



Stichting
Werkgroep
Antibioticabeleid

1

2 **SWAB-richtlijn: selectieve darmdecontaminatie (SDD) bij patiënten**
3 **op de intensive care (herziene versie 2026)**

4 Dr. C.H.S.B. van den Berg (chair, NVIC, SWAB), dr. B.H.J. Wittekamp (NVIC), dr. E.A.N. Oostdijk (NVIC),
5 F. Smits (NVIC), G.F. Kuiper (NVIC), dr. R.R. Jansen (NVMM), S. Keijmel (NVII) en dr. W. Bult (NVZA)

6 NVIC: Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (Dutch Society for Intensive Care); NVMM:

7 Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (Dutch Society of Medical Microbiologists);

8 NIV: Nederlandse Internisten Vereniging (the Netherlands Society of Internal Medicine); NVII:

9 Nederlandse Vereniging voor Internisten-Infectiologen (Dutch Society for Infectious Diseases); NVZA:

10 Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (Dutch Society for Hospital Pharmacists); SWAB:

11 Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (Dutch Working Party on Antibiotic Policy)

12 **Belangrijke wijzigingen ten opzichte van de richtlijn 2018 zijn in GEEL aangegeven.**

13 © 2026 SWAB, april 2026

14

15 SWAB Secretariaat

16 **P/A:** Afdeling Infectieziekten, C5-P t.a.v. SWAB

17 Leids Universitair Medisch Centrum

18 Postbus 9600

19 2300 RC Leiden

20 **E:** secretariaat@swab.nl

21 **W:** www.swab.nl

22	Inhoudsopgave	
23	Algemene introductie, plaatsbepaling en methodologie	3
24	<i>Introductie en format richtlijnontwikkeling van de SWAB-richtlijnen</i>	3
25	<i>Positionering van de huidige richtlijn</i>	3
26	<i>Samenvatting werkwijze huidige richtlijn</i>	4
27	Aanbevelingen	5
28	Introductie	6
29	1. Verbetert SDD/SOD de overleving van mechanisch beademde IC-patiënten?	8
30	2. Hebben SDD en SOD een verschillend effect op de overleving van mechanisch beademde IC-	
31	patiënten?	10
32	3. Hebben SDD en SOD een effect op de incidentie van beademingsgeassocieerde pneumonie?...	11
33	4. Hebben SDD en SOD een effect op de incidentie van op de IC verworven bacteriëmie?	12
34	5. Verminderen SDD en SOD het gebruik van intraveneuze antibiotica op de IC?	13
35	6. Is het gebruik van SDD/SOD kosteneffectief?	14
36	7. Verminderen SDD en SOD de incidentie van infecties en dragerschap met antibioticaresistente	
37	bacteriën?	15
38	8. Strategieën bij <i>Enterobacteriaceae</i> die ongevoelig zijn voor colistine en tobramycine?	17
39	<i>8.1 Stimuleren SDD en/of SOD de ontwikkeling van colistine resistentie?</i>	17
40	<i>8.2 Hoe om te gaan met Enterobacteriaceae die ongevoelig zijn voor colistine en tobramycine</i>	18
41	9. Stimuleert of voorkomt SDD uitbraken met multiresistente bacteriën?	19
42	10. Hebben SDD en SOD belangrijke bijwerkingen?	21
43	11. Zijn er alternatieve preventiestrategieën met vergelijkbare effecten op de overleving van	
44	beademde IC-patiënten?	22
45	12. Vernevelen met antifungale medicatie	23
46	13. Vernevelen van antimicrobiële middelen	23
47	Resterende vragen	24
48	Financiering en potentiële belangenconflicten	25
49	Toepasbaarheid	25
50	Referenties	27
51		

52 **Algemene introductie, plaatsbepaling en methodologie**

53 **Introductie en format richtlijnontwikkeling van de SWAB-richtlijnen**

54 De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) ontwikkelt richtlijnen voor het gebruik van
55 antibiotica in het ziekenhuis met als doel het antibioticabeleid te optimaliseren en zo een bijdrage te
56 leveren aan de beheersing van de resistentieontwikkeling. De richtlijnen dienen als raamwerk voor de
57 commissies die antibioticaformularen opstellen in ziekenhuizen. Een belangrijk uitgangspunt voor deze
58 richtlijnen vormen de epidemiologische gegevens over de verwekkers van een bepaalde infectie,
59 waarop vervolgens een optimaal profylactisch regime of een optimale (empirische) therapie wordt
60 gebaseerd. Zoals in iedere SWAB-richtlijn ligt de nadruk op het principe dat antibiotica alleen
61 voorgeschreven dienen te worden op grond van de juiste indicatie.

62 De richtlijn werkt volgens het 'evidence-based principe'. Relevante literatuur werd per uitgangsvraag
63 verzameld via Medline, Pubmed en the Cochrane Library. Onderzoeken werden gescreend op basis
64 van titel en abstract. Geselecteerde onderzoeken werden volledig gelezen en indien relevant
65 bevonden, meegenomen in de herziening. Daarnaast werd een zoekstrategie uitgevoerd met als doel
66 alle onderzoeken welke zijn gepubliceerd na de vorige herziening te identificeren. Hiertoe werden de
67 zoektermen 'selective digestive decontamination or selective decontamination of the gut' gebruikt en
68 werd gefilterd op publicatiedatum in de afgelopen tien jaar.

69 De beschikbare literatuur werd gekwantificeerd op basis van de GRADE 'Grading Recommendations
70 Assessment, Development and Evaluation' methode voor het beoordelen van de kracht van het
71 wetenschappelijk bewijs (<https://richtlijndatabase.nl/werkwijze/grade.html>)

73 **Positionering van de huidige richtlijn**

74 Deze richtlijn heeft betrekking op volwassen IC-patiënten, maar niet op andere patiëntengroepen
75 buiten de Intensive Care zoals kinderen, hematologische patiënten met neutropenie, patiënten die
76 een orgaantransplantatie hebben ondergaan, patiënten met een resectie van de oesofagus, met
77 brandwonden of met een pancreatitis. Naar deze categorieën patiënten is in het merendeel van de
78 hier te bespreken onderzoeken niet specifiek gekeken en in een aantal onderzoeken zijn deze
79 patiënten geëxcludeerd. Aangezien de grootste en meest recente studies in Nederland verricht zijn en
80 aangezien de bacteriële ecologie van Nederlandse IC-afdelingen (met weinig multiresistente bacteriën)
81 zich niet eenvoudig laat vergelijken met die van IC-afdelingen in veel andere landen is deze aanbeveling
82 grotendeels gebaseerd op de resultaten van drie Nederlandse studies [1-3].

83

84 **Samenvatting werkwijze huidige richtlijn**

85 In deze tweede herziening van de richtlijn wordt de afweging gemaakt of antibiotica routinematig
86 moeten worden toegepast in het kader van selectieve (darm)decontaminatie (S(D)D) bij patiënten op
87 de intensive care (IC). De kernvragen uit de voorgaande richtlijn zijn grotendeels overgenomen. Er
88 werden kernvragen toegevoegd over het vernevelen van antibiotica en antimycotica bij persisterende
89 kolonisatie. Tevens werd een bijlage toegevoegd met suggesties over alternatieven bij
90 leveringsproblemen. Daarnaast werd als bijlage een modelprotocol toegevoegd. De commissie heeft de
91 nieuwe beschikbare wetenschappelijke gegevens bestudeerd en gekwantificeerd en daar de adviezen
92 aan gekoppeld.

93

CONCEPT

94 **Aanbevelingen**

Aanbeveling	Kracht	Kwaliteit van het bewijs
Het routinematig gebruik van SDD wordt aanbevolen bij IC patiënten met een verwachte beademingsduur van minimaal 48 uur of een verwachte ligduur van minimaal 72 uur.	Sterk	Hoog
Het routinematig gebruik van SDD dient gepaard te gaan met microbiologische surveillance in luchtwegen en rectum. Prospectieve surveillance van resistentie voor aminoglycosiden en colistine wordt aanbevolen.	Sterk	Hoog
Het staken van SD bij kolonisatie van <i>Enterobacteriaceae</i> die ongevoelig zijn voor zowel colistine als tobramycine wordt niet standaard aanbevolen.	Sterk	Laag
Het vervangen van tobramycine in dedoor een aan ander gevoelig gemeten aminoglycoside kan alsnog eradicatie geven	Sterk	Redelijk
Het routinematig gebruik van SDD ter controle van uitbraken veroorzaakt door multiresistente bacteriën wordt niet aanbevolen.	Sterk	Zeer laag
Oude mond pasta dient verwijderd te worden vóór een nieuwe gift.	Good practice statement	-
Het routinematig vernevelen met antimicrobiële middelen (antibiotica en antimycotica) wordt niet aanbevolen.	Good practice statement	-

95

96 **Introductie**

97 Infecties vormen een belangrijke complicatie in de behandeling van ernstig zieke patiënten op IC-
98 afdelingen. In West-Europese landen zijn infecties van de luchtwegen het meest prevalent en zijn
99 Gram-negatieve bacteriën de meest voorkomende verwekkers. IC verworven infecties zijn
100 geassocieerd met hogere morbiditeit, sterfte en kosten voor ziekenhuisbehandeling [4].

101
102 Selectieve decontaminatie (SD) is een van de vele strategieën die aangewend zijn om het optreden van
103 deze infecties te verminderen. Selectieve darmdecontaminatie (SDD) bestaat uit een mond pasta en
104 een suspensie voor intestinale toediening met niet-resorbeerbare antibiotica om de tractus digestivus
105 van mond tot anus te ontdoen van potentieel pathogene micro-organismen. Er zijn meerdere
106 combinaties van niet-resorbeerbare topicaal toegepaste antibiotica bestudeerd, het “klassieke”
107 regime bestaat uit tobramycine, colistine en amfotericine B 4 dd vanaf IC-opname tot IC-ontslag. Naast
108 de topicale antibiotica krijgen SDD-patiënten gedurende de eerste vier dagen op IC systemische
109 antibiotica, meestal een 3^e generatie cefalosporine. De eerste evaluatie van deze interventie bij IC-
110 patiënten is verschenen in 1984 [5] en inmiddels zijn vele gerandomiseerde studies gepubliceerd en
111 wordt routinematig gebruik van SDD aanbevolen.

