

## Mupirocine neuszalf tijdelijk niet beschikbaar. Wat zijn de alternatieven?

Op 26 maart werd een zogenaamd Direct HealthCare Professional Communication (DHPC) schrijven uitgedaan waarin door de regelgevende instanties, de toezichthouder en de fabrikant (GSK) werd aangegeven dat de komende maanden mupirocine neuszalf (Bactroban) niet of zeer beperkt leverbaar zal zijn (<https://www.cbg-meb.nl/documenten/brieven/2018/03/26/dhpc-bactroban>). De gebruikers wordt gevraagd om dit product slechts op strikte indicaties te gebruiken.

Bactroban neuszalf is een lokaal toegepast antibioticum wat met name wordt ingezet om dragerschap van *Staphylococcus aureus* te behandelen ter voorkoming van postoperatieve infecties en eradicatie van MRSA-dragerschap (1-3). Andere middelen zijn voor deze indicaties ofwel niet voldoende onderzocht of aangetoond niet werkzaam zoals bijvoorbeeld polyhexanide neuszalf (prontoderm) wat in een placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studie geen effect had op MRSA-dragerschap (4). Het is niet mogelijk om evidence-based aanbevelingen te doen voor alternatieve middelen die beschikbaar zijn in Nederland. Hieronder geven we een aantal suggesties die gegeven kunnen worden als alternatief voor mupirocine neuszalf naast andere maatregelen zoals huiddesinfectie.

Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen het gebruik voor de indicatie 'eradicatie van MRSA-dragerschap' en de indicatie 'perioperatieve profylaxe'. In het eerste geval wordt mupirocine gebruikt als een onderdeel van de behandeling van ongeveer een week, met als doel dat de persoon daarna niet langer gekoloniseerd is met MRSA.

In de tweede situatie wordt mupirocine in de periode voor de operatie een aantal maal in de neus aangebracht om de hoeveelheid stafylokokken (in Nederland vrijwel altijd methicilline gevoelige stafylokokken, MSSA) te decimeren. Het doel is daarmee postoperatieve wondinfecties te voorkomen.

Bij de keuze van een alternatief voor mupirocine moet met de indicatie rekening worden gehouden omdat de studies die het advies onderbouwen vaak gaan over slechts een van beide indicaties. Het onder punt 1 beschreven alternatief geldt dus vooral voor perioperatieve profylaxe (er blijkt ook in deze studie dat er reductie is, maar niet dat de stafylokokken verdwijnen). Het onder punt 2 beschreven alternatief (fusidinezalf) betreft wel de eradicatiebehandeling.

Nogmaals benadrukt de SWAB het gebrek aan goede klinische studies voor de alternatieven. In ziekenhuizen waar voldoende of enige mupirocine voorraad aanwezig is, adviseren wij in overleg met lokale deskundigen (A-team/Antibioticacommissie) beleid te maken t.a.v. het optimale gebruik van deze voorraad. Dit kan bijvoorbeeld zijn het verstrekken van mupirocine enkel voor de MRSA-dragersbehandeling en/of aan patiënten met aangehouden stafylokokkendragerschap (MSSA) in de neus die een cardiothoracale- of orthopaedische (kunstmateriaal implantatie) ingreep ondergaan.

Twee opties worden gegeven die kunnen worden overwogen als vervanging van mupirocine neuszalf:

