55	Major Clinical Study/ (2805078)	
56	random\$.tw. (1197477)	
57	Double Blind Procedure/ (139116)	
58	<b>or/53-57 (3917744)=rct</b>	
59	"einde filter rct embase".ti. (0)	
60	daptomycin/ (7101)	
61	(daptomycin or d?ptomyc*).tw. (3427)	
62	(daptomycin or d?ptomyc*).kw. (829)	
63	linezolid/ (16206)	
64	(zyvox or linezolid?).tw. (7055)	
65	(zyvox or linezolid?).kw. (1349)	
66	60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 (20166)	
67	cubicin*.tw. (456)	
68	"filter observationele studies embase".ti. (0)	
69	Clinical study/ (150688)	
70	Case control study/ (113669)	
71	Family study/ (22543)	
72	Longitudinal study/ (100319)	
73	Retrospective study/ (541041)	
74	Prospective study/ (381008)	
75	Randomized controlled trials/ (126527)	
76	74 not 75 (377309)	
77	Cohort analysis/ (296967)	
78	(Cohort adj (study or studies)).tw. (193008)	
79	(Case control adj (study or studies)).tw. (105041)	
80	(follow up adj (study or studies)).tw. (55095)	
81	(observational adj (study or studies)).tw. (108957)	

<p>82 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. (91785)  83 (cross sectional adj (study or studies)).tw. (142055)  84 or/69-74,76-83 (1816712)  85 "filter observationele studies embase".ti. (0)  86 exp comparative study/ (1199979)  87 staphylococ*.af. (229928)  88 (gram?positive or (gram adj1 positive)).af. (69092)  89 exp Staphylococcus infection/ (41975)  90 87 or 88 or 89 (276103)  91 23 and 34 and 90 (12196)  92 91 and 27 and 33 (440)  93 92 and (51 or 58) (145)  94 (92 and (84 or 86)) not (51 or 58) (44)  95 vancomycin/cm, dt [Drug Comparison, Drug Therapy] (36544)  96 *vancomycin/cm, dt (6501)  97 23 and 34 and 96 and 51 (31)  98 97 and 90 (26)  99 66 or 67 (20167)  100 90 and 27 and 99 and (51 or 58) (1687)  101 90 and 27 and 99 and 96 and (51 or 58) (234)  102 (90 and 27 and 99 and 96 and (84 or 86)) not (51 or 58) (67)  103 aminoglycoside antibiotic agent/ or aminoglycoside/ (31075)  104 gentamicin/cm, dt [Drug Comparison, Drug Therapy] (30487)  105 cm.fs. (530146)  106 (aminoglycoside? or gentam?cin? or garamycin? or myticin or genticin?).tw. (47317)  107 (aminoglycoside? or gentam?cin? or garamycin? or myticin or genticin?).kw. (4923)  108 103 or 104 or 106 or 107 (87175)  109 23 and 34 and 33 and 108 (339)  110 109 and (51 or 58) (92)  111 (109 and (84 or 86)) not (51 or 58) (32)  112 exp cephalosporin derivative/ (197938)  113 exp cefazolin/ (23729)  114 (cephalospor* or ce??azoli* or cefamedin? or ancef or gramaxin or kefzol or totacef).tw. (31665)  115 (cephalospor* or ce??azoli* or cefamedin? or ancef or gramaxin or kefzol or totacef).kw. (2472)  116 or/112-115 (201851)  117 23 and 34 and 90 and 33 and 116 (392)  118 117 and (51 or 58) (130)  119 (117 and (84 or 86)) not (51 or 58) (46)  120 23 and 34 and 90 and (27 or 33 or 99 or 108 or 116) and 105 and 51 (72)  121 90 or 18 (276103)  122 exp antibiotic agent/iv [Intravenous Drug Administration] (67178)  123 (intraven* or parenteral).tw,kw. (471708)  124 exp antibiotic agent/ (1156403)  125 123 and 124 (51692)  126 122 or 125 (107013)  127 121 and 34 and 126 (15337)  128 (during or duration? or (prolong* adj5 course?) or (longer adj5 cours*) or lasting or tim* or week? or month?).tw. (8894258)  129 (during or duration? or (prolong* adj5 course?) or (longer adj5 cours*) or lasting or tim* or week? or month?).kw. (95296)  130 time/ or time factor/ (400449)  131 128 or 129 or 130 (9104743)  132 127 and 131 and 51 (141)  133 (antimicrob* or antibioti*).tw. (475229)  134 (antimicrob* or antibioti*).kw. (71430)  135 133 or 134 (486502)</p>	
--	--

	<p>136 123 and 135 (31807)  137 126 or 136 (114308)  138 uncompliat*.tw,kw. (40849)  139 126 and 131 and 137 and 138 (503)  140 139 and 51 (23)  141 18 or 87 or 89 (231620)  142 140 and 141 (6)  143 27 or 33 or 108 or 116 (297344)  144 123 and 143 (21643)  145 126 or 144 (107513)  146 131 and 141 and 145 (6026)  147 146 and 34 (5658)  148 138 and 147 (94)  149 51 and 147 (119)  150 exp treatment outcome/ (1259513)  151 exp mortality/ (869499)  152 (outcome or mortal*).tw,kw. (1831894)  153 or/150-152 (2920526)  <b>154 149 and 153 (64) SR uncomplicated duur behandeling</b>  155 34 and 58 and 131 and 141 and 145 (1549)  156 155 not 51 (1503)  157 156 and 153 (737)  158 (during or duration? or (prolong* adj5 course?) or (longer adj5 cours*) or lasting or tim* or week? or month?).ti. (1070436)  159 129 or 158 (1124965)  160 157 and 159 (46)  161 major clinical study/ (2805078)  162 157 and 161 (644)  163 exp hospital/ (948316)  164 from 154 keep 1-64 (64)  165 exp hospital patient/ (128680)  166 hospital*.tw. (1503805)  167 hospital*.kw. (40777)  168 163 or 165 or 166 or 167 (1970380)  169 162 and 168 (359)  170 treatment duration/ (170996)  171 169 and 170 (89)  172 147 and 58 (1549)  173 "low risk population"/ (5630)  174 (low adj2 risk).tw,kw. (85858)  175 uncompliat*.tw,kw. (40849)  176 or/173-175 (127592)  177 172 and 153 and 176 (32)  178 172 and 176 (55)  <b>179 178 not 51 (53) rct</b></p>	
Extra search Embase <1974 to 2017 July>	<p>1 treatment duration/ (170996)  2 exp antibiotic agent/iv (67178)  3 exp Staphylococcus infection/ (41975)  4 1 and 2 and 3 (505)  5 exp Staphylococcus infection/dm (390)  6 4 and 5 (18)  7 day?.tw,kw. (2320126)  8 4 and 7 (129)  9 (antibiotic adj2 duration).tw,kw. (2103)  10 7 or 9 (2321028)  11 4 and 10 (138)  12 *"low risk population"/ (205)  13 recurrence risk/ (54023)</p>	

	14 disease severity/ (465180) 15 uncompliat*.tw,kw. (40849) 16 (low adj2 risk).tw,kw. (85858) 17 (recurrence adj2 risk).tw,kw. (22116) 18 or/12-17 (650528) <b>19 11 and 18 (22) emb20170605 spec duur behandeling SA</b>	
Cochrane	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Bacteremia] explode all trees 854 #2 bacter?emi*:ti,ab 408 #3 staphylococ*:ti,ab,kw 4366 #4 MeSH descriptor: [Staphylococcal Infections] explode all trees 1147 #5 #1 or #2 1163 #6 #3 or #4 4408 #7 #5 and #6 210 #8 MeSH descriptor: [Vancomycin] explode all trees 544 #9 Vancomycin*:ti,ab 1093 #10 #8 or #9 1149 #11 MeSH descriptor: [Flxacillin] explode all trees 70 #12 (Flucloxacillin or floxacillin or cefazolin or oxacillin or nafcillin or cloxacillin or fluorochloroxacillin):ti,ab 911 #13 #5 and #10 and (#11 or #12) 3 #14 (#5 or #6) and #10 and (#11 or #12) 43 #15 MeSH descriptor: [Daptomycin] explode all trees 53 #16 (daptomycin or deptomyc*):ti,ab 96 #17 MeSH descriptor: [Linezolid] explode all trees 108 #18 (zyvox or linezolid* or cubicin*):ti,ab 292 #19 #15 or #16 or #17 or #18 370 #20 (#5 or #6) and #10 and #19 153 #21 MeSH descriptor: [Aminoglycosides] this term only 233 #22 MeSH descriptor: [Gentamicins] explode all trees 1105 #23 (aminoglycoside* or gentamycin* or gentamicin* or garamycin* or myticin or genticin*):ti,ab 2010 #24 #21 or #22 or #23 2337 #25 (#5 or #6) and (#11 or #12) and #24 27 #26 MeSH descriptor: [Cephalosporins] this term only 1337 #27 MeSH descriptor: [Cefazolin] explode all trees 406 #28 (cephalospo* or cephalozoli* or cefazoli* or cefamedin* or ancef or gramaxin or kefzol or totacef):ti,ab 1627 #29 (#5 or #6) and (#11 or #12) and (#26 or #27 or #28) 109 #30 (#3 or #4) and (#11 or #12 or #26 or #27 or #28) 499 #31 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees 10749 #32 (#3 or #4) and (#31 or #11 or #12 or #26 or #27 or #28) 1231 #33 MeSH descriptor: [Time] explode all trees 63895 #34 (during or duration* or (prolong* near/5 course*) or (longer near/5 cours*) or lasting or tim* or week or weeks or perio*):ti,ab,kw 577606 #35 #33 or #34 578558 #36 #32 and #35 695 #37 hospital*:ti,ab,kw 106195 #38 uncompliat*:ti,ab,kw 4672 #39 #36 and (#37 or #38) 196 #40 (intraven* or parenteral):ti,ab,kw 78621 #41 MeSH descriptor: [Administration, Intravenous] explode all trees 17374 #42 #39 and (#40 or #41) 77	81

3215 **Bijlage 3**3216 **Exclusie na het lezen van het volledige artikel (per PICO op volgorde van jaar van publicatie)**

3217

Referentie	Redenen van exclusie
<b>PICO 1: flucloxacilline versus vancomycine</b>	
Craven et al. <i>J Infect Dis</i> 1983	Andere onderzoeksvraag: vergelijking oxacilline- en aminoglycoside-gevoelige episodes versus oxacilline-resistente en aminoglycoside-resistente episodes
Auwers et al. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 1985	Andere onderzoeksvraag: studie naar het toevoegen van rifampicine aan oxacilline of vancomycine
Johnson et al. <i>Scand J Infect Dis</i> 2003 (via refcheck)	Andere onderzoeksvraag: vancomycine versus $\beta$ -lactam antibiotica (nafcilline/cefazoline), resultaten niet gestratificeerd gepresenteerd voor typen antibiotica (wel meegenomen als indirect bewijs)
Schrenzel et al. <i>Clin Infect Dis</i> 2004	Andere onderzoeksvraag: vergelijking orale versus IV antibiotica
Lodise et al. <i>Antimicrob Ag Chemother</i> 2007 (via refcheck)	Andere onderzoeksvraag: vergelijking empirisch vancomycine met empirische behandeling met $\beta$ -lactam antibiotica, geen gestratificeerde resultaten voor behandeling met penicilline en ceftriaxon (wel meegenomen als indirect bewijs)
Kim et al. <i>Antimicrob Ag Chemother</i> 2008	Andere onderzoeksvraag: vancomycine versus $\beta$ -lactam antibiotica. Niet gespecificeerd welke antibiotica de $\beta$ -lactam groep exact kreeg (wel meegenomen als indirect bewijs)
Lalani et al. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2008	Andere onderzoeksvraag: daptomycine versus vancomycine
Schweizer et al. <i>BMC Infect Dis</i> 2011	Andere onderzoeksvraag: vancomycine versus nafcilline/cefazoline. Geen gestratificeerde resultaten voor nafcilline en cefazoline (wel meegenomen als indirect bewijs)
Thwaites et al. <i>Lancet Infect Dis</i> 2011	Review maar voldoet niet aan voorwaarden voor systematisch review (geïncludeerde studies zijn niet beoordeeld op kwaliteit)
Han et al. <i>Antimicrob Ag Chemother</i> 2012	Geen vergelijkend onderzoek tussen flucloxacilline en vancomycine: studie naar de associatie tussen verminderde gevoeligheid voor vancomycine en mortaliteit
Holmes et al. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2013	Andere onderzoeksvraag: studie naar de associatie tussen verhoogde MIC voor vancomycine en mortaliteit
Lopez-Cortes et al. <i>Clin Infect Dis</i> 2013	Andere onderzoeksvraag: vergelijking pre-interventie en post-interventie periode
Blumenthal et al. <i>Clin Infect Dis</i> 2015	Geen vergelijkend onderzoek tussen flucloxacilline en vancomycine: ontwikkeling van een statistisch model
Marti-Carjaval et al. <i>Cochrane</i> 2016	Cochrane review. Eén PICO komt overeen met onze onderzoeksvraag, waarbij 1 origineel artikel werd gevonden. Dit artikel werd ook in onze

	search gevonden en geïnccludeerd (Fortún 2001)
Wong et al. <i>Ann Clin Microb</i> 2016 – april 2016	Andere onderzoeksvraag: vancomycine versus $\beta$ -lactam antibiotica, resultaten niet gestratificeerd gepresenteerd. Lijkt qua content zeer op artikel hieronder. Geen respons van auteur op verzoek voor opheldering over wat de verschillen zijn in onderzoeksvraag en data-analyse (wel meegenomen als indirect bewijs, keuze voor dit artikel omdat het als eerst gepubliceerd is)
Wong et al. <i>BMC Infect Dis</i> 2016 – mei 2016	Andere onderzoeksvraag: vancomycine versus $\beta$ -lactam antibiotica, resultaten niet gestratificeerd gepresenteerd. Lijkt qua content zeer op artikel hierboven. Exclusie vanwege ‘duplicaat’ enerzijds en andere onderzoeksvraag anderzijds
<b>PICO 2: flucloxacilline versus eerste generatie cefalosporine</b>	
Reinarz et al. <i>J Infect Dis</i> 1973	Andere onderzoeksvraag: studie naar de antimicrobiële en klinische respons cefazoline behandeling in twee patiënten met bacteriëmie en zeven patiënten met endocarditis (geen vergelijkend onderzoek)
Schweizer et al. <i>BMC Infect Dis</i> 2011 (via refcheck)	Andere onderzoeksvraag: vergelijking tussen behandeling met nafcilline of cefazoline versus behandeling met vancomycine. Resultaten niet gestratificeerd gepresenteerd voor behandeling met nafcilline versus behandeling met cefazoline
Livorsi et al. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2012 (via refcheck)	Geen vergelijkend onderzoek tussen flucloxacilline en eerste generatie cefalosporines: studie naar de prevalentie van genetische karakteristieken en een mogelijk inoculum effect
Vardakas et al. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 2014	Systematische review met vergelijkbare onderzoeksvraag, maar de resultaten werden niet gestratificeerd voor de verschillende typen cefalosporines
<b>PICO 3: flucloxacilline versus flucloxacilline + aminoglycoside</b>	
Paladino et al. <i>Am J Med</i> 1991	Andere onderzoeksvraag: studie naar intraveneuze ciprofloxacine versus orale ciprofloxacine na 72 uur behandeling. Geen vergelijkend onderzoek tussen flucloxacilline en flucloxacilline en aminoglycoside
Chang et al. <i>J Microbiol Immunol Infect</i> 2000	Review maar voldoet niet aan voorwaarden voor systematisch review (narrative review)
Capitano et al. <i>Paediatr Drugs</i> 2001	Review maar voldoet niet aan voorwaarden voor systematisch review (narrative review)
Bayer et al. <i>Clin Infect Dis</i> 2009	Geen vergelijkend onderzoek (editorial)
Cosgrove et al. <i>Clin Infect Dis</i> 2009	Post-hoc analyse van RCT data (Fowler et al., 2006) naar het optreden van nefrotoxiciteit bij gentamicine combinatietherapie; resultaten niet gestratificeerd voor 1) smalspectrum penicillines met gentamicine versus behandeling met alleen smalspectrum penicillines en 2) methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie
Thwaites et al. <i>PLoS ONE</i> 2010	Andere onderzoeksvraag: studie naar variatie in richtlijnen en variatie in

	behandeling van SAB in verschillende landen, geen vergelijkend onderzoek tussen flucloxacilline en flucloxacilline en aminoglycoside
Lemonovich et al. <i>Infection</i> 2011	Resultaten niet gestratificeerd voor 1) aminoglycoside combinatietherapie met smalspectrum penicillines versus behandeling met alleen smalspectrum penicillines en 2) methicillinegevoelige <i>S. aureus</i> bacteriëmie
Thwaites et al. <i>Lancet Infect Dis</i> 2011	Review maar voldoet niet aan voorwaarden voor systematisch review (geïnccludeerde studies zijn niet beoordeeld op kwaliteit)
<b>PICO 4: &lt;2 weken versus ≥2 weken</b>	
Chambers et al. <i>Ann Intern Med</i> 1988	Andere onderzoeksvraag: vergelijking nafcilline en tobramycine versus vancomycine en tobramycine
Jernigan et al. <i>Ann Intern Med</i> 1993	Systematische review, maar vergelijkt geen uitkomsten tussen korte en langere therapieduur (meer een assessment van risico op bias van de studies)
DiNubile et al. <i>Ann Intern Med</i> 1994	Review, maar voldoet niet aan voorwaarden voor systematisch review (narrative review)
Heldman et al. <i>Am J Med</i> 1996	Andere onderzoeksvraag: vergelijking orale antibiotica versus intraveneuze antibiotica
Rosen et al. <i>Ann Intern Med</i> 1999	Andere onderzoeksvraag: studie naar de kosteneffectiviteit van TEE bij patiënten met <i>S. aureus</i> bacteriëmie
Verhagen et al. <i>Scand J Infect Dis</i> 2003	Ontbreken van controlegroep: duur van antimicrobiële therapie alleen verzameld voor patiënten die overleden of een recidief hadden
Wintenberger et al. <i>Med Mal Infect</i> 2017	Geen vergelijkend onderzoek (aanbevelingen over antimicrobiële therapieduur van verschillende infecties met deels literatuurstudie, maar voldoet niet aan voorwaarden voor systematische review)

