

Staphylococcus aureus-endocarditis

Thomas van der Vaart, Jan van der Meer

Samenvatting

In westerse landen is *Staphylococcus aureus* tegenwoordig de belangrijkste verwekker van endocarditis.¹⁻

³ *S. aureus*-endocarditis (SAE) is een ernstig ziektebeeld met frequent een fatale afloop. Het op tijd stellen van de diagnose en het instellen van de juiste behandeling is van levensbelang. In dit artikel wordt ingegaan op de epidemiologie, het klinisch beeld, de diagnostiek en de behandeling van endocarditis door *S. aureus*.

Abstract

Endocarditis is a lethal manifestation of *Staphylococcus aureus* bacteraemia (SAB). Up to a fifth of patients with SAB develop endocarditis, and the risk is highest in patients with valve disease and community acquisition of bacteraemia. The signs and symptoms of endocarditis in SAB vary and the presence of an infectious focus elsewhere or the absence of typical signs does not exclude endocarditis. Transoesophageal echocardiography is the preferred imaging modality, but is not feasible in all patients. Treatment of *S. aureus* endocarditis consists of prolonged treatment with intravenous antibiotics, usually flucloxacillin, augmented with rifampicin and gentamicin in the setting of prosthetic material.

Epidemiologie

De incidentie van *S. aureus*-bacteriëmie (SAB) in Nederland is ongeveer 20 per 100.000 mensen per jaar. Hiervan is in Nederland minder dan één procent methicillineresistent.⁴ In drie grote prospectieve cohorten uit de afgelopen 10 jaar was de endocarditisprevalentie bij SAB tussen de 11 en 16 procent.⁵⁻⁷ De prevalentie is hoger indien alleen patiënten worden meegenomen bij wie echocardiografie is verricht, wat vermoedelijk het gevolg is van 'confounding by indication'.

Verschillende factoren spelen een rol bij de aanwezigheid van endocarditis bij patiënten met SAB. Een van die factoren is de plaats/modus

van acquisitie. Men maakt daarbij onderscheid tussen community acquired, healthcare-associated en nosocomiaal. Community acquired SAB, waarbij *S. aureus* wordt geïsoleerd uit bloedkweken die binnen 48 uur na opname zijn afgenomen, heeft een endocarditisprevalentie van 20 tot 30 procent.⁵⁻⁸ Er wordt gesproken van healthcare-associated SAB als bloedkweken binnen 48 uur na opname positief worden. Er is bovendien sprake van thuisgebruik van intraveneuze medicatie, wondzorg, specialistische verpleegzorg of hemodialyse in de voorgaande 30 dagen, van opname in een ziekenhuis voor twee of meer dagen in de voorgaande 90 dagen of van verblijf in een verpleeghuis of specialistische zorginstelling. De prevalentie van SAE bij deze groep patiënten is lager en ligt tussen de 10 en 17 procent. Indien SAB voor het eerst optreedt na 48 uur na opname is er sprake van nosocomiale bacteriëmie.⁹ De kans op endocarditis is het kleinst bij nosocomiale SAB, maar is nog steeds een niet te verwaarlozen 6 tot 14 procent.

S. aureus is berucht als verwekker van endocarditis op voorheen gezonde natieve kleppen, waarmee *S. aureus* zich onderscheidt van bijvoorbeeld *Streptococcus viridans*, die vooral endocarditis veroorzaakt bij patiënten met (bekend) natief kleplijden of een kunstklep. Ongeveer 50 procent van de patiënten met SAE heeft geen voor endocarditis predisponerende hartziekte.^{5,6}

De aanwezigheid van een kunstklep of cardiac device zoals een pacemaker of implanteerbare

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, drs. T.W. van der Vaart. Academisch Medisch Centrum, afdeling Inwendige Geneeskunde - Infectieziekten, Amsterdam, drs. T.W. van der Vaart, dr. J.T.M. van der Meer. Correspondentieadres: drs. T.W. van der Vaart (t.w.vandervaat@amc.uva.nl).

