

Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. XII. SWAB-richtlijn voor de behandeling van MRSA-dragerschap

H.F.L.Wertheim, H.S.M.Ammerlaan, M.J.M.Bonten, P.J.van den Broek, A.Troelstra, C.M.J.E.Vandenbroucke-Grauls, M.C.Vos, A.Voss, J.L.Nouwen en J.A.J.W.Kluytmans

- De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) heeft een evidence-based richtlijn ontwikkeld voor de antimicrobiële behandeling voor de eradicatie van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) bij dragers.
- Men onderscheidt ongecompliceerd en gecompliceerd dragerschap op basis van aan- of afwezigheid van actieve MRSA-infecties, huidlaesies, lichaamsvreemd materiaal, mupirocineresistentie en/of dragerschap buiten de neusholte.
- De indicatie voor dragerschapsbehandeling berust op een afweging van de gevolgen van MRSA-dragerschap voor de betreffende persoon en diens omgeving, de bijwerkingen van de behandeling en de kans op een succesvolle behandeling.
- Bij een patiënt met ongecompliceerd dragerschap is een combinatie van mupirocineneuszalf en desinfecterende zeep gedurende 5 dagen de behandeling van eerste keus, aangevuld met een hygiëneadvies.
- Indien de behandeling faalt, moet men zoeken naar bronnen in de omgeving van de patiënt.
- Bij een patiënt met gecompliceerd dragerschap geeft men behalve de mupirocineneuszalf en desinfecterende zeep ook een combinatie van 2 orale antibiotica gedurende minimaal 7 dagen.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:2667-71

Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) komt tegenwoordig vrijwel overal ter wereld endemisch voor in gezondheidszorginstellingen.¹ Daarnaast wordt een toename van MRSA in de algemene bevolking gezien.² Infecties met MRSA zijn lastig te behandelen, omdat er slechts een beperkt arsenaal aan effectieve antibiotica is. Daarbij

gaan ze gepaard met een toename van de morbiditeit en de sterfte.^{3,4} Nederland heeft net als de Scandinavische landen nog steeds een bijzonder lage prevalentie van MRSA; in de omringende landen is de prevalentie hoog.^{5,6}

Om de prevalentie laag te houden wordt een 'search and destroy'-beleid gevoerd. Dit houdt in dat er actief naar MRSA gezocht wordt. Als MRSA wordt gevonden, wordt bij gekoloniseerde individuen een inperkend beleid gevoerd. Medewerkers die gekoloniseerd zijn met MRSA mogen geen patiëntgebonden werkzaamheden doen. De reden hiervoor is dat zij patiënten en collega's kunnen besmetten.⁷⁻⁹

Patiënten die gekoloniseerd zijn met MRSA moeten in strikte isolatie verpleegd worden en voor hen gelden uitgebreide maatregelen bij bezoek aan gezondheidszorginstellingen. Patiënten die geen infectie hebben, maar wel gekoloniseerd zijn met MRSA, lopen een 10 maal zo groot risico op het krijgen van een infectie met MRSA tijdens opname als patiënten die niet gekoloniseerd zijn met MRSA.¹⁰ Het verhoogde risico op infectie wordt ook gevonden bij gezonde individuen.¹¹

De hier te bespreken richtlijn van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) is bedoeld voor de behandeling van MRSA-dragerschap bij zowel patiënten als medewerkers in gezondheidszorginstellingen. Deze richtlijn geeft geen advies over behandeling van infecties door MRSA.

Erasmus MC-Centrum, afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam.

Hr.dr.H.F.L.Wertheim (thans: Oxford University Clinical Research Unit, National Institute of Infectious and Tropical Diseases, Bach Mai Hospital, Hanoi, Vietnam) en mw.dr.M.C.Vos, artsen-microbiologen; hr.dr.J.L.Nouwen, internist-infectioloog (tevens: afd. Inwendige Geneeskunde, sectie Infectieziekten).

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Medische Microbiologie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.

Mw.drs.H.S.M.Ammerlaan, arts-onderzoeker; hr.prof.dr.M.J.M.Bonten (tevens: Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns-geneeskunde, Utrecht), internist-infectioloog; mw.dr.A.Troelstra, arts-microbioloog.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Infectieziekten, Leiden.