3218  
3219  
3220

3221 **Bijlage 4 Risk of bias assessment for observational intervention studies (per PICO op jaar van publicatie)**

3222  
3223  
3224  
3225  
3226  
3227  
3228  
3229  
3230  
3231

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis

Study reference	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? <sup>1</sup> (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? <sup>2</sup> (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? <sup>3</sup> (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? <sup>4</sup> (unlikely/likely/unclear)
<b>PICO 1: flucloxacilline versus vancomycine</b>				
Chambers 1988	Unlikely	Likely <i>Length of follow-up seems to differ between treatment groups.</i>	Likely <i>Definition of relapse is unclear</i>	Likely <i>No adequate adjustment for confounders</i>
Gentry 1997	Unlikely	Unclear <i>The loss to follow-up was not reported.</i>	Unlikely <i>Hard outcome (death)</i>	Likely <i>No adequate adjustment for confounders</i>
González 1999	Unlikely	Unclear <i>The loss to follow-up was not reported.</i>	Unlikely <i>Hard outcome (death)</i>	Likely <i>No adequate adjustment for confounders</i>
Chang 2003	Unlikely	Unclear <i>The loss to follow-up was not reported.</i>	Unlikely <i>Semi-hard outcome (relapse)</i>	Likely <i>No adequate adjustment for confounders</i>
Siegman-Igra 2005	Unlikely	Unclear <i>The loss to follow-up was not reported.</i>	Unlikely <i>Semi-hard outcome (relapse)</i>	Likely <i>No adequate adjustment for confounders</i>
<b>PICO 2: flucloxacilline versus eerste generatie cefalosporine</b>				
Lee, 2011	Unlikely	Unclear <i>The loss to follow-up was not reported</i>	Unlikely <i>Hard outcome (mortality), might be different for other outcomes</i>	Unlikely <i>(Although there is always residual confounding)</i>
Paul, 2011	Unlikely	Unclear	Unlikely	Unclear



		<i>The loss to follow-up was not reported</i>	<i>Hard outcome (mortality)</i>	<i>Baseline characteristics not reported for different groups</i>
Renaud, 2011	Likely  <i>Sampling of historic controls</i>	Unclear  <i>The loss to follow-up was not reported</i>	Unlikely  <i>Hard outcome (mortality), might be different for other outcomes</i>	Likely  <i>No adjustment for confounders</i>
Li, 2014	Unlikely	Unclear  <i>The loss to follow-up was not reported</i>	Unlikely  <i>Hard outcome (mortality), might be different for other outcomes</i>	Likely  <i>No adequate adjustment for confounders</i>
Bai, 2015	Unlikely	Unclear  <i>The loss-to follow-up was not reported</i>	Unlikely  <i>Hard outcome (mortality), might be different for other outcomes</i>	Unlikely  <i>(Although there is always residual confounding)</i>
McDanel, 2017	Unlikely	Unclear  <i>The loss-to follow-up was not reported</i>	Unlikely  <i>Hard outcome (mortality), might be different for other outcomes</i>	Unlikely  <i>(Although there is always residual confounding)</i>
<b>PICO 3: flucloxacilline versus flucloxacilline + aminoglycoside</b>				
Hughes, 2009	Likely  <i>Limited representability: 80% IV drug users</i>	Unclear  <i>The loss to follow-up was not reported</i>	Unlikely  <i>Hard outcome (mortality), might be different for other outcomes</i>	Likely  <i>No adjustment for confounders</i>
<b>PICO 4: &lt;2 weken versus ≥2 weken</b>				
Fätkenheuer 2004	Unlikely	Unlikely  <i>Loss to follow-up 4.8%</i>	Unlikely  <i>Hard outcome (mortality)</i>	Likely  <i>No adjustment for confounders</i>
Kreisel, 2006	Unlikely	Unclear  <i>Unclear whether there were differences in follow-up time between patients</i>	Unlikely  <i>Well-defined outcome (recurrence)</i>	Likely  <i>Inadequate adjustment for important confounders</i>
Khosrovaneh, 2005	Unlikely	Likely  <i>Loss to follow-up 10%</i>	Likely  <i>Outcome (relapse) not defined</i>	Likely  <i>No adjustment for confounders</i>
Landman, 2011	Unlikely	Unlikely	Unlikely  <i>Well-defined outcome (recurrence)</i>	Likely  <i>No adjustment for confounders</i>
Kempley, 2015	Unlikely	Unclear  <i>Unclear whether there were differences in follow-up time between patients</i>	Unlikely  <i>Hard outcome (mortality) and well-defined outcome (recurrence)</i>	Not applicable  <i>No events</i>

Raad, 1992	Unlikely	Unclear <i>Subjects that were loss to follow-up were excluded</i>	Unclear <i>Unclear definition of outcome</i>	Likely <i>No adjustment for confounders</i>
Chong, 2013	Unlikely	Unlikely	Unlikely <i>Hard outcome (mortality) and well-defined outcome (recurrence)</i>	Likely <i>Adjustment for few confounder in multivariable regression</i>
Jensen, 2002	Unlikely	Unlikely	Unlikely <i>Well-defined outcome (recurrence)</i>	Unclear <i>Unclear multivariable regression analysis</i>
Zeylemaker, 2001	Unlikely	Unclear <i>Subjects that were loss to follow-up were excluded</i>	Unlikely <i>Hard outcome (mortality)</i>	Likely <i>No adjustment for confounders</i>
Thomas, 2005	Unlikely	Unclear <i>Unclear whether there were differences in follow-up time between patients</i>	Unlikely <i>Well-defined outcome (recurrence)</i>	Likely <i>No adjustment for confounders</i>

3232

3233

3234

3235

3236

3237

3238 **Bijlage 5 Risk of bias assessment for randomised intervention studies (per PICO op jaar van publicatie)**

3239

3240

3241

3242

3243

3244

3245

3246

3247

3248

3249

3250

3251

3252

3253

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable.

2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules

3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias).

4. Results of all predefined outcome measures should be reported

5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear

6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Study reference	Method of randomisation <sup>1</sup>	Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup>	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup>	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup>	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup>	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup>	Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup>	Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup>
		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
<b>PICO 1: flucloxacilline versus vancomycine</b>								
Fortún 2001	Not described	Unclear <i>Randomisation process is not described</i>	Unlikely <i>Detection bias unlikely</i>	Unclear <i>Unclear whether treatment allocation could have influenced clinical care process</i>	Unlikely <i>Semi-hard outcome (relapse)</i>	Unlikely <i>Well-predefined outcome</i>	Unclear <i>The loss to follow-up was not reported</i>	Likely <i>3 randomized patients were not evaluated for efficacy</i>
<b>PICO 3: flucloxacilline versus flucloxacilline + aminoglycoside</b>								
Korzeniowski 1982	Assignment according to table of random numbers	Likely <i>Incomparable groups at baseline</i>	Unlikely	Unclear <i>Unclear whether treatment allocation could have influenced clinical care process</i>	Unlikely <i>Hard outcome (mortality and relapse)</i>	Unlikely <i>All outcomes reported</i>	Unclear <i>Seems to be no selective follow-up</i>	Unlikely <i>All randomized patients are reported</i>
Ribera 1996	Assignment according to sealed envelopes (blocks of 10)	Unlikely	Unlikely	Unclear <i>Unclear whether treatment allocation could have influenced clinical care process</i>	Unlikely <i>Hard outcome (mortality and relapse)</i>	Unlikely <i>All outcomes reported</i>	Unclear <i>Loss to follow-up not described</i>	Unlikely <i>Both ITT and per-protocol analysis are reported</i>

3254

3255 **Bijlage 6 Evidence tabel (per PICO op jaar van publicatie)**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<b>PICO 1: flucloxacilline versus vancomycine</b>							
Chambers 1988	<p><u>Type of study:</u> Prospective open study</p> <p><u>Setting:</u> San Francisco General Hospital Medical Center between August 1983 and September 1987.</p> <p><u>Country:</u> USA</p> <p><u>Source of funding:</u> Unknown</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with suspected Staphylococcal endocarditis, ≥2 blood cultures with <i>S. aureus</i>, intravenous drug use, suspected infection is reason for hospitalization</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Allergy to study drugs, serum creatinine level of ≥ 220 μmol/L, presence of other infectious complications requiring prolonged therapy or surgery for cure, meningitis, MRSA, evidence of mitral or aortic valve infection, pregnancy.</p> <p><u>N total at baseline (episodes, not patients):</u> Intervention: 3 Control: 50</p> <p><u>Important prognostic factors</u><sup>2</sup>: Unknown</p> <p>Groups not comparable at baseline</p>	<p><u>Intervention group:</u> 14 day course of vancomycin-tobramycin</p> <p>IV vancomycin (30 mg/kg per day in 2-3 divided doses) and IV tobramycin (1 mg/kg every 8h)</p>	<p><u>Control group:</u> 14 day course of nafcillin-tobramycin</p> <p>IV nafcillin (1.5 g, every 4h) and IV tobramycin (1 mg/kg every 8h)</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 2 months, for some patients follow-up ranged until 37 months.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Unclear</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Unclear</p>	<p><b>Recurrent episode of <i>S. aureus</i> endocarditis (crude)*</b> I: 2/3** C: 6/50</p> <p>*exact definition unclear</p> <p>**one of two described relapses had persistent fever but negative blood cultures.</p>	
Gentry 1997	<p><u>Type of study:</u> Retrospective cohort study</p> <p><u>Setting:</u> University of Illinois Hospital or Westside Veterans Administration Hospital in Chicago Illinois from January 1989 – December 1993.</p> <p><u>Country:</u> USA</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Initial blood cultures, valvular tissue specimens or specimens from embolic phenomena showing <i>S. aureus</i> as the only causative pathogen, and definite or possible infective endocarditis based on the Duke criteria</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not completing at least 10 days of primary antibiotic therapy, unless failure or death occurred within those 10 days</p> <p><u>N total at baseline (courses, not patients):</u> Intervention: 18 Control: 27</p> <p><u>Important prognostic factors</u><sup>2</sup>: Sex:</p>	<p><u>Intervention group:</u> Vancomycin</p> <p>Exact duration of vancomycin treatment is unknown</p> <p>In case of switch from nafcilline to vancomycin, vancomycin was considered primary therapy as long as nafcilline was given for &lt;5 days</p> <p>Serum vancomycin concentrations were</p>	<p><u>Control group:</u> Nafcillin</p> <p>Exact duration of nafcillin treatment is unknown</p> <p>In case of switch from vancomycin to nafcillin, nafcillin was considered primary therapy as long as vancomycin was given for &lt;5 days</p> <p>Daily dosage of nafcilline ranged from 8-12 g/day in all patients. 7% of</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 2 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Unknown</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Unknown</p>	<p><b>Length of hospital stay (crude)</b> I: 39.8 days (± 17.7) C: 31.9 days (± 15.0)</p> <p><b>2-month mortality (crude)</b> I: 5/18 (28%) C: 6/27 (22%)</p> <p><b>Failure*</b> When adjusting for confounders**, therapy with vancomycin did not remain significantly associated with failure (effect estimate not given)</p> <p>*defined as lack of microbiologic response, no clinical improvement, deterioration, relapse, or death during therapy or within 2 months after therapy</p>	

	<p><i>Source of funding:</i> Unknown</p>	<p>I: 44% M C: 70% M</p> <p><i>No of chronic conditions:</i> I: 2.83 (± 1.69) C: 1.41 (± 1.47) p &lt;0.05</p> <p><i>IV drug use:</i> I: 39% C: 81% p &lt;0.05</p> <p>Groups not comparable at baseline</p>	<p>maintained in the therapeutic range for most patients. (mean peak and trough concentr. were 33.6 and 16.4 µg/ml). 17% of vancomycin patients received rifampin therapy.</p> <p>Gentamicin was given initially to 84% of all the patients, mean duration of gentamicin therapy in vancomycin group was 13.2 days</p>	<p>nafcilline-treated patients received rifampin therapy.</p> <p>Gentamicin was given initially to 84% of all the patients, mean duration of gentamicin therapy in nafcillin group was 9.7 days</p>		<p>**adjusted for: age, IV drug use, number of chronic conditions, duration of fever and vancomycin</p> <p><b>Adverse effects (nephrotoxicity)</b> I: 5/18 C: 4/27</p>	
González 1999	<p><i>Type of study:</i> Prospective observational cohort study</p> <p><i>Setting:</i> Tertiary care center Hospital Universitario San Carlos in Madrid from 1 January 1990 to 31 December 1995</p> <p><i>Country:</i> Spain</p> <p><i>Source of funding:</i> Unknown</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with bacteremic pneumonia due to <i>S. aureus</i>*</p> <p>*defined as clinical symptoms and <i>S. aureus</i> in culture of 2 samples of bronchial aspirate from the same patient on consecutive days AND significant <i>S. aureus</i> bacteremia (<i>S. aureus</i> from ≥ 1 blood culture, with sepsis symptoms of unexplained by other causes)</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> For the analysis of treatment efficacy, patients with inappropriate antibiotic treatment, patients that were not treated over a period of &gt;48, that died as a consequence of underlying disease before the completion of the treatment and the underlying clinical situation did not allow the response to the antibiotic to be evaluated were excluded</p> <p><u>N total at baseline:</u> MSSA bacteremic pneumonia: Intervention: 17 Control: 10</p> <p><u>Important prognostic factors</u><sup>2</sup>: Unknown</p>	<p><u>Intervention group:</u> Appropriate vancomycin treatment*</p> <p>*Defined as vancomycin in therapeutic dosage, active in vitro and recognized clinical efficacy. Exact duration unknown.</p> <p>** Two patients were initially treated with vancomycin and switched to cloxacillin, are also in this group?</p>	<p><u>Control group:</u> Appropriate cloxacillin treatment*</p> <p>*Defined as in therapeutic dosage, active in vitro and recognized clinical efficacy. Exact duration unknown.</p> <p>** Four patients were initially treated with cloxacillin and switched to vancomycin, are also in this group?</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Until cure or death</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Unknown</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Unknown</p>	<p><b>Mortality* (crude)</b> I: 8/17 (47%) C: 0/10 p-value &lt;0.1.</p> <p><b>Mortality*</b> Not corrected for confounders, but taking into account interaction between vancomycin, shock and respiratory distress: Odds ratio of death for vancomycin treatment in presence of distress: OR 38.46 (95% CI 3.5 – 422.37).</p> <p>*time point of assessment unclear</p>	

		Groups not comparable at baseline					
Fortún 2001	<p><i>Type of study:</i> Open randomized trial</p> <p><i>Setting:</i> Unknown</p> <p><i>Country:</i> Spain</p> <p><i>Source of funding:</i> Unknown</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Parental drug abuse and fever, isolation of MSSA from <math>\geq 2</math> blood cultures and any of the following: septic pulmonary embolization, tricuspid regurgitation murmur, and echocardiographic evidence of endocarditis.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> MRSA, allergy to antibiotics used, extrapulmonary metastatic focus at enrolment or developed within the first 48h of therapy, serum creatinine <math>&gt;220</math> nmol/L, left side endocarditis, presence of nonbiological valvular prosthesis or long-term catheter, polymicrobial infections, pregnancy, or receipt of effective antimicrobial treatment during the 72h prior to the study period.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 10 Control: 11</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>Sex:</i> I: 90% M C: 100% M</p> <p><i>Mean age (range):</i> I: 25 (18-31) C: 28 (23-38)</p> <p>Groups comparable at baseline</p>	<p><u>Intervention group:</u> 14 day course of vancomycin-gentamicin</p> <p>IV vancomycin (500 mg, every 6h) and IV gentamicin (1.5 mg/kg every 8h)</p> <p>Mean serum vancomycin peak level was <math>36 \pm 9</math></p>	<p><u>Control group:</u> 14 day course of cloxacillin-gentamicin</p> <p>IV cloxacillin (2 g, every 4h) and IV gentamicin (1.5 mg/kg every 8h)</p> <p>Mean serum cloxacillin peak level was <math>59 \pm 12</math></p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Unclear</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Unknown</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Unknown</p>	<p><b>Microbiological relapse (crude)*</b> I: 1/10 (10%) C: 0/11 (0%)</p> <p>*a positive blood culture result after cessation of treatment.</p> <p><b>Adverse effects:</b> 1 patient in vancomycin-group developed a moderate increase in serum creatinine level at the end of therapy that resolved within 1 week after withdrawal of vancomycin and the aminoglycoside, 1 other patient in vancomycin group experienced rash.</p>	
Chang 2003	<p><i>Type of study:</i> Prospective observational cohort study</p> <p><i>Setting:</i> 6 Tertiary care hospitals from August 1994 to March 1996</p> <p><i>Country:</i></p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with <i>S. aureus</i> bacteremia*  *exact definition unknown</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Polymicrobial bacteremia. For the analysis of antibiotic efficacy, patients that did not receive <math>&gt;4</math> days of therapy and patients with endocarditis were excluded</p> <p><u>N total at baseline:</u></p>	<p><u>Intervention group:</u> At least 10 days vancomycin within the first 14 days of therapy</p> <p>Exact duration and dosing of vancomycin not reported.</p>	<p><u>Control group:</u> At least 10 days of nafcillin within the first 14 days of therapy</p> <p>Exact duration and dosing of nafcillin not reported.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 6 months for patients with SAB, 3 years for patients with endocarditis</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Unknown</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Unknown</p>	<p><b>Relapse* (crude)</b> I: 5/70 C: 0/18</p> <p><b>Relapse*</b> <u>Multivariable analysis:</u> Including the factors endocarditis and hemodialysis: treatment with vancomycin versus nafcillin was significantly associated with relapse (n=5), OR = 6.5 (95% CI = 1.0-52.8, p-value 0.048).</p>	