- 1) Chloorhexidine (CHX) bevattende neusgel (0,12%) in combinatie met chloorhexidine mondspoelingen (0,12%) 4 dd vanaf opname tot een dag na de operatie.  
*Toelichting: in een studie van Segers et al. (5), kregen cardiochirurgische patiënten in een RCT ofwel profylaxe met CHX-mondspoeling en CHX neusgel (n=485) ofwel placebo (n=469). Dit werd 4 keer per dag gegeven vanaf opname tot het verwijderen van de neussonde (meestal de dag na de operatie). Hierbij werd een afname gevonden van de incidentie van nosocomiale infecties in de behandelde groep (absolute risico reductie 6.4%, 95% C.I. 1.1%-11.7%). Ook toonde de incidentie van diepe wondinfecties een afnemende trend (3.2%, 95% C.I. 0.9%-5.5%). Er was geen significante afname van de wondinfecties veroorzaakt door *S. aureus* en geen effect op sterfte. Verder werden alle patiënten behandeld, ongeacht de dragerschapstatus. Het is dus niet duidelijk wat het effect is van CHX als dit aan dragers wordt gegeven en hoe dit zich verhoudt tot de effecten van mupirocine. Deze strategie is vooral bedoeld voor de perioperatieve toepassing en niet voor het eradiceren van MRSA dragerschap. Er was wel een reductie van 57.5% in *S aureus* neusdragerschap in de chloorhexidine gluconaat groep versus 18.1% in de placebo groep (P<.001) ten tijde van de OK maar dragerschap nam weer toe ten tijde van ontslag. Verder bleven de enige twee MRSA patiënten positief onder chloorhexidine gluconaat behandeling.*

Indien de apotheek deze producten niet kan maken dan wel leveren is er de mogelijkheid om een commerciële variant in te kopen zoals Naseptin neuszalf (chloorhexidine dihydrochloride met neomycine sulfaat). Naseptin kan echter niet worden toegepast bij patiënten met een pinda- of soja-allergie.

- 2) Fucidine huidzalf toegepast in de neus 3dd gedurende 5 dagen in combinatie met cotrimoxazole 2 dd 960 mg.

*Toelichting: Parras et al vergeleken een combinatie van fucidine huidzalf toegepast in de neus en systemisch cotrimoxazole met mupirocine neuszalf voor de eradicatie van MRSA, zowel nasaal als extra-nasaal (6). De behandelduur was 5 dagen en in beide groepen werden huid en haren dagelijks gewassen met CHX bevattende zeep. De follow up duur was 90 dagen en de eradicatie van dragerschap was vergelijkbaar in de twee groepen met 43 en 41 deelnemers per groep. Er waren significant meer dragers met extranasaal dragerschap in de fucidinezuur/cotrimoxazol groep, hetgeen in algemene zin de kans op succesvolle eradicatie vermindert (2). De studie was te klein om goed het verschil in bijwerkingen in te kunnen schatten. Een duidelijk nadeel van het alternatief is dat een systemisch antibioticum moet worden gegeven (cotrimoxazol). Ondanks de beperkte omvang, geeft deze studie enige zekerheid dat de combinatie van fucidine zuur in de neus en cotrimoxazol in staat is om dragerschap van MRSA succesvol te verwijderen. De werking bij operatieve patiënten is niet onderzocht, maar met de resultaten zoals beschreven in deze studie valt te verwachten dat dit effectief zal zijn.*

- 1: Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2010;362:9-17.
- 2: Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Berkhout H, Buiting A, de Brauwier EI, et al. MRSA Eradication Study Group. Eradication of carriage with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: effectiveness of a national guideline. J Antimicrob Chemother 2011;66:2409-17.
- 3: Bode LG, van Rijen MM, Wertheim HF, Vandenbroucke-Grauls CM, Troelstra A, et al. Long-term mortality after rapid screening and decolonization of *Staphylococcus aureus* carriers: Observational follow-up study of a randomized, placebo-controlled trial. Ann Surg 2016;263:511-5.
- 4: Landelle C, von Dach E, Hausteiner T, Agostinho A, Renzi G, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy of polyhexanide for topical decolonization of MRSA carriers. J Antimicrob Chemother 2016;71:531-8.
- 5: Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, van Ogtrop ML, de Mol BA. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:2460-6.
- 6: Parras F, Guerrero MC, Bouza E, Blazquez MJ, Moreno S, Cruz Menarguez M, et al. Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995;39:175-9.