



STICHTING WERKGROEP ANTIBIOTICABELEID

Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XII

Herziening SWAB richtlijn Behandeling MRSA dragers

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), februari 2012

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.J.W. Kluytmans (voorzitter), Dr. Heidi S.M. Ammerlaan (herziening, d.d. februari 2012).

© 2012 SWAB

Secretariaat SWAB

p/a Universitair Medisch Centrum St Radboud

Medische Microbiologie Huispost 574, route 574

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

Wijzigingen ten opzichte van de richtlijn dd maart 2007 in GEEL aangegeven

Herziening 2012 SWAB richtlijn Behandeling MRSA dragers

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 lijkt bijna 2 keer groter te zijn dan bij een bacteriëmie met meticilline-gevoelige *S. aureus* (MSSA), hoewel correctie voor 'confounding' factoren zoals comorbiditeit en ernst van ziekte juist voorafgaand aan de bacteriëmie in deze studies niet altijd goed mogelijk is.³ Ook neemt het aantal patiënten met invasieve infecties toe als MRSA zijn intrede doet.⁴

Hoewel er de afgelopen jaren een stijgende trend lijkt te zijn, heeft Nederland nog steeds een bijzonder lage prevalentie van MRSA ondanks een hoge prevalentie in de omliggende landen.^{1;5;6} 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, arts-microbioloog, 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 januari 2010.

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 dagerschap 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. Naar aanleiding van een Nederlandse cohort studie, uitgevoerd van oktober 2006 t/m oktober 2008 waarin de effectiviteit van de originele richtlijn werd geëvalueerd, werd de richtlijn verder geoptimaliseerd.^{7;8}

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.⁹⁻¹¹ 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%.¹²

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 therapie-falen en verdergaande resistentie ontwikkeling. Er bestaat een Britse richtlijn voor de behandeling van MRSA infecties.¹³

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.¹⁴ 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.¹⁵ Hoe te handelen bij MRSA dragers in de open bevolking is vastgelegd in een LCI richtlijn (www.rivm.nl/cib).

MRSA dragerschapbehandeling

Indicaties voor 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 (ongecomplieerde 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 verschillende studies werden bij gekoloniseerde patiënten halfwaardetijden van 8 tot 40 maanden**

gevonden.¹⁶⁻²⁰ Zoals al genoemd zijn risicofactoren voor persisterend dragerschap de aanwezigheid van huidlaesies en lichaamsvreemd materiaal. Ook de aanwezigheid van MRSA op meerdere plaatsen op het lichaam is geassocieerd met persisterend dragerschap, en compliceert MRSA dragerschapbehandeling.^{8:21} 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 **uitsluitend** in de neus gelokaliseerd.

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

- dragerschap bevindt zich in keel, perineum of huidlesies, onafhankelijk van neusdragerschap **en/of**
- 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.

Literatuur analyse dragerschapsbehandeling

(zie ook appendix 'geselecteerde studies')

Voor het literatuuronderzoek zijn 23 klinische studies geselecteerd (zie appendix),²²⁻⁴⁴ één Cochrane review,⁴⁵ drie internationale richtlijnen,^{13;46;47} drie nationale gerelateerde richtlijnen (WIP, LCI en NVMM), en twee review artikelen.^{48;49} De Cochrane review refereert slechts aan studies waarin alleen MRSA eradicatie wordt onderzocht. De auteurs concluderen op zes geselecteerde studies dat er geen bewijs bestaat dat lokale of systemische therapie zinvol is voor MRSA eradicatie. Echter, het is ons inziens zinvol om tevens studies te analyseren waarin meticilline gevoelige *S. aureus* (MSSA) eradicatie wordt onderzocht met niet beta-lactam antibiotica.

De 23 geselecteerde studies zijn samengevat in Tabel 2. Het aantal deelnemers per studie was gemiddeld 80. Alle studies zijn gerandomiseerd en meer dan de helft geblindeerd (n=13). De onderzoekspopulaties zijn wisselend: ziekenhuispersoneel (n=6), ziekenhuispatiënten (n=8), gezonde vrijwilligers (n=5), verpleeghuispatiënten (n=2), en personeel en patiënten samen (n=2). Binnen de geselecteerde studies is zowel MSSA onderzocht (n=12), MRSA (n=9), en beide (n=2).