	<p>United States?</p> <p><i>Source of funding:</i> Unknown</p>	<p>Intervention: 70 Control: 18</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>Sex:</i> I: 61% M C: 85% M p = 0.015</p> <p><i>Community acquisition:</i> I: 31% C: 67% p = 0.001</p> <p><i>Catheter-related infection:</i> I: 48% C: 12% p = 0.0002</p> <p>Groups not comparable at baseline</p>				<p>*relapse is defined as a recurrent episode (return of SAB after documentation of negative blood cultures or clinical improvement) with pulsed-field gel electrophoresis patterns of sequential isolates being indistinguishable</p>	
Siegman-Igra 2005	<p><i>Type of study:</i> Prospective observational cohort study</p> <p><i>Setting:</i> Tel-Aviv Sourasky Medical Centre university hospital in Tel-Aviv during 1997-1998*</p> <p><i>Country:</i> Israel</p> <p><i>Source of funding:</i> Unknown</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Growth of <i>S. aureus</i> from at least 1 blood culture specimen, patients who survived at least 10 d of appropriate therapy</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> <i>S. aureus</i> in blood culture that was considered as contaminant</p> <p><u>N total at baseline (MSSA):</u> Intervention: 13 Control: 52</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup> (Including MRSA episodes):</u> <i>Age ± SD:</i> I: 57 (± 19) C: 63 (± 20)</p> <p><i>Endocarditis, n:</i> I: 5/55 C: 2/52</p> <p><i>Underlying conditions:</i> No significant differences (details unknown)</p>	<p><u>Intervention group:</u> Treatment with IV vancomycin</p> <p>Standard of care: 1gr every 12h , adjusted to age and renal function to achieve peak levels of ≥20 mg/l</p> <p>Exact duration of vancomycin treatment unknown. Also unknown whether switching occurred</p>	<p><u>Control group:</u> Treatment with IV cloxacillin</p> <p>Standard of care: 2-3gr every 6h</p> <p>Exact duration of cloxacillin treatment unknown. Also unknown whether switching occurred</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Unknown</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Unknown</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Unknown</p>	<p><b>SAB relapse** (crude)</b> I: 1/13 (8%) C: 1/52 (2%)</p> <p>**Defined as the return of SAB after documentation of negative blood cultures, or after clinical recovery and hospital discharge, following a course of anti-staphylococcal therapy. 9 patients were excluded who had a second episode of SAB interpreted as reinfection.</p> <p><b>Mortality</b> Data on mortality not stratified for MRSA and MSSA</p>	<p>* Note: article describes two study periods. Data extraction was performed only for study period 1997-1998, since in the second period only patients with recurrent or persistent SAB were enrolled in the study</p>

PICO 2: flucloxacillin versus eerste generatie cefalosporine							
		Groups not comparable at baseline					
Lee, 2011	<p><b>Type of study:</b> Retrospective cohort study</p> <p><b>Setting:</b> Tertiary care hospital in Seoul from January 2004 to June 2009</p> <p><b>Country:</b> South-Korea</p> <p><b>Source of funding:</b> None</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> Patients with MSSA positive blood cultures who received cefazolin or nafcillin as definite antibiotics, only first episodes</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Patients that were not able to be matched on propensity score, patients that received cefazolin while nafcillin was available (n=41)</p> <p><b>N total at baseline:</b> Intervention: 49 Control: 84</p> <p><b>Important prognostic factors:</b> <i>Community-acquired, n:</i> I: 19/49 (39%) C: 43/84 (51%)</p> <p><i>Endocarditis, n:</i> I: 1/49 (2%) C: 13/84 (16%)</p> <p><i>End-stage renal disease, n:</i> I: 2/49 (4%) C: 10/84 (12%)</p> <p>Groups not comparable at baseline (before matching on PS)</p>	<p><b>Intervention group:</b> Definite therapy with cefazolin*</p> <p>*Exact definition unknown</p> <p>Median duration of treatment 17 days (IQR 10-28)</p> <p>No details provided on dose and synergistic treatment</p>	<p><b>Control group:</b> Definite therapy with nafcillin*</p> <p>*Exact definition unknown</p> <p>Median duration of treatment 15 days (IQR 10-25)</p> <p>No details provided on dose and synergistic treatment</p>	<p><b>Length of follow-up:</b> 4 weeks</p> <p><b>Loss-to-follow-up:</b> None?</p> <p><b>Incomplete outcome data:</b> None?</p>	<p><b>4-week overall mortality</b> Propensity score matched groups * I: 4/41 (10%) C: 4/41 (10%) <i>p</i>&gt;0.99</p> <p><b>SAB-related mortality</b> Propensity score matched groups * I: 1/41 (2%) C: 5/41 (12%) <i>P</i>=0.22</p> <p>(Confounders included in PS: age, McCabe classification, high-burden disease, site of infection, focus eradication)</p> <p><b>Adverse drug events</b> I: 0/41 C: 7/41 <i>p</i>=0.02 Drug-related fever (n=4), cytopenia (n=2), phlebitis (n=1)</p>	<p>Authors name it a case-control study but there is no sampling of cases and controls so seems to be a 'regular' cohort study</p> <p>NB: Propensity score matching creates balanced groups in terms of measured confounders</p>
Paul, 2011	<p><b>Type of study:</b> Retrospective cohort study</p> <p><b>Setting:</b> Rabin Medical Center, Beilinson Hospital between 1998-1994 and 1999-2007</p> <p><b>Country:</b> Israel</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> Patients with growth of MSSA in at least 2 separate sets of blood cultures or those who fulfilled criteria for SIRS within 48h of a positive blood culture with no other source of infection, patients that were treated with a <math>\beta</math>-lactam antibiotic started within 48h after collection of positive blood cultures</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Polymicrobial bacteremia death before day 7 after blood culture collection</p> <p><b>N total at baseline:</b> Intervention: 72</p>	<p><b>Intervention group:</b> Definitive treatment with cefazolin*</p> <p>* Definitive treatment was defined as treatment that was given on days 3-9 after collection of blood cultures</p> <p>Median duration of treatment 15 days (IQR 10-25)</p>	<p><b>Control group:</b> Definitive treatment with oxacillin*</p> <p>*Definitive treatment was defined as treatment that was given on days 3-9 after collection of blood cultures</p> <p>Median duration of treatment 15 days (IQR 10-25)</p>	<p><b>Length of follow-up:</b> 90 days</p> <p><b>Loss-to-follow-up:</b> None?</p> <p><b>Incomplete outcome data:</b> None?</p>	<p><b>90-day all-cause mortality</b> Definitive treatment with cefazolin, adjusted* OR 0.91 (95%CI 0.47-1.77)</p> <p>*adjusted for age, poor functional capacity, hospital-acquired SAB, diabetes, malignancy, valvular heart disease, urea level, albumin level, thrombocyte level</p> <p><b>Adverse drug events</b> Not reported</p>	



	<p><i>Source of funding:</i> None</p>	<p>Control: 281</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Not presented stratified per group, only for overall cohort:</p> <p><i>Mean age, in years (±SD):</i> 69 (±16.8)</p> <p><i>Community-acquired, n:</i> 66 (12.2%)</p> <p><i>Endocarditis, n:</i> 25 (6.5%)</p> <p>Groups not comparable at baseline (data not presented)</p>	<p>No details provided on dose, treatment duration and synergistic treatment</p>	<p>No details provided on dose, treatment duration and synergistic treatment</p>			
Renaud, 2011	<p><i>Type of study:</i> Retrospective cohort study with historical controls</p> <p><i>Setting:</i> Acute tertiary academic center between June 1 and December 31 2009</p> <p><i>Country:</i> Singapore</p> <p><i>Source of funding:</i> Unknown</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Hemodialysis patients with confirmed MSSA positive blood cultures that had received 2-3g of cefazolin on HD and HD vintage &gt;36 months (patients with anuria)</p> <p>For historical control cohort, HD patients who had received cloxacillin 6 months before the start of the cefazolin protocol were included</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Age &lt;21 years old, died within 2 days of hospitalization or had the following: polymicrobial or non-MSSA bacteremia or had received standard 1g cefazolin daily initially</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 14 Control: 13</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>Diabetes mellitus:</i> I: 79% C: 77% NS</p> <p><i>Catheter-related infection</i> I: 35.7% C: 38.5% NS</p>	<p><u>Intervention group:</u> 2-3 gr cefazolin, administered over 5 minutes immediately during the patient's disconnection from the HD circuit.</p> <p>Patients were discharged to complete 2 weeks of cefazolin at their HD centers once clinically better, C-reactive protein (CRP) improved, and blood culture was negative</p> <p>No details provided on synergistic treatment</p>	<p><u>Control group:</u> IV cloxacillin 500-2000mg 4 times a day through a PICC</p> <p>Patients were switched to oral equivalent upon bacteremia clearance and improvement in CRP</p> <p>No details provided on synergistic treatment</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 30 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None?</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None?</p>	<p><b>30-day all-cause mortality (crude)</b> I: 1/14 C: 2/13</p> <p><b>Infection recrudescence* (crude)</b> I: 0 C: 2/13 (15%) <i>p=0.14</i> *Defined as the isolation of MSSA from a repeat blood culture during the follow-up period or readmission after blood culture had become sterile on initial treatment within 30 days</p> <p><b>Mean length of stay (crude)</b> I: 10 days C: 20 days <i>P&lt;0.05</i></p> <p><b>Adverse drug events (crude)</b> I: 3 C: 0 n=2 Steven Johnson syndrome, 1 severe leukopenia</p>	

		Groups not comparable at baseline (historical controls)					
Li, 2014	<p><i>Type of study:</i> Retrospective cohort study</p> <p><i>Setting:</i> Two tertiary care hospitals in San Antonio, Texas between January 2008 and June 2012</p> <p><i>Country:</i> USA</p> <p><i>Source of funding:</i> Unknown</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with <math>\geq 1</math> positive blood culture for MSSA (only the first episode) and complicated bacteremia*, <math>\geq 18</math> years old, received <math>\geq 10</math> days of therapy with cefazolin or oxacillin</p> <p>*Complicated bacteremia was defined as <math>\geq 1</math> positive blood culture and at least one of the following: positive follow-up blood cultures within 5d of therapy initiation, evidence of metastatic spread, infected prostheses not removed within 4d and presence of endocarditis</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Uncomplicated or polymicrobial bacteremia, received empirical antibiotics for <math>\geq 72</math>h, or received other antibiotics active against MSSA during treatment</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 59 Control: 34</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>Sex:</i> I: 75% M C: 82% M <math>p = 0.45</math></p> <p><i>IV drug use:</i> I: 32% C: 30% <math>p = 0.6</math></p> <p><i>End-stage renal disease:</i> I: 25% C: 0% <math>p &lt; 0.001</math></p> <p><i>Osteoarticular source of infection:</i> I: 31% C: 59% <math>p = 0.009</math></p>	<p><u>Intervention group:</u> <math>\geq 10</math> days of therapy with cefazolin</p> <p>n=41 of intervention group received 6g/day, n=1 8g/day, n=2 4g/day (adjusted for renal function), mostly with continuous infusions</p> <p>N=12 received 2g after every hemodialysis session, n=3 received 3g following dialysis session</p> <p>Median duration of therapy 39 days (IQR 28-44)</p> <p>n=5 (8%) patients treated with synergistic gentamicin, n=3 with rifampin in addition to gentamicin</p>	<p><u>Control group:</u> <math>\geq 10</math> days of therapy with oxacillin</p> <p>n=32 (94%) of control group received 12g/day, mostly with continuous infusions</p> <p>Median duration of therapy 31 days (IQR 21-42)</p> <p>n=4 (11%) patients treated with synergistic gentamicin, n=1 with rifampin in addition to gentamicin</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 90 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None?</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None?</p>	<p><b>30-day all-cause mortality (crude)</b> I: 0 C: 1/34 (3%) <math>p=0.37</math></p> <p><b>90-day all-cause mortality (crude)</b> I: 0 C: 1/34 (3%) <math>p=0.37</math></p> <p><b>Recurrence of bacteremia* (crude)</b> I: 1/59 (2%) C: 2/34 (6%) <math>p=0.55</math></p> <p><b>Relapse of infection* (crude)</b> I: 4/59 C: 3/34 <math>p=0.1</math></p> <p>*No definition provided</p> <p><b>Adverse drug events (crude)</b> I: 2/59 (3%)** C: 10/34 (30%***) <math>p &lt; 0.001</math> **n=1 rash, n=1 diarrhoea ***n=6 elevated transaminases, n=1 rash, n=1 elevated creatinine, n=1 leukopenia, n=1 other</p>	No definition provided for recurrence or relapse of infection, the numbers of relapse of infection used in literature review above

		Groups not comparable at baseline					
Bai, 2015	<p><b>Type of study:</b> Retrospective cohort study</p> <p><b>Setting:</b> Six acute-care academic and community hospitals in the Greater Toronto Area between 1 April 2007 to 31 March 2010</p> <p><b>Country:</b> Canada</p> <p><b>Source of funding:</b> Study was carried out as part of routine work, several authors received grants (see Funding section of manuscript)</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> Patients with MSSA bacteremia (<math>\geq 1</math> positive blood culture) that were treated with cefazolin or cloxacillin as the predominant antibiotic during their antibiotic course (defined as the only antibiotic used for <math>&gt;3d</math> and for the majority (<math>&gt;50\%</math>) of the time during the antibiotic course)</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Age <math>&lt;18</math> years, if any of the following occurred within 3d of blood culture: death, left against medical advice, deemed palliative</p> <p><b>N total at baseline:</b> Intervention: 105 Control: 249</p> <p><b>Important prognostic factors:</b> <b>Sex:</b> I: 55% M C: 67% M <math>p = 0.0532</math></p> <p><b>Endocarditis:</b> I: 2% C: 12% <math>p=0.0018</math></p> <p><b>Mechanical ventilation within 7d of blood culture:</b> I: 15% C: 25% <math>p = 0.0497</math></p> <p>Groups not comparable at baseline</p>	<p><b>Intervention group:</b> Cefazolin as predominant antibiotic</p> <p>Median daily dose was 3g (IQR 3-3)</p> <p>Median duration of therapy 17 days (IQR 13-31), for <math>n=7</math> obese patients the median dose was 4g (range 3-6g)</p> <p><math>n=9</math> (9%) cefazolin patients received gentamicin as synergistic treatment</p>	<p><b>Control group:</b> Cloxacillin as predominant antibiotic</p> <p>Median daily dose was 12g (IQR 8-18)</p> <p>Median duration of therapy 19 days (IQR 13-34)</p> <p><math>n=18</math> (7%) cloxacillin patients received gentamicin as synergistic treatment</p>	<p><b>Length of follow-up:</b> 90 days</p> <p><b>Loss-to-follow-up:</b> Unclear</p> <p><b>Incomplete outcome data:</b> Unclear</p>	<p><b>90-day all-cause mortality</b> <i>Cox proportional hazards regression model with propensity score adjustment:</i> Cefazolin treatment, HR 0.6 (95% CI 0.36-1.01)</p> <p><b>Relapse*</b> <i>In groups matched on propensity score (creates balance between baseline differences)</i> I: 6/90 (7%) C: 2/90 (2%)</p> <p>*Defined as any positive culture for <i>S. aureus</i> isolated from a suspected infectious focus after discontinuation of antibiotic course within 90days of follow-up, with same susceptibility pattern</p> <p><b>Adverse drug events</b> Not reported</p> <p>Variables included in propensity score: age, sex, admission unit, onset of infection, presence of comorbidities, fever/hypotensive shock/renal insufficiency at onset of presentation, early SAB infectious foci preceding or within 3 days of blood culture and <math>\geq 2</math> days to appropriate antibiotics</p>	
McDanel, 2017	<p><b>Type of study:</b> Retrospective cohort study</p> <p><b>Setting:</b> 119 acute care Veterans Affairs hospitals from</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> <math>\geq 1</math> <i>S. aureus</i> positive blood culture susceptible to either methicillin or oxacillin and treatment with cefazolin, nafcillin or oxacillin for definitive therapy of their MSSA infections complicated by bacteremia, only first admissions</p>	<p><b>Intervention group:</b> Definitive therapy* with cefazolin</p> <p>*Defined as starting a definitive antimicrobial or continuing an</p>	<p><b>Control group:</b> Definitive therapy* with nafcillin or oxacillin</p> <p>*Defined as starting a definitive antimicrobial or continuing an</p>	<p><b>Length of follow-up:</b> 90 days (365 days for recurrence)</p> <p><b>Loss-to-follow-up:</b> Unclear</p> <p><b>Incomplete outcome data:</b></p>	<p><b>30-day all-cause mortality</b> <i>Multivariable* cox proportional hazards regression model:</i> Cefazolin treatment, HR 0.63 (95%CI 0.51-0.78)</p> <p>*Adjustment for modified APACHE III score, Charlson comorbidity index,</p>	Authors extracted data from electronic health records (e.g. ICD-9 codes)

