

Antimicrobial stewardship voor patiënten met *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie

Joëll Jansen, Jaap ten Oever, Annelies Verbon

Samenvatting

Staphylococcus aureus-bacteriëmie (SAB) is een veelvoorkomende aandoening met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Deze uitkomsten worden bepaald door patiëntkarakteristieken, virulentiefactoren van *S. aureus* en door (de variatie in) het medisch handelen. Vanwege de ernst van de ziekte en de rol die het medisch handelen speelt in de uitkomst, is SAB bij uitstek een doel voor stewardhipteam om zich op te richten. Het verrichten van een bedsideconsult neemt hierbij een belangrijke plaats in. Een landelijke SAB-registratie is in de pilotfase. Deze registratie integreert klinische, microbiologische, diagnostische, therapeutische en prognostische informatie en levert ziekenhuizen stuurinformatie zodat zij de behandeling van SAB kunnen verbeteren, waardoor op termijn de uitkomsten kunnen verbeteren.

Summary

Staphylococcus aureus bacteraemia (SAB) is a common infectious disease with high morbidity and mortality. These outcomes are determined by patient characteristics, virulence factors of *S. aureus* and by (the variation in) medical treatment. Because of the severity of the disease and the role of medical treatment in outcome, SAB is pre-eminently a target for stewardship teams to include in their antimicrobial stewardship program, in which bedside consultation should play an important role. A national SAB registry is in its pilot phase. This registry integrates clinical, microbiological, diagnostic, therapeutic and prognostic information and will provide feedback on their management of patients with SAB to hospitals. Hereby they can improve the treatment of SAB ultimately leading to improvement of outcomes.

Introductie

Staphylococcus aureus-bacteriëmie (SAB) is een ernstige infectieziekte met een mortaliteit van

rond 20 procent.¹ De ziekte heeft een incidentie van 10 tot 30 per 100.000 persoonsjaren² en is verantwoordelijk voor 19 tot 23 procent van de bacteriëmieën in ziekenhuizen.^{3,4} Veel specialismen worden geconfronteerd met SAB, omdat deze bij allerlei aandoeningen kan optreden en geassocieerd is met een postoperatieve wondinfectie, flebitis of mediastinitis. SAB is berucht door de bijkomende metastatische infecties, zoals endocarditis, spondylodiscitis, abscessen en geïnfecteerde prothesen. Deze metastatische infecties worden beschouwd al een gecompliceerde SAB. Onder de IDSA-definitie van een gecompliceerde SAB vallen naast metastatische infecties ook de aanwezigheid van geïmplanteerde kunstprothese(n), positieve vervolgbloedkweken langer dan vier dagen na de startkweek en persisterende koorts langer dan drie dagen ondanks gestarte adequate antibiotische therapie.⁵

Gecompliceerde SAB heeft een hogere mortaliteit dan ongecompliceerde SAB.⁶ Risicofactoren voor het ontwikkelen van metastatische infecties zijn thuis opgelopen bacteriëmie, tekenen van infectie langer bestaand dan 48 uur voor de start van adequate antibiotische therapie, langer dan 72 uur bestaande koorts na de start van adequate antibiotische therapie en positieve bloedkweken langer dan 48 uur na de start van adequate antibiotische therapie.⁷ Symptomen van metastatische infecties ontbreken bij ten minste 30 procent

Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam, drs. J. Jansen, arts-onderzoeker, prof. dr. A. Verbon, internist-infectioloog. Radboudumc, afdeling Interne Geneeskunde, Nijmegen, dr. J. ten Oever, internist-infectioloog. Correspondentieadres: drs. J. Jansen (joell.jansen@gmail.com).

van de patiënten met gecompliceerde SAB en blijven daardoor vaak onopgemerkt met potentieel een slechtere uitkomst.⁸

In Nederland is de prevalentie van methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA) laag (circa 2 procent) en bestaat de behandeling van SAB uit flucloxacilline of, bij allergie voor penicillines, cefazoline. De duur van de behandeling verschilt tussen gecompliceerde en ongecompliceerde SAB. Ongecompliceerde SAB dient ten minste 14 dagen met intraveneuze antimicrobiële therapie behandeld te worden en gecompliceerde SAB ten minste 28 dagen.⁹

Gezien de hoge mortaliteit van SAB zijn een optimale diagnostiek en behandeling noodzakelijk. In dit artikel belichten wij welke rol antimicrobial stewardship en een nationale SAB-registratie kunnen spelen bij het optimaliseren van de diagnostiek en behandeling van SAB en het verbeteren van patiëntenuitkomsten.

