



STICHTING WERKGROEP ANTIBIOTICABELEID

Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XI

SWAB richtlijn Behandeling MRSA dragers

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), Maart 2007

Vorbereidingscommissie: Dr. Heiman F.L. Wertheim (literatuuronderzoek), Dr. Jan L. Nouwen (literatuuronderzoek), Prof. Dr. Marc J.M. Bonten, Prof. Dr. Peterhans van den Broek, Dr. Annet Troelstra, Prof. Dr. Christina M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, Dr. Margreet C. Vos, Prof. Dr. Andreas Voss, Prof. Dr. Jan A. Kluytmans (voorzitter)

© 2007 SWAB
Secretariaat SWAB
AMC Afd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en AIDS
F4-217
Postbus 22660
1100 DD AMSTERDAM
Tel. 020 566 43 80
Fax 020 697 22 86
secretariaat@swab.nl
www.swab.nl

Inleiding

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) ontwikkelt richtlijnen voor het gebruik van antibiotica bij volwassenen in het ziekenhuis met als doel het antibioticabeleid te optimaliseren en zo een bijdrage te leveren aan de beheersing van kosten en resistentieontwikkeling. De richtlijnen dienen als raamwerk voor de commissies die antibioticaformularen opstellen in ziekenhuizen. Epidemiologische gegevens over de verwekkers van een bepaalde infectie vormen een belangrijk uitgangspunt en de nadruk ligt op het principe dat antibiotica alleen voorgeschreven dienen te worden op de juiste indicatie.

Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) komt tegenwoordig vrijwel overal ter wereld endemisch voor in gezondheidszorginstellingen. Daarnaast wordt een sterke toename van MRSA in de open bevolking gezien. Resistentiepercentages van invasieve infecties met *S. aureus* van 60% en hoger worden nu waargenomen in landen met hoge prevalentiecijfers, echter niet in Nederland en de Scandinavische landen.^{1,2} Deze infecties zijn lastig te behandelen omdat er slechts een beperkt arsenaal aan effectieve antibiotica overblijft. Daarbij gaan ze gepaard met een toename in de morbiditeit en mortaliteit. De geassocieerde sterfte bij een MRSA bacteriëmie is bijna 2 keer groter dan bij een gevoelige stafylokok.³

Ook neemt het aantal patiënten met invasieve infecties toe als MRSA zijn intrede doet.⁴

Nederland heeft nog steeds een bijzonder lage prevalentie van MRSA ondanks een hoge prevalentie in de omringende landen.^{1,5} Om de prevalentie laag te houden wordt een “Search and Destroy” (S&D) beleid gevoerd. Dit houdt in dat er actief naar MRSA gezocht wordt. Als MRSA wordt gevonden, wordt middels maatregelen bij gekoloniseerde individuen een inperkend beleid gevoerd. De richtlijnen voor detectie in het microbiologisch laboratorium zijn opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (www.nvmm.nl).

De bestrijdingsmaatregelen binnen gezondheidszorginstellingen zijn vastgelegd in nationale richtlijnen van de Werkgroep Infectiepreventie (www.wip.nl). De maatregelen richten zich zowel op patiënten als op medewerkers in de gezondheidszorg.

Deze SWAB richtlijn is bedoeld voor de behandeling van MRSA-dragerschap van zowel patiënten als medewerkers in gezondheidszorginstellingen.

Een effectieve behandeling van MRSA dragerschap is een belangrijke pijler van het Nederlandse ‘search en destroy’ beleid. Deze richtlijn geeft geen advies omtrent infecties door MRSA. Voor de behandeling van MRSA infecties dient men een deskundige (internist-infectioloog, artsmicrobioloog, kinderarts-infectioloog) te raadplegen.

Definitie MRSA dragerschap

De microbiologische detectie van MRSA berust op enerzijds de aanwezigheid van het species *S. aureus* en anderzijds de aanwezigheid van het mec-A-gen, hetgeen codeert voor de aanmaak van een gemodificeerd penicilline bindend eiwit (PBP-2a). Dit PBP-2a heeft een verminderde affiniteit voor betalactam antibiotica waardoor deze belangrijke groep antibiotica onwerkzaam wordt. De expressie van het *mecA* -gen is wisselend, waardoor de detectie in het laboratorium lastig kan zijn. Een individu waarbij op de huid, op de slijmvliezen of uit lichaamsvreemde

materialen, MRSA wordt aangetroffen is een drager. Dit is onafhankelijk van de lokalisatie op het lichaam, of de hoeveelheid die aanwezig is.

Methoden opstellen richtlijn

De opstelling van deze richtlijn kwam tot stand volgens het zogenaamde ‘evidence based’ principe. Naast meta-analyses en richtlijnen verzameld via de Cochrane Library, werd relevante literatuur uit de database Medline geraadpleegd. Aanbevelingen in de richtlijn werden voorzien van graad van bewijskracht volgens de door het CBO opgestelde handleiding (tabel 1). Voor het verrichten van literatuuronderzoek ten behoeve van deze richtlijn, hebben wij ons op de volgende onderzoeksvraag gericht: Wat is de beste initiële behandeling van MRSA dragerschap?

De volgende zoekcriteria werden gebruikt voor het literatuuronderzoek: *Staphylococcus aureus*, methicillin (ook gezocht zonder methicillin), MRSA, human, decolonization/decolonisation, eradication, elimination, treatment, clinical trial, randomized controlled trial, periode: t/m februari 2006.

Alleen artikelen met abstracts in de Nederlandse of Engelse taal zijn beoordeeld. Verder zijn studies uit de archieven van de *Staphylococcus aureus* onderzoekers/deskundigen in Nederland bestudeerd.

De volgende onderzoeken zijn niet meegenomen in de analyse: studies met beta-lactam antibiotica, onderzoeken met (experimentele) middelen niet verkrijgbaar in Nederland, onderzoeken met een follow-up duur korter dan een week, onderzoeken zonder een controlegroep, onderzoeken waarin MRSA infecties worden behandeld en niet naar dragerschap wordt gekeken. Voor situaties waarbij geen goed bewijs bestaat voor de beste wijze van eradicatie van MRSA, is een voorlopige keuze gemaakt door de opstellers van deze richtlijn.

Consequenties van dragerschap

Medewerkers in instellingen voor gezondheidszorg

Medewerkers die gekoloniseerd zijn met MRSA mogen geen patiëntgebonden werkzaamheden doen. De motivatie hiervoor is dat zij patiënten en collegae kunnen besmetten.⁶⁻⁸ Dit is vastgelegd in de richtlijnen van de WIP (www.wip.nl).

Patiënten

Patiënten die geen infectie hebben maar wel gekoloniseerd zijn met MRSA lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van een infectie met MRSA. Een onderzoek van Davis et al. toont dat patiënten die bij opname gekoloniseerd waren met MRSA, in 19% van de gevallen een infectie met MRSA tijdens de opnameperiode ontwikkelden. Bij patiënten met een gevoelige *S. aureus* was dit 1,5% en bij patiënten zonder *S. aureus*, 2,0%.¹⁰ Patiënten die een infectie hebben met MRSA moeten worden behandeld uit therapeutisch oogpunt. Hierbij kunnen antibiotica noodzakelijk zijn maar dat is zeker niet altijd het geval. Bij huid en weke delen infecties biedt chirurgische drainage en of nettoyage vaak voldoende uitkomst.