112
113 De drie grootste Nederlandse studies waarop de uiteindelijke aanbevelingen vooral gebaseerd zijn,
114 betroffen twee grote multicenter studies en een kleinere single center studie. De laatste was een
115 ongeblindeerde studie, waarin patiënten van twee units van dezelfde IC afdeling met elkaar werden
116 vergeleken. In de ene unit kregen gedurende twee jaar 466 patiënten SDD en in de andere IC werd
117 SDD niet gebruikt en werden 468 patiënten geïnccludeerd [1]. De eerste multicenter studie betrof een
118 ongeblindeerde clustergerandomiseerde cross-over studie in 13 IC-afdelingen. In elk van de IC-
119 afdelingen kregen patiënten gedurende 6 maanden SDD of SOD (alleen orofaryngeale decontaminatie
120 en zonder standaard intraveneuze profylaxe) of geen van beide interventies. In totaal werden 5939
121 patiënten geïnccludeerd (2045 kregen SDD, 1904 kregen SOD en 1990 kregen standaardbehandeling)
122 en de volgorde van de interventies was per IC-afdeling gerandomiseerd [2]. De tweede studie betrof
123 ook een ongeblindeerde clustergerandomiseerde cross-over-studie in 16 IC-afdelingen [3]. In elk van
124 de IC-afdelingen kregen patiënten gedurende twaalf maanden SDD of SOD. In totaal werden 11.997
125 patiënten geïnccludeerd (6040 kregen SDD en 5957 kregen SOD) en de volgorde van de interventies
126 was per IC-afdeling gerandomiseerd. Het SDD-regime was identiek in de drie studies en in alle studies
127 werden de interventies toegepast bij patiënten met een verwachte minimale beademingsduur van 48
128 uur of een verwachte opnameduur van minimaal 72 uur. Deze criteria zijn gebaseerd op de definities
129 van IC-verworven infecties die pas na 48 uur IC opname kunnen optreden. In alle studies werd SD als

130 afdelingsbrede interventie geïmplementeerd en ondergingen alle patiënten in een bepaalde
131 tijdsperiode dezelfde interventie. Hiermee werd voorkomen dat succesvol gedecontamineerde
132 patiënten een beschermend effect hadden op patiënten die geen SD kregen en vice versa, waardoor
133 het ware effect van de interventie onderschat zou worden. Daarnaast weerspiegelt een afdelingsbrede
134 toegepaste interventie de situatie wanneer SDD of SOD als routinemaatregel zou worden toegepast.
135 In de studie van De Smet *et al* werd 89% van de patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden,
136 geïnccludeerd. In de studie van Oostdijk *et al* werden alle patiënten met een uiteindelijke
137 beademingsduur van minimaal 48 uur of verwachte ligduur van minimaal 72 uur in de analyse
138 betrokken. In de studie van De Smet *et al* betrof de patiëntengroep die aan de inclusiecriteria voldeed
139 (beademingsduur van 48 uur of een verwachte opnameduur van minimaal 72 uur) 30% van alle
140 patiënten die op de intensive care werden opgenomen [2]. De gevonden effecten hebben dan ook
141 betrekking op deze populatie, en niet op de groep patiënten die slechts kortdurend op de intensive
142 care verblijft.

143 Internationaal zijn er drie studies verschenen sinds de vorige versie van de richtlijn. De R-GNOSIS studie
144 werd verricht in 13 Europese IC's. Doel van deze cluster gerandomiseerde studie was het onderzoeken
145 van de effectiviteit en veiligheid van SDD en SOD in een setting met meer antibiotica resistentie dan
146 Nederland [7]. In de controleperiode, die zes tot 14 maanden duurde, werden patiënten dagelijks
147 gewassen met chloorhexidine 2%. Hierna volgden drie interventieperiodes van elk zes maanden. De
148 volgorde van de interventieperiodes werd gerandomiseerd. De drie interventies waren chloorhexidine
149 2% mondspoeling, SOD en SDD. In deze studie was een intraveneus antibioticum geen onderdeel van
150 de SDD interventie. Als primair eindpunt werd gekeken naar bacteriëmieën met multiresistente Gram-
151 negatieve bacteriën. In totaal werden 8665 patiënten geïnccludeerd. De resultaten van deze studie zijn
152 door de verschillen in antibioticaresistentie en het ontbreken van een standaard intraveneus
153 antibioticum als onderdeel van SDD niet zonder meer te vertalen naar de Nederlandse setting. De
154 andere studie is de in 2022 verschenen SUDDICU studie uitgevoerd in Australië en Nieuw-Zeeland, met
155 ongeveer vergelijkbare situaties als Nederland wat betreft antibioticaresistentie [8]. Dit betrof ook een
156 cluster-gerandomiseerde cross-over studie met 19 deelnemende IC's. In totaal werden 5982 patiënten
157 geïnccludeerd: 2791 kregen SDD en 3191 de standaardbehandeling. Het SDD regime was vrijwel
158 identiek aan de Nederlandse studies, inclusief vier dagen intraveneuze antibiotica (als antifungale
159 component werd nystatine gebruikt i.p.v. amfotericine B, wat in een eerdere studie niet inferieur was
160 [66]). Er werden alleen beademde patiënten geïnccludeerd waarvan verwacht werd dat ze tenminste
161 48 uur werden beademd. Het primaire eindpunt van de studie was ziekenhuissterfte op dag 90.
162 De resultaten van deze Australische SUDDICU trial waren ook onderdeel van de overall
163 SuDDICU-trial.[73] Hierin werden op 26 IC's in Australië en Canada 9.289 patiënten gerandomiseerd.
164 SDD verlaagde de 90-dagen-ziekenhuissterfte niet significant t.o.v. standaardzorg (27,9% vs. 29,5%;

165 OR 0,93), maar was wél geassocieerd met minder nieuwe bloedbaaninfecties en minder
166 kweekpositiviteit voor antibioticaresistente organismen in de gerandomiseerde cohorten. In de
167 parallelle ecologische analyse (n=10.711) kon non-inferioriteit voor het ontstaan van nieuwe
168 resistentie op afdelingsniveau niet worden bevestigd, wat de noodzaak van strikte surveillance
169 onderstreept.
170 Er zijn twee belangrijke meta-analyses gepubliceerd. Eén betreft een individual patiënt data (IPD)
171 meta-analyse van zes studies gepubliceerd tussen 2000 en 2017 met een totaal van 17.884 IC opnames
172 [9]. De standard care groep werd vergeleken met SDD en SOD interventies, met ziekenhuissterfte als
173 primair eindpunt. De andere meta-analyse werd in 2022 gepubliceerd en includeerde 32 studies met
174 24.389 patiënten en vergeleek standard care met SDD met ziekenhuis sterfte als primair eindpunt [10].
175

176 **1. Verbetert SDD/SOD de overleving van mechanisch beademde IC-** 177 **patiënten?**

178 In de studie van De Jonge et al was de relatieve risico reductie (RRR) 35% voor IC-sterfte en 22% voor
179 ziekenhuissterfte, wat correspondeert met een absolute sterftereductie van 8.1% en 7% voor IC- en
180 ziekenhuissterfte [1]. In de multicenter studie van De Smet *et al* waren zowel SOD als SDD geassocieerd
181 met een relatieve risicoreductie (RRR) voor dag-28 sterfte van 11% en 13%, wat overeenkwam met
182 een absolute mortaliteitsreductie op dag 28 van 2.9% en 3.5%. Een jaar na IC-opname was het
183 overlevingsvoordeel niet meer statistisch significant (trend in relatieve reductie 4% en 7% voor SDD en
184 SOD) [11].

185
186 De opzet van de clustergerandomiseerde multicenter studies had ontegenzeggelijk voordelen ten
187 opzichte van een studie met randomisatie van individuele patiënten, maar daardoor ook een aantal
188 nadelen. In clustergerandomiseerde studies worden individuele patiënten niet gerandomiseerd,
189 waardoor bias in inclusie kan ontstaan. In de studie van De Smet et al hadden patiënten in de
190 controlegroep op het moment van inclusie, gemiddeld, een lagere APACHE-II score, werden minder
191 vaak beademd en waren vaker opgenomen vanwege een chirurgische oorzaak, welke allen
192 geassocieerd zijn met een betere prognose. Voor de analyses van clustergerandomiseerde studies
193 wordt daarom aanbevolen om te corrigeren voor prognostische factoren. Deze correctie veranderde,
194 vergeleken met een ongecorrigeerde analyse, de effectmaat voor de vergelijkingen tussen de controle
195 populatie en de SDD en SOD populaties in de multicenter studie van De Smet et al [2]. Correctie voor
196 deze factoren had geen invloed op de effectmaten voor de vergelijkingen tussen SDD en SOD in beide
197 multicenter studies [2,3]. In de Australische studie bleek SDD een volgens de onderzoekers relevant,

198 maar niet statistisch significant, effect te hebben op sterfte in het ziekenhuis (ziekenhuis mortaliteit
199 verschil -1.7% [95% CI, -4.8% - 1.3%]; odds ratio, 0.91 [95% CI, 0.82-1.02]; P = .12) [8]. Deze studie is
200 niet zonder meer te vergelijken met de Nederlandse situatie aangezien alleen beademde patiënten
201 geïncubeerd werden en de protocol adherence niet voldoende gemeten was (1 toegediende gift SDD
202 was voldoende voor inclusie in de analyse. Verder kreeg in de SDD groep 86% daadwerkelijk SDD, en
203 84% de initiële 4 dagen met intraveneuze systemische behandeling). Daarnaast werden er relatief
204 weinig surveillance kweken afgenomen. Daarom zijn we van mening dat de resultaten van deze studie
205 niet zonder meer te vertalen zijn naar de Nederlandse situatie.

206

207 De opzet van de clustergerandomiseerde studies bemoeilijkt het vaststellen van de mate van evidence
208 volgens de doorgaans gebruikelijke criteria, waarbij randomisatie op patiëntniveau en blinding
209 belangrijke componenten zijn. Echter, beide componenten zijn suboptimaal voor de evaluatie van de
210 effecten van SDD/SOD, omdat preventie van infecties kan plaatsvinden door zowel directe effecten in
211 de individuele patiënt als door indirecte effecten door verminderde transmissie van pathogenen. De
212 laatste component - het ecologische effect - wordt suboptimaal bestudeerd met randomisatie op
213 patiëntniveau. Blinding (en dus het gebruik van placebo) van deze interventies is geen optie door de
214 noodzaak van interpretatie van kweekuitslagen.

215

216 Er zijn vele meta-analyses verschenen die de effecten van SDD op overleving hebben geanalyseerd. Uit
217 een meta-analyse die in 2022 werd gepubliceerd bleek SDD met een cefalosporine effectief in het
218 verminderen van de ziekenhuissterfte (RR, 0.84 [95% CI, 0.74-0.94]) [10]. De resultaten van grote
219 meta-analyses komen overeen met de resultaten van de Nederlandse studies [9, 10, 12-14]. De
220 effecten van SOD op overleving in de studies van De Smet et al en van Oostdijk et al komen overeen
221 met de resultaten van gepubliceerde meta-analyses [9, 13]. In een IPD meta-analyse waren zowel SOD
222 als SDD niet alleen geassocieerd met minder sterfte in de IC, maar ook met minder sterfte in het
223 ziekenhuis [9].