Een verscheidenheid aan interventies is onderzocht, zowel systemisch (orale toediening) en lokaal. Gebruikte lokale interventies waren: mupirocine neuszalf, bacitracin neuszalf, fusidine zuur neuszalf, tea tree oil, vancomycine oraal, en hygiënische maatregelen. Systemische interventies waren: macroliden, **doxycycline**, 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 (14) 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 12 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 14 studies waarin mupirocine is onderzocht, hebben zeven studies betrekking op MRSA. Acht studies hebben alleen neuskweken in de follow-up. Uit deze studies kan men concluderen dat met mupirocine 73% en 47% *S. aureus* vrij wordt (nasaal en extranasaal, respectievelijk), ten op zichte van 25% en 31% 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 mogelijk een goede bijdrage leveren aan dragerschapbehandeling, maar deze therapie behoeft 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). Er is 1 studie waarin doxycycline wordt gecombineerd met rifampicine en lokale therapie.⁴⁴ 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. Combinatie therapie met doxycycline laat eradicatie zien in 74% van de dragers, waarbij meerdere relevante sites zijn gekweekt.⁴⁴ Meerdere soorten macroliden zijn onderzocht, met claritromycine als meest effectieve middel. 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).⁵⁰ 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

Adviezen:

| | |
|-----------------|--|
| <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. |
| <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: Een recente studie van Mollema et al. toont dat MRSA transmissie van een index persoon naar huisgenoten in ongeveer de helft van de gevallen optreedt.⁵¹ In de studie van Ammerlaan et al. werd aangetoond dat dragerschap bij huisgenoten geassocieerd is met falen van de behandeling in 66 van de 162 gevallen waarin dragerschap werd aangetoond (gecorrigeerde OR van 2.9 (1.1-8.1)).^{7,8} Het advies naar de behandelend arts is om vooraf aan een eerste behandeling de thuissituatie in de evaluatie te betrekken (door middel van kweken van neus, keel, perineum en zo nodig huidlesies van huisgenoten). De thuissituatie (huisgenoten) kan men definiëren als personen die overdag en 's nachts in hetzelfde huis als de index persoon verblijven en gemeenschappelijk gebruik maken van slaapkamer, badkamer, woonkamer en/of keuken. Als een huisgenoot MRSA drager blijkt te zijn, zal moeten worden beoordeeld of er sprake is van (on)gecompliceerd dragerschap, zodat hij/zij als zodanig gelijktijdig kan worden behandeld.

Bij falen is er sprake van gecompliceerd MRSA-dragerschap (zie verder).

Gecompliceerd dragerschap

Adviezen:

| | |
|-----------------|---|
| <i>Niveau 4</i> | 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 (on)gecompliceerd dragerschap dan kan de behandeling die daar is aangegeven worden ingesteld.

| | |
|-----------------|--|
| <i>Niveau 4</i> | 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 (on)gecompliceerd dragerschap dan kan de behandeling die daar is aangegeven worden ingesteld.

Behandeling van gecompliceerd dragerschap bij een mupirocine gevoelige MRSA:

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

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> | <p>Dagelijks schoon ondergoed, schone kleding, schone washandjes en handdoeken gebruiken.</p> <p>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.</p> |
| <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 $\mu\text{g ml}^{-1}$, en high-level resistentie, met $\text{MRC} \geq 512 \mu\text{g ml}^{-1}$. 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, zoals vastgelegd in de richtlijnen van de WIP (www.wip.nl).

Tabel 1. CBO indeling literatuur en conclusies

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

| <i>Voor artikelen betreffende interventie</i> | |
|---|--|
| 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 cohort onderzoek, patiënt-controle onderzoek) |
| 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