De inzet van antibiotica bij de behandeling van infecties met MRSA vereist specifieke deskundigheid en moet in overleg met een arts-microbioloog, internist-infectioloog of kinderarts-infectioloog plaatsvinden.

Onzorgvuldig gekozen behandelingen kunnen leiden tot therapiefalen en verdergaande resistentie ontwikkeling. Er bestaat een Britse richtlijn voor de behandeling van MRSA infecties.⁹

Gezonde individuen buiten instellingen voor gezondheidszorg

Het verhoogde risico op infectie wordt ook gevonden bij gezonde individuen. Bijvoorbeeld in een studie bij rekruten in het leger werd bij MRSA-dragers een infectiepercentage van 38% gevonden terwijl dat bij dragers van gevoelige *S. aureus* slechts 3% was.¹¹ De toegenomen morbiditeit bij gezonde individuen heeft mede te maken met de snelle toename van MRSA in de open bevolking waarbij specifieke virulentie-factoren, zoals Panton-Valentin leucocidine (PVL), in verhoogde mate aanwezig zijn.¹² Hoe te handelen bij MRSA dragers in de open bevolking is vastgelegd in een LCI draaiboek (www.rivm.nl/cib).

MRSA dragerschapbehandeling

De **indicatiestelling** voor dragerschapbehandeling berust op een afweging van: (1) de gevolgen van MRSA dragerschap voor de betreffende persoon en diens omgeving, (2) de kans op en de ernst van bijwerkingen van de behandeling en (3) de geschatte a-priori kans op een succesvolle behandeling gegeven de eigenschappen van de gast en gastheer.

Bij **medewerkers** van instellingen voor gezondheidszorg wordt een actief beleid gevoerd om dragerschap te eradiceren. Een belangrijke reden hiervoor is dat de betreffende persoon vanwege het risico van verspreiding niet mag werken zolang MRSA dragerschap aanwezig is (zie WIP richtlijn). Tevens is bij gezonde individuen (ongecompliceerde MRSA drager, zie verder) de kans op een succesvolle behandeling met relatief veilige middelen groot.

Bij **gezonde individuen** buiten het ziekenhuis is terughoudendheid aangewezen met het instellen van dragerschapbehandeling. Indien risico op infecties met MRSA aanwezig is, is dragerschapbehandeling geïndiceerd. Een andere indicatie kan zijn indien een (gezins-)contact van de drager een werknemer is in een instelling voor de gezondheidszorg of een patiënt.

Indien de MRSA drager in een omgeving verkeert waarbij de kans op rekolonisatie vanuit externe bronnen groot is dan is dragerschapbehandeling zelden of nooit geïndiceerd. Een voorbeeld hiervoor is een varkenshouder die besmet is vanuit zijn veestapel.

Bij **patiënten** speelt het gegeven dat deze groep vaak risicofactoren voor het falen van een behandeling heeft een belangrijke rol (gecompliceerde MRSA drager, zie verder).

Risicofactoren zijn voornamelijk: huidlaesies, aanwezigheid van lichaamsvreemde materialen, dragerschap op meerdere plaatsen op het lichaam en antimicrobiële therapie die gericht is op andere verwekkers dan MRSA.

Verder wordt in de afweging meegenomen het risico op het ontwikkelen van een infectie met MRSA en het risico op verspreiding naar andere patiënten. Zolang het dragerschap aanwezig is moet de patiënt in strikte isolatie verpleegd worden en gelden uitgebreide maatregelen bij bezoek aan polikliniek en dergelijke, zoals vastgelegd in de WIP richtlijn.

Zonder behandeling kan dragerschap langdurig persisteren. In een studie werd bij gekoloniseerde patiënten een halfwaardetijd van 40 maanden gevonden.¹³ Zoals al genoemd zijn risicofactoren voor persistent dragerschap de aanwezigheid van huidlaesies en lichaamsvreemd materiaal. Ook de aanwezigheid van MRSA op meerdere plaatsen op het lichaam is geassocieerd met persistent dragerschap, en compliceert MRSA dragerschapbehandeling.¹⁴ In deze richtlijn

wordt dan ook een onderscheid gemaakt in ongecompliceerd en gecompliceerd MRSA-dragerschap.

Men spreekt van **ongecompliceerd MRSA-dragerschap**, wanneer dit voldoet aan onderstaande punten:

- individu zonder actieve infectie met MRSA **en**
- MRSA is in vitro gevoelig voor de toe te passen antibiotica **en**
- er zijn geen actieve huidlaesies

en

- er is geen lichaamsvreemd materiaal dat een verbinding vormt tussen milieu interieur en milieu exterieur (bijvoorbeeld urine catheter, fixateur externa).

en

- dragerschap is in de neus gelokaliseerd.

Men spreekt van **compliceerde MRSA-dragerschap**, wanneer dit voldoet aan minstens één van onderstaande punten:

- er zijn actieve huidlaesies en/of er is lichaamsvreemd materiaal dat een verbinding vormt tussen milieu interieur en milieu exterieur

en/of

- MRSA is in vitro ongevoelig voor mupirocine,

en/of

- eerdere behandelingen volgens de adviezen bij ongecompliceerd dragerschap hebben gefaald
- en/of
- dragerschap bevindt zich uitsluitend op andere plaatsen dan de neus, zoals keel, perineum, of huidlaesies.

Literatuur analyse dragerschapsbehandeling (zie ook appendix ‘geselecteerde studies’)

Voor het literatuuronderzoek zijn 24 klinische studies geselecteerd (zie appendix),¹⁵⁻³⁸ één Cochrane review,³⁹ drie internationale richtlijnen,^{9,40,41} drie nationale gerelateerde richtlijnen (WIP, LCI en NVMM), en twee review artikelen.^{42,43} De Cochrane review refereert slechts aan studies waarin alleen MRSA eradication wordt onderzocht. De auteurs concluderen op zes geselecteerde studies dat er geen bewijs bestaat dat lokale of systemische therapie zinvol is voor MRSA eradication. Echter, het is zinvol om tevens studies te analyseren waarin meticilline gevoelige *S. aureus* (MSSA) eradication wordt onderzocht met niet beta-lactam antibiotica.

De 24 geselecteerde studies zijn samengevat in Tabel 2. Het aantal deelnemers per studie was gemiddeld 85 (spreiding: 16-339 deelnemers). Merendeel van de studies is gerandomiseerd (n=21) en meer dan de helft geblindeerd (n=13). De onderzoekspopulaties zijn wisselend: ziekenhuispersoneel (n=8), ziekenhuispatiënten (n=7), gezonde vrijwilligers (n=4), verpleeghuispatiënten (n=3), en personeel en patiënten samen (n=2). Binnen de geselecteerde studies is zowel MSSA onderzocht (n=14), MRSA (n=7), en beide (n=3).

Een verscheidenheid aan interventies is onderzocht, zowel systemisch (orale toediening) en lokaal. Gebruikte lokale interventies waren: mupirocine neuszalf, tea tree oil, vancomycine oraal, en hygiënische maatregelen. Systemische interventies waren: macroliden, cotrimoxazol,

chinolonen, fusidinezuur, rifampicine en bacitracine. Veelal werden combinaties gebruikt van bovengenoemde interventies met een gemiddelde duur van 7 dagen (spreiding: 5-14 dagen). Mupirocine neuszalf is in het merendeel (15) van de studies onderzocht.