De rol van aanvullend onderzoek in de uitkomst van SAB

Een aantal bekende factoren zijn bepalend voor de uitkomst van patiënten met SAB. Naast patiëntenkarakteristieken (zoals comorbiditeit) zijn ook de virulentiefactoren van de stam en biofilmformatie door *S. aureus* gecorreleerd met sterfte.¹⁰ Al langer is vastgesteld dat door MRSA veroorzaakte bacteriëmieën gepaard gaan met meer complicaties en toegenomen mortaliteit.¹¹

Het is echter niet aannemelijk dat deze patiënt- en virulentiefactoren alle variatie in uitkomst verklaren. De kwaliteit van het medisch handelen is een derde en beïnvloedbare determinant van de uitkomst van SAB. Dit wordt geïllustreerd door de duur van een onbehandelde bacteriëmie die geassocieerd is met een gecompliceerd beloop.⁷ Dit verklaart mede waarom de uitkomst van een thuis opgelopen SAB slechter is dan die van een SAB die in het ziekenhuis is opgelopen. Om die reden is snelle en adequate diagnostiek vereist, niet alleen voor SAB zelf, maar ook voor metastatische infecties. Het is bekend dat er grote variatie is tussen ziekenhuizen in het percentage patiënten dat aanvullend onderzoek ondergaat waarmee een metastatische infectie opgespoord kan worden. Een recente studie in drie Australische ziekenhuizen toonde dat alle onderzochte ziekenhuizen echocardiografie minder frequent verrichtten

dan de richtlijn adviseerde.¹² Ook bleek dat het ziekenhuis waar de patiënt was opgenomen, en niet de klassieke risicofactoren voor endocarditis, de belangrijkste voorspeller was voor het verrichten van zowel een transthoracale als een transoesofageale echocardiografie.¹² Een retrospectief observationeel Nederlands onderzoek liet zien dat het verrichten van een ¹⁸F-FDG PET/CT geassocieerd is met het aantonen van metastatische infecties bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van gecompliceerde SAB en dat dit leidde tot beleidsveranderingen bij de behandeling van deze patiënten,¹³ maar ziekenhuizen kijken verschillend aan tegen het wel of niet gebruiken van ¹⁸F-FDG PET/CT bij SAB. Er is dus nog ruimte voor verdere optimalisering van diagnostiek. De grondigheid waarmee aanvullend onderzoek wordt gedaan, is geassocieerd met het aantonen van complicaties en de juistheid van therapie.¹⁴

Verbetering van SAB-diagnostiek door antimicrobial stewardship

Antimicrobial stewardship richt zich klassiek op verantwoord gebruik van antimicrobiële middelen waarmee onder andere beoogd wordt patiëntenuitkomsten te verbeteren,¹⁵ zoals het toezicht houden op het voorschrijven van antimicrobiële reservemiddelen volgens de richtlijn. In toenemende mate is er sprake van het structureel monitoren van specifieke patiëntencategorieën om zo de zorg en de uitkomsten te optimaliseren. De oprichting van endocarditisteams om de multidisciplinaire zorg voor patiënten met endocarditis te verbeteren is hier een voorbeeld van.¹⁶ Vanwege de ernst van de ziekte en de rol die het medisch handelen speelt in de uitkomst is SAB bij uitstek een doel voor stewardshipteams om zich op te richten.

Uit de antimicrobial stewardshipmonitor 2017 blijkt dat er ook in Nederland grote variatie is in de diagnostiek bij patiënten met SAB.

De stewardshipmonitor ontving data van 42 Nederlandse ziekenhuizen. Drie ziekenhuizen konden informatie leveren waaruit bleek dat het afnemen van vervolgbloedkweeken werd verricht bij gemiddeld 76 procent (reikwijdte 61 tot 100 procent) van de 160 patiënten met SAB. Hiervan hadden 110 patiënten (gemiddeld 69 procent,

reikwijdte 68 tot 78 procent) een of meer van de bovengenoemde risicofactoren op complicaties. Het verrichten van aanvullend onderzoek wisselde erg tussen deze drie ziekenhuizen. Zo werd een transthoracale echocardiografie verricht bij 56 tot 98 procent (gemiddeld 87 procent), een transoesofageale echocardiografie bij 27 tot 56 procent (gemiddeld 34 procent) en een ¹⁸F-FDG PET/CT-scan bij 0 tot 91 procent (gemiddeld 56 procent) van de patiënten met SAB. In Nederland is daarnaast weinig bekend over de uitkomsten van de patiënten met SAB in relatie tot specifieke diagnostische en therapeutische handelingen.

