
***Staphylococcus aureus*-bakteriemi**

En av de mest allvarliga och allt oftare förekommande blododlingspositiva infektionerna

ERIK FORSBLOM OCH ASKO JÄRVINEN

Staphylococcus aureus är en av de viktigaste patogenerna bakom svåra bakteriemi och medför betydande morbiditet och mortalitet. Västvärldens föråldrande befolkning, utbredd användning av immunsuppressiv behandling, ökande användning av kanyler i vården och ett stigande antal invasiva ingrepp ökar kontinuerligt förekomsten av dessa bakteriemi. Sedan 1990-talet har den årliga förekomsten av *S. aureus*-bakteriemi (SAB) stigit och 2017 påträffades över 2 000 fall i Finland. Patognomont för SAB är utbredningen av djup infektionsfokus, och finländsk forskning har påvisat att upp till 80 procent av patienterna uppvisar djupa infektionsfokus i ett tidigt skede av sjukdomsförloppet.

Prognosen beror på snabbt påbörjad och adekvat längd på antibiotikabehandling samt diagnostisering, lokalisering och sanering (eradikering) av djupa infektionsfokus. Förekomsten och eradikeringsmöjligheten av infektionsfokus dikterar även längden på antibiotikabehandlingen. *S. aureus*-bakteriemi påträffas av samtliga läkare i kliniskt arbete, varför huvudprinciperna för behandling och påvisande av djupa infektionsfokus även bör vara bekant för alla. Konsultation av infektionsläkare har i upprepade studier visat sig påskynda diagnostik och eradikering av infektionsfokus, optimera val och längd av antibiotikabehandling, förhindra infektionsrelaps och minska mortaliteten. Rutinmässig konsultation av infektionsläkare rekommenderas numera för varje SAB-patient.

SKRIBENTERNA

Erik Forsblom MD, är specialistläkare i internmedicin samt läkare under specialistutbildning inom infektionssjukdomar. Han har forskat inom *Staphylococcus aureus*-bakteriemi och handleder två doktorsavhandlingar tillsammans med docent Asko Järvinen.

Asko Järvinen är docent och specialistläkare i internmedicin och infektionssjukdomar samt klinisk farmakologi och är verksam som överläkare och linjechef vid infektionskliniken, Hucs Inflammationscentrum. Han har varit intresserad av klinisk användning av antibiotika och lett en nationell multicenterstudie om *Staphylococcus aureus*-bakteriemi. Projektet har resulterat i tre kliniska avhandlingar och två till är under arbete.

Bakteriemi i Finland 2018

Förekomsten av blododlingspositiva infektioner har kontinuerligt stigit i Europa och även i Finland (1–4). År 2017 påträffades i Finland drygt 17 000 fall, vilket utgjorde en ökning på 4 procent jämfört med 2016. Den största ökningen av bakteriemi förekomsten påträffas hos patienter över 65 år (1,5). Ökningen antas bero dels på ett ökat antal blododlingar, dels på ett stigande antal infektionskänsliga patienter. Detta eftersom andelen positiva odlingar av alla tagna prover redan länge proportionellt sett varit konstant. Totalt påträffas årligen över hundra olika bakteriestammar i blododlingarna. Trots detta är det samma 3 (–5) bakteriearter som årligen dominerar. Den gramnegativa staven *Escherichia coli* är vanligast, medan den grampositiva koagulaspositiva gruppkoeken *Staphylococcus aureus* kommer på andra plats. Därefter följer

Tabell I. De tre vanligaste bakteriella patogenerna enligt ålder i Finland 2017*.

Plats	Alla åldersgrupper	1–14 år	15–64 år	> 65 år
1.	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
2.	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumokock)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
3.	Klebsiella-arter (gramnegativ stav)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumokock)	Klebsiella-arter (gramnegativ stav)

* Institutet för Hälsa och Vårld. Rapport: Tartuntataudit Suomessa 2017.