224

225 Hoewel een post-hoc analyse van de studie van De Smet et al suggereerde dat er verschillen in
226 relevante uitkomsten waren voor SDD en SOD bij chirurgische en niet-chirurgische patiënten [15],
227 werd dit in een prospectieve studie niet aangetoond [3], hoewel de gehanteerde definities voor
228 “chirurgische patiënt” niet identiek waren. In de IPD-meta-analyse had opnamespecialisme
229 (chirurgisch versus niet-chirurgisch) geen statistisch significant effect op ziekenhuissterfte en IC-sterfte
230 [9]. Ook voor andere patiëntgroepen, zoals bijvoorbeeld ouderen zijn er geen aanwijzingen dat er een
231 ander effect van SD zou zijn.

232

233 **Grade conclusies:**

Conclusie effect van SD op overleving van beademde IC patiënten	Kwaliteit van bewijs
SD is geassocieerd met een betere overleving van mechanisch beademde intensive care patiënten.	Hoog [1, 9, 10]
Er zijn geen aanwijzingen dat SD een ander effect heeft op de overleving van chirurgische en niet-chirurgische patiënten.	Hoog [9]

234

235

236 **Aanbevelingen:**

	Aanbeveling effect van SD op overleving van beademde IC patiënten	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1	Het routinematig gebruik van SD wordt aanbevolen bij IC patiënten met een verwachte beademingsduur van minimaal 48 uur of een verwachte ligduur van minimaal 72 uur.	Sterk	Hoog
2	Het routinematig gebruik van SD dient gepaard te gaan met microbiologische surveillance in luchtwegen en rectum. Prospectieve surveillance van resistentie voor aminoglycosiden en colistine wordt aanbevolen.	Sterk	Hoog

237

238

239 **2. Hebben SDD en SOD een verschillend effect op de overleving van**
 240 **mechanisch beademde IC-patiënten?**

241 De effecten van SDD en SOD zijn in 2 studies met elkaar vergeleken: de multicenter studie van De
 242 Smet et al waarin beide interventiegroepen ongeveer 2000 patiënten bevatten [2], en de multicenter
 243 studie van Oostdijk et al waarin beide studiegroepen ongeveer 6000 patiënten bevatten [3]. In de
 244 studie van De Smet et al werd geen significant verschil gevonden in sterfte tussen SDD en SOD. In de
 245 studie van Oostdijk et al was er een lagere ziekenhuis-, IC- en dag-28 sterfte voor patiënten tijdens
 246 SDD in vergelijking met de SOD periode. Dag-28 sterfte bedroeg tijdens SDD 23.8% en tijdens SOD
 247 25.7% wat resulteerde in een gecorrigeerde odds ratio van 0.850 (95% BI 0.774-0.933) (p=0.001). In
 248 beide studies waren de effecten van SDD en SOD op duur van beademing, IC-opname en
 249 ziekenhuisopname vergelijkbaar. In een IPD meta-analyse was de gecorrigeerde odds ratio voor

250 ziekenhuissterfte voor SDD ten opzichte van SOD 0.90 (95%-BI 0.82 – 0.97) [9]. In welke mate de
251 verschillen in effectiviteit zijn toe te schrijven aan de intraveneuze component is niet onderzocht.

252

253 **Grade conclusies:**

Conclusie verschil van overleving tussen SDD en SOD bij mechanisch beademde IC patiënten	Kwaliteit van bewijs
Bij het gebruik van SDD is de dag-28 sterfte, IC- en ziekenhuissterfte lager dan bij het gebruik van SOD.	Hoog [2, 3, 9, 10]
Duur van beademing en duur van IC- en ziekenhuisopname is vergelijkbaar tussen SDD en SOD.	Hoog [2, 3]

254

255

256 **3. Hebben SDD en SOD een effect op de incidentie van** 257 **beademingsgeassocieerde pneumonie?**

258 Zowel SDD als SOD streven naar decontaminatie van de orofarynx met als doel beademings-
259 geassocieerde pneumonie te voorkomen. In veel studies is daarom het optreden van beademings-
260 geassocieerde pneumonie het primaire eindpunt, maar hier kleven grote methodologische
261 problemen aan. De doorgaans gebruikte combinatie van klinische, radiologische en microbiologische
262 criteria heeft een lage specificiteit doordat vele andere aandoeningen, zoals Acute Lung Injury, zich
263 soortgelijk kunnen presenteren [16]. Een broncho-alveolaire lavage in combinatie met kwantitatieve
264 microbiologische kweken heeft een hogere specificiteit maar wordt in weinig Nederlandse IC-
265 afdelingen routinematig gebruikt in het diagnostisch proces. Daarnaast zijn deze criteria deels
266 subjectief en dat kan, in afwezigheid van blinding, bias introduceren.

267

268 In één Nederlandse studie is het effect van SOD op het ontstaan van beademings-geassocieerde
269 pneumonie op dubbelblind placebo-gecontroleerde wijze en met specifieke diagnostiek onderzocht
270 [17]. In deze studie ondergingen alle patiënten met een klinische verdenking op beademings-
271 geassocieerde pneumonie een bronchoscopie met broncho-alveolaire lavage. De incidentie van
272 beademings-geassocieerde pneumonie was 10.3% in de patiënten die SOD kregen en 23.0% in de
273 placebogroep, een relatieve risico reductie van 55% ($p < 0.05$) [17]. De studie had onvoldoende power
274 om de effecten van SOD op sterfte vast te stellen. **In 2021 verscheen een update van de Cochrane**
275 **review over topicale antibiotische profylaxe ter preventie van luchtweginfecties en mortaliteit bij IC-**
276 **patiënten waarin SDD en SOD geassocieerd zijn met een significante reductie in incidentie van**
277 **luchtweginfecties** [18], maar voor bijna alle individuele studies gelden bovengenoemde

278 methodologische bezwaren [12, 19]. Er zijn geen studies waarin SDD en SOD vergeleken worden voor
279 hun effect op beademingsgeassocieerde pneumonie.

280

281 **Grade conclusies:**

Conclusie effect van SDD en SOD op de incidentie van beademingsgeassocieerde pneumonie	Kwaliteit van bewijs
SOD vermindert de incidentie van beademingsgeassocieerde pneumonie.	Redelijk [17]
SDD vermindert de incidentie van beademingsgeassocieerde pneumonie.	Redelijk [12, 18]

282

283

284 **4. Hebben SDD en SOD een effect op de incidentie van op de IC** 285 **verworven bacteriëmie?**

286 In de studie van De Smet et al was de incidentie van IC-verworven bacteriëmie veroorzaakt door Gram-
287 negatieve darmbacteriën, vergeleken met de populatie die geen SDD of SOD kreeg, 81% lager voor
288 SDD en 30% lager voor SOD [2]. De proporties van patiënten die een IC-verworven Gram-negatieve
289 bacteriëmie ontwikkelden waren 13%, 9% en 7%, voor de controlegroep, SOD en SDD, respectievelijk
290 [2]. Al deze verschillen waren statistisch significant. In een post-hoc analyse is onderzocht of dit verschil
291 te wijten was aan de intraveneuze component van SDD gedurende de eerste vier dagen van IC-opname
292 of aan de intestinale decontaminatie, die bij SDD wel en bij SOD niet nagestreefd wordt [20].
293 Geconcludeerd is dat het verschil in incidentie van IC-verworven Gram-negatieve bacteriëmie
294 waarschijnlijk het gevolg is van de intestinale decontaminatie gedurende SDD. Ook in de studie van
295 Oostdijk et al resulteerde SDD, vergeleken met SOD, in een lagere incidentie van IC-verworven
296 bacteriëmie. De odds ratio's bedroegen 0.74 (95% BI 0.63-0.88) voor alle bacteriën en 0.38 (95% BI
297 0.26-0.55) voor *Enterobacteriaceae* [3].

298

299 Resultaten van eerdere studies suggereerden dat SDD geassocieerd was met een toename van
300 infecties veroorzaakt door enterokokken, die intrinsiek ongevoelig zijn voor de in SDD gebruikte
301 antibiotica. In de studie van De Smet et al was de incidentie van IC-verworven enterokokken
302 bacteriëmie niet significant verschillend in de drie studiegroepen (variërend van 2.3% tot 2.8%) [2] en
303 in de studie van Oostdijk et al was de incidentie 2.8% en 2.7% gedurende SDD en SOD [3]. Ook in de
304 SuDDICU-trial was het aantal bacteriëmieën significant lager in de SDD groep (4,9 % vs 6,8%).[73]
305 In een setting van hoge ESBL prevalentie (>5%), hebben Wittekamp *et al.* laten zien dat er geen verschil
306 was in de incidentie van multidrug-resistente Gram-negatieve bacteriën bloedbaaninfecties in

307 periodes met chloorhexidine mondspoeling, SOD of SDD [21]. Naast het verschil in prevalentie van
308 resistentie, werd de SDD gegeven zonder intraveneuze antibiotica.

309

310 **Grade conclusies:**

Conclusie effect van SDD en SOD op de incidentie van IC verworven bacteriëmie	Kwaliteit van bewijs
SDD en SOD verminderen de incidentie van IC-verworven Gram-negatieve bacteriëmie, vergeleken met patiënten die geen SDD of SOD krijgen.	Redelijk [2]
SDD vermindert de incidentie van IC-verworven Gram-negatieve bacteriëmie, vergeleken met patiënten die SOD krijgen.	Hoog [2, 3]
SDD en SOD zijn niet geassocieerd met een toename van de incidentie van IC-verworven enterokokken bacteriëmie, vergeleken met patiënten die geen SDD of SOD krijgen.	Redelijk [2]

311

312

313 **5. Verminderen SDD en SOD het gebruik van intraveneuze** 314 **antibiotica op de IC?**

315 In de studie van De Smet et al waren SDD en SOD geassocieerd met een reductie in het gebruik van
316 intraveneuze antibiotica van ongeveer 10% [2]. In de studie van De Jonge et al was er een reductie in
317 kosten van antimicrobiële middelen van 11% [1]. Beide reducties waren inclusief de vier dagen
318 cefotaxim als onderdeel van SDD. Teneinde de kolonisatieresistentie in stand te houden, worden
319 tijdens SDD antibiotica met anti-anaerobe werking zoveel mogelijk vermeden. Dit leidde in de studie
320 van De Smet et al tot een toename in het gebruik van derde generatie cefalosporines en een reductie
321 in het gebruik van clindamycine, quinolonen, carbapenems en andere antibiotica vergeleken met de
322 studieperiodes waarin geen SDD/SOD en SOD gebruikt werden.