| Ref | Year | Study design | Patient population | Sample size | Treatment per studygroup | Duration of treatment (days) | Duration of follow up (days) | Culture sites | % Eradication Week 1 after treatment ^a | % Eradication End of follow up ^a |
|-----|------|--------------|---------------------|----------------------|---|------------------------------|------------------------------|---------------|---|---|
| 40 | 1977 | DB-RCT | HV | 77 MSSA | 1. josamycin ^b | 7 | 28 | N | 55 | 36 |
| | | | | | 2. erythromycin ^b | 7 | | | 54 | 8 |
| | | | | | 3. placebo ^b | 7 | | | 0 | 0 |
| 41 | 1979 | DB-RCT | HV | 87 MSSA | 1. rosamycin ^b | 7 | 28 | N | 43 | 23 |
| | | | | | 2. erythromycin ^b | 7 | | | 74 | 22 |
| | | | | | 3. placebo ^b | 7 | | | 7 | 7 |
| 35 | 1984 | O-RCT | HCW | 59 MSSA | 1. rifampicin ^b | 5 | 28 | N | 86 | 64 |
| | | | | | 2. bacitracin ^c | 10 | | | 13 | 13 |
| | | | | | 3. bacitracin ^c /rifampicin ^b | 10-5 | | | 58 | 75 |
| | | | | | 4. no treatment | 0 | | | 12 | 12 |
| 23 | 1986 | DB-RCT | HV | 33 MSSA | 1. mupirocin ^c | 5 | 28 | N | 100 | 81 |
| | | | | | 2. placebo ^c | 5 | | | 0 | 0 |
| 38 | 1986 | O-RCT | Hemodialysis Outpts | 60 MSSA | 1. bacitracin ^c /rifampicin ^b | 5 | 90 | N | NA | 67 |
| | | | | | 2. no treatment | 5 | | | NA | 27 |
| 22d | 1989 | DB-RCT | HCW | 69 MSSA | 1. mupirocin ^c | 5/3 | 365/28 | N | 96 | 83 |
| | | | | | 2. placebo ^c | 5/3 | | | 0 | 43 |
| 34 | 1990 | SB-RCT | Hosp pts | 21 MRSA | 1. ciprofloxacin ^b /rifampicin ^b | 14 | 180 | N G W | 70 | 27 |
| | | | | | 2. co-trimoxazole ^b /rifampicin ^b | 14 | | | 67 | 40 |
| 24 | 1993 | DB-RCT | HCW | 322 MSSA, 17 MRSA | 1. mupirocin ^c | 5 | 28 | N | 91 | 67 |
| | | | | | 2. placebo ^c | 5 | | | 6 | 1 |
| 29 | 1993 | O-RCT | HV | 66 MSSA | 1. mupirocin ^c /chlorhexidin ^e | 7 | 91 | N G S | 95 | 57 |

| | | | | | | | | | | |
|----|------|--------|----------------|---------------------|--|----|-----|-----------|-----|----|
| | | | | | 2. chlorhexidin neomycin ^c /chlorhexidin ^e | 7 | | | | 11 |
| 37 | 1993 | DB-RCT | HCW & Pts | 94 MRSA | 1. novamycin ^b /rifampicin ^b | 7 | 14 | N G W Sp | NA | 67 |
| | | | | | 2. co-trimoxazole ^b /rifampicin ^b | 7 | | | | 53 |
| 36 | 1994 | O-RCT | LTCF | 35 MRSA | 1. rifampicin ^b | 5 | 90 | N U W | 60 | 67 |
| | | | | | 2. minocyclin ^b | 5 | | | 13 | 38 |
| | | | | | 3. minocyclin ^b /rifampicin ^b | 5 | | | 70 | 50 |
| | | | | | 4. no treatment | 0 | | | 14 | 14 |
| 25 | 1994 | DB-RCT | HCW | 68 MSSA | 1. mupirocin ^c | 5 | 180 | N S | NA | 50 |
| | | | | | 2. placebo ^c | 5 | | | | 26 |
| 27 | 1995 | DB-RCT | HCW | 61 MSSA, 1 MRSA | 1. mupirocin ^c | 5 | 180 | N | 87 | 52 |
| | | | | | 2. placebo ^c | 5 | | | 9 | 6 |
| 32 | 1995 | O-RCT | HCW & Hosp pts | 84 MRSA | 1. mupirocin ^c /chlorhexidin ^e | 5 | 28 | N | 100 | 96 |
| | | | | | 2. fusidic acid ^c /co-trimoxazole ^b /chlorhexidin ^e | 5 | | | 100 | 95 |
| 28 | 1999 | DB-RCT | Hosp pts | 98 MRSA | 1. mupirocin ^c /chlorhexidin ^e | 5 | 26 | N G U W | NA | 25 |
| | | | | | 2. placebo ^c /chlorhexidin ^e | 5 | | | | 18 |
| 30 | 1999 | DB-RCT | HIV Outpts | 76 MSSA | 1. mupirocin ^c | 5 | 70 | N | 89 | 43 |
| | | | | | 2. placebo ^c | 5 | | | 8 | 31 |
| 33 | 1999 | SB-RCT | HCW | 34 MSSA, 3 MRSA | 1. mupirocin ^c | 5 | 30 | N | 94 | 80 |
| | | | | | 2. bacitracin ^c | 5 | | | 44 | 23 |
| 42 | 2000 | O-RCT | Hosp pts (ICU) | 16 MRSA | 1. fusidic acid ^b | 7 | 28 | N T W Sp | 50 | 40 |
| | | | | | 2. no treatment | 0 | | | 0 | 30 |
| 31 | 2003 | DB-RCT | LTCF | 64 MSSA, 63 MRSA | 1. mupirocin ^c | 14 | 16 | N W | 93 | 88 |
| | | | | | 2. placebo ^c | 14 | | | 15 | 18 |
| 39 | 2004 | DB-RCT | Hosp pts | 95 MSSA | 1. clarithromycin ^b | 14 | 56 | N T | NA | 88 |
| | | | | | 2. placebo ^b | 14 | | | | 7 |
| 26 | 2004 | O-RCT | Hosp pts | 224 MRSA | 1. mupirocin ^c /chlorhexidin ^e | 5 | 14 | N T G S W | NA | 49 |
| | | | | | 2. tea tree oil ^c /tea tree oil ^e | 5 | | | | 42 |