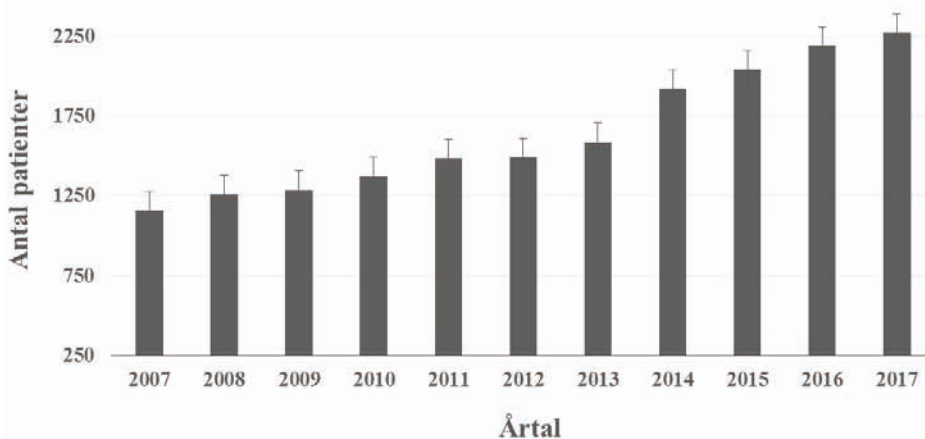
allmänt påträffade bakterier i blododlingar, koagulasnegativa stafylokocker, till exempel *Staphylococcus epidermidis* (oftast en kontaminering från huden) pneumokocken *Streptococcus pneumoniae* och Klebsiella-gruppens gramnegativa stavar som är en vanlig orsak till urinvägs- och sjukhusinfektioner (Tabell I).

Staphylococcus aureus-bakteriemi

Incidentstrender

Under senaste decennierna har incidensen av SAB ökat såväl internationellt som i Finland. I drygt tio år har den årliga förekomsten av SAB i Finland stigit från 1 180 fall år 2007 till 2 270 fall år 2017 (Figur 1). Ökningen av SAB-förekomsten har skett i alla åldersgrupper, men främst hos personer över 74 år (1,5). Ungefär hälften av alla bakteriemi börjar hemma medan den andra hälften har sitt ursprung i sjukhusvård. Både hemma- och sjukhusförvärvade fall har uppvisat liknande incidensökningar (6).

Hemma- och sjukhusförvärvade fall skiljer sig markant från varandra och denna riktlinje är ett viktigt kliniskt verktyg vid behandling av patienter. Bakteriemi som börjar under sjukhusvistelsen föregås ofta av ett ingrepp eller en vaskulär kateter, där bakterien kommer in i blodomloppet (6). Studier har påvisat att över 50 procent av dessa kunde förhindras genom noggrannare användning av intravenösa katetrar (7). Alla kanyler bör dagligen kontrolleras och onödiga kanyler avlägsnas. Vid sjukhusförvärd SAB är patienten vanligtvis äldre och multisjuk, infektionsporten oftast verifierbar, medan förekomsten av djup infektionsfokus är lägre och antibiotikabehandling påbörjas snabbare än hos patienter med hemmaförvärd bakteriemi (6). Hos hemmaförvärd SAB-patienter har förekomsten av intravenöst drogmisbruk ökat klart under de senaste åren, men trots detta påträffas största delen av SAB-fallen hos tidigare friska personer. *S. aureus* hör till de bakterier som kan orsaka svår livsho-



Figur 1. Samtliga fall av *Staphylococcus aureus*-bakteriemi i Finland 2007–2017 (Institutet för hälsa och välfärd. Rapporten Tartuntataudit Suomessa 2017).

Tabell II. Predisponerande faktorer för hemma- och sjukhusförvärd *S. aureus*-bakteriemi.