323

324 **Grade conclusies:**

Conclusie verminderen SDD en SOD het gebruik van intraveneuze antibiotica op de IC	Kwaliteit van bewijs
SDD en SOD verminderen het gebruik van intraveneuze antibiotica bij IC-patiënten, vergeleken met patiënten die geen SDD of SOD krijgen.	Hoog [1, 2]

SDD is, vergeleken met SOD en geen SDD/SOD, geassocieerd met een toename van het gebruik van derde-generatie cefalosporines en een afname van het gebruik van andere systemische antibiotica.	Hoog [1, 2]
---	-------------

325

326

327 6. Is het gebruik van SDD/SOD kosteneffectief?

328 De gegevens van de studie van De Smet et al zijn gebruikt om de kosteneffectiviteit van SDD en SOD
329 te berekenen, waarbij kosten van microbiologisch onderzoek, antibioticagebruik en ligduur werden
330 afgezet tegen de baten van gewonnen levensjaren, gebaseerd op ziekenhuis mortaliteit [22]. De
331 levensverwachting van patiënten was gebaseerd op leeftijd en comorbiditeit. Zowel SOD als SDD
332 waren in deze analyse kostenbesparend. Per patiënt waren de gemiddelde kosten van een patiënt die
333 SOD kreeg €1507,- lager dan van een patiënt in de controlegroep. De gemiddelde kosten van een
334 patiënt die SDD kreeg waren €758,- lager dan van een patiënt in de controlegroep. In 2019 is er een
335 post-hoc kosteneffectiviteitsanalyse gepubliceerd [72]. De belangrijkste observatie uit deze studie was
336 dat SDD een kosten-effectieve interventie was, terwijl SOD minder kosteneffectief was. Ten opzichte
337 van 2019 zijn de medicijnkosten iets gestegen en kost het cefotaxim gebaseerde SDD regime rond de
338 80 euro per dag. Overigens kunnen lokale prijsafspraken de absolute kosten beïnvloeden; in de studie
339 van Van Hout wordt beschreven dat een verdubbeling van de medicijnkosten deze kosteneffectiviteit
340 niet beïnvloedt. Kosten verbonden aan isolatiemaatregelen (anders dan de kosten voor
341 microbiologisch onderzoek) zijn in deze analyse niet meegenomen.

342

343 Grade conclusies:

Conclusie kosteneffectiviteit SDD/SOD	Kwaliteit van bewijs
SDD en SOD verminderen de ziekenhuiskosten van IC-patiënten, vergeleken met patiënten die geen SDD of SOD krijgen.	Redelijk [22]
SOD heeft, vergeleken met SDD, een beter kosteneffectiviteitsprofiel en kosteneffectiviteit is minder gevoelig voor prijsstijgingen van gebruikte antimicrobiële middelen.	Redelijk [22]

344

345 **7. Verminderen SDD en SOD de incidentie van infecties en** 346 **dragerschap met antibioticaresistente bacteriën?**

347 De voordelen van SDD en SOD moeten zorgvuldig afgewogen worden tegen de eventuele nadelen op
348 korte, maar ook op lange termijn. Resistentie van bacteriën tegen de gebruikte antibiotica en toename
349 van verspreiding van antibioticaresistente bacteriën door hogere antibioticadruk zijn de belangrijkste
350 potentiële gevaren van deze strategieën. In een systematische review en meta-analyse van 64 studies
351 werd geen verhoogde incidentie gevonden van dragerschap met antibioticaresistente bacteriën bij
352 patiënten die SDD kregen ten opzichte van controle patiënten [23]. In de studie van De Jonge et al en
353 De Smet et al waren SDD en SOD geassocieerd met een reductie in het optreden van infecties en
354 kolonisatie met antibioticaresistente bacteriën [1, 2]. In vergelijking met SOD beschermde SDD, in
355 beide landelijke studies [2, 3], beter tegen IC-verworven bacteriëmie met antibioticaresistente
356 bacteriën. In de studie van De Smet et al was de absolute risicoreductie op een bacteriëmie met een
357 BRMO 0.7% [24]. In de studie van Oostdijk et al was er een significante vermindering in de incidentie
358 met bacteriëmieën met aminoglycoside-resistente Gram-negatieve bacteriën met een absolute
359 reductie van 0.3% [3]. Er was geen significant verschil voor bacteriëmieën veroorzaakt door een BRMO.
360 In de studie van De Smet et al resulteerde SDD in minder verworven kolonisatie van de luchtwegen
361 met Gram-negatieve bacteriën die intrinsiek resistent zijn voor colistine en die resistentie verworven
362 hebben tegen derde generatie cefalosporines, ondanks het feit dat juist die antibiotica meer gebruikt
363 werden gedurende SDD [2].

364 De effecten van SDD en SOD op de bacteriële ecologie van IC-afdelingen zijn in de studies van De Smet
365 et al en Oostdijk et al bestudeerd middels maandelijks puntprevalentieonderzoek bij alle op dat
366 moment opgenomen IC-patiënten [25]. Een groot deel van deze patiënten, de korte liggers, kreeg geen
367 SD. In een post-hoc analyse van de studie van De Smet et al was er na introductie van SD een
368 onmiddellijke daling in de prevalentie van antibioticaresistente Gram-negatieve bacteriën in de
369 luchtwegen, maar gedurende de interventies nam de prevalentie van ceftazidim resistentie toe (β 0.09
370 ($p < 0.05$)). Na het stoppen van SD keerde de prevalentie terug naar het niveau van voor interventie.
371 Hetzelfde werd waargenomen voor intestinale kolonisatie: een snelle daling van prevalenties tijdens
372 SD, en een snelle terugkeer naar de prevalenties van voor SD na het stoppen van de interventie. Alleen
373 voor ceftazidimresistentie was de prevalentie na het stoppen van SD hoger dan de prevalentie in de
374 pre-interventieperiode. Mede door deze – onverklaarde – observatie in een post-hoc-analyse zijn de
375 effecten van SDD en SOD in een nieuwe cluster-gerandomiseerde studie bestudeerd. In de studie van
376 Oostdijk et al was de prevalentie, op basis van maandelijks puntprevalentie metingen, van resistente
377 Gram-negatieve bacteriën in de darmen lager gedurende SDD: de gemiddelde prevalentie van ESBL-
378 producerende bacteriën was 4.4% (95% BI 3.5%-5.5%) gedurende SDD en 7.7% (95% BI 6.5%-8.9%)

gedurende SOD. Er waren geen significante verschillen tussen SDD en SOD in de prevalentie van dragerschap met resistente bacteriën in de luchtwegen [3]. Gemiddelde prevalenties van ESBL-dragerschap in de luchtwegen waren 1.3% voor zowel SOD als SDD [3]. Net als in de eerder verrichte post-hoc analyse van de studie van De Smet et al, was er in de periode van 12 maanden in de studie van Oostdijk et al, ondanks de lage prevalentie, een graduele toename van intestinaal dragerschap met tobramycine resistente Gram-negatieve bacteriën, die tijdens SDD meer uitgesproken was dan tijdens SOD. De (relatieve) toenames bedroegen 4% en 7% per maand, voor SOD en SDD, respectievelijk [3]. De effecten van SD zijn ook geëvalueerd op basis van gegevens uit het Nederlandse ISIS-AR systeem [26]. Deze database bevat gegevens van alle klinische microbiologie isolaten en hun gevoeligheid van ongeveer 65% van de Nederlandse ziekenhuisbedden. Over een periode van vier jaar (januari 2008 tot april 2012) zijn er gegevens verzameld van 38 IC-afdelingen. Op de afdelingen die gedurende deze periode SDD of SOD gebruikten was er een graduele afname van de prevalentie van resistentie van Gram-negatieve bacteriën voor cefotaxim/ceftriaxon, en introductie van SD (in 8 ziekenhuizen) was geassocieerd met een reductie van resistentie voor alle geteste antibiotica [26]. Ook in longitudinale studies in Duitsland en Spanje werd geen toename van resistentie gevonden tijdens het gebruik van SDD [27-29]. In de Europese R-GNOSIS studie werd geen toename gemeten in antibioticaresistentie op deelnemende IC afdelingen tijdens het gebruik van SDD en SOD, terwijl dragerschap met resistente Gram-negatieve bacteriën afnam bij patiënten die SDD of SOD ontvingen [7].

Alle microbiologische onderzoeken in bovengenoemde studies zijn gebaseerd op conventionele kweektechnieken, waarbij een effect van antibiotica in de monsters niet volledig uit te sluiten is. Metagenomisch onderzoek heeft aangetoond dat bij 13 patiënten die SDD kregen en negatieve rectumkweken hadden, de hoeveelheid resistentiegenen voor aminoglycosiden toenam. Deze resistentiegenen bevonden zich in de niet-kweekbare anaerobe flora en leken gelokaliseerd op mobiele elementen [30]. Opgemerkt dient te worden dat in deze studies geen patiënten met SOD of zonder SDD/SOD bestudeerd zijn.