	<p>2003 to 2010</p> <p><i>Country:</i> USA</p> <p><i>Source of funding:</i> VA Health Services Research and Development (HSR&amp;D) Career Development Awards</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u> Admission to a VA hospital with &lt;25 cases of <i>S. aureus</i> bacteremia throughout study period, definite treatment with both cefazolin and nafcillin or cefazolin and oxacillin, for the recurrence analysis: death within 45d from first blood culture</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 1163 Control: 2004</p> <p><u>Important prognostic factors:</u></p> <p><i>Sex:</i> I: 97% M C: 99% M p = 0.031</p> <p><i>Hospital-onset infection:</i> I: 21% C: 24% p = 0.018</p> <p><i>APACHE III score ≥34:</i> I: 56% C: 52% p = 0.027</p> <p><i>Dialysis or end-stage renal disease:</i> I: 15% C: 8% p &lt; 0.001</p> <p><i>Diabetes:</i> I: 40% C: 33% p &lt; 0.001</p> <p><i>Endocarditis:</i> I: 4% C: 7% p=0.002</p> <p>Groups not comparable at baseline</p>	<p>empiric antimicrobial between day 4 and 14 after the first positive blood culture was collected</p> <p>n=909( 78%) of intervention group received empiric vancomycin</p> <p>No details provided on dose and treatment duration</p>	<p>empiric antimicrobial between day 4 and 14 after the first positive blood culture was collected</p> <p>n=1581 (79%) of control group received empiric vancomycin</p> <p>No details provided on dose and treatment duration</p>	<p>Unclear</p>	<p>skin/soft tissue infections, endocarditis, osteomyelitis, ICU admission, diabetes</p> <p><b>90-day all-cause mortality</b> <i>Multivariable** cox proportional hazards regression model:</i> Cefazolin treatment, HR 0.77 (95%CI 0.66-0.9)</p> <p><b>**Adjustment for modified APACHE III score, Charlson comorbidity index, skin/soft tissue infections, endocarditis, osteomyelitis, ICU admission, diabetes , hospital-onset infection</b></p> <p><b>Recurrence*</b> <i>Multivariable** logistic regression:</i> Cefazolin treatment, OR 1.13 (95% CI 0.94-1.36)</p> <p>*Defined as MSSA positive blood cultures between 45 and 365 days after the first MSSA positive blood culture</p> <p><b>**Adjusted for modified APACHE III score, Charlson comorbidity index, hospital-onset infection</b></p> <p><b>Median length of stay (crude)</b> I: 12 days (IQR 8-18) C: 13 days (IQR 9-22) P&lt;0.001</p> <p><b>Adverse drug events</b> Not reported</p>	
<b>PICO 3: flucloxacillin versus flucloxacillin + aminoglycoside</b>							
Korzeniow	<i>Type of study:</i>	<u>Inclusion criteria:</u>	<u>Intervention group:</u>	<u>Control group:</u>	<u>Length of follow-up:</u>	<b>Death</b>	

ski 1982	<p>Randomized controlled trial</p> <p><i>Setting:</i> Hospital setting, further details unknown</p> <p><i>Country:</i> USA?</p> <p><i>Source of funding:</i> Unknown</p>	<p>Clinical presentation of infective endocarditis, <math>\geq 2</math> positive blood cultures for <i>S. aureus</i></p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Prosthetic valves, clearly defined non cardiac primary infections, history of severe immediate allergic reaction to penicillin or antimicrobial therapy &gt;48h before randomization</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 43 Control: 35</p> <p><u>N subgroups at baseline:</u> Addicts*: Intervention: 24 Control: 24</p> <p>Nonaddicts: Intervention: 19 Control: 11</p> <p>*defined as recent history or current evidence of parenteral drug use</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>Age, in years (of men):</i> Addicts: I: 30.6 (range 20-42) C: 30.1 (range 21-47) Nonaddicts: I: 60 (range 25-74) C: 38 (range 17-67)</p> <p><i>Valvular heart disease, n:</i> Addicts: I: 13/24 C: 12/24 Nonaddicts: I: 8/19 C: 3/11</p> <p>(Sub)Groups not comparable at baseline</p>	<p>Nafcillin for 6 weeks + gentamicin for 2 weeks</p> <p><i>Dosage:</i> 9-12gr nafcillin per day administered parenterally every 4h for 6 weeks + gentamicin 3mg/kg body weight per day, every 8h IV or IM for initial 2 weeks</p> <p><i>Mean duration of nafcillin therapy:</i> Addicts: 30 days (range 8-65) Non-addicts: 44 days (range 33-79)</p> <p><i>Mean duration of gentamicin therapy:</i> Addicts: 17.9 days (range 3-31) Non-addicts: 14 (range 3-24)</p>	<p>Nafcillin for 6 weeks</p> <p><i>Dosage:</i> 9-12gr nafcillin per day administered parenterally every 4h for 6 weeks</p> <p><i>Mean duration of nafcillin therapy:</i> Addicts: 31 days (IQR 21-42) Non-addicts: 44 days (range 33-79)</p>	<p>Unknown</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> n=4 in addict group</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> n=4 in addict group</p>	<p>I: 6/43 C: 2/35</p> <p><b>Relapse*</b> I: 0/43 C: 2/35</p> <p>*No definition provided</p> <p><b>Drug-related renal dysfunction</b> I: 11/43 C: 1/35</p> <p><b>Neutropenia <math>\leq 1000/\mu\text{L}</math></b> I: 4/43 C: 0/35</p>	
Ribera, 1996	<p><i>Type of study:</i> Randomized</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Tricuspid endocarditis caused by <i>S. aureus</i>,</p>	<p><u>Intervention group:</u> Cloxacillin plus</p>	<p><u>Control group:</u> Cloxacillin alone</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 6 months</p>	<p><u>Intention to treat:</u> <b>Death during treatment</b></p>	ITT data used for

	<p>controlled trial</p> <p><i>Setting:</i> An academic tertiary care hospital between March 1998 and February 1993</p> <p><i>Country:</i> Spain</p> <p><i>Source of funding:</i> Unknown</p>	<p>IV drug use</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Allergy to study medication, MRSA, confirmed or suspected left-sided endocarditis by clinical examination or echocardiography, vegetation on pulmonic valves, systemic complications requiring prolonged therapy (i.e. osteomyelitis), antibiotic therapy &gt;48h before hospitalization</p> <p><u>N total at baseline (intention to treat):</u> Intervention: 45 Control: 45</p> <p><u>N total at baseline (per-protocol):</u> Intervention: 36 Control: 38</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>Age, y (±SD):</i> I: 27.1 (±3.4) C: 26.5 (±4)</p> <p><i>Male:</i> I: 26/36 (72%) C: 30/38 (79%)</p> <p><i>Definitive endocarditis:</i> I: 20/36 (56%) C: 19/38 (50%)</p> <p>Comparable groups at baseline</p>	<p>gentamicin</p> <p><i>Dosage:</i> 2 gr cloxacillin IV every 4h for 14 days + gentamicin IV 1 mg/kg body weight every 8h for 7 days</p>	<p><i>Dosage:</i> 2 gr cloxacillin IV every 4h for 14 days</p>	<p><u>Loss-to-follow-up:</u> Unknown</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Unknown</p>	<p>I: 2/45 C: 1/45</p> <p><b>Relapse*</b> I: 1/45 C: 0/45</p> <p>*defined as positive blood culture for <i>S. aureus</i> with same phage group as original isolate</p> <p><b>Discontinuation due to renal insufficiency</b> I: 0/45 C: 0/45</p> <p><b>Per-protocol analysis: Death during treatment</b> I: 2/36 C: 1/38 <i>p</i>&gt;0.2</p> <p><b>Relapse*</b> I: 1/36 C: 0/38</p> <p>*defined as positive blood culture for <i>S. aureus</i> with same phage group as original isolate</p>	<p>literature review</p>
Hughes, 2009	<p><i>Type of study:</i> Retrospective cohort study</p> <p><i>Setting:</i> University hospital in San Antonio from 1 January 2000 and 31 December 2007</p> <p><i>Country:</i></p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> ≥18 years, absolute neutrophil counts ≥1,000 cells/mm<sup>3</sup>, meeting modified Duke's criteria for IE and bacteremia with MSSA, receipt of oxacillin for treatment</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> IE due to an unidentifiable/other organism than MSSA, IE treatment with drug other than oxacillin, incomplete medical records or incomplete follow-up (i.e. transfer to other hospital, switch from continuous to intermittent infusion or vice versa)</p>	<p><u>Intervention group:</u> IV cloxacillin* with synergistic gentamicin use</p> <p>Exact definition of 'gentamicin use' and dose of gentamicin unknown</p> <p>*Either 2 gr intermittent oxacillin IV over 30</p>	<p><u>Control group:</u> IV cloxacillin* without synergistic gentamicin use</p> <p>*Either 2 gr intermittent oxacillin IV over 30 min every 4h, or 12gr continuous IV over 24h once daily</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 30 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Unknown</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Unknown</p>	<p><b>30-day mortality (crude)</b> I: 7/63 (11%) C: 2/44 (5%) <i>p</i>=0.2</p> <p><b>Length of hospital stay (crude)*</b> I: 20 days C: 21 days <i>p</i>=0.8</p> <p>*This was only reported for patients that did not die in-hospital</p>	<p>Primary aim of study was to compare intermittent and continuous infusion of cloxacillin, the gentamicin analysis</p>

	USA  <i>Source of funding:</i> None	<u>N total at baseline:</u> Intervention: 63 Control: 44  <u>Important prognostic factors:</u> Not presented stratified per subgroup, for overall cohort:  <i>Male, n: 77 (72%)</i>  <i>IV drug use, n: 86 (80%)</i>  Unknown whether groups are comparable at baseline (probably not)	min every 4h, or 12gr continuous IV over 24h once daily  Median duration of gentamicin therapy 4 days (range 1-14)			<b>Acute kidney injury (crude)</b> I: 18% C: 7% p=0.1	was a subgroup analysis
<b>PICO 4: &lt;2 weken versus ≥2 weken</b>							
Raad, 1992	<i>Type of study:</i> Retrospective + prospective cohort study  <i>Setting:</i> Two hospitals between 1984 and 1989  <i>Country:</i> USA  <i>Source of funding:</i> Unknown	<u>Inclusion criteria:</u> Vascular catheter in place, <i>S. aureus</i> isolated from ≥1 blood culture, bloodstream infection clinically manifested by ≥1 of the following: fever, chills, or leucocytosis, no other source of bacteremia except catheter, <i>S. aureus</i> antibiogram from catheter tip/pus insertion site the same as <i>S. aureus</i> from blood  <u>Exclusion criteria:</u> Loss to follow-up within 3 months, burn victims, patients that developed early complications (i.e. endocarditis, abscess)  <u>N total at baseline:</u> <10 days: 18 10-14 days: 18 >14 days: 10  <u>Important prognostic factors:</u> <i>Mean age, in years:</i> <10 days: 39.5 10-14 days: 35.7 >14 days: 40.8  <i>Immunocompromised, n:</i> <10 days: 2 10-14 days: 7 >14 days: 4	<u>Intervention group:</u> 1. <10 days of IV antibiotic duration 2. 10-14 days of IV antibiotic duration  <i>Antibiotic type:</i> Group 1: Vancomycin n=6, β- lactam n=8, β- lactam+ aminoglycoside n=4  Group 2: Vancomycin n=8, β- lactam n=7, β- lactam+ aminoglycoside n=3  'Dosing regimen of all groups was comparable'	<u>Control group:</u> >14 days of IV antibiotic duration  <i>Antibiotic type:</i> Vancomycin n=3, β- lactam n=4, β-lactam+ aminoglycoside n=3  'Dosing regimen of all groups was comparable'	<u>Length of follow-up:</u> 6 months  <u>Loss-to-follow-up:</u> None (were excluded)  <u>Incomplete outcome data:</u> None	<b>Late infectious complications* (crude)</b> <10 days: 3/18 10-14days: 0/18 ≥14 days: 0/10  <14 days: 3/36 ≥14 days: 0/10  *defined as relapsing septicaemia, further definition not given	

		Unclear whether subgroups were comparable at baseline (probably not)					
Zeylemaker, 2001	<p><i>Type of study:</i> Retrospective cohort</p> <p><i>Setting:</i> University hospital between 1994 and 1996</p> <p><i>Country:</i> The Netherlands</p> <p><i>Source of funding:</i> Unknown</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> positive blood culture and catheter segment positive for <i>S. aureus</i>, adults (&gt;18 years)</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> clinical evidence of an infection elsewhere, clinical evidence of endocarditis at time of admission, incomplete data</p> <p><u>N total at baseline:</u> 0 days: 5 1-7 days: 4 7-14 days: 25 &gt;14 days: 15</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>Median age, in years (range):</i> 0 days: 69 (62-90) 1-7 days: 41 (24-57) 7-14 days: 46 (21-85) &gt;14 days: 57 (20-78)</p> <p><i>No of underlying diseases per patient:</i> 0 days: 1.2 1-7 days: 1.3 7-14 days: 1.5 &gt;14 days: 1.4</p> <p><i>Renal failure, n:</i> 0 days: 1 (20%) 1-7 days: 1 (25%) 7-14 days: 9 (36%) &gt;14 days: 8 (53%)</p> <p><i>Immunosuppression, n:</i> 0 days: 1 (20%) 1-7 days: 2 (50%) 7-14 days: 6 (24%) &gt;14 days: 6 (40%)</p> <p>Subgroups not comparable at baseline</p>	<p><u>Intervention group:</u> 1. 0 days of antibiotic treatment (i.e. ineffective treatment) 2. Antibiotic treatment 1-7 days 3. Antibiotic treatment 7-14 days</p> <p>Exact antibiotic type, dosage, proportion combination therapy and switch from IV to oral therapy of this subgroup unknown</p>	<p><u>Control group:</u> Antibiotic treatment &gt;14 days antibiotic treatment</p> <p>Exact antibiotic type, dosage, proportion combination therapy and switch from IV to oral therapy of this subgroup unknown</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 1 year</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None</p>	<p><b>All-cause mortality (crude)</b> 0 days: 2/5 (40%) 1-7 days: 2/4 (50%) 7-14 days: 10/25 (40%) &gt;14 days: 5/15 (33%)</p> <p>1-14 days: 12/29 (41%) &gt;14 days: 5/15 (33%)</p>	
Jensen, 2002	<p><i>Type of study:</i> Prospective cohort</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> positive blood culture with <i>S. aureus</i>, treatment with dicloxacillin sodium</p>	<p><u>Intervention group:</u> &lt;14 days dicloxacillin sodium</p>	<p><u>Control group:</u> ≥14 days dicloxacillin sodium</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 3 months</p>	<p><b>3-month SAB-related mortality** (crude)</b> I: 17/74 (23%)</p>	



	<p><b>Setting:</b> 4 community hospitals in Copenhagen County from May 1994 through April 1996</p> <p><b>Country:</b> Denmark</p> <p><b>Source of funding:</b> Research fellowship from Danish Research Council, Copenhagen</p>	<p><b>Exclusion criteria:</b> positive blood cultures that were considered contamination, patients who died &lt;3 days after positive blood culture , survival without treatment</p> <p><b>N total at baseline:</b> Intervention: 74 Control: 81</p> <p><b>Important prognostic factors:</b> Not presented stratified per group, only for overall cohort:</p> <p><i>Median age, in years (range):</i> 64 (0-94) <i>Diabetes type II, n:</i> 23 (8%) <i>Hospital-acquired SAB, n:</i> 147 (53%) <i>IV catheter as primary focus, n:</i> 68 (24%) <i>Endocarditis, n:</i> 22 (8%) <i>MRSA, n:</i> 3 (1%)</p> <p>Unclear whether subgroups were comparable at baseline (probably not)</p>	<p>Exact dosage, proportion combination therapy and switch from IV to oral therapy of this subgroup unknown</p>	<p>Exact dosage, proportion combination therapy and switch from IV to oral therapy of this subgroup unknown</p>	<p><b>Loss-to-follow-up:</b> None</p> <p><b>Incomplete outcome data:</b> None</p>	<p>C: 3/81 (4%) p = 0.001</p> <p><b>3-month SAB-related mortality**</b> Multivariable logistic regression: Duration of treatment <math>\geq 14</math> days<sup>a</sup>, adjusted* OR 0.84 (95% CI 0.76-0.94)</p> <p><sup>a</sup>authors write about a protective effect of longer treatment in abstract, so assume the adjusted OR accounts for <i>longer</i> treatment and not for treatment &lt;14d (unclear in article)</p> <p>*adjusted for focus removal, focus not eradicated, septic shock, total daily dose dicloxacillin &lt;4g, age <math>\geq 60</math>, community-acquired, male, time from onset symptoms to positive culture &gt;3d, malignancy, secondary focus</p> <p>**defined as death &lt;5wks after positive blood culture or in connection with recurrence of SAB</p>	
Fätkenheuer 2004	<p><b>Type of study:</b> Retrospective cohort study</p> <p><b>Setting:</b> University clinic of Cologne between 1 January 1997 and 31 December 2000</p> <p><b>Country:</b> Germany</p> <p><b>Source of funding:</b> Unknown</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> Positive blood culture for <i>S. aureus</i></p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Missing data on antibiotics, death while receiving antibiotic treatment, referral to other hospital or discharge with ongoing antibiotic treatment</p> <p><b>N total at baseline:</b> 160 Intervention: 87 Control: 73</p> <p><b>Important prognostic factors:</b> Not presented stratified per group, only for overall cohort:</p> <p><i>Mean age, in years (<math>\pm</math>SD):</i> 56.1 (<math>\pm</math>17.9) <i>Cardiac disease, n:</i> 70 (31%) <i>Nosocomial acquisition, n:</i> 177 (77%) <i>Venous catheter as source, n:</i> 80 (35%) <i>MRSA, n:</i> 13 (5.7%) <i>Time to antibiotic therapy &gt;48h from onset</i></p>	<p><b>Intervention group:</b> Antibiotic treatment &lt;14 days</p> <p>Type of antibiotics, switching and dosage of this particular group unknown</p>	<p><b>Control group:</b> Antibiotic treatment <math>\geq 14</math> days</p> <p>Type of antibiotics, switching and dosage of this particular group unknown</p>	<p><b>Length of follow-up:</b> 1 year</p> <p><b>Loss-to-follow-up:</b> n=11 (4.8%)</p> <p><b>Incomplete outcome data:</b> n=11 of overall cohort (4.8%)</p>	<p><b>1-year mortality (crude)</b> Antibiotic treatment &gt;14 days , p &gt;0.05*</p> <p>* No further details provided</p> <p>NB: number of patients in fig. 3 regarding survival curve and log-rank test are different from numbers in text?</p>	