Parametrar	Hemmaförvärd		Sjukhusförvärd		
	Generellt	Forsknings-data ³	Generellt	Forsknings-data ³	<i>p</i> -kvot
Ålder	Yngre	52,9 ± 19 år ⁴	Äldre	62,4 ± 15 år ⁴	< 0,001
Missbruk 1. Alkoholism 2. Drogmissbruk ¹	Vanligare Vanligare	16 % 21 %	Ovanligare Ovanligare	7 % 1 %	0,002 < 0,001
Underliggande sjukdomar ²	I övrigt frisk	88 %	I övrigt frisk	41 %	
Potentiell infektionsport 1. Central venkateter 2. Perifer venkateter 3. Kirurgi ≤ 3 månader 4. Hjärtklaffsprotos ≤ 1 år 5. Vaskulär protes ≤ 1 år 6. Ortopediskt föremål ≤ 1 år	Vanligen oklar	0 2 % 8 % < 1 % 2 % 3 %	Vanligen latrogen	19 % 14 % 44 % 5 % 8 % 6 %	--- < 0,001 < 0,001 0,008 0,005 NS ⁵
Septisk chock vid initialskedet	Möjlig	7 %	Ovanlig	4 %	NS ⁵
Djupa infektionsfokus 1. Samtliga fokus 2. Endokardit	Högre förekomst	87 % 20 %	Lägre förekomst	80 % 15 %	0,045 NS
Mortalitet (3 månader)	Lägre	13 %	Högre	22 %	0,023
Bakteriemirelaps (3 månader)	Högre	4 %	Lägre	2 %	NS ⁵

¹ Vanligtvis intravenöst drogmissbruk. ² Klassificering för frisk eller icke-fatal underliggande sjukdom (McCabe & Jackson 1962). ³ Enligt forskningsdata (6). ⁴ Medeltal ± standardavvikelse. ⁵ Non-signifikant (icke-signifikant).

tande bakteriemi hos tidigare friska unga och personer i arbetsför ålder. Predisponerande faktorer för hemma- och sjukhusförvärd SAB presenteras i Tabell II.

Riskfaktorer

Nasal kolonisering

Av den friska befolkningen är 20 procent ständiga och 30 procent tillfälliga bärare av *S. aureus* (Figur 2) (8). Vanligast är nasal kolonisering, men *S. aureus* kan även förekomma kring armhålor, ljumskar och perineum. Hos diabetiker, dialyspatienter, hiv-patienter och narkomaner är risken för kolonisering förhöjd. Nasalt bärarskap utgör en betydande predisponerande faktor för sjukhusförvärd *S. aureus*-bakteriemi och postoperativa *S. aureus*-infektioner. Studier har påvisat att bakteriestammen vid upp till 80 procent av sjukhusförvärd *S. aureus*-bakteriemi är densamma som den som kan isoleras nasalt (9).

Ålder och komorbiditet

Hög ålder, underliggande sjukdomar och komorbiditet är välkända riskfaktorer för *S. aureus*-bakteriemi. Vid kliniska studier

är patienter i 65 års ålder eller äldre överrepresenterade och utgör ofta upp till två tredjedelar av patienterna (6). Alla kroniska underliggande sjukdomar ökar risken för *S. aureus*-bakteriemi och komorbida tillstånd med kardiovaskulära sjukdomar, kronisk obstruktiv lungsjukdom, kronisk njursvikt, diabetes mellitus och maligniteter förekommer ofta. I vår egen forskning har upp till 28 procent av patienterna uppvisat komorbida tillstånd (medförande uppskattad livstid på 0,5–5 år) (6,10).

Kliniska manifestationer och infektionsfokus

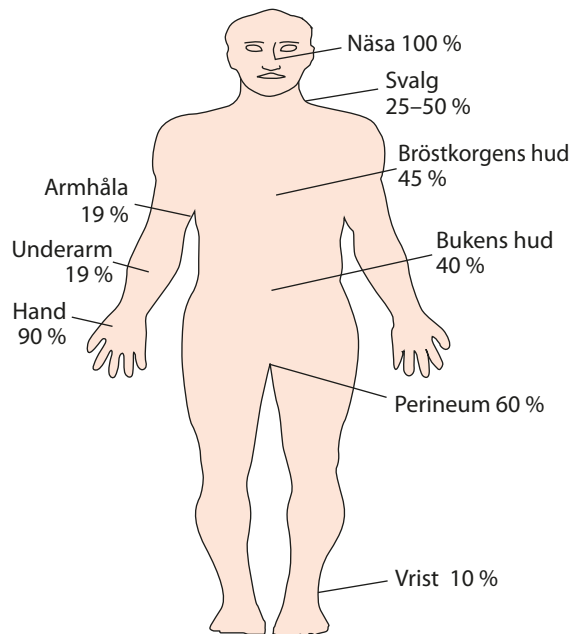
Klassificering av infektionsfokus

S. aureus-bakteriemi föregås ofta av ett ytligt sår eller primär infektionsfokus (infektionsport). De vanligaste primära fokuserna är infekterad hud, exempelvis ett hudsår eller en furunkel, postoperativa sår eller intravenösa föremål, till exempel en infekterad kärlkateter, medan bland annat urinvägarna är mera ovanliga som infektionsport. Från den primära infektionsfokuserna följer disseminering till djupare vävnader och blodomloppet

