



Kan universele dekolonisatie in woonzorgcentra infecties en hospitalisaties voorkomen?

Referentie

Miller LG, McKinnell JA, Singh RD, et al. Decolonization in nursing homes to prevent infection and hospitalization. *N Engl J Med* 2023;389:1766-77. DOI: 10.1056/NEJMoa2215254

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Kan men infecties en daarmee gepaard gaande ziekenhuisopnames voorkomen door universele dekolonisatie in vergelijking met routinematig baden bij bewoners van woonzorgcentra?

Achtergrond

Als gevolg van hogere leeftijd en toenemende prevalentie van (decubitus-)wonden en andere aandoeningen hebben bewoners van woonzorgcentra een hoog risico van zorggerelateerde infecties (1). Deze infecties kunnen zowel optreden kort na de opname als tijdens het verblijf en zijn vaak het gevolg van een besmetting met MDRO's (Multi Drug Resistant Organisms). Deze kiemen vormen een heterogene groep van micro-organismen die met elkaar gemeen hebben dat ze resistent zijn tegen de voornaamste antibioticaklassen. Het dragerschap voor methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Belgische woonzorgcentra is al enkele jaren in dalende lijn (van 19,9% in 2005 tot 9,2% in 2015) (2). Ondanks deze positieve evolutie moeten we er rekening mee blijven houden dat 10 tot 15% van MRSA-dragers uiteindelijk een infectie met MRSA ontwikkelt (3,4). Onderzoek naar dekolonisatie van MDRO's blijft daarom relevant. Het nut van gerichte dekolonisatie waarbij men patiënten screent op aanwezigheid van MRSA en bij een positief resultaat selectief behandelt, is nog niet bewezen in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (5,6). Zoals de naam suggereert worden bij universele dekolonisatie alle patiënten behandeld zonder voorafgaande screening. Studies uitgevoerd in het ziekenhuis toonden tegenstrijdige resultaten over het effect van universele dekolonisatie versus gerichte dekolonisatie op het risico van infecties met verschillende ziekteverwekkers (7-9).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusie van 28 woonzorgcentra met een totaal van 28 956 bewoners
- gemiddelde leeftijd van de bewoners was 75,3 (SD 4,8) tot 77,3 (SD 5,4) jaar; 42,9% tot 45,1% waren mannen; de **Elixhauser comorbidity score** bedroeg gemiddeld 3,52 (SD 0,64) tot 3,94 (SD 0,53); hierbij had 40,2% tot 42,8% diabetes, 25,4% tot 26,6% COPD en 19,8% tot 21,9% nierfalen; 20,4% tot 23,9% verbleef ≥ 100 dagen in het WZC
- de WZC's hadden gemiddeld 114,6 (SD 55,8) tot 117,9 (SD 36,4) bedden; 2,9% (SD 1,1) tot 3,4% (SD 2,2) van de bewoners stond onder antibiotica bij de start van de studie; het dragerschap voor MDRO was bij aanvang 48,3% (SD 10,4) tot 48,9% (SD 12,6).

Onderzoeksopzet

Clustergerandomiseerde gecontroleerde studie met 2 onderzoekarmen (10):

- interventiegroep (14 WZC's met 7 388 bewoners): algemene dekolonisatie die bestond uit: bad met chloorhexidine bij opname en daarna routinematig chloorhexidine tijdens baden en douchen, aangevuld met toediening van nasaal povidonjodium tweemaal daags gedurende de eerste vijf dagen na opname en daarna tweemaal daags gedurende vijf dagen om de twee weken
- controlegroep (14 WZC's met 6 564 bewoners): verder met routinematig baden
- **baselineperiode** van 18 maanden en interventieperiode van 18 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage infectie gerelateerde ziekenhuisopnames van het totale aantal ziekenhuisopnames
- secundaire uitkomstmaten:
 - percentage ziekenhuisopnames om gelijk welke reden van het totale aantal ontslagen uit de woonzorgcentra
 - percentage positieve stalen voor MDRO (voor 24 woonzorgcentra)
 - ongewenste effecten
- intention-to-treat **verschil-in-verschillen-analyse** met gegeneraliseerde lineaire gemengde modellen die voor alle onderzoeksgroepen de interventieperiode vergelijken met de baselineperiode.