Bedsideconsulten bij SAB

Diverse studies hebben het belang aangetoond van het verrichten van een bedsideconsult bij patiënten met een SAB. Deze studies toonden een lagere morbiditeit en mortaliteit aan in de groepen met SAB die een bedsideconsult ontvingen.^{14,17,18} Een kanttekening is wel de methodologisch lage kwaliteit van de studies gebaseerd op de aard van de observationele studies en een hoog risico op biasvorming. Een systematische review en meta-analyse naar de effecten van een bedsideconsulten toonde aan dat een bedsideconsult leidt tot een afname van de mortaliteit: het relatieve risico is 0,34 (95 procent betrouwbaarheidsinterval 0,15-0,75).¹⁹ Een belangrijke studie uit deze meta-analyse is de Finse studie van Forsblom et al.,¹⁴ waarin de auteurs in een retrospectief cohortonderzoek drie patiëntengroepen met SAB (alle MSSA, n = 342) met elkaar vergeleken die of een bedsideconsult (72 procent), of een telefonisch consult (18 procent) of geen consult ontvingen (10 procent). Bij patiënten die een bedsideconsult ontvingen werd significant vaker een diep-infectieus focus vastgesteld (45 procent) in vergelijking met patiënten die een telefonisch (16 procent) of geen consult ontvingen (0 procent). Ook was de therapieduur vaker adequaat: 85 versus 63 versus 54 procent. Tevens was er sprake van een significant lagere mortaliteit in de bedsideconsultgroep dan in de telefonisch-consultgroep of in de groep die geen consult kreeg, na zowel 7 dagen (1 versus 8 versus 26 procent), 28 dagen (5 versus 16 versus 34 procent) als 90 dagen (9 versus 29 versus 46 procent). *Tabel 1* geeft een samenvatting van de studies die het effect van een bedsideconsult hebben onderzocht bij patiënten met SAB.¹⁹

De effectiviteit van een bedsideconsult bij een patiënt met SAB kan verklaard worden door de proactieve houding van de consulterende arts. Structurele monitoring van patiënten met SAB en blijvende betrokkenheid van een expert op het gebied van een SAB behandeling vergroten de kans dat de juiste diagnostiek op het juiste moment gedaan wordt. Dit leidt tot het frequenter opsporen van metastatische infecties. Daarnaast is er iemand die erop toeziet dat de juiste antibiotica (duur) gegeven worden en dat er geen onnodige terughoudendheid betracht wordt wat betreft de andere pijler van de behandeling: broncontrole en abcesdrainage. Tot slot kan de internist-infectioloog een rol spelen bij de follow-up van patiënten.

De SWAB-richtlijn Antimicrobial stewardship benoemt SAB dan ook expliciet en beveelt aan om een bedsideconsult door een internist-infectioloog te laten verrichten bij elke patiënt met een SAB, ongeacht de klinische symptomen.²⁰ Uit de data van de stewardshipmonitor bleek dat 26 ziekenhuizen (68 procent) een verplicht bedsideconsult door een internist-infectioloog bij patiënten met SAB als beleid hanteerden. Twintig A-teams (77 procent) hielden hier ook daadwerkelijk toezicht op.²¹ Bij 189 van de 242 patiënten met SAB werd een bedsideconsult verricht (gemiddeld 78 procent, reikwijdte 51 tot 95 procent).

Overige interventies bij antimicrobial stewardship

In een ongecontroleerde pre-post quasi-experimentele studie in de Verenigde Staten werd onderzocht wat de impact was van het opnemen van SAB in het antimicrobial stewardshipprogramma uitgevoerd door internist-infectiologen en ziekenhuisapothekers.²² Patiënten met een SAB (ruim 40 procent MRSA) werden tijdens de interventieperiode snel geïdentificeerd, en er werd een bundel van aanbevelingen (snelle start antibiotica; juiste antibiotica; juiste duur; afnemen van vervolgbloedkweken; therapeutische drugmonitoring (TDM) bij vancomycine; echocardiografie en drainage/verwijdering van infectiehaarden) gecommuniceerd met de hoofdbehandelaar of de in consult geroepen internist-infectioloog. Een ziekenhuisapotheker volgde daarnaast de patiënten met SAB op om optimale adherentie aan de bundel van aanbevelingen na te streven. Deze stewardshipinterventie

leidde tot verbetering in het opvolgen van de bundel van aanbevelingen van 56,1 naar 84,1 procent. Verder was er sprake van een reductie in heropname van 11 procent. De dertigdagenmortaliteit was echter niet significant lager in de interventie groep: 19,5 versus 11,4 procent.²²