med *S. aureus*-bakteriemi som resultat (Tabell III). I nästa stadium bildas djupa (sekundära eller metastaserade) infektionsfokus. Alla vävnader och organ kan i princip infekteras. Bland djupa fokus är pneumoni, endokardit, djupa abscesser, osteomyelit och septisk artrit de vanligaste, medan exempelvis meningit är ovanlig. Definierbara primära infektionsfokus har varierat mellan 61 och 88 procent (11,12). De fall där ett primärt infektionsfokus saknas talar för att *S. aureus*-bakteriemi kan uppstå även utan en påvisbar infektionsport, och då används benämningen primär *S. aureus*-bakteriemi.

Patognomont för *S. aureus* är dess unika kapacitet att efter systemisk disseminering i blodomloppet snabbt bilda infektionshärdar (fokus) i olika organ. Denna egenskap förefaller vara kraftigare än vid bakteriemi orsakade av andra patogener. Vidare hör *S. aureus* till de bakterier som enkelt fäster sig på ytan av främmande föremål (t.ex. proteser) och bildar en skyddande glykokalyx, en biofilm runt omkring sig. Kunskap om dessa egenskaper är av högsta betydelse vid behandling av *S. aureus*-bakteriemi.

Förekomsten av djupa infektionsfokus har varierat mellan 16 och 53 procent i den tidigare litteraturen (11,13). Nyare undersökningar har visat att djupa infektionsfokus förekommer hos en avsevärt större del av patienterna. Vi har i vårt eget forskningsmaterial identifierat djupa fokus hos 87 procent av patienter med hemmaförvärd *S. aureus*-bakteriemi (6). Nya avancerade radiologiska metoder har förbättrat diagnostiken av djupa fokus. Vidare vet vi nu att endast få patienter saknar påvisbart fokus (Tabell IV). Tidigare studier har visat att uppkomsten av djupa fokus sker under 1–2 veckor efter positiva blododlingar (14,15). Nu vet vi att en stor del av djupa infektionsfokus uppstår redan inom tre dygn efter bakteriemi (6,16). Traditionellt har risken för bakteriemisk relaps (återfall) varit hög (12–16 %) även efter adekvat behandling (11,15). Förekomsten av relaps har dock minskat



Figur 2. Förekomst av *S. aureus* hos bärare (8).

successivt i ny forskning. Detta antas bero på en allt utförligare diagnostik och effektivare eradikering av infektionsfokus i kombination med en optimerad längd på antibiotikabehandling samt kontroll av eradikerade fokus innan avslutad antibiotikabehandling (16,17).

Identifiering av infektionsfokus

Samtliga infektionsfokus måste identifieras och saneras. Detta är en av de mest avgörande parametrarna för prognosen (11,12). Primära infektionsfokus (infektionsportar) kan i många fall identifieras och saneras genom noggrann klinisk undersökning, exempelvis en infekterad perifer kanyl kan avlägsnas bedside. Diagnostiken av djupa infektionsfokus kräver däremot avancerade radiologiska undersökningar, av vilka ultraljud av hjärtat (ekokardiografi) för uteslutning (eller verifiering) av endokardit och datortomografi (på några få undantag när rekommenderas för varje patient. Ytterligare

Tabell III. Uppkomst av primära och djupa (sekundära) infektionsfokus vid *S. aureus*-bakteriemi.

Primärt (ytligt) fokus		Sekundärt (djupt) fokus
Hudområde	<i>S. aureus</i> -bakteriemi ----- >	Pneumoni
Postoperativa sår		Endokardit
Intravenösa föremål		Osteomyelit
Urinvägar		Septisk artrit
Lungor		Protesinfektion
Okänd		Meningit

Tabell IV. Presentation av djupa infektionsfokus hos patienter med *S. aureus*-bakteriemi i en finländsk studie (6).