In de geselecteerde studies is er geen standaardisatie wat betreft de toegepaste kweekmethoden, de bemonsterde lichaamsplaatsen, de duur van de opvolgperiode en of typering toegepast is om te bepalen of er echt sprake is van falen van de behandeling. In elf studies is alleen de neus gekweekt. Echter, de meeste MRSA dragers dragen op meer dan één plek. In studies waarin meerdere 'sites' zijn gekweekt, is de effectiviteit van de onderzochte interventie lager ten opzichte van studies waarin alleen de neus wordt gekweekt. Tevens is de effectiviteit van de onderzochte interventie minder wanneer de follow-up duur langer wordt.

Van de 15 studies waarin mupirocine is onderzocht, hebben zes studies betrekking op MRSA. Zeven studies hebben alleen neuskweken in de follow-up. Uit deze studies kan men concluderen dat met mupirocine 63% *S. aureus* vrij wordt (nasaal en extranasaal), ten op zichte van respectievelijk 19% en 37% in de controle groep. Andere onderzochte topische middelen zijn tea tree oil, vancomycine oraal en bacitracine (met en zonder rifampicine). Vancomycine oraal en bacitracine al dan niet in combinatie met rifampicine is niet effectief in het eradiceren van dragerschap. Tea tree oil kan waarschijnlijk een goede bijdrage leveren aan dragersbehandeling, maar deze therapie heeft meer onderzoek.

Van de onderzochte systemische behandeling, is er het meest ervaring opgedaan met cotrimoxazol in combinatie met rifampicine of fusidinezuur (3 studies) en macrolide antibiotica (3 studies). Over de effectiviteit van chinolonen zijn te weinig gegevens beschikbaar.

Combinatie therapie met cotrimoxazol laat eradicatie zien in de helft van de dragers. Dit waren allemaal MRSA dragers en meerdere relevante sites zijn gekweekt tijdens de follow-up. Meerdere soorten macroliden zijn onderzocht, met claritromycine als meest effectieve middel (doxycycline is niet onderzocht). Echter deze claritromycine studie was niet primair opgezet om deze onderzoeksvraag te beantwoorden. Systemische monotherapie wordt afgeraden, zeker wanneer dit fusidinezuur of rifampicine betreft omdat dan zeer makkelijk en snel resistentievorming gezien wordt.

De studies die fusidinezuur en rifampicine monotherapie onderzoeken worden hier dan ook niet verder besproken. Een studie naar het effect op het optreden van recidief infecties met *S. aureus* in dragers gebruikte langdurig lage dosis clindamycine (1 dd 150 mg gedurende 3 maanden)⁴⁴. Hierbij werd geen resistentievorming waargenomen en een sterke vermindering van het aantal recidieven gezien. Het effect hiervan op dragerschap is niet bekend.

Aanbevelingen

Hieronder volgen de aanbevelingen ten aanzien van MRSA dragerschapbehandeling, met de mate van bewijskracht (Tabel 1). De aanbevelingen zijn verschillend voor ongecompliceerd en gecompliceerd MRSA dragerschap (zie ook eerder).

Ongecompliceerd dragerschap

Advies:

| | |
|-----------------|--|
| <i>Niveau 1</i> | Mupirocine neuszalf 3 dd gedurende 5 dagen. |
| <i>Niveau 3</i> | Gedurende de behandeling worden huid en haren dagelijks met een desinfecterende zeep (Chloorhexidine zeep oplossing 40 mg/ml of betadine shampoo 75 mg/ml) gewassen, bij voorkeur onder de douche (niet in bad). |
| <i>Niveau 4</i> | Dagelijks schoon ondergoed, schone kleding, schone washandjes en handdoeken gebruiken. Op dag 1, 2 en 5 van de kuur beddengoed volledig verschonen. Bij het naar bed gaan dient tevens gedurende de behandeling schoon ondergoed dan wel pyjama te worden aangetrokken. |

Bij therapie falen:

| | |
|-----------------|--|
| <i>Niveau 3</i> | Nagaan of er sprake is van een reservoir in de thuissituatie (mens of dier). |
| <i>Niveau 3</i> | Als er een reservoir in de thuis situatie aanwezig is, dan dient deze gelijktijdig te worden meebehandeld. |

Opmerking: Enkele deskundigen die bij het opstellen van deze richtlijn betrokken zijn, zijn van mening dat, gezien de bevinding dat vaak andere huisgenoten ook MRSA drager blijken, de thuissituatie direct in de evaluatie en zonodig behandeling moet worden meegenomen. Het is echter op dit moment niet duidelijk of dit dragerschap frequent persisteert als het indexgeval behandeld wordt en vervolgens tot falen van de behandeling leidt. In afwachting van nadere gegevens is het advies om pas bij falen van een eerste behandeling van het indexgeval de thuissituatie in de evaluatie te betrekken.

Bij tweede keer falen is er sprake van een gecompliceerd MRSA dragerschap (zie verder).

Gecompliceerd dragerschap

Adviezen:

| | |
|--|---|
| | Indien er sprake is van actieve huidlaesies, eerst de huidlaesies behandelen, zonodig in overleg met dermatoloog. |
|--|---|

Is er na afloop van de behandeling sprake van ongecompliceerd dragerschap dan kan de behandeling die daar is aangegeven worden ingesteld.

| | |
|--|--|
| | Indien er lichaamsvreemd materiaal aanwezig is dat een verbinding vormt tussen milieu interieur en milieu exterieur, bij voorkeur wachten tot dit verwijderd kan worden. |
|--|--|

Bij osteosynthese materiaal met gesloten wond, kan dragerschap behandeld worden: mits bij verwijderen van het materiaal opnieuw isolatiemaatregelen en controle kweken afgenomen worden.

Is er na de verwijdering sprake van ongecompliceerd dragerschap dan kan de behandeling die daar is aangegeven worden ingesteld.

Behandeling van gecompliceerd dragerschap bij een mupirocine gevoelige MRSA:

| | |
|-----------------|--|
| | Systemische behandeling gedurende minstens 7 dagen met een combinatie van 2 middelen zoals vermeld in tabel 3. |
| <i>Niveau 3</i> | De keuze wordt primair bepaald door de in vitro gevoeligheid van de betreffende MRSA. In principe wordt orale behandeling toegepast. |

Systemische behandeling combineren met:

| | |
|-----------------|--|
| <i>Niveau 1</i> | Mupirocine neuszalf 3 dd gedurende 5 dagen. |
| <i>Niveau 3</i> | Gedurende de behandeling worden huid en haren dagelijks met een desinfecterende zeep (Chloorhexidine zeep oplossing 40 mg/ml of betadine shampoo 75 mg/ml) gewassen, bij voorkeur onder de douche (niet in bad). |

| | |
|-----------------|--|
| <i>Niveau 4</i> | Dagelijks schoon ondergoed, kleding en schone handdoeken gebruiken. Op dag 1, 2 en 5 van de kuur beddengoed volledig verschonen. Bij het naar bed gaan dient tevens gedurende de behandeling schoon ondergoed dan wel pyjama te worden aangetrokken. |
| <i>Niveau 3</i> | Eventueel besmette gezinsleden gelijktijdig behandelen. Indien deze als ongecompliceerde drager worden beschouwd kan met de daar genoemde behandeling worden volstaan en worden geen systemische middelen gegeven. |
| <i>Niveau 3</i> | Bij eventueel aanwezige wonden wordt dragerschap behandeling pas ingesteld als de wond genezen is tenzij er redenen zijn om dit niet uit te stellen. Lokale toepassing van mupirocine op de wond is niet gewenst, vanwege de kans op resistentievorming. |
| <i>Niveau 4</i> | Het toepassen van desinfectantia heeft de voorkeur, eventueel in combinatie met systemische antibiotische therapie. |
| <i>Niveau 3</i> | Bij de aanwezigheid van darm/rectum dragerschap is er beperkte ervaring met orale toediening van aminoglycosiden en glycopeptiden. Vanwege de kans op resistentievorming tegen deze belangrijke therapeutische middelen wordt dit niet aanbevolen. |

Bij therapie falen wordt doorverwijzing naar een centrum met specifieke deskundigheid geadviseerd.