Hr.prof.dr.P.J.van den Broek, internist-infectioloog.

VU Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Amsterdam.

Mw.prof.dr.C.M.J.E.Vandenbroucke-Grauls en hr.prof.dr.J.A.J.W.Kluytmans (tevens: Amphia Ziekenhuis, Laboratorium voor Microbiologie en Infectiepreventie, Breda), artsen-microbiologen.

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten, Nijmegen.

Hr.prof.dr.A.Voss, arts-microbioloog.

Correspondentieadres: mw.drs.H.S.M.Ammerlaan

(h.ammerlaan@umcutrecht.nl).

De microbiologische detectie van MRSA berust op de aanwezigheid van het *mecA*-gen, onafhankelijk van de lokalisatie op het lichaam of van de hoeveelheid die gedetecteerd is.¹² Zonder behandeling kan dragerschap langdurig persisteren; de waargenomen halfwaardetijd is 40 maanden.¹³ Bekende risicofactoren voor persisterend dragerschap zijn de aanwezigheid van huidlaesies en lichaamsvreemde materialen, dragerschap op meerdere plaatsen op het lichaam¹⁴ en antimicrobiële therapie die gericht is op andere verwekkers dan MRSA. Men maakt onderscheid tussen ongecompliceerd en gecompliceerd MRSA-dragerschap; de definities hiervan zijn vermeld in tabel 1.

BEHANDELING VAN MRSA-DRAGERSCHAP

De indicatiestelling voor dragerschapsbehandeling berust op een afweging van 3 aspecten: de gevolgen van MRSA-dragerschap voor de betreffende persoon en diens omgeving, de kans op bijwerkingen van de behandeling en de geschatte a-priorikans op een succesvolle behandeling gegeven de eigenschappen van de gast en de gastheer (figuur). Bij medewerkers van instellingen voor gezondheidszorg wordt een actief beleid gevoerd om dragerschap te doen verdwijnen. Bij gezonde individuen (met ongecompliceerd dragerschap) is de kans groot dat een behandeling met relatief veilige middelen succes heeft.

Bij gezonde individuen buiten het ziekenhuis, die niet

TABEL 1. Definitie van ongecompliceerd en gecompliceerd dragerschap van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

ongecompliceerd dragerschap	gecompliceerd dragerschap
de MRSA-drager heeft geen infectie met MRSA en geen huidlaesie en geen lichaamsvreemd materiaal dat een verbinding vormt tussen het inwendige en de buitenwereld, zoals een urinekatheter of een externe fixateur	de MRSA-drager heeft huidlaesies of lichaamsvreemd materiaal dat een verbinding vormt tussen het inwendige en de buitenwereld
en de MRSA is gelokaliseerd in onder andere de neus	of de MRSA bevindt zich uitsluitend op andere plaatsen dan de neus, zoals keel, perineum of huidlaesies
en de MRSA-stam is in vitro gevoelig voor mupirocine	of de MRSA-stam is in vitro ongevoelig voor mupirocine of eerdere behandelingen volgens de adviezen voor ongecompliceerd dragerschap hebben gefaald

in de gezondheidszorg werken en geen intensief contact hebben met patiënten of gezondheidsmedewerkers, is terughoudendheid aangewezen bij het instellen van dragerschapsbehandeling. Als de MRSA-drager in een omgeving verkeert waarbij de kans op rekolonisatie vanuit externe bronnen groot is (bijvoorbeeld in een varkenshouderij), is dragerschapsbehandeling zelden geïndiceerd. Indien de kans op infecties met MRSA aanwezig is, is dragerschapsbehandeling wel geïndiceerd. Echter, bij deze patiënten spelen risicofactoren voor het falen van een behandeling vaak een belangrijke rol (gecompliceerd dragerschap).