Infektionsfokus	Sjukhusförvärvad	Hemmaförvärvad	p-kvot *
Samtliga djupa fokus	80 %	87 %	< 0,05
Pneumoni	39 %	38 %	NS
Djup abscess	35 %	56 %	< 0,001
Osteomyelit	28 %	41 %	< 0,01
Infekterat främmande föremål	25 %	11 %	< 0,001
Endokardit	15 %	20 %	NS
Septisk artrit	11 %	17 %	NS
Mediastinit	9 %	< 1 %	< 0,001
Kutant infektionsfokus	69 %	62 %	NS
Infekterad central venkateter	19 %	0	---
Infekterad perifer venkateter	14 %	2 %	< 0,001
Avsaknad av fokus	2 %	5 %	NS

* NS=Non-signifikant (icke-signifikant).

undersökningar såsom magnetkameraundersökningar kan ge viktig kompletterande information vid bland annat spondylodiskit och epidurala abscesser och de bör alltid göras när kliniska symtom eller misstanke föreligger. Transtorakal ultraljudsundersökning av hjärta (TTE) rekommenderas för varje patient, men kliniker bör komma ihåg att sensitiviteten för endokardit endast är 40–80 procent (18-20). Transesofageal ultraljudsundersökning har högre sensitivitet (upp till 95 %) och kan rekommenderas när misstanken om endokardit är hög eller för patienter som trots adekvat antibiotikabehandling uppvisar upprepade positiva blododlingar. Blododlingar ska kontrolleras dagligen tills man uppnått negativa svar två dagar i rad.

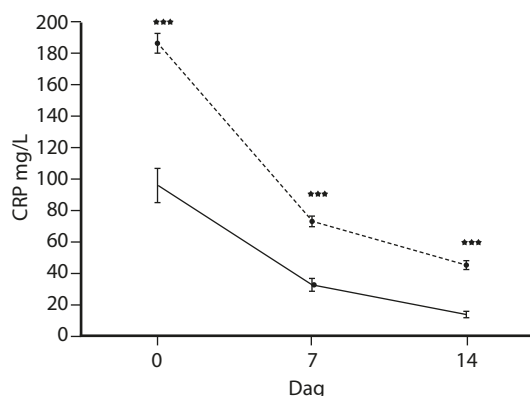
Förutom avancerad radiologi kan även enklare kliniska metoder användas vid identifiering av djupa infektionsfokus. Tydlig korrelation mellan C-reaktivt protein (CRP) och förekomst av djupa infektionsfokus har bekräftats (21). Markant förhöjda CRP-värden påträffas vid positiva blododlingar och fortgår under de första 30 dyggen (Figur 3). Statistiska gränsvärden (cut-off-värden) gällande förmågan hos CRP att prediktera djupa infektionsfokus har utvecklats och presenteras i Tabell V (21).

Antibiotikabehandling – val av preparat samt behandlingslängd

Behandling med antibiotika ska påbörjas omedelbart efter blododlingar vid misstanke om

Tabell V och Figur 3. Korrelation mellan C-reaktivt protein och förekomst av djupa infektionsfokus hos patienter med *S.aureus*-bakteriemi.

CRP	Dag 1	Dag 7	Dag 14
gränsvärde (cut-off)	108 mg/l	44 mg/l	22 mg/l
oddskvot (odds ratio)	4,9 (2,9–8,2)	5,7 (3,2–10)	4,4 (2,4–8,1)
p-värde	< 0,001	< 0,001	< 0,001



bakteriella infektioner. Fördröjningar med att påbörja intravenös antibiotikabehandling vid *S. aureus*-bakteriemi har en väldokumenterad och klart negativ prognostisk inverkan (23).