		of SAB, n: 26 (12.3%)					
		Unclear whether groups were comparable at baseline (probably not)					
Khosrovan eh, 2005	<p><b>Type of study:</b> Prospective cohort study</p> <p><b>Setting:</b> Teaching hospital in Detroit area from 1 January 2002 to 30 June 2003</p> <p><b>Country:</b> USA</p> <p><b>Source of funding:</b> Medical Education Funds, St. John Hospital</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> Adult (≥18 years) inpatients with ≥1 positive blood culture for <i>S. aureus</i> and with soft tissue infection*</p> <p>*soft-tissue associated bacteremia was defined as: ≥1 positive blood cultures, systemic manifestations of infection, presence of focal signs or symptoms of soft tissue inflammation/necrosis and no other sources of bacteremia</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> ≤4 days of therapy</p> <p><b>N total at baseline:</b> Intervention: 23 Control: 18</p> <p><b>Important prognostic factors:</b> Not presented stratified per subgroup, only for overall cohort:</p> <p><i>Median age, in years (range):</i> 60 (21-103) <i>Male:</i> 56% <i>Congestive heart failure:</i> 60% <i>Diabetes:</i> 40% <i>Oxacillin resistance:</i> 52%</p> <p>Unclear whether subgroups were comparable at baseline (probably not)</p>	<p><b>Intervention group:</b> Short course therapy*</p> <p>*No definition provided</p> <p>Type of antibiotics, switching and dosage of this particular group unknown (i.e. entire cohort was treated with among others IV vancomycin or beta-lactams, change to oral antibiotic and switching of antibiotic also occurred)</p>	<p><b>Control group:</b> Long course therapy*</p> <p>*No definition provided</p> <p>Type of antibiotics, switching and dosage of this particular group unknown (i.e. entire cohort was treated with among others IV vancomycin or beta-lactams, change to oral antibiotic and switching of antibiotic also occurred)</p>	<p><b>Length of follow-up:</b> 14-440 days (for n=25 survivors)</p> <p><b>Loss-to-follow-up:</b> n=5 (10%)</p> <p><b>Incomplete outcome data:</b> n=5 (10%)</p>	<p><b>Relapse* (crude)</b> I: 0 C: 1/18</p> <p>*no definition provided</p>	
Thomas, 2005	<p><b>Type of study:</b> Prospective cohort</p> <p><b>Setting:</b> Six hospitals from July 1996 to December 1999</p> <p><b>Country:</b> New Zealand</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> adult patients (&gt;16 years) with intravascular cannula-associated SAB* (CASAB)</p> <p>*defined as <i>S. aureus</i> isolated from blood culture(s) and an intravascular cannula in situ, or had a cannula removed no more than 72h before positive blood culture, and who had no other source for their SAB</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> death within 30 days of CASAB episode?, complicating focus of</p>	<p><b>Intervention group:</b> Intravenous antibiotic treatment ≤14 days</p> <p>Exact antibiotic type, dosage, proportion combination therapy of this subgroup unknown</p>	<p><b>Control group:</b> Intravenous antibiotic treatment ≥15 days</p> <p>Exact antibiotic type, dosage, proportion combination therapy of this subgroup unknown</p> <p>(in overall cohort, 'vancomycin, beta-</p>	<p><b>Length of follow-up:</b> 12 weeks</p> <p><b>Loss-to-follow-up:</b> 16/254 (6%)?</p> <p><b>Incomplete outcome data:</b> None</p>	<p><b>Relapse* (crude)</b> ≤14 days: 5/214 (2%) ≥15 days: 4/40 (10%) p = 0.037</p> <p>*defined as relapse of deep-seated infection caused by the same strain of <i>S. aureus</i> (determined by PFGE) after apparently successful completion of initial treatment, excluding recurrent episodes of CASAB</p>	

	<p><i>Source of funding:</i> Financial support by Auckland Infectious Disease Education and Research Trust</p>	<p>infection during initial treatment which resulted in prolongation of treatment</p> <p><u>N total at baseline (episodes):</u> 0-7 days: 37 8-14 days: 132 15-21 days: 55 &gt;21 days: 30</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Not presented stratified per group, only for overall cohort:</p> <p><i>Median age, in years (range):</i> 52 (17-93)</p> <p><i>Renal impairment, n:</i> 118 (43%) <i>Steroid treatment, n:</i> 49 (18%) <i>MRSA, n:</i> 16 (5%) <i>Endocarditis, n:</i> 10 (3%)</p> <p>Subgroups not comparable at baseline (authors state that cancer diagnosis and bacteremia from peripheral venous cannula were sign. associated with shorter duration of treatment, but no details provided)</p>	<p>(in overall cohort, 'vancomycin, beta-lactam, and other agents' were used)</p>	<p>lactam, and other agents' were used)</p>		
Kreisel, 2006	<p><i>Type of study:</i> Retrospective cohort study</p> <p><i>Setting:</i> Veteran Health Care Center (VAMHCS) from 1995 to 2004 in Maryland</p> <p><i>Country:</i> USA</p> <p><i>Source of funding:</i> VA Research and Development Merit Award</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> ≥1 documented blood culture with <i>S. aureus</i>, survival of initial treatment course for that infection, patient at VAMHCS from 1995 to 2004</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> <i>S. aureus</i> infection without bacteremia, not the first <i>S. aureus</i> infection</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 231 Control: 110</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Not presented stratified per group, only for overall cohort:</p> <p><i>Mean age, in years (±SD):</i> 62.52 (±13.95) <i>Male, n:</i> 393 (&gt;99%) <i>MRSA, n:</i> 171 (43%) <i>Endocarditis, n:</i> 56 (14%)</p>	<p><u>Intervention group:</u> Duration of effective antibiotic therapy* ≤14 days</p> <p>*defined as an antibiotic to which the patient's isolate was susceptible</p> <p>Type of antibiotics, switching and dosage of this particular group unknown (i.e. entire cohort was treated with among others vancomycin or beta-lactams)</p>	<p><u>Control group:</u> Duration of effective antibiotic therapy* &gt;14 days</p> <p>*defined as an antibiotic to which the patient's isolate was susceptible</p> <p>Type of antibiotics, switching and dosage of this particular group unknown (i.e. entire cohort was treated with among others vancomycin or beta-lactams)</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Unclear</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None?</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None</p>	<p><b>Recurrence*</b> Shorter duration of effective antibiotic therapy ≤14 days, adjusted** OR 0.58 (0.32-1.05)</p> <p>**adjusted for HIV infection, diabetes and infection due to MRSA</p> <p>*Recurrence was defined as a positive culture with the same susceptibility to methicillin from a normally sterile site after clearance of the initial infection</p> <p>NB. Patients with endocarditis were excluded from regression</p>

		<p><i>Central-line associated source, n: 88 (49%)</i> <i>Ineffective empiric therapy, n: 94 (24%)</i></p> <p>Unclear whether groups were comparable at baseline (probably not)</p>					
Landman, 2011	<p><i>Type of study:</i> Retrospective cohort study</p> <p><i>Setting:</i> Hospital between November 2008 and October 2009</p> <p><i>Country:</i> The Netherlands</p> <p><i>Source of funding:</i> None</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> First isolation of <i>S. aureus</i> from &gt;1 blood culture bottle, age ≥18 years</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Death within 2 weeks</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 26 Control: 53</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Not presented stratified per treatment duration subgroup, only for overall cohort:</p> <p><i>Median age, in years (range): 72 (33-94)</i> <i>Male, n: 63 (68%)</i> <i>Diabetes, n: 16 (17%)</i> <i>Presence foreign body material, n: 26 (28%)</i> <i>Endocarditis, n: 7</i></p> <p>Unclear whether subgroups were comparable at baseline (probably not)</p>	<p><u>Intervention group:</u> &lt;14 days of antibiotic treatment</p> <p>Median duration of treatment: 7 (range 2-12)</p> <p>n=2 (8%) only treated with oral antibiotics, n=5 treated with clindamycin, n=1 treated with ciprofloxacin</p> <p>Other details on types of antibiotics, switching and dosage of this particular subgroup unknown</p>	<p><u>Control group:</u> ≥14 days of antibiotic treatment</p> <p>Median duration of treatment unknown</p> <p>Type of antibiotics, switching and dosage of this particular subgroup unknown</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 3 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None</p>	<p><b>Relapse* (crude)</b> I: 3/26 (12%) C: 1/53 (2%)</p> <p>*defined as new positive culture for <i>S. aureus</i> after clinical improvement</p>	

<p>Chong, 2013</p>	<p><u>Type of study:</u> Prospective cohort study</p> <p><u>Setting:</u> Hospital between August 2008 and September 2010</p> <p><u>Country:</u> Republic of Korea</p> <p><u>Source of funding:</u> Future-Based Technology Development Program (grant no. 2011-0029936 and 2011-0029937)</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Adult patients with uncomplicated <i>S. aureus</i> bacteremia*</p> <p>*Defined as: 1. negative follow-up blood culture 2-4 days after bacteremia, 2. defervescence &lt; 72h of therapy, and 3. no evidence of metastatic infection among patients with catheter-related bloodstream infection or with primary bacteremia without evidence of endocarditis on TTE or TEE</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Polymicrobial bacteremia, death before positive blood culture results were reported, clinically insignificant SAB, not admitted to hospital</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 38 Control: 73</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <u>Median age, in years (IQR):</u> I: 63 (51-73) C: 59 (49-67)</p> <p><u>Peripheral catheter-related infection, n:</u> I: 17 (44.7%) C: 14 (19.2%) p&lt;0.01</p> <p><u>MRSA, n:</u> I: 18 (47%) C: 35 (48%)</p> <p>Subgroups not comparable at baseline</p>	<p><u>Intervention group:</u> &lt;14 days of IV antibiotic duration</p> <p><u>Antibiotic type:</u> MSSA: Cefazolin n= 11 Nafcillin n=9 Vancomycin n=0</p> <p>MRSA: Linezolid n=2 Teicoplanin n=0 Vancomycin n=16</p> <p>Combination therapy: 1 (2.6%)</p> <p>n=5 patients received oral antibiotics after parental antibiotics</p> <p>All patients received standard doses</p>	<p><u>Control group:</u> ≥14 days of IV antibiotic duration</p> <p><u>Antibiotic type:</u> MSSA: Cefazolin n= 17 Nafcillin n=18 Vancomycin n=3</p> <p>MRSA: Linezolid n=2 Teicoplanin n=4 Vancomycin n=29</p> <p>Combination therapy: 4 (5.5%)</p> <p>n=1 patients received oral antibiotics after parental antibiotics</p> <p>All patients received standard doses</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None?</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> None?</p>	<p><b>12-week relapse* (crude)</b> I: 3/38 (7.9%) C: 0 p=0.04</p> <p>*defined as recurrent <i>S. aureus</i> infection with same antibiogram and PFGE pattern after apparently successful completion of antistaphylococcal therapy for uncomplicated SAB</p> <p><b>12-week all-cause mortality (crude)</b> I: 7/38 (18.4%) C: 16/73 (21.9%) p = 0.67</p> <p><b>Treatment failure*,</b> Multivariable logistic regression: Duration of treatment, p =0.19</p> <p>Adjusted for type of infection, Charlson comorbidity score and malignancy</p> <p>*defined as any of the following: 1 relapse of <i>S. aureus</i> bacteremia or deep-seated infection or 2. death due to any cause after completion of antistaphylococcal therapy</p>	
--------------------	--	---	--	---	---	---	--

<p>Kempley, 2015</p>	<p><u>Type of study:</u> Retrospective cohort study</p> <p><u>Setting:</u> Two tertiary neonatal units between 2001 and 2010</p> <p><u>Country:</u> United Kingdom</p> <p><u>Source of funding:</u> None</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Isolation of <i>S. aureus</i> from a blood culture, taken from a peripheral vein</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Death while still receiving therapy or discharge to other unit</p> <p><u>N total at baseline:</u> Duration 0-13 days: 9 Duration 14-27 days: 51 Duration ≥28 days: 19</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Not presented stratified per subgroup, only for overall cohort: <i>Gestational age at birth, in weeks (range):</i> 27 (23-41)  <i>Median birth weight, in grams (range):</i> 846 (434-3840)  <i>Postnatal age, in days (range):</i> 16 (0-116)  <i>Central line when S. aureus isolated, n:</i> 52 (58%)  <i>MRSA, n:</i> 6 (7%)</p> <p>Unclear whether subgroups were comparable at baseline (probably not)</p>	<p><u>Intervention group:</u> &lt;14 days of antibiotic duration</p> <p>Type of antibiotics, switching and dosage of this particular subgroup unknown (i.e. entire cohort was treated with among others IV vancomycin or beta-lactams, change to oral antibiotic and switching of antibiotic also occurred)</p>	<p><u>Control group:</u> 1. 14-27 days of antibiotic duration 2. ≥27 days of antibiotic duration</p> <p>Type of antibiotics, switching and dosage of this particular subgroup unknown (i.e. entire cohort was treated with among others IV vancomycin or beta-lactams, change to oral antibiotic and switching of antibiotic also occurred)</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Unclear</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> n=2?</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> n=2?</p>	<p><b>Mortality (crude)</b> I: 0 C: 0</p> <p><b>Recurrent <i>S. aureus</i> bacteraemia* (crude)</b> I: 0 C: 0</p> <p>*defined as any clinical illness with isolation of <i>S. aureus</i> in blood after stopping appropriate antibiotic therapy, recorded in the hospital or laboratory record during the first year of life</p>	
----------------------	--	---	---	---	--	--	--

3256  
3257  
3258  
3259  
3260  
3261  
3262  
3263  
3264  
3265  
3266  
3267  
3268  
3269  
3270  
3271  
3272  
3273  
3274  
3275  
3276  
3277  
3278  
3279  
3280  
3281  
3282  
3283  
3284  
3285  
3286  
3287  
3288  
3289  
3290  
3291  
3292  
3293  
3294  
3295  
3296  
3297  
3298  
3299  
3300  
3301  
3302  
3303  
3304

## **4.2 Hoe om te gaan met patiënten met kunstmateriaal en een positieve bloedkweek met *S. aureus*?**

### **Inleiding**

Een *S. aureus* bacteriëmie is een ernstig ziektebeeld met hoge mortaliteit (Robinson et al., 2009; Laupland et al., 2013). De aanwezigheid van kunstmateriaal, zoals een kunstklep of een gewrichtsprothese, is een risicofactor op een gecompliceerd beloop (Fowler et al., 2005; Lalueza et al., 2015). Er is behoefte aan eenduidigheid om een optimale behandeling van een patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie en kunstmateriaal te bewerkstelligen.

#### *Definities:*

- perifere intravasculaire katheter: venflon, arterieelijn;
- centrale intravasculaire katheter: getunnelde of ongetunnelde centrale lijn, port-a-cath, PICC-lijn (peripherally inserted central catheter);
- kunstklep: mechanische kunstklep, mitraclip, biologische hartklep of TAVI (transcatheter aortic valve implantation);
- intracardiac device: pacemakers, implantable cardioverter defibrillators (ICD's) en cardiac resynchronization therapy (CRT) devices.

### **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden plande de werkgroep om drie systematische reviews te verrichten met de volgende PICO-vraagstellingen:

1. Wat is het effect van het verwijderen van intravasculaire lijnen ten opzichte van het niet verwijderen van intravasculaire lijnen bij patiënten met *S. aureus* bacteriëmie en intravasculaire lijnen (centraal/perifeer; veneus/arterieel).
2. Wat zijn voorspellende factoren dat een pacemaker geïnfecteerd is bij een *S. aureus* bacteriëmie?
3. Wat zijn voorspellers dat een gewrichtsprothese geïnfecteerd is bij een *S. aureus* bacteriëmie?

Omdat de werkgroep voor de ontwikkeling van de richtlijn meer systematische reviews plande dan er begroot waren, moest een prioritering plaats vinden. Bovenstaande onderwerpen scoorden hierbij onvoldoende hoog. Om die reden zijn de systematische reviews niet verricht.

Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de endocarditisrichtlijn van de European Society of Cardiology (ESC) en andere relevante publicaties.

### **Samenvatting literatuur**

Niet van toepassing. Zie professioneel perspectief.