405

406 **Grade conclusies:**

Conclusie effect van SDD en SOD op incidentie van infecties en dragerschap met antibioticaresistente bacteriën	Kwaliteit van bewijs
SDD en SOD verminderen de incidentie van IC-verworven infecties en luchtwegkolonisatie met antibioticaresistente bacteriën, vergeleken met patiënten die geen SDD of SOD krijgen.	Hoog [1, 24]

SDD en SOD verminderen de prevalentie van luchtwegkolonisatie met antibioticaresistente bacteriën in IC-afdelingen, vergeleken met afdelingen die geen SDD of SOD gebruiken.	Hoog [24-26]
SDD vermindert, vergeleken met SOD, de incidentie van IC-verworven infecties en luchtwegkolonisatie met antibioticaresistente bacteriën.	Hoog [3, 24]
SDD vermindert, vergeleken met SOD, de prevalentie van intestinale kolonisatie met antibioticaresistente bacteriën in IC-afdelingen.	Hoog [2,3]
SDD lijkt geassocieerd met een toename van aminoglycoside-resistentiegenen in het niet-kweekbare deel van de darmflora.	Laag [30]

407

408

409 **8. Strategieën bij *Enterobacteriaceae* die ongevoelig zijn voor** 410 **colistine en tobramycine?**

411 **8.1 Stimuleren SDD en/of SOD de ontwikkeling van colistine resistentie?**

412 Colistine is een oud antibioticum dat, mondiaal, steeds vaker wordt ingezet als laatste middel voor
413 infecties met multiresistente Gram-negatieve bacteriën. Er is nog weinig bekend over resistentie voor
414 colistine, maar langdurig intraveneus colistine gebruik lijkt een belangrijke risicofactor [31]. In een
415 post-hoc analyse van de studie van De Smet et al was het dagelijks gebruik van colistine – in topicale
416 vorm – gedurende SDD en SOD niet geassocieerd met het verwerven van dragerschap met colistine-
417 resistente *Enterobacteriaceae* in de luchtwegen [32]. De incidentie van verworven kolonisatie met
418 colistineresistente *Enterobacteriaceae* in luchtwegen en tractus intestinalis per 1000 patiëntdagen was
419 1-3, en dit steeg tot 15 per 1000 patiëntdagen bij patiënten die intestinaal drager waren van
420 tobramycine-resistente *Enterobacteriaceae* en SDD kregen. Er waren onvoldoende gegevens om het
421 risico op intestinale kolonisatie met colistine- en tobramycine-resistente *Enterobacteriaceae* te
422 kwantificeren bij patiënten die SOD of geen SD kregen. Dit impliceert dat men alert moet zijn op het
423 optreden van dragerschap met zowel tobramycine-resistente als colistine-resistente
424 *Enterobacteriaceae* en dat microbiologische surveillance noodzakelijk is. In de studie van Oostdijk et al
425 was de prevalentie van colistine resistente *Enterobacteriaceae* laag (<1%) en niet verschillend
426 gedurende SDD en SOD [3, 33]

427

428 **Grade conclusies:**

Conclusie effect van SDD en/of SOD op de ontwikkeling van colistineresistentie	Kwaliteit van bewijs
SDD en SOD zijn, vergeleken met patiënten die geen SD krijgen, niet geassocieerd met IC-verworven infecties en luchtwegkolonisatie met bacteriën die resistent zijn voor colistine.	Redelijk [24, 32]
De incidentie van verworven dragerschap van colistineresistente <i>Enterobacteriaceae</i> neemt toe bij patiënten die SDD gebruiken en gekoloniseerd zijn met tobramycine-resistente <i>Enterobacteriaceae</i> .	Laag [32]

429
430

431 **8.2 Hoe om te gaan met *Enterobacteriaceae* die ongevoelig zijn voor colistine** 432 **en tobramycine**

433 Er zijn case series die laten zien dat er klonale verspreiding van colistine- en tobramycineresistente
434 *Enterobacteriaceae* stammen kan plaatsvinden binnen de IC (32, 38). Daar staat tegenover dat
435 observationele studies tonen dat bij initiële gemeten resistentie voor colistine en tobramycine, vijf tot
436 zes dagen 85% van SDD surveillance kweken geen groei meer vertonen van deze bacteriën (67). Een
437 verklaring hiervoor is dat afkapwaardes van gevoeligheid zoals gehanteerd voor bloed- en
438 weefselinfecties niet te extrapoleren zijn naar de topicale spiegels die met SDD bereikt worden in de
439 darm.

440 Verder is een kleine case serie gepubliceerd waarbij in 3 patiënten succesvolle eradicatie van resistente
441 stammen werd bereikt met het vervangen van tobramycine door amikacine, een ander aminoglycoside
442 (68). Het succesvol gebruik van aminoglycosides bij SDD, anders dan tobramycine, is buiten de IC
443 setting ook beschreven (69,70). In de laatste studie werden ook carbapenem-resistente stammen
444 geeradiceerd. De geringe aantallen van de laatste 3 studies, maken het lastig om voor een dergelijke
445 strategie een gedegen number-needed-to-treat uit te drukken.

446 Op basis van deze data kan geen sluitend advies gegeven worden hoe om te gaan met
447 *Enterobacteriaceae* die tegelijkertijd ongevoelig zijn voor colistine en tobramycine. Het lijkt logisch om
448 door te gaan met colistine en tobramycine als het aantal kolonievormende eenheden in de
449 surveillancekweken daalt onder deze therapie. Het wisselen naar een ander aminoglycoside, of een
450 ander middel met gebleken gevoeligheid zoals ciprofloxacin of cotrimoxazol kan overwogen worden.

451

452 **Grade conclusies:**

Conclusie effect van SDD en/of SOD op de ontwikkeling van colistineresistentie	Kwaliteit van bewijs
SDD en SOD zijn, vergeleken met patiënten die geen SD krijgen, niet geassocieerd met IC-verworven infecties en luchtwegkolonisatie met bacteriën die resistent zijn voor colistine.	Redelijk [24, 32]
De incidentie van verworven dragerschap van colistineresistente <i>Enterobacteriaceae</i> neemt toe bij patiënten die SDD gebruiken en gekoloniseerd zijn met tobramycine-resistente <i>Enterobacteriaceae</i> .	Laag [32]
Er is geen overtuigend bewijs om SD te staken indien er kolonisatie is van <i>Enterobacteriaceae</i> die ongevoelig zijn voor colistine en tobramycine.	Laag [67]
Het vervangen van tobramycine door een ander aminoglycoside (mits aangetoond gevoeligheid voor dit middel) kan alsnog eradicatie geven bij Gram-negatieve staven die ongevoelig zijn voor tobramycine en colistine.	Redelijk [68,69,70]

453
454
455

Aanbevelingen:

	Aanbeveling effect van SDD en/of SOD op de ontwikkeling van colistineresistentie	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1	Het staken van SD bij kolonisatie van <i>Enterobacteriaceae</i> die ongevoelig zijn voor zowel colistine als tobramycine wordt niet standaard aanbevolen.	Sterk	Laag
2	Het vervangen van tobramycine door een aan ander gevoelig gemeten aminoglycoside kan alsnog eradicatie geven	Sterk	Redelijk

456
457

9. Stimuleert of voorkomt SDD uitbraken met multiresistente bacteriën?

460 Naast de hiervoor vermelde positieve effecten van SDD en SOD op antimicrobiële resistentie, zijn er
461 ook – vooral buitenlandse – meldingen van hogere prevalenties van dragerschap met Gram-positieve
462 bacteriën [34, 35], inclusief MRSA [36, 37] . Verder zijn er incidentele beschrijvingen van uitbraken met
463 ESBL-producerende Gram-negatieve bacteriën gedurende SDD [38]. In één Nederlandse IC-afdeling
464 werd SDD geïmplementeerd als maatregel om een klonale uitbraak met ESBL-producerende *Klebsiella*

465 *pneumoniae* te bestrijden. Klassieke infectiepreventie-maatregelen waren eerder onvoldoende
 466 gebleken. In deze afdeling trad na introductie van SDD een snelle toename op van colistine- en
 467 tobramycineresistentie bij ESBL-positieve *K. pneumoniae* en infecties met Gram-negatieve bacteriën
 468 die intrinsiek resistent zijn voor colistine (zoals *Serratia* en *Morganella* species) [39]. Echter het aantal
 469 (verplichte) meldingen van uitbraken met multiresistente gram negatieven op ICU in Nederland vanuit
 470 ziekenhuizen aan het SOZI-AMR/RIVM is zeer beperkt , en het aantal uitbraken met multiresistente
 471 bacteriën in Nederlandse ziekenhuizen neemt niet toe, ondanks de toename van het percentage van
 472 deze bacteriën in de populatie (71) .

473 Eradicatie (of suppressie) van dragerschap met antibiotica-resistente bacteriën kan ook bijdragen aan
 474 het controleren van een uitbraak. In de studie van De Smet et al was eradicatie van intestinale
 475 kolonisatie met *Enterobacteriaceae* gedurende SDD even succesvol voor bacteriën die wel en niet
 476 gevoelig waren voor derde-generatie cefalosporines, maar minder succesvol als deze bacteriën ook
 477 nog resistent waren voor tobramycine [40]. Er zijn incidentele beschrijvingen van succesvol gebruik
 478 van SDD ter controle van ESBL-producerende *K. pneumoniae* in een Franse en een Engelse IC [41, 42].
 479 Verschillende onderzoekers in Israël, Duitsland en Italië hebben de werkzaamheid van SDD, of variaties
 480 daarvan, ter eradicatie van carbapenem-resistente bacteriën bestudeerd [43-46]. In de meeste studies
 481 was decontaminatie geassocieerd met een grotere effectiviteit van eradicatie gedurende de follow-up
 482 periode dan in de controle populatie [43, 44, 46], maar ook werd een toename van colistine-resistentie
 483 beschreven [45]. Op basis van theoretische argumenten zou SDD/SOD kunnen bijdragen aan
 484 succesvolle bestrijding van uitbraken met multiresistente bacteriën [47]. Er zijn echter geen
 485 wetenschappelijke gegevens, behoudens mathematische modellen, over het effect van SDD/SOD op
 486 het bestrijden van uitbraken veroorzaakt door multiresistente bacteriën. De beschreven voorbeelden
 487 tonen dat SDD/SOD bij dergelijke patiënten zelfs tot resistentie tegen de laatst beschikbare middelen
 488 kan leiden.

489

490 **Grade conclusies:**

Conclusie voorkomen van uitbraken met multiresistente bacteriën door SD	Kwaliteit van bewijs
Er zijn geen robuuste wetenschappelijke gegevens over het effect van SDD/SOD op het voorkomen of ontstaan van uitbraken veroorzaakt door multiresistente bacteriën.	Zeer laag
Het gebruik van SDD/SOD biedt geen bescherming tegen verspreiding van multiresistente bacteriën.	-

Er zijn geen wetenschappelijke gegevens over het effect van SDD/SOD op het succes van controle van uitbraken veroorzaakt door multiresistente bacteriën.	-
--	---

491

492

493 **Aanbevelingen:**

	Aanbeveling effect SDD/SOD op de bestrijding van uitbraken met multiresistente bacteriën	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1	Het routinematig gebruik van SDD ter controle van uitbraken veroorzaakt door multiresistente bacteriën wordt niet aanbevolen.	Sterk	Zeer laag

494

495

496 **10. Hebben SDD en SOD belangrijke bijwerkingen?**

497 SDD en SOD mond pasta kan obstructie in de oesofagus veroorzaken indien de pasta niet goed
 498 verwijderd wordt voor het aanbrengen van de nieuwe gift [48]. Daarnaast kan bij langdurig gebruik
 499 van SDD absorptie van tobramycine uit het maag-darmkanaal plaatsvinden. Bij patiënten met een
 500 verminderde nierfunctie (eGFR <30ml/min) of die continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH)
 501 ondergaan kan dit in de minderheid van de gevallen leiden tot meetbare tobramycine
 502 serumconcentraties. Zo hadden 83 van 100 patiënten in een prospectieve studie detecteerbare
 503 tobramycine spiegels in het bloed (>0.050mg/L) [49], en hadden 12 van 19 patiënten die CVVH en SDD
 504 kregen detecteerbare tobramycinespiegels, die bij één patiënt een toxische waarde (>3.0mg/L)
 505 bereikte [50]. De hoogste tobramycinespiegels werden gevonden bij patiënten tijdens CVVH met
 506 tevens ischemisch darmlijden. Twee andere, meer recente, kleine studies laten eveneens zien dat
 507 patiënten met een eGFR <30ml/min of die CVVH ondergaan vaker aantoonbare serum
 508 tobramycinespiegels hebben, in enkele gevallen leidend tot toxische spiegels >1,0 mg/L [51, 52]. Er is
 509 geen bewijs dat routinematig meten van tobramycinespiegels bij patiënten met een verminderde
 510 nierfunctie leidt tot betere uitkomsten.