Tack vare den låga förekomsten av meticillinresistent *S. aureus* i Finland (< 2–3%) (1) är valet av empirisk antibiotika vid miss-

tanke om bakteriella infektioner i Finland vanligtvis andra generationens cefalosporin (cefuroxim). Efter rapporterat blododlings-svar bör den empiriska behandlingen bytas ut till ett smalspektrigt preparat, vanligtvis antistafylokokpenicillin (cloxacillin). Hos patienter med penicillinallergi rekommenderas att empiriskt påbörjad cefuroximbehandling fortsätter. För patienter med misstänkt eller bekräftad allvarlig penicillin- och/eller cefalosporinallergi (risk för anafylaktisk reaktion) är clindamycin eller vankomycin alternativa val. Behandlingsresultaten har visat sig vara sämre med vancomycin än med cloxacillin eller cefalosporiner (22, 24). Trots att cloxacillin i många länder rekommenderas och föredras framför cefalosporiner har vi i vår forskning nyligen påvisat att det inte finns någon klar långsiktig prognostisk skillnad mellan dessa två (10).

Data och resultat gällande behandling med antibiotikakombinationer för bättre prognos är kontroversiella. Rifampicin, som främst används mot tuberkulos, har en potent antistafylokokverkan, men resistensutvecklingen sker snabbt vid monoterapi. Rifampicin har förbättrat behandlingsresultaten i experimentella infektioner med djupa infektionsfokus eller infekterade främmande föremål (25). Vi har kunnat påvisa att patienter med djupa infektionsfokus hade lägre mortalitet när rifampicin kombinerades med standardbehandling (16). I en nyligen publicerad randomiserad studie hade kombinationsterapi med rifampicin däremot ingen effekt på mortaliteten när samtliga patienter med *S. aureus*-bakteriemi inkluderades (dvs. även patienter utan djupa infektionsfokus inkluderades) (26). Nackdelen med rifampicin är den kraftiga induceringen av cytokrom P-450-leverenzym (främst CYP3A4), vilket leder till snabbare eliminering av många andra läkemedel. Potentiella risksituationer kan uppstå när rifampicin behandlingen avslutas om dosering av eventuella tidigare kompensatoriskt förhöjda doser av andra läkemedel inte justeras nedåt.

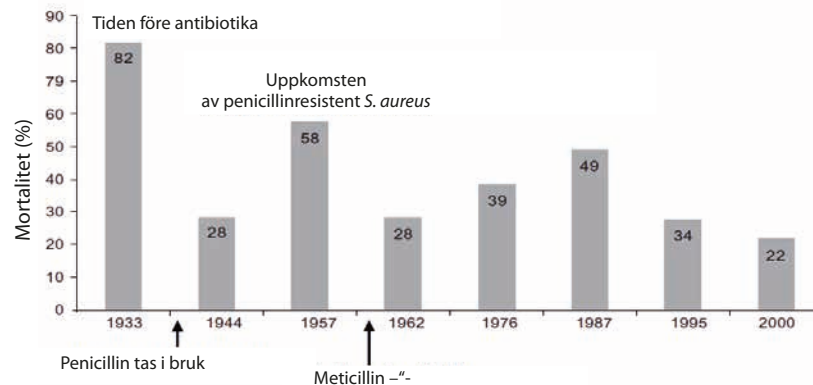
Kombinationsterapier med clindamycin är vanliga vid SAB. Clindamycin uppvisar god penetration av benvävnaden, varför preparatet lämpar sig väl vid till exempel osteomyeliter. Inga uppgifter finns gällande eventuella prognostiska fördelar med kombination av β -laktam-antibiotika och clindamycin. Kombinationen blir dock onödigt bredspektrigt och ökar risken för biverkningar och bör därför undvikas. Vidare är clindamycin

bakteriostatiskt, vilket kan öka risken för relaps, och monoterapi vid endokardit rekommenderas följaktligen inte (27). De nya fluorokinolonerna levofloxacin och moxifloxacin har en potent effekt mot *S. aureus in vitro*, men kombinationsbehandling med β -laktam-antibiotika har inte uppvisat någon prognostisk fördel (16).