Behandeling van gecompliceerd dragerschap bij een mupirocine verminderd-gevoelige of resistente MRSA

Mupirocine gevoeligheid wordt bepaald bij elke individu dat is gekoloniseerd met MRSA en opnieuw na falen van behandeling met mupirocine. De bepaling gebeurt bij voorkeur met behulp van E-testen. Er bestaat mupirocine verminderd gevoelige MRSA (low-level of intermediaire resistentie), bij een minimale remmende concentratie (MRC) van 4–256 µg ml⁻¹, en high-level resistentie, met MRC ≥512 µg ml⁻¹. Bij een patiënt met een mupirocine verminderd gevoelige dan wel resistente MRSA wordt doorverwijzing naar een centrum met specifieke deskundigheid geadviseerd.

Controle kweken

Controle kweken worden afgenomen en verder bewerkt volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (www.nvmm.nl). De eerste kweken ter beoordeling van de effectiviteit van de behandeling worden tenminste 48 uur na het beëindigen van de behandeling afgenomen. De frequentie van verdere kweekafname is onder andere afhankelijk van de gevolgen voor het betrokken individu. In de richtlijnen van de WIP zijn deze gevolgen vastgelegd (www.wip.nl).

Tabel 1 CBO indeling literatuur en conclusies

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie

- A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie
- B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek)
- C niet-vergelijkend onderzoek
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Voor artikelen betreffende diagnostiek:

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
- C niet-vergelijkend onderzoek
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Niveau van bewijs van de conclusies

- 1 tenminste 1 systematische review (A1) of 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
- 2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3 tenminste 1 onderzoek van niveau A2, B of C
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Tabel 2. Samenvatting geselecteerde studies.

| te auteur, jaar | type studie* | N | populatie | MSSA / MRSA | behandeling | therapie duur | kweek sites* | follow-up (d) | S. aureus vrij (%) |
|----------------------|------------------|-----|------------------------|-------------|---|----------------------------|--------------|---------------|----------------------|
| Peterson, 1990 | RCT, geblindeerd | 21 | ziekenhuispatienten | MRSA | ciprofloxacin/rifampicin cotrimoxazol/rifampicin | 14 | N P W | 180 | 40 27 |
| Chang, 2000 | RCT, open | 16 | ziekenhuispatienten | MRSA | fusidine oraal niets doen | 7 | N K W S | 56 | 17 50 |
| Parras, 1995 | RCT, open | 84 | personeel/patienten | MRSA | mupirocine fusidinezuur/cotrimoxazol | 5 | N P H | 91 | 83 76 |
| Dryden, 2004 | RCT, open | 224 | ziekenhuispatienten | MRSA | mupirocine tea tree oil | 5 | N K P H W | 14 | 49 41 |
| Harbarth, 1999 | RCT, geblindeerd | 98 | ziekenhuispatienten | MRSA | mupirocine/hygiene hygiene | 5 | N P U W | 26 | 25 18 |
| Walsh, 1999 | RCT, geblindeerd | 94 | personeel/patienten | MRSA | novobiocine/rifampicine cotrimoxazol/rifampicine | 7 | N W S | 14 | 67 53 |
| Muder, 1994 | RCT, open | 35 | verpleeghuis patienten | MRSA | rifampicine minocycline minocycline/rifampicine placebo | 5 | N U W | 90 | 70 12 60 0 |
| Solo, 1999 | RCT, open | 35 | personeel* | MRSA / MSSA | mupirocine bacitracine | 5 | N | 30 | 80 23 |
| Watanakunakorn, 1995 | CT, open | 56 | verpleeghuispatienten | MRSA / MSSA | mupirocine mupirocine/hygiene | 5 | N P H W | 84 | 76 78 |
| Mody, 2003 | RCT, geblindeerd | 127 | verpleeghuispatienten | MRSA / MSSA | mupirocine placebo | 14 | N W | 14 | 88 13 |
| Berg, 2004 | RCT, geblindeerd | 144 | ziekenhuispatienten | MSSA | clarithromycine placebo | ? | N K | 56 | 88 7 |
| Wilson, 1977 | RCT, geblindeerd | 48 | gezonde vrijwilligers | MSSA | josamycine erythromycine placebo | 7 | N | 9 | 60 35 0 |
| Leigh, 1993 | CT | 66 | gezonde vrijwilligers | MSSA | mupirocine hygiene | 7 | N P H | 91 | 65 17 |
| Bulanda, 1989 | RCT, geblindeerd | 69 | personeel | MSSA | mupirocine placebo | 5 | N | 365 | 60 85 |
| Casewell, 1986 | CT | 32 | gezonde vrijwilligers | MSSA | mupirocine placebo | 5 | N | 35 | 90 0 |
| Doebbeling, 1993 | CT | 339 | personeel | MSSA | mupirocine placebo | 5 | N | 30 | 82 12 |
| Fernandez, 1995 | RCT, geblindeerd | 68 | personeel | MSSA | mupirocine placebo | 5 | N | 180 | 57 9 |
| Martin, 1999 | RCT | 76 | HIV | MSSA | mupirocine placebo | 5 | N | 70 | 29 3 |
| Scully, 1992 | RCT, geblindeerd | 70 | personeel | MSSA | mupirocine placebo | 5 | N | 28 | 41 0 |
| Doebbeling, 1994 | RCT, geblindeerd | 68 | personeel | MSSA | mupirocine placebo | 5 | N H | 365 | 47 24 |
| Reagan, 1991 | RCT, geblindeerd | 68 | personeel | MSSA | mupirocine placebo | 5 | N H | 84 | 73 18 |
| McAnally, 1984 | RCT, open | 59 | personeel | MSSA | rifampicine bacitracine bacitracine/rifampicine placebo | 10 | N | 28 | 57 13 42 12 |
| Wilson, 1979 | RCT, geblindeerd | 87 | gezonde vrijwilligers | MSSA | rosamycine erythromycine placebo | 7 | N | 28 | 23 22 7 |
| Yu, 1986 | RCT, geblindeerd | 60 | hemodialyse patienten | MSSA | vancomycine oraal bacitracine bacitracine/rifampicine niets doen | 14 | N | 90 | 10 30 40 |

*RCT: randomized controlled trial; CT: controlled trial

*N: neus; K: keel; P: perimeum; H: huid; S: sputum; W: wonden; U: urine

*ziekenhuis personeel

Tabel 3. **Orale combinatie-therapie voor eradicatie van dragerschap van MRSA**

| Middel 1 | Middel 2 | Mening commissie |
|-----------------------------|--|-------------------------|
| Doxycycline 1 dd 200 mg | Eerste keus: rifampicine 2 dd 600 mg | Aanbevolen |
| Trimethoprim 2 dd 200 mg | | |
| Clindamycine 3 dd 600 mg | Bij ongevoeligheid voor rifampicine: Fusidinezuur 3 dd 500 mg | Alternatief |
| Clarithromycine 2 dd 500 mg | | |
| Ciprofloxacin 2 dd 750 mg | | |
| Fusidinezuur 3 dd 500 mg | Rifampicine 2 dd 600 mg | |

Alle behandelingen zijn bij voorkeur oraal. De gegeven dosering is de aanbevolen dosering bij een volwassen persoon van ongeveer 70 kg. Combinatie therapie heeft de voorkeur vanwege een betere effectiviteit en een verminderde kans op resistentievorming.