### **Overwegingen**

#### *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

3305 ➤ *Waarden en voorkeuren*  
3306 Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen aanvaardbaar voor de meeste patiënten, omdat  
3307 een *S. aureus* bacteriëmie een ernstig ziektebeeld is met hoge mortaliteit.  
3308

3309 ➤ *Kosten en middelen*  
3310 Het toepassen van de aanbeveling zal naar verwachting van de richtlijncommissie geen effect op  
3311 de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de  
3312 bestaande praktijk.  
3313

3314 ➤ *Professioneel perspectief*  
3315 *Perifere intravasculaire katheter*  
3316 Een perifere intravasculaire katheter kan de porte d'entrée zijn voor een *S. aureus* bacteriëmie.  
3317 Daarnaast kan *S. aureus* zich tijdens een bacteriëmie vasthechten op het katheteroppervlak en  
3318 van daaruit de bacteriëmie onderhouden. Om deze reden wordt geadviseerd om bij een  
3319 positieve bloedkweek met *S. aureus* de perifere lijnen te verwijderen of te verwisselen. Dit komt  
3320 overeen met het advies weer gegeven in de IDSA guideline Management of Catheter-related  
3321 Infections (2009).  
3322

3323 *Centrale IV-katheter*  
3324 Een centrale intravasculaire katheter kan de porte d'entrée zijn voor een *S. aureus* bacteriëmie.  
3325 Daarnaast kan *S. aureus* zich tijdens een bacteriëmie vasthechten op het katheteroppervlak en  
3326 van daaruit de bacteriëmie onderhouden. Omdat het niet verwijderen van een centrale lijn een  
3327 risicofactor is voor een gecompliceerd beloop van een *S. aureus* bacteriëmie (El Zakhem et al.,  
3328 2014; Fowler et al., 2005), wordt geadviseerd om bij een positieve bloedkweek met *S. aureus* de  
3329 centrale lijn te verwijderen. Er is geen onderzoek gedaan naar het beste tijdstip om een nieuwe  
3330 centrale lijn te plaatsen in het geval de klinische toestand het niet mogelijk maakt om direct een  
3331 nieuwe centrale lijn in te brengen. Voor het vervangen van intracardiac devices adviseert de ESC  
3332 richtlijn Infective Endocarditis om te wachten tot ten minste 72 uur na de eerste negatieve  
3333 bloedkweek (zie ESC-guideline 2015; hoofdstuk 12.2) en de IDSA richtlijn Management of  
3334 Catheter-related Infections (2009) adviseert om (indien mogelijk) te wachten totdat de  
3335 bloedkweken negatief zijn. Indien het niet mogelijk is om de centrale lijn op een andere plaats in  
3336 te brengen en er niet gewacht kan worden met het inbrengen van een nieuwe centrale lijn, kan  
3337 de lijn gewisseld worden over een guidewire (zie IDSA guideline 2009).  
3338

3339 *Kunstkleppen*  
3340 De diagnose kunstklependocarditis is moeilijker dan de diagnose endocarditis bij een natieve  
3341 klep (Habib et al., 2006). *S. aureus* kunstklependocarditis heeft een slechtere prognose als deze  
3342 uitsluitend conservatief behandeld wordt (Lopez et al., 2013). Om tijdig de diagnose te stellen en  
3343 een beslissing te nemen tot klepvervangning is het noodzakelijk om een patiënt met een  
3344 kunstklep en een *S. aureus* bacteriëmie naar de cardioloog of cardiothoracaal chirurg door te  
3345 verwijzen (zie ESC-guideline 2015; hoofdstuk 12.1).  
3346

3347 *Intracardiac device*  
3348 Endocarditis komt frequent voor bij een *S. aureus* bacteriëmie bij patiënten met een cardiac  
3349 device. Cardiac-device-gerelateerde endocarditis is een moeilijke diagnose, mede omdat de  
3350 gemodificeerde Duke criteria een lage sensitiviteit hebben in deze groep. Daarnaast is de  
3351 prognose slecht vanwege vaak hoge leeftijd en comorbiditeit. Het verwijderen van het  
3352 geïnfecteerde device is essentieel voor het genezen van een device-endocarditis. Antibiotische



3353 therapie is noodzakelijk maar vaak zinloos als het device niet wordt verwijderd (zie ESC-guideline  
3354 2015; hoofdstuk 12.2). Om die reden is verwijzing naar een cardioloog noodzakelijk.

3355

#### 3356 *Overig kunstmateriaal*

3357 De aanwezigheid van kunstmateriaal bij patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie vormt een  
3358 risicofactor voor infectie met *S. aureus* van het kunstmateriaal. De diagnose hiervan is niet  
3359 eenvoudig. Naast langdurige antibiotische behandeling is ook vaak chirurgische behandeling of  
3360 drainage nodig. Om die reden is verwijzing naar het desbetreffende specialisme aangewezen.

3361 Patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie en een gewrichtsprothese in situ hebben een kans van  
3362 30-40% op een prothese infectie. Dit is aangetoond in 3 verschillende observationele  
3363 cohortstudies (Sendi et al., 2011; Murgoch et al., 2001; Lalani et al., 2008; Tande et al., 2016).

3364

#### 3365 ➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

3366 Het willen en kunnen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de  
3367 richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat dit aansluit bij de huidige  
3368 praktijk.

3369

#### 3370 Rationale van de aanbeveling(en)

3371 Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen was het feit dat het hebben van kunstmateriaal  
3372 een risicofactor is op een gecompliceerd beloop. Tevens is de diagnostiek en behandeling bij  
3373 patiënten met kunstmateriaal moeilijker dan bij patiënten zonder kunstmateriaal. De  
3374 aanbevelingen betreffende het cardiale kunstmateriaal zijn in lijn met de ESC guideline Infective  
3375 Endocarditis (2015) en de IDSA guideline Management of Catheter-related Infections (2009).

3376

#### 3377 **Aanbevelingen**

##### *Perifere intravasculaire katheter\**

- Verwijder of verwissel altijd een perifere intravasculaire katheter bij patiënten met een positieve bloedkweek met *S. aureus*.

\* venflon; arteriële lijn

##### *Centrale intravasculaire katheter\**

- Verwijder altijd een centrale intravasculaire katheter bij patiënten met een positieve bloedkweek met *S. aureus*.
- Wacht, zo mogelijk, met het plaatsen van een nieuwe centrale intravasculaire katheter totdat de bloedkweken negatief zijn.

\* getunnelde of ongetunnelde centrale lijn; port-a-cath; PICC-lijn

##### *Kunstkleppen/intracardiac device*

- De hoofdbehandelaar vraagt altijd de cardioloog in consult wanneer een patiënt met kunstkleppen en/of een intracardiac device een positieve bloedkweek heeft met *S. aureus*.

##### *Overig kunstmateriaal*

- Op indicatie wordt het betreffende specialisme in consult gevraagd (bijvoorbeeld de vaatchirurg bij een vaatprothese, de orthopeed bij een gewrichtsprothese).

3378

#### 3379 **Literatuurlijst**

3380 El Zakhem A, Chaftari AM, Bahu R, El Helou G, Shelburne S, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Central line-associated bloodstream  
3381 infections caused by Staphylococcus aureus in cancer patients: Clinical outcome and management. Ann Med. 2014  
3382 May;46(3):163-8.

3383 Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, Benjamin DK Jr, Woods CW, Campbell S et al. Risk factors for hematogenous complications

3384 of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):695-703.  
3385 Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:124–130  
3386 IDSA guideline Management of Catheter-related Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:1-45  
3387 Lalani T, Chu VH, Grussemeier CA, Reed SD, Bolognesi MP, Friedman JY, Griffiths RI, Crosslin DR, Kanafani ZA, Kaye KS,  
3388 Ralph Corey G, Fowler VG Jr. Clinical outcomes and costs among patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and  
3389 orthopedic device infections. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(11-12):973-7.  
3390 Lalueza A, Morales-Cartagena A, Chaves F, San Juan R, Laureiro J, Lora-Tamayo J et al. Risk factors for metastatic  
3391 osteoarticular infections after a long follow-up of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol*  
3392 *Infect* 2015;21(11):1010.e1-5.  
3393 Laupland KB, Lyytikainen O, Sogaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of  
3394 *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol*  
3395 *Infect* 2013;19:465-71.  
3396 Lopez J. Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257  
3397 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*2013;66:384–390.  
3398 Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG Jr, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, Corey GR. Infection of orthopedic prostheses after  
3399 *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb 15;32(4):647-9.  
3400 Robinson JO, Pearson JC, Christiansen KJ, Coombs GW, Murray RJ. Community-associated versus healthcare-associated  
3401 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a 10-year retrospective review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*  
3402 2009;28:353-61.  
3403 Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Periprosthetic joint infection following *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J*  
3404 *Infect*. 2011 Jul;63(1):17-22.  
3405 Tande AJ, Palraj BR, Osmon DR, Berbari EF, Baddour LM, Lohse CM, Steckelberg JM, Wilson WR, Sohail MR. Clinical  
3406 Presentation, Risk Factors, and Outcomes of Hematogenous Prosthetic Joint Infection in Patients with *Staphylococcus*  
3407 *aureus* Bacteremia. *Am J Med*. 2016 Feb;129(2):221.e11-20.  
3408

3409 **4.3 Hoe om te gaan met patiënten met een abces en een positieve bloedkweek op *S.***  
3410 ***aureus*?**

3411

3412 **Inleiding**

3413 *S. aureus*-abcessen ontstaan secundair aan een (oppervlakkige) huid- of weke deleninfectie, of  
3414 als gevolg van een bacteriëmie. Klinische symptomen zijn afhankelijk van de lokalisatie en  
3415 uitgebreidheid van het abces. Niet of niet adequaat behandelde abcessen kunnen leiden tot ,  
3416 recidiverende, bacteriëmieën.

3417 De primaire behandeling van abcessen bestaat uit drainage (Stryjewski et al., 2008; Sreeramoju  
3418 et al., 2011, Singer et al., 2014). Drainage van een abces kan moeilijk of onmogelijk zijn door de  
3419 lokalisatie of de grootte – een abces kan te klein om goed aan te kunnen prikken, of omdat er  
3420 sprake is van meerdere abcessen.

3421

3422 **Zoeken en selecteren**

3423 Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat het draineren van een abces ‘state of  
3424 the art’ is. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de LCI-richtlijn *S.*  
3425 *aureus*-infecties inclusief MRSA en informatie van medscape (Staphylococcus aureus infection  
3426 treatment and management, surgical care).

3427

3428 **Samenvatting literatuur**

3429 Niet van toepassing.

3430

3431 **Overwegingen**

3432 *Kwaliteit van bewijs*

3433 Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel  
3434 perspectief.

3435

3436 ➤ *Waarden en voorkeuren*

3437 Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

3438

3439 ➤ *Kosten en middelen*

3440 Het toepassen van de aanbeveling in 4.3 zal naar verwachting van de richtlijncommissie geen  
3441 effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de  
3442 bestaande praktijk.

3443

3444 ➤ *Professioneel perspectief*

3445 Bij een infectie moet de bron worden verwijderd, derhalve moeten abcessen worden  
3446 gedraineerd. Enerzijds omdat antibiotica niet goed doordringen een abces, anderzijds omdat een  
3447 abces de bron van een bacteriëmie kan zijn. Wachten op verbetering door niet te draineren en  
3448 alleen te behandelen met antibiotica leidt tot vertraagd herstel. Bij septische patiënten wordt  
3449 soms geprobeerd ze eerst te stabiliseren op de IC, maar aangezien de bron van de infectie niet  
3450 wordt behandeld zal de patiënt niet stabiliseren. Daarom mag bij patiënten met een sepsis geen  
3451 uitstel zijn van bijvoorbeeld nacht naar daguren om het infectiefocus te behandelen. Dit beleid is  
3452 in lijn met dat van andere infectieziekten, zoals cholecystitis, cholangitis en andere buikinfecties.

3453

3454 ➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)*

3455 Het willen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijn-commissie  
3456 aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, aangezien het een basisprincipe uit de heelkunde  
3457 betreft.

3458

3459 ➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

3460 Het kunnen toepassen van de aanbeveling(en) zal probleemloos kunnen zijn aangezien elk  
3461 ziekenhuis over 24/7 heelkundige zorg beschikt.

3462

3463 Rationale van de aanbeveling(en)

3464 Bij het opstellen van de aanbevelingen heeft het principe 'eradicatie van de bron' voorop  
3465 gestaan.

3466

3467 **Aanbevelingen**

*Bij patiënten met een sepsis*

- Draineer, naast de antibiotische behandeling van een *S. aureus* bacteriëmie, een abces onmiddellijk indien dit technisch haalbaar is.

*Bij patiënten zonder sepsis*

- Draineer, naast de antibiotische behandeling van een *S. aureus* bacteriëmie, een abces zo snel mogelijk indien dit technisch haalbaar is.

3468

3469 **Literatuurlijst**

3470 LCI-richtlijn Staphylococcus aureus-infecties inclusief MRSA: [https://lci.rivm.nl/richtlijnen/staphylococcus-aureus-infecties-](https://lci.rivm.nl/richtlijnen/staphylococcus-aureus-infecties-inclusief-mrsa#literatuur)  
3471 [inclusief-mrsa#literatuur](https://lci.rivm.nl/richtlijnen/staphylococcus-aureus-infecties-inclusief-mrsa#literatuur)

3472 Medscape: <https://emedicine.medscape.com/article/971358-treatment#d9>. Staphylococcus Aureus Infection Treatment &  
3473 Management, Updated: Nov 01, 2017; author: Elizabeth P Baorto, MD, MPH; Chief Editor: Russell W Steele, MD

3474 Sreeramaju P, Porbandarwalla NS, Arango J, Latham K, Dent DL, Stewart RM, et al. Recurrent skin and soft tissue infection  
3475 due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus requiring operative debridement. Am J Surg, 2011 Feb. 201 (2): 216-  
3476 20

3477 Stryjewski ME, Chambers HF. Skin and soft-tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant  
3478 Staphylococcus aureus. Clin infect dis, 2008 jun 1; suppl 5: S368-77

3479 Singer AJ, Thode HC Jr. Systemic antibiotics after incision and drainage of simple abscesses: a meta-analysis. Emerg Med  
3480 J. 2014 Jul;31(7):576-578.

3481

## 3482 Hoofdstuk 5 Organisatie van Zorg

3483

### 3484 **Uitgangsvragen**

3485 5.1 Aan welke criteria moet een zorginstelling voldoen om bij patiënten met een *S. aureus*  
3486 bacteriëmie een endocarditis te kunnen diagnosticeren/behandelen?

3487 5.2 Aan welke criteria dient een microbiologisch laboratorium minimaal te voldoen bij de  
3488 diagnose *S. aureus* bacteriëmie?

3489 5.3 Hoe verloopt de informatiestroom en follow-up van een gediagnosticeerde *S. aureus*  
3490 bacteriëmie?

3491

3492

3493 **5.1 Aan welke criteria moet een zorginstelling voldoen om bij patiënten met een *S. aureus***  
3494 **bacteriëmie een endocarditis te kunnen diagnosticeren/behandelen?**

3495

### 3496 **Inleiding**

3497 De mortaliteit en morbiditeit van een *S. aureus* bacteriëmie is hoog, onder meer omdat soms  
3498 een concomitante of primaire endocarditis niet (tijdig) wordt gediagnosticeerd (Incani et al,  
3499 2013). De achtergrond/oorzaak van het niet (tijdig) diagnosticeren van een endocarditis is dat de  
3500 betreffende groep patiënten niet altijd de klassieke tekenen hiervan vertoont (Incani et al,  
3501 2013)). In deze module wordt beschreven aan welke criteria een diagnostisch  
3502 traject/zorginstelling dient te voldoen om de diagnostiek / behandeling van endocarditis te  
3503 verbeteren.

3504

### 3505 *Definities*

3506 - Hoofdbehandelaar/medisch specialist: medisch specialist of een arts werkend onder zijn/haar  
3507 supervisie.

3508

### 3509 **Zoeken en selecteren**

3510 Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de uitgangsvraag zich hiervoor niet  
3511 leent. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de European Society  
3512 of Cardiology (ESC) richtlijnen (Habib et al, 2015) en de Standard Operating Procedure (SOP)  
3513 criteria van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie  
3514 ([https://www.nvvc.nl/media/richtlijn/121/SOP%20Echocardiografie%20Laboratorium%20DEF.p](https://www.nvvc.nl/media/richtlijn/121/SOP%20Echocardiografie%20Laboratorium%20DEF.pdf)  
3515 [df](https://www.nvvc.nl/media/richtlijn/121/SOP%20Echocardiografie%20Laboratorium%20DEF.pdf)).

3516

### 3517 **Samenvatting literatuur**

3518 Niet van toepassing.

3519

### 3520 **Overwegingen**

3521 *Kwaliteit van bewijs*

3522 Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel  
3523 perspectief.

3524

3525 ➤ *Waarden en voorkeuren*

3526 Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn  
3527 geformuleerd maar op het niveau van het ziekenhuis.

3528

3529 ➤ *Professioneel perspectief*

3530 *Mogelijkheid tot echocardiogram (TTE/TEE) volgens SOP-criteria NVVC binnen 24 uur.*

3531 Er dient in het ziekenhuis een geaccrediteerd echolaboratorium aanwezig te zijn. Het is een  
3532 vereiste dat de interpreterende cardiologen en praktiserende echolaboranten adequaat zijn  
3533 opgeleid en ervaren zijn in het vervaardigen en beoordelen van een echocardiogram. Het correct  
3534 herkennen van tekenen van endocarditis vergt ervaring en een geoefend oog, hetgeen verwacht  
3535 mag worden van een cardioloog die volgens de SOP criteria een echocardiogram beoordeelt Er  
3536 hoeft niet bij iedere patiënt binnen 24 uur een TTE/TEE te zijn verricht, maar er dient hiertoe  
3537 wel de mogelijkheid zijn indien op klinische gronden noodzakelijk geacht. Als het  
3538 behandelcentrum deze diagnostiek niet zelf kan aanbieden, dient een patiënt verwezen te  
3539 worden naar een ziekenhuis waar deze diagnostiek wel beschikbaar is. Verwijzingen worden  
3540 verricht tussen twee centra met een samenwerkingsovereenkomst. Tenslotte wordt in de SOP  
3541 criteria aanbevolen om de beelden op te slaan. Dit is belangrijk om beeldvorming in de toekomst  
3542 te kunnen vergelijken. De ziekenhuisinstelling dient dus een up-to-date digitaal opslag systeem  
3543 beschikbaar te stellen.