cardioverter defibrilator (ICD) is een bekende risicofactor voor het ontwikkelen van endocarditis. Bij ongeveer 30 procent van de patiënten met SAB en een kunstklep in situ blijkt er uiteindelijk sprake van endocarditis. In het geval van SAB in de aanwezigheid van een cardiac device is het percentage SAE tussen de 18 en 50 procent.⁵⁻⁷

Rechtszijdige SAE is een ziektebeeld dat voornamelijk is geassocieerd met intraveneus drugsgebruik. Het voorkomen van rechtszijdige SAE is dan ook sterk afhankelijk van lokale trends in intraveneus drugsgebruik.^{5,9,10} De gerapporteerde prevalentie van SAE onder patiënten die IV-drugs (intraveneuze drugs) gebruiken en een SAB hebben, wisselt tussen de 18 en 79 procent.^{5-8,11}

Dat SAE tegenwoordig vaker voorkomt dan andere vormen van endocarditis heeft waarschijnlijk te maken met twee zaken: het stijgende aantal SAB's door het toenemende gebruik van intravasculaire katheters, hemodialyse en parenterale voeding, en de toename van invasieve ingrepen en de implantatie van kunstmateriaal.

Klinisch beeld

Het belangrijkste bij een patiënt met SAB is het bepalen van de omvang van de infectie. Het probleem daarbij is dat ernstige metastatische infecties eenvoudig gemist kunnen worden. Het klinische beeld van SAE is vaak specifiek en in veel gevallen niet goed te onderscheiden van SAB zonder endocarditis. Bij een kortdurend ziektebeloop met hoge koorts, lage bloeddruk, een soufflé en de aanwezigheid van septische embolieën zal meestal wel aan endocarditis worden gedacht. Bij een specifiekere presentatie wordt de diagnose echter regelmatig (circa 30 procent) gemist, zoals blijkt uit een Deens post-mortemonderzoek.^{12,13} De aanwezigheid van een duidelijk ander focus zoals een huidinfectie, osteomyelitis of pneumonie sluit endocarditis niet uit. Spondylodiscitis en meningitis lijken zelfs vaker op te treden bij patiënten met SAE dan bij patiënten met SAB zonder endocarditis.¹⁴ Het is daarom belangrijk om te waken voor 'early closure' waarin, bij aanwezigheid van een duidelijke infectiehaard geen nader onderzoek wordt gedaan naar SAE.

Net zoals de aanwezigheid van een andere infectiehaard niet gebruikt kan worden om endocarditis uit te sluiten, zijn ook andere aspecten van het

klinische beeld van SAE initieel vrijwel niet te onderscheiden van SAB zonder endocarditis.

Bij ongeveer 30 procent van de patiënten wordt SAB gecompliceerd door ernstige sepsis of septische shock, waarbij patiënten met SAE vaker hemodynamisch instabiel zijn dan patiënten zonder SAE (25 versus 40 procent).⁵⁻⁷ Desondanks heeft het merendeel van de patiënten met SAE geen ernstige sepsis of septische shock en maakt afwezigheid van hemodynamische instabiliteit endocarditis niet minder waarschijnlijk. De aanwezigheid van een nieuwe soufflé of typische stigmata zijn belangrijke en herkenbare symptomen van endocarditis. Twee SAE-specifieke studies rapporteren dat bij ongeveer 40 procent van de patiënten een soufflé te horen is; daarbij wordt echter geen onderscheid gemaakt tussen een verandering in de soufflé of het ontstaan van een nieuwe soufflé.^{5,9} Een derde studie, waarin dit wel werd gedaan, vermeldt een veel lager percentage patiënten met een nieuwe soufflé (8 procent).¹⁵ Endocarditis stigmata zoals janewayvlekjes (pijnloze erythemateuze of hemorrhagische macula op de extremiteiten), oslernoduli (pijnlijke, verheven erythemateuze laesies) en rothvlekken (retinabloedingen) zijn ook zeldzaam: ongeveer 10 procent van de patiënten met SAE heeft stigmata.^{5,16}