Referenties

1. Tiemersma, E.W. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis* **10**, 1627-34 (2004).
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* **32**, 470-85 (2004).
3. Cosgrove, S.E. et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* **36**, 53-9. (2003).
4. Reacher, M.H. et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *Bmj* **320**, 213-6 (2000).
5. Wertheim, H.F. et al. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect* **56**, 321-5 (2004).
6. Solberg, C.O. Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. *Scand J Infect Dis* **32**, 587-95 (2000).
7. Sherertz, R.J., Bassetti, S. & Bassetti-Wyss, B. "Cloud" health-care workers. *Emerg Infect Dis* **7**, 241-4 (2001).
8. Sherertz, R.J. et al. A cloud adult: the *Staphylococcus aureus*-virus interaction revisited. *Ann Intern Med* **124**, 539-47 (1996).
9. Gemmell, C.G. et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* **57**, 589-608 (2006).
10. Davis, K.A., Stewart, J.J., Crouch, H.K., Florez, C.E. & Hospenthal, D.R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* **39**, 776-82 (2004).
11. Ellis, M.W., Hospenthal, D.R., Dooley, D.P., Gray, P.J. & Murray, C.K. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis* **39**, 971-9 (2004).
12. Kluytmans-Vandenbergh, M.F. & Kluytmans, J.A. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current perspectives. *Clin Microbiol Infect* **12 Suppl 1**, 9-15 (2006).
13. Sanford, M.D., Widmer, A.F., Bale, M.J., Jones, R.N. & Wenzel, R.P. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* **19**, 1123-8 (1994).
14. Harbarth, S. et al. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* **31**, 1380-5. (2000).
15. Bulanda, M., Gruszka, M. & Heczko, B. Effect of mupirocin on nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* **14**, 117-24. (1989).
16. Casewell, M.W. & Hill, R.L. Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* with mupirocin ('pseudomonic acid')--a controlled trial. *J Antimicrob Chemother* **17**, 365-72. (1986).

17. Doebbeling, B.N. et al. Long-term efficacy of intranasal mupirocin ointment. A prospective cohort study of *Staphylococcus aureus* carriage. *Arch Intern Med* **154**, 1505-8. (1994).
18. Doebbeling, B.N. et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* **17**, 466-74. (1993).
19. Dryden, M.S., Dailly, S. & Crouch, M. A randomized, controlled trial of tea tree topical preparations versus a standard topical regimen for the clearance of MRSA colonization. *J Hosp Infect* **56**, 283-6 (2004).
20. Fernandez, C. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of mupirocin calcium ointment for eliminating nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among hospital personnel. *J Antimicrob Chemother* **35**, 399-408. (1995).
21. Harbarth, S. et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **43**, 1412-6. (1999).
22. Leigh, D.A. & Joy, G. Treatment of familial staphylococcal infection--comparison of mupirocin nasal ointment and chlorhexidine/neomycin (Naseptin) cream in eradication of nasal carriage. *J Antimicrob Chemother* **31**, 909-17. (1993).
23. Martin, J.N. et al. A randomized clinical trial of mupirocin in the eradication of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in human immunodeficiency virus disease. *J Infect Dis* **180**, 896-9. (1999).
24. Mody, L., Kauffman, C.A., McNeil, S.A., Galecki, A.T. & Bradley, S.F. Mupirocin-based decolonization of *Staphylococcus aureus* carriers in residents of 2 long-term care facilities: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* **37**, 1467-74 (2003).
25. Parras, F. et al. Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **39**, 175-9. (1995).
26. Reagan, D.R. et al. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. *Ann Intern Med* **114**, 101-6. (1991).
27. Scully, B.E., Briones, F., Gu, J.W. & Neu, H.C. Mupirocin treatment of nasal staphylococcal colonization. *Arch Intern Med* **152**, 353-6. (1992).
28. Soto, N.E. et al. Bacitracin versus mupirocin for *Staphylococcus aureus* nasal colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* **20**, 351-3. (1999).
29. Watanakunakorn, C., Axelson, C., Bota, B. & Stahl, C. Mupirocin ointment with and without chlorhexidine baths in the eradication of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in nursing home residents. *Am J Infect Control* **23**, 306-9. (1995).
30. Peterson, L.R. et al. Emergence of ciprofloxacin resistance in nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. Resistance during ciprofloxacin plus rifampin therapy for methicillin-resistant *S aureus* colonization. *Arch Intern Med* **150**, 2151-5 (1990).

31. McAnally, T.P., Lewis, M.R. & Brown, D.R. Effect of rifampin and bacitracin on nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **25**, 422-6 (1984).
32. Muder, R.R. et al. A controlled trial of rifampicin, minocycline, and rifampicin plus minocycline for eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term care patients. *J Antimicrob Chemother* **34**, 189-90 (1994).
33. Walsh, T.J. et al. Randomized double-blinded trial of rifampin with either novobiocin or trimethoprim-sulfamethoxazole against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: prevention of antimicrobial resistance and effect of host factors on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* **37**, 1334-42 (1993).
34. Yu, V.L. et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* **315**, 91-6. (1986).
35. Berg, H.F. et al. Emergence and persistence of macrolide resistance in oropharyngeal flora and elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* after therapy with slow-release clarithromycin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* **48**, 4183-8 (2004).
36. Wilson, S.Z., Martin, R.R. & Putman, M. In vivo effects of josamycin, erythromycin, and placebo therapy on nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **11**, 407-10 (1977).
37. Wilson, S.Z. et al. Quantitative nasal cultures from carriers of *Staphylococcus aureus*: effects of oral therapy with erythromycin, rosamicin, and placebo. *Antimicrob Agents Chemother* **15**, 379-83 (1979).
38. Chang, S.C., Hsieh, S.M., Chen, M.L., Sheng, W.H. & Chen, Y.C. Oral fusidic acid fails to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and results in emergence of fusidic acid-resistant strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* **36**, 131-6 (2000).
39. Loeb, M., Main, C., Walker-Dilks, C. & Eady, A. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003340 (2003).
40. Coia, J.E. et al. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect* **63 Suppl 1**, S1-44 (2006).
41. Muto, C.A. et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* **24**, 362-86 (2003).
42. Laupland, K.B. & Conly, J.M. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis* **37**, 933-8 (2003).
43. Loveday, H.P., Pellowe, C.M., Jones, S.R. & Pratt, R.J. A systematic review of the evidence for interventions for the prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (1996-2004): report to the Joint MRSA Working Party (Subgroup A). *J Hosp Infect* **63 Suppl 1**, S45-70 (2006).
44. Klemmner MS, Styrt B. Prevention of recurrent staphylococcal skin infections with low-dose oral clindamycin therapy. *JAMA* 1988; **260**: 2682-2685