| | | | | | | | | | | |
|----|------|----------------|------------------|-------------|--|---|----|---------|----|----|
| 44 | 2007 | O-RCT | Hosp pts | 146 MRSA | 1. mupirocin ^c /rifampicin ^b /doxycyclin ^b /chlorhexidin ^a | 7 | 90 | N G W D | NA | 74 |
| | | | | | 2. no treatment | 0 | | | | 32 |
| 43 | 2007 | Cluster-DB-RCT | Healthy soldiers | 134 CA-MRSA | 1. mupirocin ^c | 5 | 56 | N | NA | 88 |
| | | | | | 2. placebo ^c | 5 | | | | 65 |

Note: Ref – Reference number, MSSA – methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*, MRSA – methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, DB-RCT – double blind randomized controlled trial, SB-RCT – single blind randomized controlled trial, O-RCT – open randomized controlled trial, CT – controlled trial, HV – healthy volunteers, HCW – health care workers, Outpts – outpatients, Hosp pts – hospitalized patients, pts – patients, LTCF – long term care facility, HIV – human immunodeficiency virus, ICU – intensive care unit, N – nose, G – groin, W – wounds, T – throat, Sp – sputum, S – skin, U – urine, D – device exit site, NA – data not available, CA – community acquired. ^a Number of persons successfully decolonized is with exclusion of re-colonization with another strain. Recolonization with another strain is defined as failure of treatment. ^b Oral tablets. ^c Nasal ointment. ^d During the first half of the study, included persons were treated for five days with a follow up of 365 days. During the second half of study, persons were treated for three days with a follow up of 28 days. ^e Body washing.

Tabel 3. Orale combinatie-therapie voor eradicator van dragerschap van MRSA

| Richtlijn | Antibiotica 1 | Antibiotica 2 |
|--------------------------|--|--------------------------|
| Aanbevolen | doxycycline 1 dd 200 mg of trimethoprim 2 dd 200 mg | rifampicine 2 dd 600 mg |
| Alternatief ¹ | clindamycine 3 dd 600 mg of clarithromycine 2 dd 500 mg of ciprofloxacin 2 dd 750 mg of fusidinezuur 3 dd 500 mg | fusidinezuur 3 dd 500 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. ¹Alternatieve opties moeten alleen gebruikt worden als er een contra-indicatie bestaat (bijv. *in vitro* resistentie, intolerantie) voor de aanbevolen opties.

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% rekolonisatie 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, blindering?

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 5 dagen, 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: Ellis MW, Griffith ME, Dooley DP, et al.
Titel: Targeted intranasal mupirocin to prevent colonization and infection by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in soldiers: a cluster randomized controlled trial.
Bron: Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3591-8.
Opzet: cluster-gerandomiseerde gecontroleerde studie, dubbel blind
Deelnemers: US, gezonde soldaten, CA-MRSA drager (n=134)
Interventie: A: mupirocine nasaal 3 dd, 5 dagen (n=64)
B: placebo nasaal 3dd, 5 dagen (n=62)
Kweek: neus
Follow up: 56 dagen na kuur
Uitkomst: A: 88% neus vrij
B: 65% neus vrij
Opmerking:

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% rekolonisatie 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 patiënten (>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 rekolonisatie.