Resultaten

- studie-uitval van 1 woonzorgcentrum in de controlegroep en 3 in de interventiegroep
- therapietrouw in de interventiegroep: 95,6±4,7% voor chloorhexidinebaden bij opname en 87,4±6,9% voor routinematig baden met chloorhexidine; 60,3±26,1% voor toediening van nasaal povidonjodium bij opname en 67,4±17,7% voor routinematige toediening van nasaal povidonjodium
- percentage infectiegerelateerde ziekenhuisopnames: in de controlegroep zagen de onderzoekers geen verschil tussen de baselineperiode (62,2%) en de interventieperiode (62,6%) (risk ratio 1,00 met 95% BI van 0,96 tot 1,04) terwijl ze wel een daling zagen van 62,9% naar 52,2% in de dekolonisatiegroep (risk ratio 0,83 met 95% BI van 0,79 tot 0,88); dit kwam neer op een verschil in risk ratio van 16,6% (met 95% BI van 11,0 tot 21,8; p<0,001) tussen de dekolonisatiegroep en de controlegroep
- percentage ziekenhuisopnames om gelijk welke reden: in de controlegroep zagen de onderzoekers een toename van 36,6% tijdens de baselineperiode naar 39,2% tijdens de interventieperiode (risk ratio 1,08 met 95% BI van 1,04 tot 1,12) versus een daling van 35,5% naar 32,4% (risk ratio 0,92 met 95% BI van 0,88 tot 0,96) in de interventiegroep; dit kwam neer op een verschil in risk ratio van 14,6% (95% BI van 9,7 tot 19,2) tussen de dekolonisatiegroep en de controlegroep
- in vergelijking met de controlegroep nam in de dekolonisatiegroep het dragerschap af voor: MDRO (*multidrug-resistant organism*) (risk ratio 0,70 met 95% BI van 0,58 tot 0,84), voor MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) (risk ratio 0,73 met 95% BI van 0,59 tot 0,92), voor VRE (*vancomycin-resistant enterococcus*) (risk ratio 0,29 met 95% BI van 0,14 tot 0,62) en voor EBSL (*extended-spectrum betalactamase*) (risk ratio 0,50 met 95% BI van 0,34 tot 0,75) maar niet voor CRE (*carbapenem-resistant Enterobacterales*)
- tijdens de interventieperiode rapporteerde men in totaal 35 ongewenste effecten in de dekolonisatiegroep: 34 gevallen van huiduitslag en 1 geval van keelpijn die mogelijk verband hielden met respectievelijk chloorhexidinebaden en nasaal povidonjodium; voor 26 gevallen van huiduitslag staakte men de behandeling met chloorhexidine; het gebruik van povidonjodium werd tijdens de studie nooit stopgezet.

Besluit van de auteurs

In woonzorgcentra leidde een universele dekolonisatie met chloorhexidine en nasaal povidonjodium in vergelijking met routinematige zorg tot een significant lager risico van ziekenhuisopnames wegens infectie.

Financiering van de studie

Gefinancierd door de Agency for Healthcare Research and Quality.

