

DRAGERSCHAP VAN STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN HET VOORKOMEN VAN POST-OPERATIEVE WONDINFECTIES

L.G.M. Bode*

INLEIDING

De bacterie *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is een bekend en veel voorkomend micro-organisme. *S. aureus* kan bij 20-50% van de gezonde humane populatie in de neus gevonden worden, zonder dat dit klachten geeft (1). Dit noemt men "dragerschap" van de bacterie. De bacterie komt niet alleen in de neus voor, maar wordt ook op de huid gevonden. Het testen op dragerschap van *S. aureus* is mogelijk door een neuskweek af te nemen.

S. aureus is tevens een beruchte verwekker van infecties. Zowel relatief onschuldige infecties, zoals krentenbaard, als levensbedreigende infecties, zoals longontsteking en endocarditis, kunnen door de bacterie worden veroorzaakt. Hierbij kan een onderscheid gemaakt worden tussen infecties die buiten het ziekenhuis zijn opgelopen ("community-acquired"), en binnen het ziekenhuis opgelopen (nosocomiale) infecties. Veel voorkomende nosocomiale *S. aureus* infecties zijn kathetergerelateerde bloedbaaninfecties (bacteremie) en post-operatieve wondinfecties.

Nosocomiale infecties gaan gepaard met een verhoogde ziektelast (morbiditeit) en sterfte (mortaliteit). Het gebruik van antibiotica neemt toe, de opnameduur wordt verlengd en daarmee stijgen de kosten voor de gezondheidszorg (2, 3).

Het risico op een nosocomiale *S. aureus* infectie is afhankelijk van een aantal factoren. Onderliggend lijden speelt een rol. Patiënten met diabetes mellitus, patiënten die hemodialyse ondergaan en patiënten met leveraandoeningen zijn voorbeelden van groepen met een hoog risico op een *S. aureus* infectie. Het hebben van een intravasale katheter, bijvoorbeeld een jugularislijn, evenals het in het lichaam aanwezig zijn van kunstmateriaal, zoals een hartklepprothese, verhogen het risico op een bacteremie met *S. aureus* aanzienlijk. Bij postoperatieve wondinfecties bepalen het type ingreep en de duur van de ingreep deels het risico (4). Bij patiënten die een cardiochirurgische

ingreep ondergaan, evenals patiënten waarbij kunstmateriaal geïmplanterd wordt, zoals een kunstheup of -knie, ontwikkelen zich relatief vaak postoperatieve wondinfecties met *S. aureus*. Echter, één van de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een nosocomiale infectie met *S. aureus* is dragerschap van de bacterie. In circa 80% van de infecties is er sprake van een endogene infectie, dat wil zeggen dat de bacteriestam die in de neus gevonden wordt, identiek is aan de stam die de infectie veroorzaakt (5, 6).

Het verband tussen nosocomiale *S. aureus* infecties en dragerschap werd al tientallen jaren geleden ontdekt (5). In de loop der jaren zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd naar het effect van het opheffen van neusdragerschap op het optreden van *S. aureus* infecties.

In sommige gevallen waren deze succesvol; mupirocine neuszalf, een antibioticumzalf werkzaam tegen staphylococci, is effectief gebleken in het voorkomen van kathetergerelateerde *S. aureus* infecties bij patiënten die dialyse ondergaan (7). Een zogenaamde "interventiestudie" liet zien dat het aantal postoperatieve wondinfecties met *S. aureus* bij cardiochirurgische patiënten sterk daalde bij gebruik van mupirocine ten opzichte van eerder, toen er nog geen mupirocine gebruikt werd (8). Een grote studie bij patiënten op afdelingen interne geneeskunde liet echter geen effect zien van mupirocine in het voorkomen van nosocomiale infecties ten opzichte van placebo (9). Patiënten kregen hierbij pas neuszalf na enkele dagen opna-

me, toen de resultaten van de neuskweek bekend waren.