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 patiënten, *S. aureus* neusdrager (MSSA) (n=76)

Interventie: A: mupirocine nasaal 2 dd, 5 dagen
B: placebo nasaal, 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% rekolonisatie 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, blindering
Deelnemers USA, verpleeghuis patiënten, *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

Uitskomst: A: 88% neus SA vrij
B: 13% neus SA vrij

Opmerking: Veel MRSA, 86% rekolonisatie 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 patiënten en ZH medewerkers, MRSA neusdrager (n=)

Interventie: A: mupirocine nasaal, 3dd, 5 dagen + chloorhexidine
B: fusidinezuur nasaal 3 dd, cotrimoxazole 2x960, 5 dagen + chloorhexidine

Kweek: neus, oksel, perineum

Follow up: 1, 2, 3, 4, 13 weken

Uitskomst: 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 : 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

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: patiënten 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 overall bij 2-3 w, 40% bij 6 m
B: 50% MRSA vrij overall bij 2-3 w, 27% bij 6m
Opmerking: Studie vroegtijdig gestopt wegens ciprofloxacine resistentie (clonaal), 36% ook rifampicine R

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 medewerkers *S. aureus* neusdrager (MSSA) (n=59)

Interventie: A: rifampicine 1 dd 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 positieve verpleeghuispatiënten (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 2 dd 600 mg po + minocycline 2 dd 100 mg po, 5 dagen (n=10)

D: geen behandeling (n=7)

Kweek: neus, lesies, urinecatheter

Follow up: 1 w, 1 m, 3 m

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: Simor AE, Phillips E, McGeer A, et al.

Titel: Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization.

Bron: Clin Infect Dis 2007;44:178-85

Opzet: gerandomiseerd, gecontroleerd, open label

Deelnemers: USA, patiënten met MRSA (n=146)

Interventie: A: mupirocine/rifampicine/doxycycline/chlorhexidine, 7 dagen
B: no treatment

Kweek: neus, liezen, wond, catheteringang

Follow up: 90 d

Uikomst: A: 88% MRSA vrij overal
B: 65% MRSA vrij overal

Opmerking:

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, patiënten 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 dagen

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 500 mg/week iv (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.

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 *S. 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
Uitslag: 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, rosamycin, 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: rosamycine 4x250 mg po, 7 dagen
C: placebo 4dd, 7 dagen
Kweek: neus
Follow up: 1 d, 4 w
Uitslag: 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 *Staphylococcus aureus* 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 patiënten, 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.

References

- (1) Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(9):1627-1634.
- (2) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004: *Am J Infect Control* 2004; 32(8):470-485.
- (3) Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN et al.: Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36(1):53-59.
- (4) Reacher MH, Shah A, Livermore DM et al.: Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ* 2000; 320(7229):213-216.
- (5) Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA 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* 2004; 56(4):321-325.
- (6) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC. 2010.
- (7) Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Berkhout H et al.: Eradication of carriage with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: effectiveness of a national guideline. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(10):2409-2417.
- (8) Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Berkhout H et al.: Eradication of carriage with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: determinants of treatment failure. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(10):2418-2424.
- (9) Solberg CO: Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. *Scand J Infect Dis* 2000; 32(6):587-595.
- (10) Sherertz RJ, Reagan DR, Hampton KD et al.: A cloud adult: the *Staphylococcus aureus*-virus interaction revisited. *Ann Intern Med* 1996; 124(6):539-547.
- (11) Sherertz RJ, Bassetti S, Bassetti-Wyss B: "Cloud" health-care workers. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(2):241-244.