511

512 **Grade conclusies:**

Conclusie belangrijke bijwerkingen van SDD en SOD	Kwaliteit van bewijs
SDD en SOD hebben weinig bijwerkingen en kunnen veilig toegediend worden aan kritisch zieke patiënten.	Hoog

Oude mond pasta dient verwijderd te worden voor de nieuwe gift.	Zeer laag
Bij patiënten die CVVH ondergaan of een renale klaring hebben onder de 30ml/min kan het toedienen van SDD in zeldzame gevallen leiden tot toxische serum tobramycine spiegels. Bewijs ontbreekt voor het standaard meten van tobramycinespiegels bij deze patiënten.	Laag

513
514
515

Aanbevelingen:

	Aanbeveling belangrijke bijwerkingen van SDD en SOD	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1	Oude mond pasta dient verwijderd te worden vóór een nieuwe gift.	Good practice statement	-

516
517

11. Zijn er alternatieve preventiestrategieën met vergelijkbare effecten op de overleving van beademde IC-patiënten?

Er zijn geen andere infectiepreventie maatregelen voor IC-patiënten, waarvan vergelijkbare effecten op sterfte of andere relevante eindpunten overtuigend zijn aangetoond. Decontaminatie van de mondholte met chloorhexidine was in een Nederlands multicenter onderzoek geassocieerd met een 40-50% reductie in het optreden van beademings-geassocieerde pneumonie, maar de studie was te klein om een effect op sterfte te kunnen aantonen [53]. Dat is ook de conclusie van een meta-analyse: er is wel evidentie voor een beschermend effect op het ontstaan van beademings-geassocieerde pneumonie, vooral bij cardiochirurgische patiënten, maar niet op reductie van sterfte [18]. Resultaten van twee recentere meta-analyses suggereren dat decontaminatie van de mondholte met chloorhexidine de sterfte verhoogt [13, 54]. Sommige studies hebben een beschermend effect van probiotica op het ontstaan van beademings-geassocieerde pneumonie gesuggereerd, maar de resultaten van twee meta-analyses spreken elkaar hierin tegen [55, 56]. In een Nederlands onderzoek, dat voortijdig afgebroken werd door de resultaten van het PROPATRIA onderzoek [57], kon non-inferiority in het voorkomen van IC-verworven infecties met probiotica, ten opzicht van SDD, niet aangetoond worden [58]. De studie was te klein om effecten op sterfte te kunnen onderzoeken.

534
535

Grade conclusies:

Conclusie alternatieve preventiestrategieën met vergelijkbare effecten op de overleving van beademde IC-patiënten	Kwaliteit van bewijs
Er zijn geen alternatieve preventieve strategieën met vergelijkbare effecten op de overleving bij beademde IC-patiënten.	Hoog [19, 53, 58]

536
537

538 **12. Heeft vernevelen met antifungale medicatie toegevoegde** 539 **waarde bij persisterende kolonisatie met gisten?**

540 Het is essentieel om routinematig surveillancetekenen af te nemen bij patiënten die SDD krijgen. In de
541 studie van De Smet *et al* werd het SDD-regime aangepast op basis van kweekresultaten uit deze
542 surveillancetekenen. Bij positieve sputumkweek met *Candida* spp, wordt voorgesteld te vernevelen
543 met conventioneel amfotericine B (Fungizone®, cAmfB) (4 maal daags 5 mg) [2]. Een retrospectief
544 onderzoek door Ong et al. suggereert dat vernevelen van cAmfB geen toegevoegde waarde heeft bij
545 kolonisatie met *Candida* spp. in een SDD-setting [59].

546 Het vernevelen met antifungale middelen betreft een off-label toepassing en kent bijwerkingen. In de
547 literatuur zijn o.a. de volgende bijwerkingen gemeld bij gebruik van zowel cAmfB als liposomaal AmfB
548 (Ambisome®, lAmfB): hoesten, bronchospasme en dyspneu [59, 60]. Een Japanse studie vergeleek het
549 vernevelen van cAmfB met lAmfB en beschreef dat cAmfB relatief meer dyspneu en bronchospasme
550 veroorzaakte dan lAmfB [61]. Conventioneel amfotericine B (Fungizone®) lijkt qua kosteneffectiviteit
551 goedkoper dan liposomaal amfotericine B (Ambisome®) gezien de kosten per mg geneesmiddel.
552 Echter, omdat lAmfB minder vaak hoeft te worden toegepast, zijn de kosten per dag lager [61].

553

554 **Grade conclusies:**

Conclusie vernevelen met antifungale medicatie	Kwaliteit van bewijs
Bij een positieve sputumkweek met <i>Candida</i> spp heeft het vernevelen van antifungale middelen geen duidelijk toegevoegde waarde.	Laag

555
556

557 **13. Heeft vernevelen van antimicrobiële middelen toegevoegde** 558 **waarde bij persisterende kolonisatie met Gram-negatieven?**

559 Het gebruik van antimicrobiële middelen door verneveling is off-label in een SDD-setting, en er is
560 weinig literatuur die het gebruik hiervan ondersteunt [62]. In dit artikel wordt alleen genoemd dat

561 vernevelen overwogen kan worden. Een systematische review onderzocht het vernevelen van
562 antibiotica als behandeling van beademingsgeassocieerde pneumonie [63] en toonde weinig bewijs
563 voor het vernevelen van antibiotica bij beademde patiënten.

564 In een RCT met patiënten met een beademingsgeassocieerde pneumonie werd geïnhaald amikacine
565 vergeleken met placebo, naast de standaard IV-behandeling. In totaal werden 725 patiënten
566 geïncludeerd, waarvan 362 in de amikacine-groep en 363 in de placebogroep [64]. Er werd geen
567 verschil gevonden op het primaire eindpunt (overleving op dag 28) of op secundaire eindpunten zoals
568 mortaliteit en duur van beademing.

569 In zowel de systematische review als de RCT werd ook naar de veiligheid gekeken. Hierin werd
570 gevonden dat het vernevelen met antibiotica leidt tot een hoger risico op respiratoire complicaties
571 (bronchospasmen) [63, 64].

572

573 **Grade conclusies:**

Conclusie vernevelen van antimicrobiële middelen	Kwaliteit van bewijs
Er zijn geen studies die het vernevelen met antibiotica in een SDD setting onderzoeken.	-

574

575

576 **Aanbevelingen:**

	Aanbeveling vernevelen van antimicrobiële en antifungale middelen	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1	Het routinematig vernevelen met antimicrobiële middelen (antibiotica en antimycotica) wordt niet aanbevolen.	Good practice statement	-

577

578

579 **Resterende vragen**

580 Hoewel de Nederlandse studies overtuigend laten zien dat SDD en SOD effectief en veilig kunnen
581 worden toegepast, is niet duidelijk in welke mate de afzonderlijke onderdelen van het SDD-regime
582 bijdragen aan de totale effectiviteit. Ook de toegevoegde waarde van aanvullende maatregelen —
583 zoals zepillen bij patiënten met stomata, verneveling bij persisterend dragerschap, of intensivering
584 van topicale behandeling — is niet duidelijk vast te stellen, omdat het afzonderlijke effect van deze
585 interventies niet in trials is onderzocht.

586 Openstaande vragen die zouden kunnen leiden tot het toedienen van minder antibiotica in het kader
587 van SDD of tot een hogere kosteneffectiviteit door het terugdringen van het aantal kweken,
588 betreffen onder meer de minimale effectieve intensiteit van de behandeling: het aantal toedieningen
589 per dag van topicale antibiotica, de mogelijke reductie of aanpassing van systemische antibiotica,
590 maar ook de noodzaak en frequentie van microbiologische surveillance [zoals gesuggereerd wordt
591 door de studie van ref Haitsma Mullier] en de toegevoegde waarde van uitgebreidere
592 kweektechnieken dan de standaard kweken.

593 Zowel de selectie van resistentiegenen in de individuele patiënt met SD als de ontwikkeling van
594 antibioticaresistentie wereldwijd blijven belangrijke aandachtspunten bij toepassing van SD. Vragen
595 betreffen onder meer de interpretatie en consequenties van toegenomen resistentiegenen in het
596 niet-kweekbare deel van de darmflora, en de optimale aanpak bij kolonisatie met
597 carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae* (CPE) of bij toegenomen circulatie van
598 derde-generatie-cefalosporineresistente *Klebsiella*-stammen. Nauwkeurige en continue resistentie-
599 monitoring is noodzakelijk, maar de optimale vorm, die zowel uitvoerbaar als kosteneffectief is, is
600 nog onderwerp van onderzoek.

601 De toepasbaarheid van de Nederlandse SDD- en SOD-bevindingen buiten Nederland blijft onzeker,
602 mede door verschillen in baseline-resistentie, microbiële ecologie en
603 infectiepreventie-infrastructuren. De twee SuDDICU-trials uit Australië, Nieuw-Zeeland en Canada
604 laten zien dat SDD in zorgsettings met een vergelijkbaar lage resistentieprevalentie als in Nederland
605 weliswaar leidt tot minder bacteriëmien en minder resistente organismen, maar geen significant
606 effect heeft op sterfte.

607

608 **Financiering en potentiële belangenconflicten**

609 De totstandkoming van deze richtlijn werd gefinancierd door subsidie van het Ministerie van VWS aan
610 de SWAB. De leden van de voorbereidingscommissie hebben gemeld geen belangenconflicten te
611 hebben.