METHODE

Recent is een grote studie uitgevoerd in vijf centra in Nederland (Erasmus MC Rotterdam, Amphia Ziekenhuis Breda, VU Medisch Centrum Amsterdam, UMC Utrecht en CWZ/St. Maartenskliniek Nijmegen) met als doel patiënten te screenen op dragerschap van *S. aureus*, en deze bacterie bij dragers uit te roeien om nosocomiale infecties met *S. aureus* te voorkomen (10). Hiertoe werden patiënten, die voor minimaal vier dagen opgenomen werden en een relatief hoog risico liepen op infectie met *S. aureus*, bij binnenkomst in het ziekenhuis gescreend. De screening bestond uit het afnemen van een neuswat, die middels een snelle techniek (PCR) op *S. aureus* getest werd. Hierdoor waren de resultaten binnen 24 uur, maar meestal al dezelfde dag, beschikbaar. Indien een patiënt drager bleek te zijn van de bacterie, werd hem of haar gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Na toestemming werd de patiënt gerandomiseerd, d.w.z. kreeg hij of zij mupirocine neuszalf en chloorhexidine waszeep, dan wel een placebo neuszalf en placebo waszeep, gedurende vijf dagen. Het onderzoek was dubbelblind, d.w.z. dat noch de onderzoekers, noch de patiënt of behandelend arts wisten of de patiënt de echte medicatie of placebo kreeg. Indien een patiënt na drie, respectievelijk zes weken nog was opgenomen, werd hij of zij nogmaals vijf dagen behandeld met dezelfde zalf/zeep combinatie.



Gedurende de opname en tot zes weken na ontslag werd de patiënt gevolgd. Indien er verdenking was op een infectie, werd een kweek afgenomen om te onderzoeken of er sprake was van een infectie met *S. aureus* danwel een ander pathogeen. De stam die de infectie veroorzaakte werd vergeleken met de stam die in de neus was gevonden, om te bepalen of er sprake was van een endogene of exogene infectie. Daarnaast werden opnameduur en mortaliteit geregistreerd.

RESULTATEN

In totaal werden 6771 patiënten gescreend. Hiervan waren 1251 patiënten drager van *S. aureus*. Van deze 1251 patiënten werden er 917 gerandomiseerd: 504 patiënten kregen mupirocine neuszalf en chloorhexidine zeep, 413 patiënten kregen placebo neuszalf en placebo zeep.

In de mupirocine/chloorhexidine-groep kregen 17 patiënten ($17/504=3.4\%$) een nosocomiale infectie met *S. aureus*, in de placebo-groep waren dat er 32 ($32/413=7.7\%$). Het relatieve risico op een infectie met *S. aureus* in de mupirocine/chloorhexidine-groep was 0.42 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.23-0.75); patiënten die werden behandeld met mupirocine/chloorhexidine hadden dus 58% minder risico op het ontwikkelen van een infectie met *S. aureus* dan patiënten die met placebo behandeld werden. De opnameduur van patiënten die met mupirocine/chloorhexidine werden behandeld, was gemiddeld bijna twee dagen korter dan van patiënten die placebo kregen (12.2 vs. 14.0 dagen). Er was

geen significant verschil in mortaliteit tussen de twee groepen.

CONCLUSIE

Deze studie laat zien dat nosocomiale infecties met *S. aureus* bij dragers van deze bacterie met bijna 60% gereduceerd kunnen worden, als patiënten bij opname gescreend worden op dragerschap en behandeld worden met mupirocine neuszalf en chloorhexidine zeep.

DISCUSSIE

Er zijn in deze studie enkele verschillen met voorgaande studies aan te wijzen, die hebben bijgedragen aan het voorkomen van nosocomiale *S. aureus* infecties. Allereerst werden patiënten bij opname direct gescreend op dragerschap van de bacterie, en begonnen dragers zo snel mogelijk na opname met de therapie. Deze therapie bestond niet alleen uit mupirocine neuszalf, maar door het gebruik van chloorhexidine zeep werd *S. aureus* ook van de huid gewassen. Bovendien werden patiënten die langdurig in het ziekenhuis waren opgenomen, na drie en zes weken nogmaals behandeld met neuszalf en zeep, met als doel rekolonisatie met de bacterie te voorkomen.