Een voorbeeld van de meerwaarde van innovatieve diagnostiek geïntegreerd in een antimicrobial stewardshipprogramma komt uit een recent gepubliceerde pre-postinterventiestudie.²³ De interventie bestond uit het onmiddellijk determineren van *S. aureus* en het vaststellen van methicilline-resistentie op een positieve bloedkweek met grampositieve kokken door middel van een

nucleid acid microarray (NAM)-test gecombineerd met een verplicht bedsideconsult door een internist-infectioloog. NAM vereist een positieve bloedkweek en behoort tot de groep 'rapid diagnostic testing' (waaronder ook de malditof en PCR vallen) en heeft de potentie de tijd te minimaliseren tussen de bloedkweekuitslag en het starten van adequate antimicrobiële therapie. De controlegroep bestond uit het herkennen van SAB via klassieke medisch-microbiologische diagnostiek, waarbij het onderscheid tussen coagulasepositieve en -negatieve stafylokokken één tot twee keer per dag werd gedaan, gevolgd door telefonisch advies over de behandeling en een advies om de internist-infectioloog in consult te

Tabel 1. Samenvatting van de studies naar de effectiviteit van bedsideconsult bij patiënten met SAB.

Studie	Patiënten	Setting	Studie-opzet	Interventie/ vergelijking (n) [%]	Primaire uitkomstmaat	Uitkomsten
Forsblom et al (2013) ¹⁴	342 SAB (allen MSSA)	Universiteits-ziekenhuis in Finland	Retrospectief-observatieel	I: IDC binnen 1 week na eerste positieve BK (n = 245) [72%]	Mortaliteit 28 d en 90 d	28 d: 5 versus 16 versus 34% (* tussen I en C1, * tussen I en C2)
				C1: Telefonisch consult (n = 62) [18%]		90 d: 9 versus 29 versus 46% (* tussen I en C1, * tussen I en C2)
				C2: No consult (n = 35) [10%]		
Honda et al (2010) ²⁵	341 SAB (185 MRSA, 156 MSSA)	Academisch tertiair ziekenhuis (ICU en verpleegafdeling) in de VS	Prospectief-observatieel	I: IDC (n = 111) [33%] C: geen IDC (n = 230) [67%]	Mortaliteit (365 d)	28 d: reductie van 56% van mortaliteit (aangepaste HR 0,44*) 365 d: geen * tussen I en C (crude hazard-ratio 0,88)

I = interventie; C = controle; IDC = bedsideconsult door infectioloog; IC = intensive care; d = dagen; * = significant verschil; HR = hazardratio; OR = oddsratio.

Tabel 1. vervolg.

Studie	Patiënten	Setting	Studie-opzet	Interventie/ vergelijking (n) [%]	Primaire uit- komstmaat	Uitkomsten
Lahey et al (2009) ¹⁷	240 SAB (96 MRSA, 144 MSSA)	Academisch ter- tiair ziekenhuis (IC en verpleeg- afdeling) in de VS	Retrospectief- observationeel	I: IDC (n = 122) [51%]	Mortaliteit (in zie- kenhuis)	Ziekenhuis-mortaliteit: 13,9 versus 23,7% (HR 0,45*)
				C: geen IDC (n = 118) [49%]		
Rieg et al (2009) ¹⁸	521 SAB (67 MRSA, 454 MSSA)	Universiteits- ziekenhuis in Duitsland	Retrospectief en prospectief (voor en na interventie)	I: IDC (n = 350) [67%]	Mortaliteit (90 d)	90 d: 28 versus 43% (OR 0,5*)
				C: geen IDC (n = 171) [33%]		

I = interventie; C = controle; IDC = bedsideconsult door infectioloog; IC = intensive care; d = dagen; * = significant verschil; HR = hazardratio; OR = oddsratio.