3544

3545 *Overleg tussen hoofdbehandelaar, cardioloog en internist en/of arts microbioloog*

3546 Na vervaardiging van het echocardiogram (TTE) dient de patiënt te worden besproken met op  
3547 zijn minst de volgende specialisten: hoofdbehandelaar, cardioloog, internist-infectioloog en/of  
3548 arts-microbioloog. Er wordt o.a. beoordeeld of het een gecompliceerde danwel  
3549 ongecompliceerde *S. aureus* bacteriëmie betreft en of het TTE voldoende conclusief is. Voorts  
3550 wordt op klinische gronden de waarschijnlijkheid beoordeeld of een patiënt een bijkomende  
3551 endocarditis kan hebben en dient er besloten te worden of de patiënt een TEE zal worden  
3552 aangeboden. Voornoemde specialisten dienen consensus te bereiken over de waarschijnlijkheid  
3553 van een (bijkomende) endocarditis en de patiënt als volgt te classificeren: 1. niet verdacht voor  
3554 endocarditis, 2. verdacht voor endocarditis, 3. aangetoonde endocarditis. Om andere  
3555 behandelaren op de hoogte te stellen van de mate van verdenking op een *S. aureus* endocarditis  
3556 is het belangrijk om de uitkomst van het overleg vast te leggen in het patiënten dossier. Indien er  
3557 wordt besloten dat er geen aanwijzingen zijn voor endocarditis, kan de behandeling voortgezet  
3558 worden door de hoofdbehandelaar in samenspraak met de internist-infectioloog en/of arts-  
3559 microbioloog. In geval er besloten wordt dat er een verdenking op endocarditis is, dient het  
3560 diagnostische stroomschema van de ESC gevolgd te worden en is het doorgaans noodzakelijk om  
3561 aanvullende diagnostiek aan te vragen (Habib et al., 2015) zoals TEE, PET/CT, cardiale CT  
3562 angiografie en MRI brein. Bij een aangetoonde endocarditis (en soms ook verdachte  
3563 endocarditis) dient er het beleid te worden afgestemd met een endocarditis team.

3564

3565 *Endocarditis team*

3566 Multidisciplinaire behandeling van endocarditis patiënten leidt tot verbetering van de mortaliteit  
3567 (Lancellotti et al, 2013; Botelho-Nevers et al, 2009). Het endocarditis team bevindt zich in een  
3568 cardiochirurgisch centrum en bestaat tenminste uit een hartchirurg, cardioloog, arts-  
3569 microbioloog en/of internist-infectioloog en op indicatie een radioloog/nucleair geneeskundige  
3570 (Habib et al, 2015). Het endocarditis team adviseert over het verdere behandelplan. Indien er in  
3571 een ziekenhuis geen endocarditis team is, dient er een samenwerkingsverband te zijn met een  
3572 endocarditis team van een hartcentrum waarin de patiënt besproken kan worden.

3573

3574 *Aanvullende diagnostiek; MRI brein, cardiale CT en PET scan.*

3575 Indien een patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie sterk wordt verdacht voor een endocarditis,  
3576 maar deze niet kan worden aangetoond door middel van TTE en TEE, kunnen aanvullende  
3577 beeldvormende technieken van waarde zijn om de sensitiviteit van de modified Duke criteria te

3578 verhogen (Li et al, 2000, Saby et al, 2013; Tanis et al, 2016). Het multidisciplinaire en/of  
3579 endocarditis team kan in voorkomende gevallen besluiten dat aanvullende diagnostiek is  
3580 aangewezen in de vorm van een TEE, cardiale CT, PET/CT en MRI van het brein (Habib et al.,  
3581 2015 (figuur 1); Tanis et al, 2016). Indien het behandelend centrum niet beschikt over deze  
3582 diagnostische technieken, dient een patiënt verwezen te worden naar een ziekenhuis dat deze  
3583 wel aanbiedt, bij voorkeur vastgelegd in een samenwerkingsovereenkomst.

3584

3585 ➤ *Kosten en middelen*

3586 Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie niet of  
3587 nauwelijks leiden tot een kostenverhoging op ziekenhuisniveau, omdat de aanbevelingen  
3588 grotendeels al aansluiten op de huidige praktijk. Hoewel multidisciplinaire diagnostiek gepaard  
3589 gaat met extra kosten, zijn er ook aanwijzingen dat het eerder herkennen van endocarditis met  
3590 de genoemde multidisciplinaire aanpak complicaties kan voorkomen en derhalve kosten kan  
3591 besparen (Vos et al, 2011).

3592

3593 ➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)*

3594 Het willen implementeren van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie  
3595 aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op  
3596 de bestaande praktijk.

3597

3598 Ter informatie: de stakeholders zijn patiënten, patiëntenorganisaties, NVMM, NIV, NVZA, NVVC,  
3599 NVNG, NVVH, NVK, zorgverzekeraars, zorginstellingen/ziekenhuizen, IGJ en VWS.

3600

3601 ➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

3602 De implementatie van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie haalbaar  
3603 zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande  
3604 praktijk.

3605

3606 Rationale van de aanbeveling(en)

3607 Bij het opstellen van de aanbevelingen is veel gewicht toegekend aan multidisciplinair overleg,  
3608 omdat dit de uitkomst van de patiëntenzorg verbetert. Op advies van dit overleg moeten  
3609 patiënten toegang hebben tot meer complexe diagnostiek (TEE, MRI brein, Cardiale CT en PET  
3610 scan). Bij het opvolgen van de aanbevelingen verwacht de commissie geen of nauwelijks  
3611 neveneffecten, zoals eventuele kostenstijging.

3612

3613 **Aanbevelingen**

- Een ziekenhuis waar patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie opgenomen zijn, moet beschikken over:
  - de mogelijkheid om een echocardiogram binnen 24 uur te verrichten;
  - een samenwerking tussen hoofdbehandelaar, cardioloog en internist-infectioloog en/of arts-microbioloog welke blijkt uit een overleg, waarvan de uitkomst is vastgelegd in het patiëntendossier;
  - een (samenwerkingsovereenkomst met een) cardioloog die bevoegd en bekwaam is om zowel een TTE als TEE te verrichten en te beoordelen conform de SOP criteria van de NVVC;
  - een PET/CT, MRI en cardiale CT scanner of een samenwerkingsovereenkomst met een ziekenhuis dat beschikt over deze diagnostische middelen.
  - een (samenwerkingsovereenkomst met een) endocarditis team.

3614 **Literatuurlijst**

3615 Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, Riberi A, Habib G, Raoult D. (2009). Dramatic reduction  
3616 in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med*, 169:1290–1298.

3617 Habets J, Tanis W, Reitsma JB, van den Brink RB, Mali WP, Chamuleau SA, Budde RP. (2015). Are novel non-invasive imaging  
3618 techniques needed in patients with suspected prosthetic heart valve endocarditis? A systematic review and meta-  
3619 analysis. *Eur Radiol.*, 25(7):2125-33.

3620 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, lung B, Miro JM,  
3621 Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I,  
3622 Zamorano JL; Document Reviewers., Erol Ç, Nihoyannopoulos P, Aboyans V, Agewall S, Athanassopoulos G, Aytekin  
3623 S, Benzer W, Bueno H, Broekhuizen L, Carerj S, Cosyns B, De Backer J, De Bonis M, Dimopoulos K, Donal E, Drexel H,  
3624 Flachskampf FA, Hall R, Halvorsen S, Hoen B, Kirchhof P, Lainscak M, Leite-Moreira AF, Lip GY, Mestres CA, Piepoli  
3625 MF, Punjabi PP, Rapezzi C, Rosenhek R, Siebens K, Tamargo J, Walker DM. (2015). ESC Guidelines for the  
3626 management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the  
3627 European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the  
3628 European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 36(44):3075-128.

3629 Incani A1, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A, Athan E. (2013). Staphylococcus aureus bacteraemia:  
3630 evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J*  
3631 *Clin Microbiol Infect Dis*. 32(8):1003-8.

3632 Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, lung B, Otto CM, Tornos P, Donal E, Prendergast B, Magne J, La Canna G, Pierard LA,  
3633 Maurer G. (2013). ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper—heart valve clinics: organization,  
3634 structure, and experiences. *Eur Heart J*, 34:1597–1606.

3635 Li JS1, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. (2000). Proposed modifications to the Duke  
3636 criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.*, 30(4):633-8.

3637 Rasmussen RV1, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, Schönheyder HC, Berning J, Gill S, Rosenvinge FS, Fowler  
3638 VG Jr, Møller JE, Skov RL, Larsen CT, Hansen TF, Mard S, Smit J, Andersen PS, Bruun NE. (2011). Prevalence of  
3639 infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia: the value of screening with  
3640 echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 12(6):414-20.

3641 Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Collart F, Mundler  
3642 O, Raoult D, Thuny F. (2013). Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve  
3643 endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol.*,  
3644 61(23):2374-82.

3645 Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, Leggett JH, Schiller NB. (1991). Diagnostic value of transesophageal compared with  
3646 transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 18(2):391-7.

3647 SOPs                      Echocardiografie                      Laboratorium                      –                      NVVC:  
3648 <https://www.nvvc.nl/media/richtlijn/121/SOP%20Echocardiografie%20Laboratorium%20DEF.pdf>

3649 Tanis W, Budde RP, van der Bilt IA, Delemarre B, Hooenkerk G, van Rooden JK, Scholtens AM, Habets J, Chamuleau S.  
3650 (2016). Novel imaging strategies for the detection of prosthetic heart valve obstruction and endocarditis. *Neth*  
3651 *Heart J.*, 24(2):96-107.

3652 Vos FJ1, Bleeker-Rovers CP, Kullberg BJ, Adang EM, Oyen WJ. (2011). Cost-effectiveness of routine (18)F-FDG PET/CT in  
3653 high-risk patients with gram-positive bacteremia. *J Nucl Med.*, 52(11):1673-8.

3654



3655 **5.2 Aan welke criteria dient een microbiologisch laboratorium minimaal te voldoen bij de**  
3656 **diagnose *S. aureus* bacteriëmie?**

3657

3658 **Inleiding**

3659 De aanwezigheid van *S. aureus* bacteriëmie heeft belangrijke consequenties op de behandeling  
3660 van patiënten en vergt een snelle start van behandeling. *S. aureus* is een van de belangrijkste  
3661 verwekkers van bacteriëmie zowel binnen als buiten het ziekenhuis, en laboratoria die  
3662 bloedkweekdiagnostiek verrichten in een klinische setting dienen derhalve in staat te zijn om *S.*  
3663 *aureus* bacteriëmie binnen hun routinediagnostiek snel en betrouwbaar te kunnen aantonen.

3664

3665 **Zoeken en selecteren**

3666 Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de uitgangsvraag zich hiervoor niet  
3667 leent. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt relevante publicaties,  
3668 EUCAST- en CLSI-criteria, ISO 15189 en expert opinion.

3669

3670 **Samenvatting literatuur**

3671 Niet van toepassing

3672

3673 **Overwegingen**

3674 *Kwaliteit van bewijs*

3675 Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse is verricht.

3676

3677 ➤ *Waarden en voorkeuren*

3678 Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet het niveau van de individuele patiënt  
3679 betreffen.

3680

3681 ➤ *Kosten en middelen*

3682 Daar de aanbevelingen aansluiten bij de huidige praktijk, is het de verwachting dat er in de  
3683 meeste laboratoria geen sprake zal zijn van aanvullende structurele kosten of kosten voor  
3684 implementatie.

3685

3686 ➤ *Professioneel perspectief*

3687 De werkgroep is van mening dat diagnostiek door middel van bloedkweken (zoals alle  
3688 microbiologische diagnostiek) gestandaardiseerd en gevalideerd dient te zijn, met inbegrip van  
3689 de gebruikelijke interne kwaliteitscontroles en externe kwaliteitscontroles (i.e.  
3690 kwaliteitsronzendingen). Tevens is de richtlijncommissie van mening dat het laboratorium  
3691 geaccrediteerd dient te zijn door een instantie die wordt erkend door de nationale  
3692 wetenschappelijke vereniging; ten tijde van het opstellen van de richtlijn was de enige daarvoor  
3693 in aanmerking komende instantie in Nederland ISO (accreditatie volgens ISO 15189).

3694 Voor gevoeligheidsbepalingen is het van belang dat deze correleren met klinische effectiviteit  
3695 van het antibioticum in kwestie. De beste garantie hiervoor is het verrichten van  
3696 gevoeligheidsdiagnostiek volgens de (laatste) voorschriften van een internationale instantie als  
3697 EUCAST (conform de afspraken binnen de NVMM) of (minder gebruikelijk in Europa) CLSI.

3698 Bij positief worden van een bloedkweek met *S. aureus* kan op basis van het Grampreparaat  
3699 alleen slechts worden vastgesteld dat het een bacteriëmie met stafylokokken species betreft.

3700 Om het onderscheid met coagulase-negatieve stafylokokken te kunnen maken dienen  
3701 aanvullende tests te worden ingezet. Het verrichten van dergelijke tests op de dag van positief  
3702 worden kan maken dat de diagnose *S. aureus* bacteriëmie in een deel van patiënten een dag  
3703 eerder wordt gesteld. Mogelijke sneltesten zijn bijvoorbeeld: de direct coagulase test (afenten

3704 bloedkweekmateriaal in een buis met humaan serum); malditof op bloedkweekmateriaal of  
3705 beginnende groei na enkele uren incubatie op agar; PCR op bloedkweekmateriaal. Een  
3706 gevoeligheid van minstens 85-90% en een specificiteit van bijna 100% is gerapporteerd voor  
3707 sommige van deze testen (Cooke et al., 1997).

3708

3709 ➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

3710 Het willen en kunnen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de  
3711 richtlijncommissie aanvaardbaar en haalbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de  
3712 aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

3713

3714 Rationale van de aanbeveling(en)

3715 Bij het opstellen van de aanbevelingen heeft kwaliteit en snelheid van de bloedkweekuitslag  
3716 voorop gestaan.

3717

3718 **Aanbevelingen**

- Criteria waaraan het microbiologisch laboratorium waar de aanvraag binnenkomt moet voldoen, zijn:
  - dient geaccrediteerd te zijn door een instantie die de wetenschappelijke vakvereniging erkent;
  - de identificatie en gevoeligheidsbepaling van een *S. aureus* behoort tot de diagnostische scope van het laboratorium;
  - voert routinematig sneldiagnostiek uit voor differentiatie tussen coagulase-negatieve stafylokokken en *S. aureus* op bloedkweken die stafylokokken tonen in het Grampreparaat;
  - voert sneldiagnostiek uit, indien mogelijk nog op dezelfde dag dat de bloedkweek positief wordt;
- voert de gevoeligheidsbepaling van *S. aureus* uit conform de voorschriften van een internationaal erkende instantie op dit gebied.

3719

3720 **Referenties**

3721 Cooke RP1, Jenkins CT. Comparison of commercial slide agglutination kits with a tube coagulase test for the rapid  
3722 identification of *Staphylococcus aureus* from blood culture. J Clin Pathol. 1997 Feb;50(2):164-6.

3723

3724

3725

3726

3727 **5.3 Hoe verloopt de informatiestroom en follow-up van een gediagnosticeerde *S. aureus***  
3728 **bacteriëmie?**

3729

3730 **Inleiding**

3731 Binnen de gezondheidszorg kan iedere arts/hoofdbehandelaar worden geconfronteerd met een  
3732 patiënt met een bacteriëmie door *S. aureus*. Veel artsen hebben mede hierdoor slechts beperkte  
3733 ervaring met de diagnostiek en behandeling van dit ziektebeeld. Bovendien is de diagnostiek en  
3734 behandeling complex en de kans op complicaties en mortaliteit groot. Een goede  
3735 informatiestroom is daarom van groot belang om de hoofdbehandelaar goed te informeren over  
3736 het te volgen beleid. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan het goed afstemmen van  
3737 de verantwoordelijkheid en de taakverdeling tussen de diverse betrokken disciplines.

3738

3739 *Definities*

3740 - Hoofdbehandelaar/medisch specialist: medisch specialist of een arts werkend onder zijn/haar  
3741 supervisie.

3742

3743 **Zoeken en selecteren**

3744 Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de uitgangsvraag zich hiervoor niet  
3745 leent. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de expertise van de  
3746 werkgroep en het beroepsprofiel van de NVMM voor de arts-microbioloog.

3747

3748 **Samenvatting literatuur**

3749 Niet van toepassing;

3750

3751 **Overwegingen**

3752 *Kwaliteit van bewijs*

3753 Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel  
3754 perspectief.

3755

3756 ➤ *Waarden en voorkeuren*

3757 Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn  
3758 geformuleerd maar op het niveau van de specialist.

3759

3760 ➤ *Kosten en middelen*

3761 Het toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie geen effect  
3762 hebben op de structurele kosten, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de  
3763 bestaande praktijk.