Mupirocine en chloorhexidine zijn relatief goedkoop. De kosten voor het gebruik ervan gedurende vijf dagen zijn minder dan vijftien euro. Het screenen van patiënten middels PCR kost circa 50 euro per patiënt. Om één nosocomiale infectie te voorkomen moeten 121 patiënten gescreend en 23 patiënten behandeld worden. De totale kosten om één infectie te voorkomen zijn dus maxi-

maal 6.500 euro. De kosten voor één nosocomiale infectie met *S. aureus* zijn ongeveer 15.000 euro; het screenen en behandelen van dragers is dus kosten-effectief.

Mupirocine is een antibioticum met een goede werking op *S. aureus*. Resistentie voor mupirocine komt in toenemende mate voor (11). Om resistentieontwikkeling in de toekomst te voorkomen is het van belang dat mupirocine alleen gebruikt wordt bij dragers van *S. aureus* die risico lopen op het ontwikkelen van een infectie met deze bacterie.

NAWOORD

Deze studie laat zien dat nosocomiale infecties met *S. aureus* bij dragers van deze bacterie met bijna 60% gereduceerd kunnen worden, als patiënten bij opname gescreend worden op dragerschap en behandeld worden met mupirocine neuszalf en chloorhexidine zeep. Deze strategie reduceert de opnameduur met gemiddeld bijna twee dagen en zal de ziektelast doen afnemen. Het ligt in de lijn der verwachting dat ook het gebruik van antibiotica, evenals de kosten die gepaard gaan met morbiditeit en opnameduur, gereduceerd kunnen worden.

LITERATUUR

1. Wertheim, H.F., et al., **The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections.** *Lancet Infect Dis*, 2005. 5(12): p. 751-62.
2. Pittet, D. and R.P. Wenzel, **Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths.** *Arch*

- Intern Med, 1995. 155(11): p. 1177-84.
3. Kirkland, K.B., et al., **The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs.** Infect Control Hosp Epidemiol, 1999. 20(11): p. 725-30.
 4. Cheadle, W.G., **Risk factors for surgical site infection.** Surg Infect (Larchmt), 2006. 7 Suppl 1: p. S7-11.
 5. Weinstein, H.J., **The relation between the nasal-staphylococcal-carrier state and the incidence of postoperative complications.** N Engl J Med, 1959. 260(26): p. 1303-8.
 6. von Eiff, C., et al., **Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia. Study Group.** N Engl J Med, 2001. 344(1): p. 11-6.
 7. **Nasal mupirocin prevents Staphylococcus aureus exit-site infection during peritoneal dialysis. Mupirocin Study Group.** J Am Soc Nephrol, 1996. 7(11): p. 2403-8.
 8. Kluytmans, J.A., et al., **Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of Staphylococcus aureus.** Infect Control Hosp Epidemiol, 1996. 17(12): p. 780-5.
 9. Wertheim, H.F., et al., **Mupirocin prophylaxis against nosocomial Staphylococcus aureus infections in nonsurgical patients: a randomized study.** Ann Intern Med, 2004. 140(6): p. 419-25.
 10. Bode, L.G., et al., **Preventing surgical-site infections in nasal carriers of Staphylococcus aureus.** N Engl J Med. 362(1): p. 9-17.
 11. Deshpande, L.M., et al., **Emerging elevated mupirocin resistance rates among staphylococcal isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000): correlations of results from disk diffusion, Etest and reference dilution methods.** Diagn Microbiol Infect Dis, 2002. 42(4): p. 283-90.

Mw. drs. L.G.M. Bode
AIOS Medische Microbiologie
Erasmus MC, Rotterdam
l.bode@erasmusmc.nl