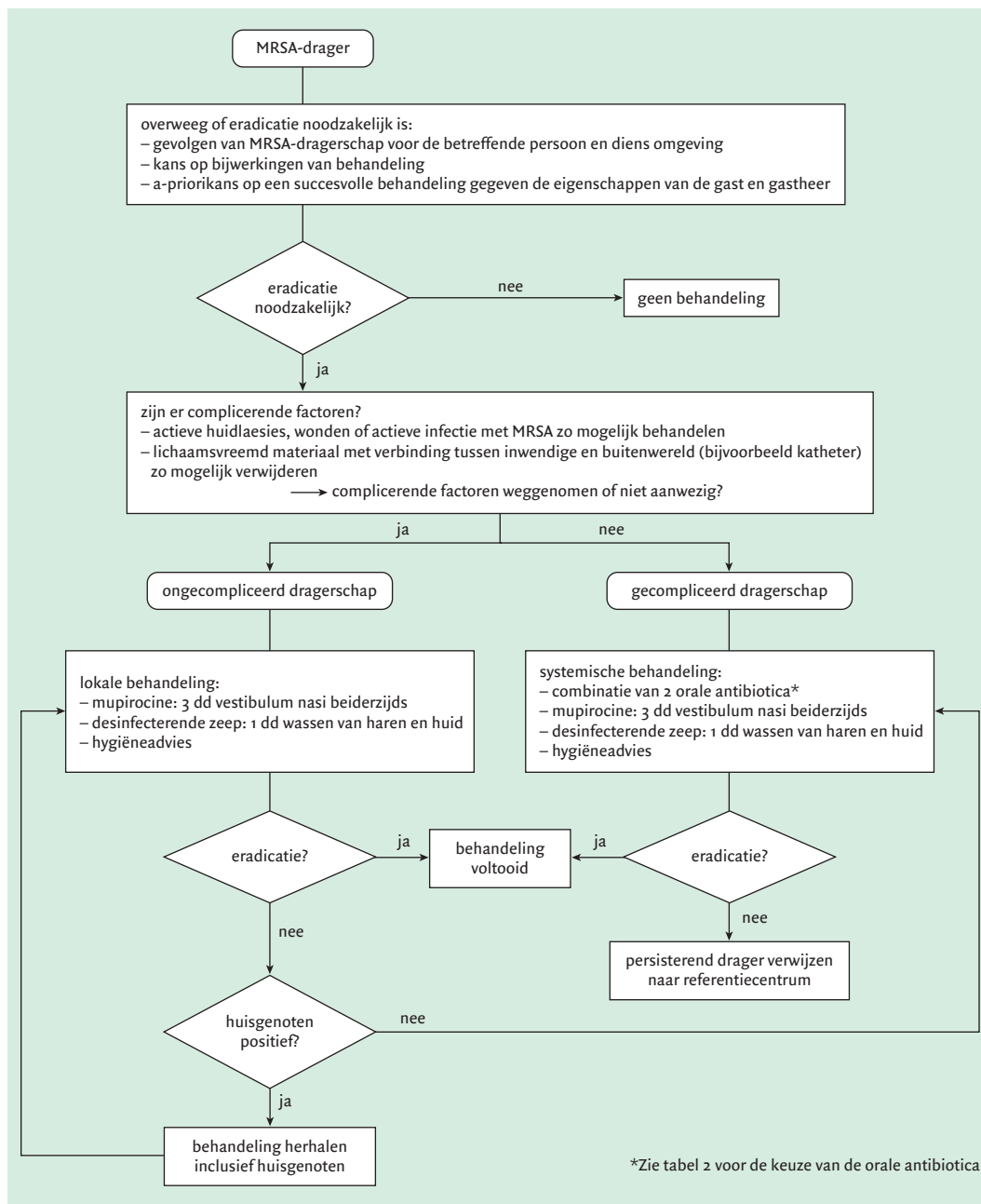
EMPIRISCHE THERAPIE

De figuur geeft een stroomdiagram voor de empirische therapie van MRSA-dragerschap.