Appendix**GESELECTEERDE STUDIES****Mupirocine**

- Auteurs: Bulanda M, Gruszka M, Heczko B.
- Titel: Effect of mupirocin on nasal carriage of Staphylococcus aureus.
- Bron: J Hosp Infect 1989;14(2):117-24.
- Opzet: Gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind
- Deelnemers: Polen, ZH medewerkers, S. aureus neusdrager (n=69)
- Interventie: A mupirocine 3 dd, 3-5 dagen
B placebo 3 dd, 3-5 dagen
- Kweek: neus
- Follow up: 4 dagen, 2 weken, 1 maand, 3 maanden, 6 maanden, 1 jaar (uitval)
- Uitkomst: A 60% neus SA vrij na 2 weken
B 85% neus SA vrij na 2 weken
- Opmerking: MSSA
-
- Auteurs: Casewell MW, Hill RL.
- Titel: Elimination of nasal carriage of Staphylococcus aureus with mupirocin ('pseudomonic acid') - a controlled trial.
- Bron: J Antimicrob Chemother 1986;17(3):365-72.
- Opzet: gecontroleerde studie
- Deelnemers: UK, gezonde vrijwilligers S aureus dragers (MSSA) (n=32)
- Interventie: A: mupirocine nasaal 4 dd 5 dagen (n=15)
B: placebo nasaal, 4 dd, 5 dagen (n=17)
- Kweek: neus
- Follow up: 2 – 5 weken
- Uitkomst: A: 90% neus SA vrij na 3 weken
B: 0% neus SA vrij
- Opmerking: Alleen neus, onduidelijke allocatie, onduidelijke analyse

Auteurs: Doebbeling BN, Reagan DR, Pfaller MA, Houston AK, Hollis RJ, Wenzel RP.
 Titel: Long-term efficacy of intranasal mupirocin ointment. A prospective cohort study of Staphylococcus aureus carriage.
 Bron: Arch Intern Med 1994;154(13):1505-8.
 Opzet: gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, geblindeerd
 Deelnemers: USA, ziekenhuismedewerker, S. aureus neusdragers (MSSA) (n=68)
 Interventie A: mupirocine nasaal 2dd, 5 dagen
 B : placebo nasaal 2dd, 5 dagen
 Kweken: neus, hand
 Follow-up: 6 en 12 maanden
 Uitkomst: A: 52% neus SA vrij na 6 maanden (minder handdragerschap), 47% na 1 jaar (geen verschil meer in handdragerschap)
 B: 28% neus SA vrij na 6 maanden (geen verschil in handdragerschap), 24% na 1 jaar (geen verschil in handdragerschap)
 Opmerking: MSSA. 87% neus-hand type identiek. Baseline: significant meer handdragers in placebogroep. 34% rekolonizatie met nieuw type na 1 jaar.
 Zie ook Doebbeling J Chemother 1994

Auteurs: Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, et al.
 Titel: Elimination of Staphylococcus aureus nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group.
 Bron: Clin Infect Dis 1993;17(3):466-74.
 Opzet: gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, ?blinding?
 Deelnemers: USA, ZH medewerkers (n=339)
 Interventie A: mupirocine , 2 dd, 5 dagen (n=170)
 B: placebo nasaal 2 dd, 5 dagen (n=169)
 Kweek: neus
 Follow up: 1-4 weken
 Uitkomst: A: 82% neus SA vrij op week 4
 B: 12% neus SA vrij op week 4
 Opmerking Alleen neus. 2/6 studies gepubliceerd (Reagan 1991, Scully 1992). Voornamelijk MSSA.

Auteurs: Dryden MS, Dailly S, Crouch M.
 Titel: A randomized, controlled trial of tea tree topical preparations versus a standard topical regimen for the clearance of MRSA colonization.
 Bron: J Hosp Infect 2004;56(4):283-6.
 Opzet: gerandomiseerde gecontroleerde studie, open label
 Deelnemers: UK, opgenomen patienten, MRSA drager (n=224)
 Interventie: A: mupirocine nasaal 3 dd, 5 dagen, chloorhex 5 dagen, zilver sulfadiazine 1 dd, 5 dagen (wond) (n=114)
 B: tea tree 10% creme nasaal 3 dd 5 dagen, tea tree 5% body wash 5dagen, tea tree 10% wonden, 5 dagen. (n=110)
 Kweek: neus keel oksel perineum wonden
 Follow up: 2 en 14 dagen na kuur
 Uitkomst A: 49% MRSA vrij overall , 78% neus vrij
 B: 41% MRSA vrij overall, 47% neus vrij
 Opmerking Therapie trouw niet gemeten (real life dus)

Auteurs : Fernandez C, Gaspar C, Torrellas A, et al.
 Titel : A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of mupirocin calcium ointment for eliminating nasal carriage of Staphylococcus aureus among hospital personnel.
 Bron J Antimicrob Chemother 1995;35(3):399-408.
 Opzet: gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, blind
 Deelnemers: Spanje,ziekenhuismedewerkers S. aureus neusdrager (MSSA) (n=68)
 Interventie: A: mupirocine nasaal, 2 dd, 5 dagen (n=34)
 B: placebo nasaal, 2 dd, 5 dagen (n=34)
 Kweek: neus
 Follow up: 1-5 weken, 2-6 maanden
 Uitkomst: A: 57% neus SA vrij na 1 maand
 B: 9.4% neus SA vrij na ?
 Opmerking: alleen neus, 32% rekolonizatie met eigen stam

| | |
|--------------|---|
| Auteurs: | Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. |
| Titel: | Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. |
| Bron: | Antimicrob Agents Chemother 1999;43(6):1412-6. |
| Opzet: | Zwitserland, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind |
| Deelnemers | opgenomen patienten (>16 jr), MRSA drager ergens (n=98) |
| Interventie | A mupirocine 2dd 5 dagen + chloorhexidine (n=48) B placebo 2 dd 5 dagen + chloorhexidine (n=50) |
| Kweek | neus, perineum, urinecatheter, lesies |
| Follow up | 12, 19, 26 dagen |
| Uitkomst | A: 25% MRSA vrij overal, 44% neus vrij B: 18% MRSA vrij overal, 23% neus vrij |
| Opmerking | MRSA marginaal effectief indien meerdere body sites gekoloniseerd in MRSA. Endemische maar niet epidemische setting. Meestal 2 plaatsen gekoloniseerd: neus 58%, perineum 38%, huid 48%, urine 20%. Falen o.a. door mup resistentie. Weinig exogene rekolonizatie |
| Auteurs: | Leigh DA, Joy G. |
| Titel: | Treatment of familial staphylococcal infection--comparison of mupirocin nasal ointment and chlorhexidine/neomycin (Naseptin) cream in eradication of nasal carriage. |
| Bron: | J Antimicrob Chemother 1993;31(6):909-17. |
| Opzet: | gecontroleerde studie |
| Deelnemers: | UK, families met stafylokokken infecties (18 families, n=66) |
| Interventie: | A: mupirocine nasaal, 7 dagen (n=32) B: chloorhexidine/neomycine (naseptin) nasaal, 7 dagen (n=34) |
| Kweek: | neus, oksel, perineum |
| Follow up: | 1 week, 2 weken, 4 weken, 13 weken |
| Uitkomst: | A: 65% SA vrij overal B: 17% SA vrij overal |
| Opmerking: | MSSA, onduidelijke allocatie/blinding |

Auteurs : Martin JN, Perdreau-Remington F, Kartalija M, et al.
Titel A randomized clinical trial of mupirocin in the eradication of Staphylococcus aureus nasal carriage in human immunodeficiency virus disease.
Bron: J Infect Dis 1999;180(3):896-9.
Opzet gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd
Deelnemers USA, HIV patienten, S.aureus neusdrager (MSSA) (n=76)
Interventie A: mupirocine nasal 2 dd, 5 dagen
B: placebo nasal, 2dd, 5 dagen
Kweek neus
Follow up 1, 2, 6, 10 weken
Uitkomst A: 29% neus SA vrij na 10 weken
B: 3% neus SA vrij
Opmerking MSSA, alleen neus. 84% rekolonizatie met oude stam.