612

613 **Toepasbaarheid**

614 De richtlijn is opgesteld en goedgekeurd door vertegenwoordigers van de in de inleiding en methoden
615 genoemde beroepsverenigingen, en verwoordt de geldende professionele standaard in 2026. De
616 richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een
617 individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid van de richtlijn in de praktijk is de

618 verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen
619 waardoor, in het belang van goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

620

621 De geldigheid van de richtlijn is 5 jaar; in 2031 of zoveel eerder als nodig is zal de richtlijn opnieuw
622 geëvalueerd worden.

623

624

625

CONCEPT

626 Referenties

- 627 1. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of
628 selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in
629 intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Sep 27;362(9389):1011-6. PubMed PMID:
630 14522530.
- 631 2. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al.
632 Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009 Jan
633 1;360(1):20-31. PubMed PMID: 19118302.
- 634 3. Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, Visser CE, de Jonge E, van Essen EH, et al. Effects of
635 decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized
636 clinical trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2014 Oct 08;312(14):1429-37.
637 PubMed PMID: 25271544.
- 638 4. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*. 2003 Jun
639 14;361(9374):2068-77. PubMed PMID: 12814731.
- 640 5. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective
641 decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients.
642 *Intensive care medicine*. 1984;10(4):185-92. PubMed PMID: 6470306.
- 643 6. Bonten MJ, Kullberg BJ, van Dalen R, Girbes AR, Hoepelman IM, Hustinx W, et al. Selective
644 digestive decontamination in patients in intensive care. The Dutch Working Group on Antibiotic
645 Policy (SWAB). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000 Sep;46(3):351-62. PubMed PMID:
646 10980160.
- 647 7. Plantinga NL, Wittekamp BHJ, Brun-Buisson C, Bonten MJM (on behalf of the R-GNOSIS ICU
648 study group). The effects of topical antibiotics on eradication and acquisition of third-generation
649 cephalosporin and carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in ICU patients; a post hoc analysis
650 from a multicentre cluster-randomized trial. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Apr;26(4):485-491. PubMed
651 PMID: 31421272.
- 652 8. Myburgh JA, Seppelt IM, Goodman F, Billot L, Correa M, Davis JS, et al. (on behalf of the
653 SuDDICU Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials
654 Group; Effect of Selective Decontamination of the Digestive Tract on Hospital Mortality in Critically Ill
655 Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Nov
656 15;328(19):1911-1921. Pubmed PMID: 36286097.
- 657 9. Plantinga NL, de Smet AMG, Oostdijk EA, de Jonge E, Camus C, Krueger WA, et al. Selective
658 Digestive and Oropharyngeal Decontamination in medical and surgical ICU-patients; an individual
659 patient data meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the*

- 660 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2017 Sep 01. PubMed PMID:
661 28870727.
- 662 10. Hammond NE, Myburgh J, Seppelt I, Garside T, Vlok R, Mahendran S, et al. Association
663 Between Selective Decontamination of the Digestive Tract and In-Hospital Mortality in Intensive Care
664 Unit Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2022
665 Nov 15;328(19):1922-1934. Pubmed PMID: 36286098.
- 666 11. Oostdijk EA, de Smet AM, Bonten MJ, Dutch SODSDDtg. Effects of decontamination of the
667 digestive tract and oropharynx in intensive care unit patients on 1-year survival. *American journal of*
668 *respiratory and critical care medicine*. 2013 Jul 1;188(1):117-20. PubMed PMID: 23815730.
- 669 12. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce
670 respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst*
671 *Rev*. 2009 (4):CD000022. PubMed PMID: 19821262.
- 672 13. Price R, MacLennan G, Glen J, Su DC. Selective digestive or oropharyngeal decontamination
673 and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic
674 review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2197. PubMed PMID: 24687313. Pubmed Central
675 PMCID: 3970764.
- 676 14. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the
677 digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients.
678 Systematic review of randomized, controlled trials. *The Journal of hospital infection*. 2007
679 Mar;65(3):187-203. PubMed PMID: 17244516.
- 680 15. Melsen WG, de Smet AM, Kluytmans JA, Bonten MJ. Selective decontamination of the oral
681 and digestive tract in surgical versus non-surgical patients in intensive care in a cluster-randomized
682 trial. *Br J Surg*. 2012 Feb;99(2):232-7. PubMed PMID: 22021072.
- 683 16. Bonten MJ. Healthcare epidemiology: Ventilator-associated pneumonia: preventing the
684 inevitable. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of*
685 *America*. 2011 Jan 1;52(1):115-21. PubMed PMID: 21148529.
- 686 17. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, Paling JC, van der Geest S, van Tiel FH, et al.
687 Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized,
688 double-blind, placebo-controlled study. *American journal of respiratory and critical care medicine*.
689 2001 Aug 1;164(3):382-8. PubMed PMID: 11500337.
- 690 18. Pileggi C, Bianco A, Flotta D, Nobile CG, Pavia M. Prevention of ventilator-associated
691 pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial
692 or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Critical*
693 *care*. 2011;15(3):R155. PubMed PMID: 21702946.

- 694 19. Minozzi S, Pifferi S, Brazzi L, Pecoraro V, Montrucchio G, D'Amico R. Topical antibiotic
695 prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving mechanical
696 ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jan 22;1(1):CD000022. Pubmed PMID: 33481250.
- 697 20. Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, Bonten MJ. The role of intestinal colonization with
698 gram-negative bacteria as a source for intensive care unit-acquired bacteremia. *Critical care*
699 *medicine*. 2011 May;39(5):961-6. PubMed PMID: 21283008.
- 700 21. Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, Lopez-Contreras J, Coll P, Mancebo J, Wise MP,
701 Morgan MPG, et al. Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-
702 Resistant Microorganisms in Ventilated Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA: the journal of*
703 *the American Medical Association*. 2018 Nov 27;320(20):2087-2098. Pubmed PMID: 30347072.
- 704 22. Oostdijk EA, de Wit GA, Bakker M, de Smet AM, Bonten MJ, Dutch SODSDDtg. Selective
705 decontamination of the digestive tract and selective oropharyngeal decontamination in intensive
706 care unit patients: a cost-effectiveness analysis. *BMJ open*. 2013;3(3). PubMed PMID: 23468472.
- 707 23. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH. Effect of selective decontamination on
708 antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*
709 *infectious diseases*. 2013 Jan 24. PubMed PMID: 23352693.
- 710 24. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, Mascini EM, Benus RF, Bernards AT, et al. Selective
711 digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic
712 resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover
713 study. *The Lancet infectious diseases*. 2011 May;11(5):372-80. PubMed PMID: 21420908.
- 714 25. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, Thieme Groen ES, van Asselt GJ, Benus RF, et al. Ecological
715 effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *American*
716 *journal of respiratory and critical care medicine*. 2010 Mar 1;181(5):452-7. PubMed PMID: 19965807.
- 717 26. Houben AJ, Oostdijk EA, van der Voort PH, Monen JC, Bonten MJ, van der Bij AK, et al.
718 Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: a
719 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands. *The Journal of antimicrobial*
720 *chemotherapy*. 2014 Mar;69(3):797-804. PubMed PMID: 24144922.
- 721 27. Ochoa-Ardila ME, Garcia-Canas A, Gomez-Mediavilla K, Gonzalez-Torralba A, Alia I, Garcia-
722 Hierro P, et al. Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase
723 antibiotic resistance: a 5-year prospective cohort study. *Intensive care medicine*. 2011
724 Sep;37(9):1458-65. PubMed PMID: 21769683.
- 725 28. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence
726 of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ
727 dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized,

- 728 double-blind, placebo-controlled clinical trial. American journal of respiratory and critical care
729 medicine. 2002 Oct 15;166(8):1029-37. PubMed PMID: 12379544.
- 730 29. Rodríguez-Gascón A, Lloréns-Villar Y, Ángeles Solinís M, Barrasa H, Canut-Blasco A. Does
731 selective digestive decontamination (SDD) increase antibiotic resistance? Long-term comparison of
732 two intensive care units (with and without SDD) of the same tertiary hospital. Eur J Clin Microbiol
733 Infect Dis. 2024 Mar 9. Pubmed PMID: 38460030.
- 734 30. Buelow E, Gonzalez TB, Versluis D, Oostdijk EA, Ogilvie LA, van Mourik MS, et al. Effects of
735 selective digestive decontamination (SDD) on the gut resistome. The Journal of antimicrobial
736 chemotherapy. 2014 Apr 7. PubMed PMID: 24710024.
- 737 31. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-
738 emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. The Lancet infectious
739 diseases. 2006 Sep;6(9):589-601. PubMed PMID: 16931410.
- 740 32. Oostdijk EA, Smits L, de Smet AM, Leverstein-van Hall MA, Kesecioglu J, Bonten MJ. Colistin
741 resistance in gram-negative bacteria during prophylactic topical colistin use in intensive care units.
742 Intensive care medicine. 2013 Apr;39(4):653-60. PubMed PMID: 23203301.
- 743 33. Janssen AB, van Hout D, Bonten MJM, Willems RJL, van Schaik W. Microevolution of acquired
744 colistin resistance in Enterobacteriaceae from ICU patients receiving selective decontamination of
745 the digestive tract. Antimicrob Chemother. 2020 Nov 1;75(11):3135-3143. PMID: 32712659
- 746 34. Heininger A, Meyer E, Schwab F, Marschal M, Unertl K, Krueger WA. Effects of long-term
747 routine use of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance. Intensive care
748 medicine. 2006 Oct;32(10):1569-76. PubMed PMID: 16896852.
- 749 35. Leone M, Albanese J, Antonini F, Nguyen-Michel A, Martin C. Long-term (6-year) effect of
750 selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma
751 patients. Critical care medicine. 2003 Aug;31(8):2090-5. PubMed PMID: 12973164.
- 752 36. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Fille M, Allerberger F, Benzer H. Changing bacterial ecology
753 during a five-year period of selective intestinal decontamination. The Journal of hospital infection.
754 1998 Jul;39(3):195-206. PubMed PMID: 9699139.
- 755 37. Sanchez Garcia M, Cambronero Galache JA, Lopez Diaz J, Cerda Cerda E, Rubio Blasco J,
756 Gomez Aguinaga MA, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract
757 in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.
758 American journal of respiratory and critical care medicine. 1998 Sep;158(3):908-16. PubMed PMID:
759 9731025.
- 760 38. Al Naiemi N, Heddema ER, Bart A, de Jonge E, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH, et al.
761 Emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria during selective decontamination of the

762 digestive tract on an intensive care unit. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006
763 Oct;58(4):853-6. PubMed PMID: 16891326.