Ongecompliceerd dragerschap. Bij ongecompliceerd dragerschap wordt neus- en huiddekolonisatie geadviseerd: men dient dan mupirocinenezalf aan te brengen in beide neusgaten 3 dd gedurende 5 dagen en dagelijks huid en haren te wassen met een desinfecterende zeep (chloorhexidinezeep-oplossing 40 mg/ml of betadineshampoo 75 mg/ml), bij voorkeur onder de douche (niet in bad). Naast de medicamenteuze therapie wordt het volgende hygiëeadvies gegeven: het dagelijks dragen van schoon ondergoed en schone kleding en het gebruiken van schone washandjes en handdoeken. Op dag 1, 2 en 5 van de kuur dient men beddengoed volledig te verschoneren. Bij therapiefalen wordt geadviseerd na te gaan of er sprake is van een reservoir in de thuissituatie (mens of dier). Als er een reservoir in de thuissituatie aanwezig is, dient dat gelijktijdig te worden meebehandeld. Als een tweede behandeling om dragerschap op te heffen opnieuw faalt of als er geen reservoir in de thuissituatie is aangetroffen, is er sprake van gecompliceerd dragerschap en kan men de behandeling instellen die daarvoor is aangegeven.

Gecompliceerd dragerschap. Bij gecompliceerd dragerschap wordt naast mupirocinenezalf en desinfecterende zeep een combinatie van 2 antibiotische middelen gegeven. Vóór de start van de behandeling zou dragerschap bij huisgenoten moeten worden beoordeeld. Als de drager een huidwond heeft, wordt geadviseerd de dragerschapsbehandeling te starten nadat 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. Het toepassen van desinfectantia heeft de voorkeur.

Als er huidafwijkingen zijn, zoals eczeem of psoriasis, wordt geadviseerd eerst de huidaandoening te behandelen, zo nodig in overleg met een dermatoloog. Indien er lichaamsvreemd materiaal aanwezig is dat een verbinding vormt tussen het inwendige en de buitenomgeving, wacht men bij voorkeur met de dragerschapsbehandeling tot dit



Stroomdiagram voor de antibiotische behandeling van het dragerschap van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

TABEL 2. Combinaties van orale antibiotica voor de eradicator van dragerschap van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)*

middel 1	middel 2
aanbevolen	
doxycycline 200 mg 1 dd	eerste keus: rifampicine 600 mg 2 dd; bij ongevoeligheid voor rifampicine: fusidinezuur 500 mg 3 dd
trimethoprim 200 mg 2 dd	
alternatief	
clindamycine 600 mg 3 dd	
claritromycine 500 mg 2 dd	
ciprofloxacine 750 mg 2 dd	
fusidinezuur 500 mg 3 dd	rifampicine 600 mg 2 dd

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

verwijderd kan worden. Wanneer het lukt om de aandoeeningen die het dragerschap gecompliceerd maken succesvol te behandelen, kan de behandeling voor ongecompliceerd dragerschap worden ingesteld.

De geadviseerde antibiotische behandeling bestaat uit een combinatie van 2 orale middelen gedurende minstens 7 dagen. De voorkeur gaat hierbij uit naar een combinatie van doxycycline of trimethoprim met rifampicine. Andere combinaties zijn mogelijk, zoals vermeld in tabel 2, waarbij de keuze primair wordt bepaald door de in-vitrogevoeligheid van de betreffende MRSA. Daarbij wordt geadviseerd besmette gezinsleden gelijktijdig mee te behandelen. Als deze gezinsleden als ongecompliceerde drager worden beschouwd, kan men volstaan met de in tabel 2 genoemde behandeling en hoeven zij geen systemische middelen te krijgen.

Bij dragerschap in de darm of het rectum is er beperkte ervaring opgedaan met orale toediening van aminoglycosiden en glycopeptiden. De werkgroep beveelt die niet aan vanwege het ontbreken van bewijs dat deze behandeling iets toevoegt en de kans op resistentievorming tegen deze belangrijke therapeutische middelen. Als de therapie faalt, wordt doorverwijzing naar een centrum met specifieke deskundigheid geadviseerd.

Controlekweken. Controlekweken worden afgenomen en verder bewerkt volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (www.nvmm.nl, richtlijn alleen toegankelijk voor leden). De eerste kweken ter beoordeling van de effectiviteit van de behandeling worden niet eerder dan 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 (www.wip.nl, zoeken op 'kweek MRSA').