S. aureus-endocarditis gaat gepaard met een aanzienlijke mortaliteit. Van de patiënten met SAE overlijdt 22 tot 35 procent tijdens de ziekenhuisopname, terwijl de sterfte na 90 dagen oploopt tot bijna 40 procent.^{5,6,9} Dit is hoger dan voor SAB zonder endocarditis (overall 90-dagensterfte: 15 tot 31 procent) of endocarditis door verwekkers anders dan *S. aureus*. De sterfte varieert aanzienlijk onder verschillende patiëntengroepen; zo is de sterfte veel lager bij een rechtszijdige endocarditis en veel hoger bij bejaarde patiënten, bij comorbiditeit en linkszijdige endocarditis. SAE gaat ook gepaard met aanzienlijke morbiditeit. In ongeveer 20 procent van de gevallen wordt SAE gecompliceerd door een CVA, waarvan de helft al aanwezig is bij presentatie.^{6,9,13} Een op de vijf patiënten ontwikkelt hartfalen en bij circa 40 procent van de patiënten wordt tijdens de ziekenhuisopname de hartklep vervangen.^{6,9}

Diagnose

Endocarditis is een syndroomdiagnose, waarbij een verzameling van symptomen en uitslagen van diagnostische tests bijdraagt aan herkenning van een ziekte die formeel alleen met pathologisch-anatomisch bewijs is aan te tonen: infectie van de endocardiale bekleding van hart en hartkleppen door micro-organismen. Als handvat voor de diagnose worden de modified Duke-criteria gebruikt.¹⁷ Het is belangrijk om te weten dat de Duke-criteria zijn ontwikkeld als referentiestandaard voor wetenschappelijk onderzoek en dat de sensitiviteit van de Duke-criteria beperkt is (+/- 80 procent).¹⁸ Zowel de richtlijn van de ESC als die van de AHA merken daarom terecht op dat de Duke-criteria geen vervanging zijn van 'clinical judgement'.

Naast de bloedkweek is echocardiografie een van de hoekstenen voor de diagnostiek van endocarditis.¹⁷

Echocardiografie kan transthoracaal en transoesofageaal plaatsvinden. Transthoracale echocardiografie (TTE) heeft als voordeel dat het snel, niet-invasief en relatief goedkoop is. Het nadeel van TTE is de relatief beperkte sensitiviteit voor endocarditis: rond de 60 procent.¹⁹ Transoesofageale echocardiografie (formeel afgekort als TOE, maar in de praktijk vaak aangeduid als TEE) is sensitiever voor de diagnose van endocarditis: meer dan 90 procent. TEE wordt beperkt door de semi-invasieve aard van het onderzoek en door de vereiste dat een ervaren cardioloog het onderzoek uitvoert en beoordeelt. Bovendien moet de patiënt nuchter zijn voor de procedure, mag er geen sprake zijn van contra-indicaties (bijvoorbeeld oesofagusvarices) en is sedatie met propofol door een anesthesist vaak noodzakelijk.

Een recente meta-analyse van studies waarin TTE en TEE voor de diagnose endocarditis met elkaar werden vergeleken, concludeert dat een negatieve TTE endocarditis niet kan uitsluiten als er sprake is van suboptimale echobeelden, kunstkleppen of enige vorm van afwijkingen aan de hartkleppen, inclusief pre-existente insufficiënties.²⁰

Sinds een Amerikaanse studie in 1997 aantoonde dat de sensitiviteit van een TTE voor SAE maar 31 procent

is,¹⁵ is het de vraag of alle patiënten met SAB een TEE moeten ondergaan²¹. Voorstanders van een TEE-voor-iedereenbeleid voeren aan dat TTE onvoldoende sensitief is om endocarditis uit te sluiten en dat de klinische kenmerken van SAE vaak niet duidelijk genoeg zijn om hierop het echobeeld te kunnen bepalen. Tegenstanders wijzen op de ongemakken voor patiënten en kosten van een TEE-voor-iedereenbeleid, en voeren aan dat TEE alleen zinvol is in voor geselecteerde hoogrisicogroepen, zoals patiënten met kunstkleppen, een community acquired SAB of klinische kenmerken van endocarditis. Voor het selecteren van deze hoogrisicogroepen bij wie TEE noodzakelijk was, werd voornamelijk gebruikgemaakt van studies van een lage kwaliteit, veelal retrospectief in opzet, met vaak maar een beperkt gebruik van echocardiografie. In de praktijk werd ook nog weinig gebruikgemaakt van risicostratificatie op basis van klinische beslisseregels.