Auteurs: Mody L, Kauffman CA, McNeil SA, Galecki AT, Bradley SF.
Titel: Mupirocin-based decolonization of Staphylococcus aureus carriers in residents of 2 long-term care facilities: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Bron: Clin Infect Dis 2003;37(11):1467-74.
Opzet: gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, blinding
Deelnemers USA, verpleeghuis patienten, S aureus neusdrager (MSSA en MRSA) (n=127)
Interventie A: mupirocine nasaal 2 dd, 14 dagen (n=64)
B: placebo nasaal 2 dd, 14 dagen (n=63)
Kweek neus wond
Follow up 2 weken na eind kuur
Uitkomst A: 88% neus SA vrij
B: 13% neus SA vrij
Opmerking: Veel MRSA, 86% rekolonizatie met oude stam

Auteurs: Parras F, Guerrero MC, Bouza E, et al.
Titel : Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.
Bron: Antimicrob Agents Chemother 1995;39(1):175-9.
Opzet: gerandomiseerd, gecontroleerd, open label
Deelnemers: Spanje, opgenomen patienten en ZH medewerkers, MRSA neusdrager (n=)
Interventie A: mupirocine nasaal, 3dd, 5 dagen + chloorhex
B: fusidinezuur nasaal 3 dd, cotrimoxazole 2x960, 5 dagen + chloorhex
Kweek: neus, oksel, perineum
Follow up 1, 2, 3, 4, 13 weken
Uitkomst: A: 97% neus MRSA vrij bij 2 weken, 83% extranasaal MRSA vrij
B: 94% neus MRSA vrij bij 2 weken, 76% extranasaal MRSA vrij
Opmerking Baseline: significant meer extranasale dragers in groep B.

Auteurs: Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA, et al.
Titel: Elimination of coincident Staphylococcus aureus nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment.
Bron: Ann Intern Med 1991;114(2):101-6.
Opzet: gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, geblindeerd
Deelnemers: USA, ziekenhuis medewerkers, S. aureus neusdragers (MSSA) (n=68)
Interventie: A: mupirocine nasaal, 2 dd, 5 dagen
B : placebo nasaal, 2 dd, 5 dagen
Kweken: neus en hand
Follow-up: neus 12 weken
Hand 3 dagen na therapie
Uitkomst: A: 73% neus S. aureus vrij, 80% ook handelimitatie
B: 18% neus S. aureus vrij, 20% ook handelimitatie
Opmerking: MSSA. Korte follow-up handdragerschap.
Zie voor verdere follow-up Doebbeling et al 1994

Auteurs: Scully BE, Briones F, Gu JW, Neu HC.
 Titel: Mupirocin treatment of nasal staphylococcal colonization.
 Bron: Arch Intern Med 1992;152(2):353-6.
 Opzet: gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, geblindeerd
 Deelnemer: USA,ziekenhuismedewerkers, S aureus drager (MSSA) (n=70)
 Interventie A; mupirocine nasaal 2dd, 5 dagen (n=34)
 B; placebo nasaal 2 dd, 5 dagen (n=36)
 Kweken neus
 Follow-up 1 d, 3 d, 1 wk, 2 wk, 4 weken
 Uitkomst: A: 41% SA vrij, 78% eradicatie originele stam
 B: 0% SA vrij, 0% eradicatie originele stam
 Opmerking MSSA, alleen neus. 32% rekolonizatie met andere stam

Auteurs : Soto NE, Vaghjimal A, Stahl-Avicolli A, Protic JR, Lutwick LI, Chapnick EK.
 Titel : Bacitracin versus mupirocin for Staphylococcus aureus nasal colonization.
 Bron : Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20(5):351-3.
 Opzet: gerandomiseerd, gecontroleerd,
 Deelnemers: USA, ZH medewerkers, S. aureus neusdrager (MSSA en MRSA) (n=35)
 Interventie A: mupirocine nasaal, 5 dagen(n=16)
 B: bacitracine nasaal, 5 dagen (n=19)
 Kweek: neus
 Follow up: 4 dagen, 1 maand
 Uitkomst A: 80% neus SA vrij na 1 maand
 B: 23% neus SA vrij na 1 maand
 Opmerking 8% MRSA

Auteurs: Watanakunakorn C, Axelson C, Bota B, Stahl C.
Titel: Mupirocin ointment with and without chlorhexidine baths in the eradication of Staphylococcus aureus nasal carriage in nursing home residents.
Bron: Am J Infect Control 1995;23(5):306-9.
Opzet: niet gerandomiseerd
Deelnemers: USA, verpleeghuisbewoners, neus S. aureus pos (MRSA of MSSA) (n=56)
Interventie: A mupirocine nasaal +evt wond, 2dd, 5 dagen (n=27)
B mupirocine nasaal +evt wond, 2dd, 5 dagen,+chlorhex 3 dagen (n=29)
Kweek: neus oksel perineum wonden
Follow up: 1 week, 4 weken, 8 weken, 12 weken
Uitkomst: A 76% SA overal vrij bij 12 weken
B 78% SA overal vrij bij 12 weken
Opmerking: MRSA endemisch, onduidelijke allocatie. Oksel dragers 0%, Perineum 9% (groep B).

Chinolonen

- Auteurs: Peterson LR, Quick JN, Jensen B, et al.
- Titel: Emergence of ciprofloxacin resistance in nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. Resistance during ciprofloxacin plus rifampin therapy for methicillin-resistant *S aureus* colonization.
- Bron: Arch Intern Med 1990;150(10):2151-5.
- Opzet: gerandomiseerd, gecontroleerd, blind
- Deelnemers: patienten MRSA pos (n=21)
- Interventie: A: ciprofloxacin 2dd 750 mg po, + rifampicine 2dd300mg, 14 dagen (n=11)
B : cotrimoxazole 2 dd 960mg + rifampicine 2dd300 mg po, 14 dagen (n=10)
- Kweek: neus, rectum, lesies
- Follow up: 1w, 2-3 w, 3m, 6 m
- Uitkomst: A: 37% MRSA vrij overal bij 2-3 w, 40% bij 6 m
B: 50% MRSA vrij overal bij 2-3 w, 27% bij 6m
- Opmerking: Studie vroegtijdig gestopt wegens cipro resistentie (clonaal), 36% ook rifampin R