De toekomst. De behandeling van MRSA-dragerschap is slechts in beperkte mate onderzocht. Daarom zijn de aanbe-

velingen voor een belangrijk deel gebaseerd op niet-vergelijkend onderzoek en de ervaringen en meningen van deskundigen. Over de meeste discussiepunten heeft de werkgroep consensus bereikt. Dit was niet het geval voor de definitie van gecompliceerd dragerschap waar het de lokalisatie van het dragerschap betrof en de fase waarin gezinsleden bij de inventarisatie en de behandeling worden betrokken. Om tot een beter afgewogen advies te komen, is het belangrijk om hierover meer gegevens te verzamelen. In een multicentrische prospectieve cohortstudie wordt op dit moment de effectiviteit van de richtlijn bij gebruik in de medische praktijk beoordeeld. Op basis van de resultaten kan de richtlijn worden geoptimaliseerd.

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 in het artikel besproken richtlijn werd voorbereid door een commissie bestaande uit 3 internisten-infectiologen en 7 artsen-microbiologen. De volledige richtlijntekst is beschikbaar op www.swab.nl.

Belangenconflict: prof.dr.M.J.M.Bonten ontving onderzoeksgelden van Novartis en 3M, gaf lezingen voor Pfizer en gaf adviezen aan 3M en Novartis. Dr.J.L.Nouwen gaf adviezen aan GSM (over hiv-medicatie). Prof. dr.J.A.J.W.Kluytmans gaf lezingen voor 3M en Becton Dickenson en gaf adviezen aan 3M, Novabay en Wyeth. Financiële ondersteuning: de ontwikkeling van de SWAB-richtlijnen wordt gefinancierd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Prof.dr.M.J.M.Bonten wordt financieel ondersteund door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (VICI NWO 918.76.611).

Aanvaard op 9 oktober 2007

Literatuur

- 1 European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Ongoing surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecium*, *E. faecalis*. EARSS annual report 2005. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2006.
- 2 King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med.* 2006;144:309-17.
- 3 Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1627-34.
- 4 Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:53-9.
- 5 Reacher MH, Shah A, Livermore DM, Wale MC, Graham C, Johnson AP, et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ.* 2000;320:213-6.
- 6 Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, Voss A, Vandembroucke-Grauls CM, Meester MH, 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;56:321-5.

- 7 Solberg CO. Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. *Scand J Infect Dis.* 2000;32:587-95.
- 8 Sherertz RJ, Bassetti S, Bassetti-Wyss B. Cloud health-care workers. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:241-4.
- 9 Sherertz RJ, Reagan DR, Hampton KD, Robertson KL, Streed SA, Hoen HM, et al. A cloud adult: the *Staphylococcus aureus*-virus interaction revisited. *Ann Intern Med.* 1996;124:539-47.
- 10 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;39:776-82.
- 11 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;39:971-9.
- 12 Richtlijn detectie van methicilline resistente *Staphylococcus aureus* in Nederland. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie; 2002.
- 13 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;19:1123-8.
- 14 Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1380-5.

Abstract

Optimisation of the antibiotic policy in the Netherlands. XII. The SWAB guideline for antimicrobial eradication of MRSA in carriers

- The 'Stichting Werkgroep Antibioticabeleid' (SWAB; Dutch Working Party on Antibiotics Policy) has developed evidence-based guidelines for the antimicrobial treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers for the eradication of MRSA.
- A distinction was made between uncomplicated and complicated carriage depending on the presence or absence of an active MRSA infection, skin lesions, foreign body material, mupirocin resistance and/or extranasal carriage.
- The indication for treatment is determined by the consequences of carriage for the carrier and his/her environment, the adverse events of treatment, and the likelihood of a successful treatment.
- The first choice of treatment in uncomplicated carriers is a combination of mupirocin nasal ointment and disinfectant soap for 5 days, along with hygiene advice.
- If treatment fails, sources in the vicinity of the patient must be sought.
- Complicated carriers receive a combination of 2 oral antibiotics, in addition to mupirocin nasal ointment and disinfectant soap, for at least 7 days.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:2667-71