Beslisregels

De afgelopen twee jaar zijn er twee beslisseregels gepubliceerd die zijn gebaseerd op goed omschreven prospectieve cohortstudies: de PREDICT-score en de VIRSTA-score.^{7,22} Beide scores hebben een dag-1-score die kan worden gebruikt op het moment dat de *S. aureus*-bloedkweek bekend wordt, en een dag-4- of dag-5-score die informatie meeneemt uit controlebloedkweeken (zie tabel 1).

Beide scores stratificeren op basis van onder andere classificatie van bacteriëmie (community acquired, healthcare-associated en nosocomiaal), aanwezigheid van intravasculair kunstmateriaal en persisterende bacteriëmie. Bij een score boven de afkapwaarde is op dat moment een TEE geïndiceerd, in andere gevallen kan eerst worden volstaan met een TTE. Opvallend is dat de gehanteerde tijdsperiode voor de definitie voor persisterende bacteriëmie verschilt. Bij de VIRSTA-score wordt een periode van 48 uur of meer tussen twee positieve bloedkweeken gehanteerd, terwijl de PREDICT-score uitgaat van 72 uur of meer. Geen van beide beslisseregels is nog prospectief geëvalueerd (zie tabel 2).

Naast klinische beslisseregels en echocardiografie is er een overvloed aan andere modaliteiten waarmee de diagnose endocarditis in het kader van SAB meer of minder waarschijnlijk kan

worden gemaakt. Voor de waarde van aanvullende beeldvorming verwijzen wij naar de bijdragen van collega Gomes en van collega Bleeker-Rovers elders in dit nummer.

Behandeling

De antimicrobiële behandeling van SAE is afhankelijk van de locatie, links- of rechtszijdig, het soort klep (natief versus kleprothese) en de

aanwezigheid van strooihaarden.

Volgens zowel de Amerikaanse, Britse als de Europese endocarditisrichtlijnen is behandeling met een antisfylokokkenpenicilline zoals flucloxacilline in een dosering van 12000 mg per 24 uur de eerstekeuzebehandeling voor endocarditis door methicilline-gevoelige *S. aureus*. In het geval van penicilline-allergie is cefazoline (6000 mg per

Tabel 1. Overzicht klinische beslisregels.

PREDICT		VIRSTA	
Parameter	score	Parameter	score
Dag-1-score		-	
Community acquired SAB	2	CRP > 150	1
Kunstklep	2	Ernstige sepsis of septische shock	1
Healthcare-associated SAB	1	Community acquired of healthcare-associated SAB	2
Pacemaker of ICD	3	Spondylodiscitis	2
Dag-5-score		Positieve vervolgwekken na start antibiotica	3
Community acquired SAB	2	Pre-existent natief kleplijden	3
Kunstklep	2	IV-drugsgebruik	4
Healthcare-associated OF nosocomiale SAB	1	Intracardiaal device, kunstklep of eerdere endocarditis	4
ICD of pacemaker	3	Meningitis	5
Persisterende bacteriëmie (≥ 72)	2	Cerebrale of perifere embolie	5

dag) de tweede keuze, daarna pas gevolgd door vancomycine. Als vancomycine niet mogelijk is wordt daptomycine in een dosering van 10 mg/kg geadviseerd. Daptomycine dient altijd te worden gecombineerd met een tweede middel dat werkzaam is tegen *S. aureus*, om het ontwikkelen van resistentie onder therapie te voorkomen. Voor de duur van de behandeling van SAE wordt de eerste dag waarop bloedkweken negatief waren, beschouwd als de eerste dag van effectieve therapie.²³ De Nederlandse richtlijn voor de behandeling van endocarditis dateert uit 2003 en wordt op dit moment herzien. Begin 2018 wordt de publicatie van de nieuwe richtlijn verwacht. Voor het gebruik van gentamicine bij de behandeling van SAE wordt het beleid gevolgd dat de ESC en de AHA recent hebben geformuleerd.