Systemisch met rifampicine

Auteurs: McAnally TP, Lewis MR, Brown DR.
Titel: Effect of rifampin and bacitracin on nasal carriers of Staphylococcus aureus.
Bron: Antimicrob Agents Chemother 1984;25(4):422-6.
Opzet: gerandomiseerd, gecontroleerd
Deelnemers: ZH medewekres S. aureus neusdrager (MSSA) (n=59)
Interventie: A: rifampicine 1 600 5 dagen (n=14)
B: bacitracine nasaal 3 dd 10 dagen (n=16)
C: combi (n=12)
D: geen therapie (n=17)
Kweek: neus
Follow up: 2w, 4w
Uitkomst: A: 57% neus SA vrij bij 4 w
B: 13% neus SA vrij
C : 42% neus SA vrij
D : 12% neus SA vrij
Opmerking: alleen neus

Auteurs: Muder RR, Boldin M, Brennen C, et al.
Titel: A controlled trial of rifampicin, minocycline, and rifampicin plus minocycline for eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in long-term care patients.
Bron: J Antimicrob Chemother 1994;34(1):189-90.
Opzet: gerandomiseerd, gecontroleerde studie , open label
Deelnemers: MRSA pos verpleeghuispatienten (n=35)
Interventie: A: rifampicine 2 dd 600 mg po, 5 dagen (n=10)
B: minocycline 2 dd 100 mg po 5 dagen (n=8)
C: rifampicine 2x600 + minocycline 2x100 (n=10)
D: geen behandeling (n=7)
Kweek: neus, lesies, urinecath
Follow up: 1 w, 1 m, 3m
Uitkomst: A: 70% MRSA vrij bij 1 maand
B: 12% MRSA vrij
C: 60% MRSA vrij
D: 0% MRSA vrij
Opmerking: Kleine groepen. Veel resistentie ontwikkeling voor beide middelen (ook bij dubbeltherapie).

Auteurs: Walsh TJ, Standiford HC, Reboli AC, et al.
 Titel: Randomized double-blinded trial of rifampin with either novobiocin or trimethoprim-sulfamethoxazole against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: prevention of antimicrobial resistance and effect of host factors on outcome.
 Bron: Antimicrob Agents Chemother 1993;37(6):1334-42.
 Opzet: gerandomiseerd, gecontroleerd, blind
 Deelnemers: USA, patienten en ZH medewerkers met MRSA (n=126)
 Interventie: A : novobiocine 2 dd 500 mg po + rifamp 2 dd 300 mg po, 7 dagen
 B : cotrimoxazole 2 dd 960 mg po + rifamp 2 dd 300 mg po, 7 d
 Kweek: neus, wond, sputum
 Follow up: 14 d
 Uikomst: A: 67% MRSA vrij overal, 74% neus, 80% rectum
 B: 53% MRSA vrij overal, 68% neus, 67% rectum
 Opmerking: geen

Auteurs: Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, Zuravleff JJ.
 Titel: *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis.
 Bron: N Engl J Med 1986;315(2):91-6.
 Opzet: gerandomiseerd, gecontroleerd, open label
 Deelnemers: hemodialyse patienten, *S. aureus* neusdrager (MSSA (n=60)
 Interventie: A: vancomycine 500mg/week (n=13), 2 weken
 B : bacitracine 3 dd, 7 dagen (n=7)
 C : bacitracine + rifampicine 2 dd 600 mg po (n=22)
 D : geen therapie (n=26)
 Kweek: neus
 Follow up: 1w, 1 m, 3m
 Uitkomst: A: 24% neus SA vrij bij 1 maand, 10% na 3 mnd
 B: 15% neus SA vrij bij 1 mnd, 30% na 3 mnd
 C: 75% neus SA vrij bij 1 mnd, 40% na 3 mnd
 Opmerking: Alleen neus, rifampicine resistentie, ook met bacitracine erbij.

Systemisch met macrolide

Auteurs: Berg HF, Tjhie JH, Scheffer GJ, et al.
Titel: Emergence and persistence of macrolide resistance in oropharyngeal flora and elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* after therapy with slow-release clarithromycin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.
Bron: Antimicrob Agents Chemother 2004;48(11):4183-8.
Opzet: gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, blind
Deelnemers: Nederland, hartpatiënten met aureus in neus (MSSA) (n=95)
Interventie: A: slow release claritromycine 1x500 po, tot aan OK (n=49)
B: placebo tot aan OK (n=46)
Kweek: neus, keel
Follow up: 8 w
Uitkomst: A: 88% neus SA vrij na 8w
B: 7% neus SA vrij na 8w
Opmerking: alleen neus, onduidelijk hoelang kuur, monotherapie, veel macrolide resistentie na kuur

Auteurs: Wilson SZ, Martin RR, Putman M.
Titel: In vivo effects of josamycin, erythromycin, and placebo therapy on nasal carriage of *Staphylococcus aureus*.
Bron: Antimicrob Agents Chemother 1977;11(3):407-10.
Opzet: gerandomiseerd, gecontroleerd, blind
Deelnemers: USA, vrijwilligers, *S. aureus* neusdrager (MSSA) (n=
Interventie: A: josamycine 4 dd 350 mg, 7 dagen (n=22)
B : erythromycine 4 dd 250 mg, 7 dagen (n=26)
C : placebo 4 dd, 7 dagen (n=25)
Kweek: neus
Follow up: 1 d, 9 d , 30 d
Uikomst: A: 60% neus SA vrij op 9 d
B: 35% neus SA vrij op 9 d
C: 0% neus SA vrij
Opmerking: alleen neus, veel rekolonisatie na 30 d

Auteurs: Wilson SZ, Martin RR, Putman M, Greenberg SB, Wallace RJ, Jr., Jemsek JG.
Titel: Quantitative nasal cultures from carriers of Staphylococcus aureus: effects of oral therapy with erythromycin, rosamicin, and placebo.
Bron: Antimicrob Agents Chemother 1979;15(3):379-83.
Opzet: gerandomiseerd, gecontroleerd, blind
Deelnemers; vrijwilligers, S. aureus neusdragers (n=87)
Interventie: A: erythromycine 4x250mg po, 7 dagen
B: rosamicine 4x250 mg po, 7 dagen
C: placebo 4dd, 7 dagen
Kweek: neus
Follow up: 1 d, 4 w
Uitkomst A: 22% neus SA vrij
B: 23% neus SA vrij
C : 7% neus SA vrij
Opmerking: alleen neus, monotherapie

Fusidinezuur

| | |
|--------------|--|
| Auteurs: | Chang SC, Hsieh SM, Chen ML, Sheng WH, Chen YC. |
| Titel: | Oral fusidic acid fails to eradicate methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> colonization and results in emergence of fusidic-acid resistant strains. |
| Bron: | Diagn Microbiol Inf Dis 2000;36:131-136. |
| Opzet: | gerandomiseerd, gecontroleerd, blind |
| Deelnemers: | Taiwan, IC patienten, MRSA drager (n=16) |
| Interventie: | A: fusidinezuur 3x500mg po, 7 dagen (n=6) B: geen therapie (n=10) |
| Kweek: | neus, sputum, keel, oksel, lies, huidlesies |
| Follow up: | 1, 2, 7, 8 weken |
| Uitkomst | A: 17% MRSA vrij B: 50% MRSA vrij |
| Opmerking: | monotherapie dus studie vroegtijdig gestopt wegens resistentie ontwikkeling. Onduidelijk waarom verschillende groepsgrootte. |