vragen. De gecombineerde NAM-interventie leidde tot een significante afname van 21,2 uur voor het starten van gerichte antibiotica en 40,7 uur voor het starten van adequate antibiotica in het geval van MSSA. De ziekenhuismortaliteit en dertigdagenmortaliteit daalden significant van respectievelijk 13,2 naar 5,8 procent en van 17,9 procent naar 8,3 procent.²³

Daarnaast is er een rol weggelegd voor de ziekenhuis-apotheker bij TDM van vancomycine. De SWAB-richtlijn Antimicrobial stewardship beveelt aan om TDM uit te voeren voor glycopeptiden op basis van diverse studies waarbij een verkorte opnameduur, een afname van nefrotoxiciteit en kosten en er een niet-significante afname van mortaliteit werden gezien bij patiënten bij wie TDM werd toepast.²⁰

SAB-registratie

De zorg voor patiënten met SAB is in verschillende ziekenhuizen niet uniform en optimaal. Het belang van variatie in medisch handelen voor de

uitkomst in SAB is een belangrijk aanknopingspunt om de zorg en uitkomsten van SAB te optimaliseren. Met subsidie van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) is in 2017 een werkgroep opgericht om een SAB-registratie te starten. Deze registratie integreert klinische, microbiologische, diagnostische, therapeutische en prognostische informatie en geeft daarmee inzicht in de epidemiologie, complicaties en uitkomsten van SAB in Nederland. Daarnaast maakt een dergelijke registratie kwaliteit van de behandeling van SAB in de verschillende ziekenhuizen inzichtelijk, en biedt deze stuurinformatie aan individuele ziekenhuizen. Het idee is dat hiermee het management van SAB verbeterd kan worden en de implementatie van de nieuwe richtlijn kan worden geëvalueerd.

De eerste fase in de ontwikkeling van een registratie is het vaststellen van registratiematen. Hiervoor is samengewerkt met de Nederlandse richtlijncommissie voor SAB en is er een gemodificeerde Delphi RAND-procedure verricht. Dit is een veelgebruikte methode om consensus te bereiken, door een systematische review van de

literatuur te combineren met de meningen van gekwalificeerde experts.²⁴ Deze studie, bestaande uit een vragenlijstronde, een face-to-facebijeenkomst en een tweede vragenlijstronde, heeft plaatsgevonden in 2017 en 2018. Er namen 30 internationale medisch specialisten van de verschillende relevante disciplines aan deel, waarvan 19 uit Nederland (zie acknowledgements). Het resultaat is een lijst met 25 kwaliteitsindicatoren (*tabel 2*) voor de aanpak en behandeling van SAB waarover internationale consensus ontstaat. Uit deze indicatoren zijn registratiematen afgeleid die de basis vormen van de landelijke registratie. Er is interesse om deze registratiematen in meer landen te gebruiken; als dat gebeurt kunnen registraties en/of interventies van SAB wereldwijd met elkaar vergeleken worden.

De tweede fase bestaat uit de daadwerkelijke registratie. Zorgaanbieders nemen de registratie voor hun rekening vanuit hun verantwoordelijkheid voor het zorgproces. Vanwege de centrale rol bij de behandeling van SAB en de inbedding van SAB in de toezichthoudende taken van het A-team, zullen de arts-microbioloog en de internist-infectioloog (of de internist verbonden aan het A-team) als consulent zorgdragen voor het vastleggen van de gegevens. De registratie zal aansluiten bij de infrastructuur die opgezet is voor de antimicrobial stewardshipmonitor, waarbij een deel van de gewenste gegevens voor de SAB-registratie al uitgevraagd wordt (afgenomen bloedkweken, bedsideconsult, antibiotische behandeling). Functioneel gezien is de SAB-registratie een extensie van de antimicrobial stewardshipmonitor. Kernprincipe is dat gegevens eenmalig worden vastgelegd en dat deze hergebruikt kunnen worden. Vanwege de toegenomen functionaliteiten van het elektronisch patiëntendossier (EPD) zal het mogelijk zijn om een deel van de gegevens automatisch uit het EPD te extraheren, zodat de registratielast beperkt blijft. Een pilot van de SAB-registratie zal dit jaar van start gaan in meerdere Nederlandse ziekenhuizen en de resultaten worden begin 2019 verwacht.