Natieve-klependocarditis

Het toevoegen van gentamicine wordt niet geadviseerd als er sprake is van een natieve hartklep. Hoewel patiënten die worden behandeld met flucloxacilline plus gentamicine gemiddeld één dag minder bacteriëmiësch zijn, is er geen sprake van minder morbiditeit of mortaliteit, terwijl het toevoegen van gentamicine wel is geassocieerd met het vaker optreden van nierinsufficiëntie.^{24,25} Er zijn geen gerandomiseerde studies over de behandelduur van natieve linkszijdige SAE. Vier weken behandelen voor verder ongecompliceerde natieve linkszijdige SAE lijkt redelijk, terwijl bij aanwezigheid van complicerende factoren zoals strooihaarden, een behandeling van zes weken of meer wordt geadviseerd.

Kunstklependocarditis

Bij kunstklep-SAE dient naast het eerste middel (flucloxacilline, cefazoline of vancomycine) rifampicine te worden toegediend gedurende de volledige behandeling van zes weken, in de eerste twee weken gecombineerd met gentamicine. Deze aanbeveling is niet gebaseerd op klinische trials, maar voornamelijk op in-vitro en dierexperimentele data, die een synergistische werking laten zien tussen deze combinatie medicijnen.^{23,26}

Rechtszijdige endocarditis

De behandeling voor rechtszijdige SAE verschilt wezenlijk van die van linkszijdige SAE. Voor ongecompliceerde rechtszijdige SAE (inclusief SAE met strooihaarden in de longen zonder empyeem)

is twee weken hoge dosering flucloxacilline zonder toevoeging van gentamicine voldoende. Als er sprake is van trage klinische of microbiologische respons, strooihaarden buiten de longen of empyeem, vegetaties van meer dan 20 mm, hartfalen of als behandeling met vancomycine noodzakelijk is, dient vier tot zes weken te worden behandeld.^{23,26}

Device-endocarditis

Device-SAE is een relatief nieuw ziektebeeld, dat is ontstaan met het toenemende gebruik van intracardiale devices als ICD's en pacemakers. Het device moet zo snel mogelijk en in zijn geheel worden verwijderd.^{26,27} Als er alleen sprake is van een infectie van de lead, zonder vegetaties op de hartkleppen, kan worden volstaan met twee weken intraveneus toegevoerde antibiotica na verwijdering. Als er ook sprake is van endocarditis wordt een behandelduur van vier tot zes weken aangehouden. Als de device niet kan worden verwijderd, kan een antimicrobieel regime worden toegepast zoals bij de behandeling van kunstklep-SAE.

Stewardship

SAB en SAE zijn complexe infectieziekten, met een breed scala aan presentaties en behandelmogelijkheden, waarbij patiënten op alle afdelingen van het ziekenhuis kunnen zijn opgenomen. Sinds 2008 zijn verschillende studies verschenen die laten zien dat een infectieziektenconsult een positief effect heeft op klinische uitkomsten. Een recente meta-analyse van 18 studies met 3337 patiënten laat een duidelijke afname zien van de

Tabel 2. Afkapwaarden voor klinische beslisregels.

	PREDICT	VIRSTA
Dag-1-afkapwaarde	4	3
Dag-4-afkapwaarde	-	3
Dag-5-afkapwaarde	2	-

sterfte na 30 en 90 dagen.²⁸ Een infectieziektenconsult zorgt voor een toename van het aantal diagnoses van endocarditis, meer gebruik van echocardiografie en vaker een adequaat antibioticabeleid. De kwaliteit van de studies was echter laag: er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van een infectieziektenconsult en het merendeel van de studies is retrospectief van opzet. In Nederland wordt een infectieziektenconsult bij een SAB in veel ziekenhuizen verricht door het Antibioticateam (A-team) dat door de arts-microbioloog wordt gewaarschuwd bij isolatie van *S. aureus* uit een bloedkweek. De recent verschenen SWAB-richtlijn *Antimicrobiële Stewardship* raadt ook aan om bij alle gevallen van SAB een infectieziektenconsult te verrichten.²⁹ Over de inhoud van het consult wordt in de richtlijn geen uitspraak gedaan.