764 39. Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, van der Palen J, Vandenbroucke-Grauls CM. Emergence
765 of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract
766 decontamination in an intensive care unit. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013 Apr 29.
767 PubMed PMID: 23629703.

768 40. Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, Bonten MJ. Decontamination of cephalosporin-
769 resistant Enterobacteriaceae during selective digestive tract decontamination in intensive care units.
770 *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012 Sep;67(9):2250-3. PubMed PMID: 22643189.

771 41. Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Richard C, Montravers F, Besbes M, et al. Intestinal
772 decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak
773 in an intensive care unit. *Annals of internal medicine*. 1989 Jun 1;110(11):873-81. PubMed PMID:
774 2655521.

775 42. Taylor ME, Oppenheim BA. Selective decontamination of the gastrointestinal tract as an
776 infection control measure. *The Journal of hospital infection*. 1991 Apr;17(4):271-8. PubMed PMID:
777 1677652.

778 43. Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, Hadad S, Neuberger A, Hussein K, et al. Eradication of
779 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral
780 antibiotic treatment: A prospective controlled trial. *American journal of infection control*. 2013
781 Dec;41(12):1167-72. PubMed PMID: 24274912.

782 44. Tascini C, Sbrana F, Flammini S, Tagliaferri E, Arena F, Leonildi A, et al. Oral gentamicin gut
783 decontamination for prevention of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: the relevance of
784 concomitant systemic antibiotic therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014 Jan 13.
785 PubMed PMID: 24419337.

786 45. Lubbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, Laudi S, Durrbeck A, Busch T, et al. Rapid emergence of
787 secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in
788 patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *International
789 journal of antimicrobial agents*. 2013 Dec;42(6):565-70. PubMed PMID: 24100228.

790 46. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenber K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A
791 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral
792 gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*
793 carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Jan;33(1):14-9. PubMed PMID: 22173517.

794 47. Boldin B, Bonten MJ, Diekmann O. Relative effects of barrier precautions and topical
795 antibiotics on nosocomial bacterial transmission: results of multi-compartment models. *Bull Math
796 Biol*. 2007 Oct;69(7):2227-48. PubMed PMID: 17453305.

- 797 48. Smit MJ, van der Spoel JI, de Smet AM, de Jonge E, Kuiper RA, van Lieshout EJ. Accumulation
798 of oral antibiotics as an adverse effect of selective decontamination of the digestive tract: a series of
799 three cases. *Intensive care medicine*. 2007 Nov;33(11):2025-6. PubMed PMID: 17622511.
- 800 49. Oudemans-van Straaten HM, Endeman H, Bosman RJ, Attema-de Jonge ME, van Ogtrop ML,
801 Zandstra DF, et al. Presence of tobramycin in blood and urine during selective decontamination of
802 the digestive tract in critically ill patients, a prospective cohort study. *Critical care*. 2011;15(5):R240.
803 PubMed PMID: 22004661.
- 804 50. Mol M, van Kan HJ, Schultz MJ, de Jonge E. Systemic tobramycin concentrations during
805 selective decontamination of the digestive tract in intensive care unit patients on continuous
806 venovenous hemofiltration. *Intensive care medicine*. 2008 May;34(5):903-6. PubMed PMID:
807 18283433.
- 808 51. J.E. Möhlman, M van Luin, E.M. Mascini, H.J. van Leeuwen, M.R. de Maat. Monitoring of
809 tobramycin serum concentrations in selected critically ill patients receiving selective
810 decontamination of the digestive tract: a retrospective evaluation. *Jun;75(6):831-836*.
- 811 52. H. Dijkstra, J. de Zee, A.C. Reidinga, M. van Hulst, M. Luinstra, N.D. Holman. Serum
812 tobramycin concentrations in ICU patients treated with SDD: a prospective study. *Netherlands*
813 *journal of Critical Care*. June 2019.
- 814 53. Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG, et al. Oral
815 decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia.
816 *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006 Jun 15;173(12):1348-55. PubMed
817 PMID: 16603609.
- 818 54. Klompas M, Speck K, Howell MD, Greene LR, Berenholtz SM. Reappraisal of routine oral care
819 with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and
820 meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2014 May;174(5):751-61. PubMed PMID: 24663255.
- 821 55. Barraud D, Bollaert PE, Gibot S. Impact of the Administration of Probiotics on Mortality in
822 Critically Ill Adult Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2013 Mar
823 1;143(3):646-55. PubMed PMID: 23460153.
- 824 56. Gu WJ, Wei CY, Yin RX. Lack of efficacy of probiotics in preventing ventilator-associated
825 pneumonia probiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of
826 randomized controlled trials. *Chest*. 2012 Oct;142(4):859-68. PubMed PMID: 22797719.
- 827 57. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM,
828 et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind,
829 placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 23;371(9613):651-9. PubMed PMID: 18279948.

- 830 58. Oudhuis GJ, Bergmans DC, Dormans T, Zwaveling JH, Kessels A, Prins MH, et al. Probiotics
831 versus antibiotic decontamination of the digestive tract: infection and mortality. *Intensive care*
832 *medicine*. 2011 Jan;37(1):110-7. PubMed PMID: 20721536. Pubmed Central PMCID: 3020315.
- 833 59. Ong SDY, Klein Klouwenberg PMC, Spitoni C, Bonten MJM, Cremer OL. Nebulised
834 amphotericin B to eradicate *Candida* colonisation from the respiratory tract in critically ill patients
835 receiving selective digestive decontamination: a cohort study. *Crit Care*. 2013 Oct 11;17(5):R233.
836 PubMed PMID: 24119707.
- 837 60. Duckwall MJ, Gales MA, Gales BJ. Inhaled Amphotericin B as Aspergillosis Prophylaxis in
838 Hematologic Disease: An Update. *Microbiol Insights*. 2019 Aug 28;12:1178636119869937. Pubmed
839 PMID: 31496719.
- 840 61. Umemura K, Katada Y, Nakagawa S, Hira D, Yutaka Y, Tanaka S, et al. Comparison of the
841 safety and cost-effectiveness of nebulized liposomal amphotericin B and amphotericin B
842 deoxycholate for antifungal prophylaxis after lung transplantation. *J Infect Chemother*. 2024
843 Aug;30(8):741-745. PMID: 38354908.
- 844 62. P.H.J. van der Voort, S. Buitinck, R.R. Jansen, E.J.F. Franssen, R.M. Determann
845 Ten tips and tricks for successful digestive tract decontamination *Netherlands Journal of Critical Care*
846 *Volume 27 - No 2 - March 2019*
- 847 63. Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Blot S, Poulakou G, Chastre J, Palmer LB, et al. Nebulization of
848 antiinfective agents in invasively mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-
849 analysis. *Anesthesiology*. (2017) 126:890–908. doi: 10.1097/ALN.0000000000001570
- 850 64. Niederman MS, Alder J, Bassetti M, Boateng F, Cao B, Corkery K, Dhand R, Kaye KS, Lawatscheck
851 R, McLeroth P, Nicolau DP, Wang C, Wood GC, Wunderink RG, Chastre J. Inhaled amikacin adjunctive
852 to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative
853 pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial.
854 *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar;20(3):330-340.
- 855 65. Elderman JH, Ong DSY, van der Voort PHJ, Wils E. Anti-infectious decontamination strategies
856 in Dutch intensive care units: A survey study on contemporary practice and heterogeneity. *J Crit*
857 *Care*. 2021 Aug;64:262-269. Pubmed PMID: 34052572.
- 858 66. Wittekamp BH, Ong DSY, Cremer OL, Bonten MJM. Nystatin versus amphotericin B to prevent
859 and eradicate *Candida* colonization during selective digestive tract decontamination in critically ill
860 patients. *Intensive Care Med*. 2015 Dec;41(12):2235-6. Pubmed PMID: 26459880.
- 861 67. Sophie H. Buitinck, Rogier Jansen, Rob J. Bosman, Nardo J. M. van der Meer and Peter H. J.
862 van der Voort. Eradication of Resistant and Susceptible Aerobic Gram-Negative Bacteria From the
863 Digestive Tract in Critically Ill Patients; an Observational Cohort Study . *Front Microbiol*. 2021; 12:
864 779805. doi: 10.3389/fmicb.2021.779805

865 68. Jennilee Nahar, Sophie Buitinck, Rogier Jansen, Eric A F Haak, Peter H J van der Voort. Use of
866 enteral amikacin to eliminate carriage with multidrug resistant Enterobacteriaceae. J Infect. 2019
867 May;78(5):409-421. doi: 10.1016/j.jinf.2019.02.007.

868 69. Josefine Schardey , Thomas von Ahnen , Emily Schardey, Alina Kappenberger et al. Antibiotic
869 Bowel Decontamination in Gastrointestinal Surgery—A Single-Center 20 Years' Experience Front
870 Surg. 2022 May 16;9:874223

871 70. So Yeon Park , Jin Seo Lee , Jihyu Oh , Seo Hu Lee , Jion Jung Effectiveness of selective
872 digestive decolonization therapy using oral gentamicin for eradication of carbapenem-resistant
873 Enterobacteriaceae carriage. Infect Control Hosp Epidemiol . 2022 Nov;43(11):1580-1585

874 71. <https://www.rivm.nl/publicaties/nethmap-one-health-2025>

875 72. Van Hout, D, Plantinga, N L, Bruijning-Verhagen, P C, Oostdijk, E A N, De Smet, A M G A, De
876 Wit, G A, Bonten, M J M & Van Werkhoven, C H 2019, 'Cost-effectiveness of selective digestive
877 decontamination (SDD) versus selective oropharyngeal decontamination (SOD) in intensive care units
878 with low levels of antimicrobial resistance : an individual patient data meta-analysis, BMJ Open, vol.
879 9, no. 9, e028876.

880 73. SuDDICU Investigators for the Australia and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials
881 Group and the Canadian Critical Care Trials Group; Cuthbertson BH, Billot L, Campbell MK, Daneman
882 N, Davis JS, Delaney A, Devaux A, Ferguson ND, Finfer SR, Fowler R, Gordon AC, Hammond NE, Klein
883 G, Li Q, Marshall J, Micallef S, Murthy S, Mysore J, Naik C, Patel C, Pinto R, Rose L, Seppelt IM,
884 Venkatesh B, Young PJ, Myburgh JA; The SuDDICU Investigators for the Australia and New Zealand
885 Intensive Care Society Clinical Trials Group and the Canadian Critical Care Trials Group. Selective
886 Decontamination of the Digestive Tract during Ventilation in the ICU. N Engl J Med. 2026 Apr
887 16;394(15):1491-1502.

888