3764

3765 ➤ *Professioneel perspectief*

3766 *Arts-microbioloog en hoofdbehandelaar*

3767 De arts-microbioloog is, als eindverantwoordelijke voor het laboratorium, verantwoordelijk voor  
3768 de tijdige en juiste communicatie van zijn bevindingen aan de hoofdbehandelaar en adviseert  
3769 over het te volgen beleid met betrekking tot aanvullende diagnostiek en behandeling, waarbij de  
3770 geldende richtlijnen, zoals het antibiotica-formularium en de SWAB-richtlijnen, het uitgangspunt  
3771 zijn. Iedere positieve bloedkweek met *S. aureus* dient behandeld te worden. Uit de literatuur  
3772 blijkt dat wanneer de tijd tot eerste antibiotische therapie langer duurt dan 24 uur na afname  
3773 van de bloedkweek, het risico op overlijden toeneemt (zie review prognostische factoren 3.1).  
3774 Patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie dienen daarom zo spoedig mogelijk te starten met  
3775 adequate (intraveneuze) therapie en tijdig informeren van de hoofdbehandelaar is derhalve

3776 essentieel. Tevens is het belangrijk om zo snel mogelijk de bron van de infectie op te sporen,  
3777 zodat de additioneel noodzakelijke interventies kunnen worden uitgevoerd, zoals bijvoorbeeld  
3778 drainage van een abces en verwijdering van kunstmateriaal.

3779 De arts-microbioloog documenteert, bij voorkeur in het EPD van het ziekenhuis, zijn  
3780 bevindingen, zodat alle betrokken professionals over de juiste informatie beschikken. Aangezien  
3781 de arts-microbioloog de eerste in de keten is die op de hoogte is van een positieve bloedkweek  
3782 met een *S. aureus*, is het naar de mening van de werkgroep ook de arts-microbioloog die  
3783 verantwoordelijk is voor het aanmelden van de patiënt bij het A-team, zodat de bed-side  
3784 consultatie binnen 72 uur kan plaatsvinden (zie uitgangsvraag consult aan bed).

3785  
3786 *Infectioloog (zie uitgangsvraag consult aan bed)*

3787 Bij veel patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie wordt de diagnostiek en behandeling niet  
3788 conform richtlijnen uitgevoerd. Het consult aan bed verbetert de uitvoering van het beleid bij  
3789 een *S. aureus* bacteriëmie volgens de richtlijn (Honda et al., 2010). Onderzoek verricht buiten  
3790 Nederland toont bij herhaling aan dat een consult aan bed bij een *S. aureus* bacteriëmie een  
3791 significante reductie geeft van de mortaliteit met een relatief risico van 0.34 (95% CI 0.15 – 0.75,  
3792  $p=0.008$ ) (Lahey et al., 2009; Honda et al., 2010; Rieg et al., 2009; Forsblom et al., 2013). Het is  
3793 daarom belangrijk om binnen 72 uur een consult aan bed uit te voeren.

3794  
3795 *Antimicrobial stewardship team*

3796 Het A-team is het overlegorgaan waar infectioloog, kinderarts, arts-microbioloog en  
3797 ziekenhuisapotheker afstemmen over het te volgens beleid.

3798  
3799 ➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

3800 Het willen en kunnen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de  
3801 richtlijncommissie aanvaardbaar en haalbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de  
3802 aanbevelingen in de meeste ziekenhuizen al bestaand beleid is.

3803  
3804 Rationale van de aanbeveling(en)

3805 Bij het opstellen van de aanbevelingen is veel gewicht toegekend aan tijdige behandeling en  
3806 snelle en adequate diagnostiek van het primaire focus/eventuele strooihaarden, zodat de  
3807 uitkomst van *S. aureus* bacteriëmie verbetert. Het opvolgen van de aanbevelingen is voor alle  
3808 stakeholders haalbaar en aanvaardbaar.

3809  
3810 **Aanbevelingen**

#### *Arts-microbioloog*

- De arts-microbioloog (of diens vertegenwoordiger) meldt mondeling een positieve bloedkweek verdacht voor *S. aureus* zo spoedig mogelijk, maar in elk geval binnen 4 uur na bekend worden, aan de hoofdbehandelaar. Dit overleg dient gedocumenteerd te worden door de arts-microbioloog.

EN

- De meldend arts-microbioloog :
  - bespreekt de antibiotische therapie en adviseert de hoofdbehandelaar, waar nodig, over de geïndiceerde diagnostiek;
  - informeert de hoofdbehandelaar dat een consult aan bed noodzakelijk is;

EN

- meldt de patiënt aan bij het antimicrobial stewardship team.

### *Hoofdbehandelaar*

- De hoofdbehandelaar
  - is de eindverantwoordelijke voor adequate diagnostiek en behandeling van een *S. aureus* bacteriëmie;
  - start bij een klinisch opgenomen patiënt, indien nog niet gebeurd, direct na bekend worden van de bloedkweekuitslag adequate antibiotische therapie;
  - neemt contact op met een patiënt die klinisch niet is opgenomen, direct na het bekend worden van de bloedkweekuitslag, voor beoordeling in het ziekenhuis en het starten van adequate therapie.

### *Consulent aan bed*

- Er wordt een consult aan bed verricht bij iedere patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie, uiterlijk binnen 72 uur na bekend worden van de eerste positieve bloedkweek. De consulent:
  - geeft advies over aanvullende diagnostiek en behandeling;
  - documenteert de adviezen in het patiëntendossier;
  - legt vast of een poliklinisch consult bij een internist(-infectioloog) of kinderarts(-infectioloog) na ontslag noodzakelijk is;
  - bespreekt patient in het antimicrobial stewardship team.

3811

### 3812 **Literatuurlijst**

3813 Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Jarvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease  
3814 consultation in the management of Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2013; 56:527-35.

3815 Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. The value of infectious diseases consultation in Staphylococcus aureus  
3816 bacteremia. Am J Med 2010;123:631-7.

3817 Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from Staphylococcus  
3818 aureus bacteremia. Medicine (Baltimore) 2009;88:263-7.

3819 Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, Theilacker C, Wagner D, Hubner J, et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and  
3820 infectious diseases specialist consultation--a study of 521 patients in Germany. The Journal of infection.  
3821 2009;59(4):232-9.

3822

3823 **Hoofdstuk 6 Kennislacunes**

3824

3825 Ad <sup>18</sup>F-FDGPET/CT

- 3826 - Prospectieve, gerandomiseerde studies naar patiëntrelevante effecten van <sup>18</sup>F-FDGPET/CT bij  
3827 een voldoende grote groep van *S. aureus* bacteriëmie-patiënten ontbreken.  
3828 - PET bij kunstmateriaal versus PET bij natieve kleppen.

3829

3830 Ad behandeling met antibiotica

- 3831 - Er is geen gerandomiseerd onderzoek waarin de verschillende antibiotica (flucloxacilline (+  
3832 aminoglycoside), vancomycine, eerste generatie cefalosporine) met elkaar zijn vergeleken bij  
3833 de behandeling van patiënten met *S. aureus* bacteriëmie. Er is geen gerandomiseerd  
3834 onderzoek waarin verschillende behandelduren van *S. aureus* bacteriëmie met elkaar  
3835 vergeleken zijn. Er is geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar waarin de mogelijkheid tot  
3836 vroege switch van intraveneuze naar orale therapie is bestudeerd.  
3837 - Switch naar orale antibiotica bij ongecompliceerde SAB.

3838

3839 Ad TTE en TEE

- 3840 - Er is behoefte aan:  
3841 - Prospectieve studies waarin alle consecutieve patiënten met *S. aureus* bacteriëmie zowel  
3842 TTE als TEE ondergaan en waarbij deze onderzoeken op hetzelfde moment plaatsvinden.  
3843 - Studies naar de aanwezigheid van infectieuze endocarditis bij patiënten die in de  
3844 klinische praktijk geen TEE zouden hebben ondergaan.  
3845 - Studies waarin een mogelijke “laag-risico” populatie geïdentificeerd wordt. Bij deze  
3846 populatie met zeer laag risico op IE (bijvoorbeeld op basis van klinische karakteristieken,  
3847 resultaten van TTE) zou dan mogelijk TEE achterwege gelaten kunnen worden. Deze  
3848 studies dienen extern gevalideerd te zijn.

3849

3850 Bepalen van de plaats van TTE ten opzichte van TEE ten opzichte van PET-CT.

## 3851 **Hoofdstuk 7 Implementatieplan en indicatoren**

3852

### 3853 **7.1 Implementatieplan**

3854 Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn  
3855 *Staphylococcus aureus* bacteriëmie. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan  
3856 van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de  
3857 aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdsplan voor  
3858 implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door verschillende  
3859 partijen ondernomen dienen te worden.

3860

#### 3861 **Werkwijze**

3862 De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- 3863 – per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- 3864 – de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- 3865 – randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- 3866 – mogelijke barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- 3867 – mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- 3868 – verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

3869

3870 Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak  
3871 geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke  
3872 uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt  
3873 de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer  
3874 ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn  
3875 bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde  
3876 aanbevelingen”.

3877

#### 3878 **Implementatietermijnen**

3879 Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd  
3880 dienen te worden. Voor de alle “sterk geformuleerde aanbevelingen” betekent dit dat zes  
3881 maanden na de publicatie van de richtlijn iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen.  
3882 Veel aanbevelingen zijn al onderdeel van de huidige praktijk en brengen daarom weinig of geen  
3883 implementatieproblemen met zich mee.

3884

#### 3885 **Te ondernemen acties per partij**

3886 Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie  
3887 van de richtlijn te bevorderen.

3888

3889 *Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NVMM, NIV, NVK,*  
3890 *NVZA, NVVC, NVBG, NVVH, V&VN)*

- 3891 – Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- 3892 – Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te  
3893 vertellen op congressen.
- 3894 – Controleren van de toepassing van de aanbevelingen door middel van audits en de  
3895 kwaliteitsvisitatie.
- 3896 – Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de  
3897 richtlijn.

3898

3899 *De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals*

3900 – Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.

3901 – Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de  
3902 aanbevelingen in de praktijk te borgen.

3903

3904 *De initiërende wetenschappelijke vereniging zorgt ervoor dat:*

3905 – De richtlijn wordt toegevoegd aan de richtlijndatabase.

3906 – het implementatieplan wordt opgenomen in ‘aanverwante producten’, zodat het voor alle  
3907 partijen goed te vinden is.

3908 – de kennislacunes worden opgenomen in ‘aanverwante producten’.

3909

3910



3911 7.2 Indicatoren

3912

3913 **Factsheet “consult aan bed bij iedere patiënt met een *S. aureus* bacteriëmie”**

Percentage patiënten met *S. aureus* bacteriëmie bij wie binnen 72 uur na bekend worden van de eerste positieve bloedkweek een consult aan bed heeft plaatsgevonden conform de SWAB richtlijn Antimicrobial Stewardship .

<b>Relatie tot kwaliteit</b>	In de richtlijn Staphylococcus aureus bacteriëmie wordt aanbevolen dat een consult aan bed moet worden verricht bij iedere patiënt met een <i>S. aureus</i> bacteriëmie, uiterlijk binnen 72 uur na bekend worden van de eerste positieve bloedkweek. Deze aanbeveling steunt op onderzoeken die alle een reductie van de sterfte hebben laten zien wanneer hiervoor genoemde specialismen een consult aan bed verrichten.
<b>Operationalisatie</b>	
Teller	Aantal patiënten met een <i>S. aureus</i> bacteriëmie die binnen 72 uur na het bekend worden van de eerste positieve bloedkweek een consult aan bed hebben gehad conform de SWAB richtlijn Antimicrobial Stewardship.
Noemer	Aantal patiënten met een <i>S. aureus</i> bacteriëmie blijkend uit een positieve bloedkweek.
<b>Bron teller</b>	Dossier of EPD waarin geregistreerd staat of een consult heeft plaatsgevonden bij een patiënt met <i>S. aureus</i> bacteriëmie, en zo ja, of dit binnen 72 uur na de eerste positieve bloedkweek plaats heeft gevonden.
<b>Bron noemer</b>	Dossier of EPD waarin geregistreerd of een patiënt een <i>S. aureus</i> bacteriëmie, blijkend uit een positieve bloedkweek, heeft gehad.
<b>Definities</b>	<u><i>S. aureus</i> bacteriëmie</u> : <i>S. aureus</i> in de bloedbaan <u>Antimicrobial stewardship-team</u> : het overlegorgaan in een ziekenhuis waarin internist-infectioloog/kinderarts-infectioloog of internist/kinderarts infectioloog, internist/kinderarts, arts-microbioloog en ziekenhuisapotheker afstemmen over het te volgen beleid. <u>Consult aan bed</u> : formeel consult aan bed dat leidt tot een in het patiëntendossier gedocumenteerd advies met betrekking tot diagnostiek en behandeling van een <i>S. aureus</i> bacteriëmie gebaseerd op de anamnese en het lichamelijk onderzoek in het algemeen.
<b>Exclusiecriteria</b>	Overlijden <72 uur
<b>Streefwaarde</b>	De streefwaarde is 80%, te bereiken per 31-12-2020.
<b>Rapportagefrequentie</b>	Jaarlijks
<b>Type indicator</b>	Procesindicator
<b>Kwaliteitsdomein</b>	Effectiviteit; tijdigheid

3914

3915 **Het doel van de indicator**

3916 Met deze indicator wordt inzicht verkregen in de mate waarin de kernaanbeveling uit de richtlijn  
 3917 Staphylococcus *aureus* bacteriëmie over een consult aan bed bij een patiënt met een *S. aureus*  
 3918 bacteriëmie na een eerste positieve bloedkweek, in de klinische praktijk wordt toegepast.

3919

3920 **Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg**

3921 Het is onbekend hoeveel patiënten met een *S. aureus* bacteriëmie na het bekend worden van  
 3922 een eerste positieve bloedkweek een consult aan bed hebben gehad en wanneer een consult

3923 heeft plaatsgevonden, of dit *binnen 72 uur* plaatsvond, maar de werkgroep verwacht dat dit  
3924 zeker geen 100% is.

3925

### 3926 **Mogelijkheden tot verbetering**

3927 Onderzoek toont bij herhaling aan dat een consult aan bed bij een *S. aureus* bacteriëmie een  
3928 significante reductie geeft van de mortaliteit met een relatief risico van 0,34 (95% BI: 0.15 – 0.75,  
3929  $p=0.008$ ) (Lahey et al., 2009; Honda et al., 2010; Rieg et al., 2009; Forsblom et al., 2013). Een  
3930 internist/kinderarts moet in staat geacht worden dit consult te allen tijde te kunnen uitvoeren.

3931

### 3932 **Validiteit**

3933 De validiteit van de indicator zelf, d.w.z. of deze indicator daadwerkelijk verschillen in de  
3934 kwaliteit van zorg meet, is niet bekend. Echter, de indicator berust op de resultaten van  
3935 onderzoek die stuk voor stuk laten zien dat een tijdig consult aan bed door een relevant medisch  
3936 specialisme in verband met *S. aureus* bacteriëmie effectief is c.q. sterfte reduceert. Daarom mag  
3937 worden verwacht dat de indicator valide is.

3938

### 3939 **Betrouwbaarheid**

3940 De werkgroep is van mening dat bij gelijkblijvende omstandigheden het meten van de indicator  
3941 dezelfde resultaten oplevert.

3942

### 3943 **Discriminerend vermogen**

3944 Niet van toepassing.

3945

### 3946 **Minimale bias/beschrijving relevante case-mix**

3947 Niet van toepassing.

3948

### 3949 **Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering**

3950 In welke mate een aparte registratie voor het meten van de indicator opgezet moet worden, wat  
3951 bepalend is voor de registratielast, onttrekt zich aan het zicht van de werkgroep. Ziekenhuizen  
3952 beschikken weliswaar over een elektronisch patiëntdossier dat de nodige gegevens bevat voor  
3953 het meten van de indicator, zoals patiëntnummer, opnamedatum, dbc-code en datum van  
3954 eerste uitslag positieve bloedkweek, maar of ook de noodzakelijke additionele gegevens, zoals  
3955 datum 1<sup>e</sup> consult na het bekend worden van de eerste positieve bloedkweek en het hierbij  
3956 betrokken specialisme (internist(-infectioloog) / kinderarts(-infectioloog)), in een EPD kunnen  
3957 worden geregistreerd, is niet bekend.

3958 Wanneer het niet mogelijk is additionele gegevens in een EPD vast te leggen, dan is het opzetten  
3959 van een aparte registratie, bijvoorbeeld in een Excel-spreadsheet, noodzakelijk. Dit spreadsheet  
3960 bevat minimaal de volgende data: patiëntnummer, opnamedatum (dd-mm-jjjj), dbc-code, datum  
3961 van eerste uitslag positieve bloedkweek (dd-mm-jjjj), datum 1<sup>e</sup> consult aan bed (dd-mm-jjjj) en  
3962 betrokken specialisme.

3963

### 3964 **Ongewenste effecten**

3965 Een ongewenst effect van de introductie van deze indicator zoals een verslechtering van andere  
3966 aspecten van de kwaliteit van zorg of 'selectie aan de poort' voorziet de werkgroep niet.

3967

### 3968 **Referenties**

3969 Beersen, A. N., Kallewaard, M., Croonenburg, J.J., Everdingen van, J.J.E. en Barneveld van, T.A., Handleiding indicatoren-  
3970 ontwikkeling. 2007.

3971 Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Jarvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease  
3972 consultation in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2013; 56:527-35.

- 3973 Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. The value of infectious diseases consultation in Staphylococcus aureus  
3974 bacteremia. *Am J Med* 2010;123:631-7.
- 3975 De Koning, J., Smulders, A. en Klazinga, N. Appraisal of Indicators through Research and Evaluation (AIRE). 2007.
- 3976 Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from Staphylococcus  
3977 aureus bacteremia. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:263-7.
- 3978 Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie Richtlijn Staphylococcus aureus bacteriëmie. Leeuwarden, 2018.
- 3979 Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, Theilacker C, Wagner D, Hubner J, et al. Mortality of S. aureus bacteremia and  
3980 infectious diseases specialist consultation--a study of 521 patients in Germany. *The Journal of infection.*  
3981 2009;59(4):232-9.
- 3982

3983 **Dankwoord**

3984 Dank gaat uit naar het VU Medisch Centrum Amsterdam voor hun uitgbereide commentaar.

3985