De Europese richtlijnen voor de behandeling van endocarditis raden de vorming van een 'endocardisteam' aan.²⁶ Dit multidisciplinaire team, bestaande uit cardiologen, microbiologen, infectiologen, nucleair-geneeskundigen, thoraxchirurgen en radiologen dient gezamenlijk beslissingen te nemen over de behandeling en diagnostiek van patiënten met endocarditis. Gezien de hoge mortaliteit, het frequent optreden van complicaties en de regelmatige noodzaak tot operatief ingrijpen is het aan te bevelen dat alle patiënten met (verdenking op) SAE in een endocardisteam worden besproken.

Conclusie

Endocarditis door *Staphylococcus aureus* is een ziekte met een hoge morbiditeit en mortaliteit en een sterk wisselende presentatie. De diagnose is vaak moeilijk te stellen, kan niet worden uitgesloten op basis van het klinische beeld en wordt regelmatig gemist met fatale gevolgen. Elke patiënt met SAB dient daarom grondig te worden onderzocht op SAE, waarbij men zich bewust moet zijn van de valkuilen van het variabele klinische beeld en de beperkingen van zowel transthoracale als transoesophageale echocardiografie. Bij elke patiënt met SAB hoort laagdrempelig echocardiografie te worden verricht. De behandeling van SAE gebeurt bij voorkeur in multidisciplinair verband, zoals in een endocardisteam.

Referenties

1. Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1230-9.
2. Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, et al. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999-2008. *Arch Intern Med*. 2012;172:363-5.
3. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e82665.
4. van Cleef BA, van Benthem BH, Haenen AP, et al. Low incidence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in The Netherlands in 2009. *PLoS One* 2013;8:e73096.
5. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2011;12:414-20.
6. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, et al. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection and Endocarditis--A Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2015;10:e0127385.
7. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, et al. Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): Scoring System to Guide Use of Echocardiography in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015;61:18-28.
8. Khatib R, Sharma M. Echocardiography is dispensable in uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine*. 2013;92:182-8.
9. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-21.
10. Asgeirsson H, Thalme A, Kristjansson M, Weiland O. Incidence and outcome of *Staphylococcus aureus* endocarditis-a 10-year single-centre northern European experience. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015;21:772-8.
11. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine*. 2003;82:322-32.
12. Espersen F, Frimodt-Moller N. *Staphylococcus aureus* endocarditis. A review of 119 cases. *Arch Intern Med*. 1986;146:1118-21.
13. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, et al. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med*. 1999;159:462-9.
14. Bouchiat C, Moreau K, Devillard S, et al. *Staphylococcus aureus* infective endocarditis versus bacteremia strains: Subtle genetic differences at stake. *Infect Genet Evol*. 2015;36:524-30.
15. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1072-8.
16. Holden E, Bashir A, Das I, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a UK tertiary referral centre: a 'transoesophageal echocardiogram for all' policy. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1960-5.
17. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.

18. Van Der Vaart TW, Van Der Meer JTM. Scant support for use of the duke criteria in management decisions about patients suspected of infective endocarditis: A literature review. *Int J of Antimicrob Agents* 2013;1:S17.
19. Cecchi E, Chirillo F, Faggiano P, et al. The diagnostic utility of transthoracic echocardiography for the diagnosis of infective endocarditis in the real world of the Italian Registry on Infective Endocarditis. *Echocardiography* 2013;30:871-9.
20. Bai AD, Steinberg M, Showler A, et al. Diagnostic Accuracy of Transthoracic Echocardiography for Infective Endocarditis Findings Using Transesophageal Echocardiography as the Reference Standard: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:639-46.
21. Holland TL, Arnold C, Fowler VG, Jr. Clinical Management of Staphylococcus aureus Bacteremia: A Review. *JAMA* 2014;312:1330-41.
22. Tubiana S, Duval X, Alla F, et al. The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with Staphylococcus aureus bacteremia. *J Infect* 2016;72:544-53.
23. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-86.
24. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, et al. Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48:713-21.
25. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Annals of internal medicine*. 1982;97:496-503.
26. Habib G, Lancellotti P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015.
27. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother* 2015;70:325-59.
28. Vogel M, Schmitz RP, Hagel S, et al. Infectious disease consultation for Staphylococcus aureus bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016;72:19-28.
29. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, et al. SWAB Guidelines for Antimicrobial Stewardship. 2017.