Conclusie

SAB is een veelvoorkomende ziekte met een hoge mortaliteit, en de behandeling ervan is nog niet uniform en optimaal. Dit maakt dat A-teams SAB op dienen te nemen als een stewardshipdoel voor hun antimicrobial stewardshipprogramma. Er wordt een nationale SAB-registratie opgericht, functioneel ingebed in de antimicrobial stewardshipmonitor, die klinische, microbiologische, diagnostische, therapeutische en prognostische informatie integreert zodat ziekenhuizen stuurinformatie kunnen ontvangen om de zorg voor patiënten met SAB te verbeteren.

Dankbetuiging

Onze dank gaat uit naar de Nederlands medisch specialisten voor hun deelname aan de internationale Delphi Randprocedure met betrekking tot het management van SAB:

Dr. H. Ammerlaan, internist-infectioloog
Dr. G. Blaauw, arts-microbioloog
Dr. C. Bleeker-Rovers, internist-infectioloog
Prof. dr. M. Bonten, arts-microbioloog
Dr. M. Ekkelenkamp, arts-microbioloog
Dr. A.W.J.M. Glaudemans, nucleair geneeskundige
Prof. dr. J. Kluytmans, arts-microbioloog
Dr. R.J. Hassing, internist-infectioloog
Dr. J. Lammers, internist-infectioloog
Dr. J. van der Meer, internist-infectioloog
Dr. D. Melles, arts-microbioloog
Dr. J. Nouwen, internist-infectioloog
Dr. A. Oude Lashof, internist-infectioloog
Prof. dr. J. Prins, internist-infectioloog
Dr. A. Roukens, internist-infectioloog
Dr. K. Schurink, internist-infectioloog
Prof. dr. B. Sihna, arts-microbioloog
Dr. K. Verduin, arts-microbioloog
Dr. M. Wouthuyzen, internist-infectioloog

Bijzondere dank gaat uit naar prof. M. Hulscher voor het begeleiden van de Delphi Randprocedure.

Referenties

1. 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.
2. Laupland KB, Lyytikäinen O, Sogaard M, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:465-71.
3. Riu M, Chiarello P, Terradas R, et al. Cost Attributable to Nosocomial Bacteremia. Analysis According to Microorganism and Antimicrobial Sensitivity in a University Hospital in Barcelona. *PLoS One.* 2016;11:e0153076.
4. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med.* 2006;34:2588-95.
5. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52:285-92.
6. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:603-61.
7. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med.* 2003;163:2066-72.
8. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Sturm PD, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteremia. *J Nucl Med.* 2010;51:1234-40.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e18-55.
10. Recker M, Laabei M, Toleman MS, et al. Clonal differences in *Staphylococcus aureus* bacteraemia-associated mortality. *Nat Microbiol.* 2017;2:1381-8.
11. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect.* 2014;68:242-51.
12. Heriot GS, Tong SYC, Cheng AC, et al. Clinical variation in the use of echocardiography in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a multi-centre cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37:469-74.
13. Berrevoets MAH, Kouijzer IJE, Aarntzen E, et al. (18)F-FDG PET/CT Optimizes Treatment in *Staphylococcus Aureus* Bacteremia and Is Associated with Reduced Mortality. *J Nucl Med.* 2017;58:1504-10.
14. Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Jarvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2013;56:527-35.
15. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e51-77.
16. Gomes A, Swart L, Kuijpers M, et al. Het endocarditsteam. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2017;25:165-73.
17. Lahey T, Shah R, Gitzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:263-7.
18. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation--a study of 521 patients in Germany. *J Infect.* 2009;59:232-9.
19. Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:847-56.
20. Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, et al. SWAB guidelines for antimicrobial stewardship. 2016.
21. de Greeff SC, Mouton JW. NethMap 2017: Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. *RIVM rapport.* 2017;0056.
22. Nguyen CT, Gandhi T, Chenoweth C, et al. Impact of an antimicrobial stewardship-led intervention for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a quasi-experimental study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:3390-6.
23. Eby JC, Richey MM, Platts-Mills JA, Mathers AJ, Novicoff WM, Cox HL. A Healthcare Improvement Intervention Combining Nucleic Acid Microarray Testing With Direct Physician Response for Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2018;66:64-71.
24. Shekelle PG, Park RE, Kahan JP, Leape LL, Kamberg CJ, Bernstein SJ. Sensitivity and specificity of the RAND/UCLA Appropriateness Method to identify the overuse and underuse of coronary revascularization and hysterectomy. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:1004-10.
25. Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. The value of infectious diseases consultation in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med.* 2010;123:631-7.