Precis som vid många andra infektionssjukdomar är den exakta behandlingstiden vid SAB oklar. Behandlingstider kortare än 10–14 dagar har klart ökat mortaliteten och endokarditrisken (11, 16). SAB-relaps korrelerar med kortare behandlingstider och i dessa fall har diagnostiken av djupa infektionsfokus vanligtvis även varit ofullständig. Grundprincipen är intravenös behandling omfattande ett minimum på 14 dygn vid avsaknad av djupa infektionsfokus och 28 dygn vid förekomst av djupa infektionsfokus (16, 22). Behandling av endokardit kan kräva intravenös antibiotikabehandling i upp till 42 dygn (6 veckor). Vid endokardit på nativ klaff utgörs behandlingen av antistafylokokpenicillin, exempelvis cloxacillin i 4–6 veckor, medan det vid endokardit på klaffprotes rekommenderas en kombination av antistafylokokpenicillin (cloxacillin) (4–6 veckor) med en aminoglykosid, till exempel gentamycin, (2 veckor) samt rifampicin. En avsevärd del av endokarditpatienterna kräver även kirurgisk behandling. Klara indikationer för kirurgi är instabil hemodynamik och okontrollerbar infektion (persisterande bakteriemi trots adekvat behandling) (29). Endokardit på en klaffprotes kräver vanligtvis kirurgiskt klaffbyte eller alternativt bestående (livslång) supprimerande antibiotikabehandling, vilket trots allt inte alltid lyckas förhindra återfall av bakteriemi och endokardit.

Prognostiska faktorer

Under den preantibiotika tidsperioden, fram till början på 1940-talet, överskred mortaliteten vid *S. aureus*-bakteriemi 75 procent. Introduktionen av penicillin sänkte mortaliteten kraftigt. Härefter utvecklade *S. aureus*-stammarna snabbt resistens mot penicillin, vilket återigen resulterade i ökad mortalitet (Figur 4). Det första antistafylokokpenicillin, meticillin, introducerades 1959 och sänkte återigen mortaliteten. Uppkomsten av meticillinresistens försämrade på nytt prognosen från och med 1970-talet. Sedan 2000-talet har mortaliteten varierat kring 13–37 procent för såväl hemma- som sjukhusförvärd *S. aureus*-bakteriemi (6, 11, 12). Paradoxalt



Figur 4. Mortalitet och resistensutveckling vid *Staphylococcus aureus*-bakteriemi på 1900-talet (30).

nog, trots intensiv forskning och en allt djupare förståelse av *S. aureus*-bakteriemi, har mortaliteten inte nämnvärt påverkats under 2000-talet. Av prognosparametrarna har speciellt vikten av konsultation med infektionsläkare erhållit mycket uppmärksamhet under 2000-talet. Flera studier har påvisat att konsultation med infektionsläkare optimerar antibiotikabehandlingen, förbättrar diagnostiken och eradikeringen av infektionsfokus samt höjer prognosen. Vi har vidare påvisat att formell bedsidekonsultation med en infektionsspecialist är en överlägsen åtgärd jämfört med informell telefonkonsultation (oddskvot 2,31) (17). Trots de framsteg som skett inom behandlingen av *S. aureus*-bakteriemi antas det ökade antalet äldre och komorbida patienter förklara det faktum att mortaliteten under 2000-talet än så länge inte sjunkit nämnvärt.

Erik Forsblom
erik.forsblom@helsinki.fi

Inga bindningar

Asko Järvinen
asko.jarvinen@hus.fi

*Bindningar: Medicinsk sakkunnig: FPA,
Läkemedelsskadenämnden, Läkätietokeskus,
Social- och hälsovårdsministeriet
Advisory Board: Unimedic*

Referenser

1. Jaakkola S, Lyytikäinen O, Rimhanen-Finne R, Salmenlinna S et al. Terveystien ja hyvinvoinnin laitos. Tartuntataudit Suomessa 2016. Raportti 5/2017:62–63.
2. Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Nuorti JP et al. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:170–176.
3. Madsen KM, Schonheyder HC, Kristensen B, Sorensen HT. Secular trends in incidence and mortality of bacteraemia in a Danish County 1981–1994. *APMIS.* 1999;107:346–352.