- (12) Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39(6):776-782.
- (13) Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP et al.: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(4):589-608.
- (14) Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK: Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7):971-979.
- (15) Kluytmans-Vandenberg MF, Kluytmans JA: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current perspectives. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 Suppl 1:9-15.
- (16) Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP: Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994; 19(6):1123-1128.
- (17) Marschall J, Muhlemann K: Duration of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage, according to risk factors for acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(11):1206-1212.
- (18) Scanvic A, Denic L, Gaillon S et al.: Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clin Infect Dis* 2001; 32(10):1393-1398.
- (19) Robicsek A, Beaumont JL, Peterson LR: Duration of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2009; 48(7):910-913.
- (20) Lucet JC, Paoletti X, Demontpion C et al.: Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in home care settings: prevalence, duration, and transmission to household members. *Arch Intern Med* 2009; 169(15):1372-1378.
- (21) Harbarth S, Liassine N, Dharan S et al.: Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000; 31(6):1380-1385.
- (22) Bulanda M, Gruszka M, Heczko B: Effect of mupirocin on nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1989; 14(2):117-124.

- (23) Casewell MW, Hill RL: Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* with mupirocin ('pseudomonic acid')--a controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17(3):365-372.
- (24) Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC 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* 1993; 17(3):466-474.
- (25) Doebbeling BN, Reagan DR, Pfaller MA et al.: Long-term efficacy of intranasal mupirocin ointment. A prospective cohort study of *Staphylococcus aureus* carriage. *Arch Intern Med* 1994; 154(13):1505-1508.
- (26) Dryden MS, 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* 2004; 56(4):283-286.
- (27) Fernandez C, Gaspar C, Torrellas A 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* 1995; 35(3):399-408.
- (28) Harbarth S, Dharan S, Liassine N 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* 1999; 43(6):1412-1416.
- (29) Leigh DA, 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* 1993; 31(6):909-917.
- (30) Martin JN, Perdreau-Remington F, Kartalija M et al.: A randomized clinical trial of mupirocin in the eradication of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in human immunodeficiency virus disease. *J Infect Dis* 1999; 180(3):896-899.
- (31) Mody L, Kauffman CA, McNeil SA, Galecki AT, Bradley SF: 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* 2003; 37(11):1467-1474.
- (32) Parras F, Guerrero MC, Bouza E 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* 1995; 39(1):175-179.
- (33) Soto NE, Vaghjimal A, Stahl-Avicolli A et al.: Bacitracin versus mupirocin for *Staphylococcus aureus* nasal colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(5):351-353.
- (34) Peterson LR, Quick JN, Jensen B 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* 1990; 150(10):2151-2155.
- (35) McAnally TP, Lewis MR, Brown DR: Effect of rifampin and bacitracin on nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25(4):422-426.
- (36) Muder RR, Boldin M, Brennen C 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* 1994; 34(1):189-190.
- (37) Walsh TJ, Standiford HC, Reboli AC 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* 1993; 37(6):1334-1342.
- (38) Yu VL, Goetz A, Wagener M et al.: *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 315(2):91-96.
- (39) Berg HF, Tjhie JH, Scheffer GJ 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* 2004; 48(11):4183-4188.
- (40) Wilson SZ, Martin RR, Putman M: In vivo effects of josamycin, erythromycin, and placebo therapy on nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11(3):407-410.

- (41) Wilson SZ, Martin RR, Putman M et al.: Quantitative nasal cultures from carriers of *Staphylococcus aureus*: effects of oral therapy with erythromycin, rosamicin, and placebo. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15(3):379-383.
- (42) Chang SC, Hsieh SM, Chen ML, Sheng WH, Chen YC: Oral fusidic acid fails to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and results in emergence of fusidic acid-resistant strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36(2):131-136.
- (43) Ellis MW, Griffith ME, Dooley DP et al.: Targeted intranasal mupirocin to prevent colonization and infection by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in soldiers: a cluster randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(10):3591-3598.
- (44) Simor AE, Phillips E, McGeer A et al.: Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2):178-185.
- (45) Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A: Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003340.
- (46) Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI et al.: Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect* 2006.
- (47) Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE et al.: SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24(5):362-386.
- (48) Laupland KB, Conly JM: Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2003; 37(7):933-938.
- (49) Loveday HP, Pellowe CM, Jones SR, Pratt RJ: 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* 2006; 63 Suppl 1:S45-S70.
- (50) Klempner MS, Styrt B: Prevention of recurrent staphylococcal skin infections with low-dose oral clindamycin therapy. *JAMA* 1988; 260(18):2682-2685.

- (51) Mollema FP, Richardus JH, Behrendt M et al.: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to household contacts. *J Clin Microbiol* 2010; 48(1):202-207.