Tabel 2. Internationaal geaccepteerde kwaliteitsindicatoren voor de diagnostiek en behandeling van SAB (Delphi RAND-procedure).

Bloedkweken
1. Vervolgbloedkweken dienen afgenomen worden na het starten van antimicrobiële therapie ongeacht de kliniek (à 48 uur).
2. Verzamelen van vervolgbloedkweken dient te gebeuren tot de eerste negatieve bloedkweek (à 48 uur).
Echocardiografie
3. Transthoracale echocardiografie dient verricht te worden bij patiënten met SAB en predispositie voor endocarditis (bij voorkeur binnen 3 tot 5 dagen, niet later dan 14 dagen).
4. Transthoracale echocardiografie dient verricht te worden bij patiënten met risicofactoren op het ontwikkelen van gecompliceerde SAB (bij voorkeur binnen 3 tot 5 dagen, niet later dan 14 dagen).
5. Transthoracale echocardiografie dient verricht te worden bij patiënten met gecompliceerde SAB (bij voorkeur zo spoedig mogelijk, niet later dan 3 dagen na de eerste positieve bloedkweek).
6. Transoesofageale echocardiografie dient verricht te worden bij patiënten met SAB en predispositie voor endocarditis (bij voorkeur binnen 3 tot 5 dagen, niet later dan 14 dagen).
7. Transoesofageale echocardiografie dient verricht te worden bij patiënten met risicofactoren op het ontwikkelen van gecompliceerde SAB (bij voorkeur binnen 3 tot 5 dagen, niet later dan 14 dagen).
8. Transoesofageale echocardiografie dient verricht te worden bij patiënten met gecompliceerde SAB (bij voorkeur zo spoedig mogelijk, niet later dan 3 dagen na de eerste positieve bloedkweek).

Broncontrole
9. Na het diagnosticeren van een SAB dient een vasculaire katheter verwijderd te worden (zo spoedig mogelijk verwijderen, niet later dan 24 uur).
10. Cardiovasculaire implanteerbare elektronische apparaten (CIED) dienen verwijderd te worden nadat bevestigd is dat deze apparaten geïnfecteerd zijn bij patiënten met SAB.
11. Gewrichtsprothesen dienen gedebrideerd en/of chirurgisch verwijderd te worden nadat bevestigd is dat de gewrichtsprothesen geïnfecteerd zijn bij patiënten met SAB.
12. Een abces dient gedraineerd te worden bij patiënten met SAB (binnen 24 uur).
Antimicrobiële therapie
13. Initiële antimicrobiële therapie dient intraveneus toegediend te worden bij patiënten met SAB.
14. Initiële antimicrobiële therapie dient intraveneuze flucloxacilline (of nafcilline of oxacilline) of cefazoline te zijn in het geval van MSSA bij patiënten met SAB.
15. Antimicrobiële therapie dient gestart te worden binnen 24 uur na de eerste positieve bloedkweek van patiënten met SAB.
16. Adequate (antimicrobiële) therapie dient (indien nodig) aangepast te worden binnen 24 uur nadat de methicilline-gevoeligheid bekend is geworden.
17. De dosering van antimicrobiële therapie dient in overeenstemming te zijn met de (nationale) richtlijn.
18. Adequate duur van intraveneuze antimicrobiële therapie dient ten minste 14 dagen te zijn voor ongecompliceerde SAB.

19. Adequate duur van intraveneuze antimicrobiële therapie moet ten minste 28 dagen zijn voor SAB gecompliceerd door metastatische abces en/of diepgelegen infecties.

Antimicrobiële dosisaanpassing

20. TDM dient verricht te worden indien SAB wordt behandeld met vancomycine.

21. Antimicrobiële therapie dient aangepast te worden aan de nierfunctie bij patiënten met SAB.

Intraveneus naar orale switch

22. Intraveneus naar orale switch dient niet verricht te worden bij patiënten met ongecompliceerde SAB na 48-72 uur.

23. Intraveneus naar orale switch dient niet verricht te worden bij patiënten met gecompliceerde SAB na 48-72 uur.

Bedsideconsult door een infectioloog

24. Een bedsideconsult door een infectioloog dient verricht te worden bij patiënten met SAB.

Medisch ontslagrapport

25. SAB dient gedocumenteerd te worden in het medisch ontslagrapport.