4. Wilson J, Elgohari S, Livermore DM. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England 2004–2008. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:451–458.
5. Lyytikäinen O, Ruotsalainen E, Järvinen A, Valtonen V et al. Trends and outcome of nosocomial and community-associated bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus* in Finland, 1995–2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:399–404.
6. Forsblom E, Ruotsalainen E, Mölkänen T, Ollgren J et al. Predisposing factors, disease progression and outcome in 430 prospectively followed patients of healthcare- and community-associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect.* 2011;78:102–107.
7. Mitchell BG, Collignon PJ, McCann R, Wells A. A major reduction in hospital-onset *Staphylococcus aureus* bacteremia: 12 years of progress: an observational study. *Clin Infect Dis.* 2014;59:969–975.
8. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:751–762.
9. Wertheim HF, Vos C, Ott A, van Belkum A et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet.* 2004;364:703–705.
10. Forsblom E, Ruotsalainen E, Järvinen A. Comparable Effectiveness of First Week Treatment with Anti-Staphylococcal Penicillin versus Cephalosporin in Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *PLoS One* 2016;11:e0167112.
11. Jensen AG, Wachmann C, Espersen F, Scheibel J et al. Treatment and outcome of *S. aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med.* 2002;162:25–32.
12. Kim SH, Park WB, Lee KD. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. *Clin Infect Dis.* 2003;37:794–799.
13. Ringberg H1, Thorén A, Lilja B. Metastatic complications of *Staphylococcus aureus* septicemia. To seek is to find. *Infection.* 2000;28:132–136.
14. Libman H, Arbeit RD. Complications associated with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med.* 1984;144:541–545.
15. Fowler VG, Jr., Olsen MK, Corey GR, Woods CW et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med.* 2003;163:2066–72.
16. Ruotsalainen E, Järvinen A, Koivula I, Kauma H et al. Levofloxacin does not decrease mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia when added to the standard treatment: a prospective and randomized clinical trial of 381 patients. *J Intern Med.* 2006;259:179–190.
17. Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Järvinen A. Telephone Consultation Cannot Replace Bedside Infectious Disease Consultation in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. *Clin Infect Dis.* 2012;56:527–535.
18. Fowler VG Jr, Li J, Corey R. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1072–78.
19. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:391–397.

-
20. Purnell PW, O'Brien DP, Appelbe AF. Nosocomial Staphylococcus aureus bacteraemia: a high incidence of endocarditis found on transesophageal echocardiography. *Intern Med J*. 2001;31:A25.
 21. Mõlkänen T, Ruotsalainen E, Rintala EM, Järvinen A. Predictive Value of C-Reactive Protein (CRP) in Identifying Fatal Outcome and Deep Infections in Staphylococcus aureus Bacteremia. *PLoS One*. 2016;16:11(5):e0155644.
 22. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A et al. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteraemia. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:208–222.
 23. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis 465 of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired S. aureus bacteraemia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1418–23.
 24. Kim SH, Kim KH, Kim HB et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:192–197.
 25. Perlroth J, Kuo M, Tan J et al. Adjunctive use of rifampin for the treatment of Staphylococcus aureus infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. 2008;168:805–819.
 26. Thwaites GE, Scarborough M, Szubert A, Nsutebu E et al. Adjunctive rifampicin for Staphylococcus aureus bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;17:391(10121):668–678.
 27. Watankunakorn C. Clindamycin therapy of S. aureus endocarditis. Clinical relapse and development of resistance to clindamycin, lincomycin and erythromycin. *Am J Med*. 1976; 60:419–25.
 28. Rahal JJ Jr, Chan YK, Johnson G. Relationship of staphylococcal tolerance, teichoic acid, and serum bactericidal activity to therapeutic outcome in S. aureus bacteremia. *Am J Med*. 1986;81:43–52.
 29. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. *Circulation*. 2015;13:132:1435–86.
 30. Med.dr. Eeva Ruotsalainen. Doktorsavhandling HU 2006. Epidemiology, treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kliin/vk/ruotsalainen/epidemio.pdf>

Summary

***Staphylococcus aureus* bacteremias – one of the most serious and more frequently occurring blood-culture-positive infections**

Staphylococcus aureus causes severe bacteraemias with mortality ranging in recent studies up to 30%. Throughout the last decade, incidence of *S. aureus* bacteremia (SAB) has increased both worldwide and in Finland. Pathognomonic for SAB is the spread of deep infection foci at an early stage. Proper management of SAB requires non-delayed initiation of intravenous antimicrobial therapy and meticulous localization and eradication of deep infection foci. Recent studies have concluded that infectious-specialist consultation accelerates deep infection foci diagnostics, enhances choice and duration of antimicrobial therapy, and improves outcome. Such infectious-specialist consultation is therefore recommended for all patients with SAB.