Belangenvermenging van de auteurs

Formulieren van alle auteurs zijn te raadplegen op de website van NEJM; 18 auteurs verklaren belangen te hebben bij farmaceutische firma's, de overige 19 auteurs verklaren geen belangenconflict te hebben bij deze studie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De onderzoekers kozen terecht voor een clusterrandomisatie omdat de interventie bestond uit een universele dekolonisatie van resistente kiemen in woonzorgcentra (11,12). Als voordeel kon men met deze vorm van randomisatie contaminatie tussen de interventie- en de controlegroep uitsluiten. Ook het risico van performancebias kon door deze keuze beperkt worden. Door de aard van de interventie was het immers niet mogelijk om noch de bewoners, noch de verpleegkundigen te blinderen. Om de basiskarakteristieken tussen de studiearmen in balans te krijgen randomiseerde men paarsgewijs de woonzorgcentra die het meest op elkaar geleken. Hierbij hield men rekening met de **Mahalanobis-afstand**. De basiskarakteristieken tussen beide onderzoeksgroepen waren vergelijkbaar, zowel tijdens de baselineperiode als tijdens de interventieperiode. Omdat de inclusie beperkt was tot 28 woonzorgcentra kunnen we een ongelijke verdeling voor andere parameters zoals algemene organisatie, behandelprotocollen en personeelsbezetting niet volledig uitsluiten. Maar omdat men binnen elk woonzorgcentrum de uitkomstmaten vergeleek tussen een baselineperiode en een interventieperiode zijn ook deze mogelijke onevenwichten waarschijnlijk uitgevlakt. In tegenstelling tot de controlegroep is de interventie nauwkeurig beschreven. Ondanks het feit dat men gedurende vier maanden het personeel opleidde, problemen hielp oplossen en coachte, stapten toch nog 3 van de 14 woonzorgcentra van de interventiegroep uit de studie. Dat was volgens de auteurs vooral te wijten aan een wisseling van leidinggevendenden binnen deze woonzorgcentra. Het is echter niet uitgesloten dat de interventie voor deze 3 woonzorgcentra uiteindelijk te intensief was om vol te houden. De ongelijke uitval tussen de twee onderzoeksgroepen had waarschijnlijk weinig invloed op de resultaten gezien er geen verschillen waren in de intention-to-treat en de per protocol-analyse.

Beoordeling van de resultaten

Deze studie toonde aan dat het vervangen van gewone badzeep door een antiseptisch wasmiddel met chloorhexidine plus een tweemaal daagse toediening van nasaal povidonjodium gedurende vijf opeenvolgende dagen en dat om de twee weken het risico van hospitalisatie wegens een infectie aanzienlijk verminderde. We moeten hierbij opmerken dat de percentages (infectiegerelateerde) ziekenhuisopnames in de tabellen van het artikel en het supplement niet overeenkomen met de percentages in de tekst en de abstract. In een post hoc-analyse berekenen de auteurs het aantal infectie gerelateerde ziekenhuisopnames per 1 000 bewonersjaren. Volgens hun berekeningen zou een woonzorgcentrum met 100 bedden 1,9 infectie gerelateerde ziekenhuisopnames per maand kunnen voorkomen door toepassing van universele dekolonisatie. Het is echter niet duidelijk hoe de auteurs tot dit getal gekomen zijn. De berekening kunnen we noch in het artikel zelf, noch in de supplementen achterhalen. Naast een daling van het aantal infectie gerelateerde ziekenhuisopnames zag men in de dekolonisatiegroep ook een daling van dragerschap van resistente kiemen. Deze vaststelling suggereert een biologisch plausibel mechanisme voor de waargenomen resultaten van de primaire uitkomstmaat. Al moeten we er ook meteen op wijzen dat het niet duidelijk is in welke mate het effect van de interventie kan toegeschreven worden aan een daling van het dragerschap voor MDRO's. Er zijn immers geen gedetailleerde gegevens bekend over de doorgemaakte infecties (zoals lichaamslocatie en ernst) en evenmin over eventuele resultaten van microbiële culturen tijdens de ziekenhuisopnames.

De therapietrouw voor chloorhexidinebaden was hoog (ongeveer 90 tot 95%), maar eerder gering voor nasaal gebruik van povidonjodium (ongeveer 60 tot 65%). Dat heeft waarschijnlijk te maken

met het feit dat chloorhexidinebaden beter aansluiten bij de routinezorg. Voor deze taak kon men trouwens ook zorgkundigen inschakelen. Terwijl de toediening van nasaal povidonjodium alleen was toegelaten voor verpleegkundigen, die niet altijd beschikbaar waren en vooral niet op het moment van opname. Voorts kunnen we deze redelijke therapietrouw niet zomaar extrapoleren. Selectiebias is in deze studie immers niet uitgesloten. Mogelijk includeerden de onderzoekers voornamelijk woonzorgcentra met voldoende personeel om deze extra taak uit te voeren en waren de leidinggevenden voldoende overtuigd van de kostenbatenbalans van de interventie. Het zou interessant om te onderzoeken of men in een subgroep met minder therapietrouw dezelfde resultaten mag verwachten. Hiervoor had deze studie onvoldoende power.

Tijdens de studie werden weinig ongewenste effecten gerapporteerd. Deze waren bovendien mild en traden vooral op tijdens de start van de behandeling. Volgens de onderzoekers had het personeel op dat moment nog relatief weinig ervaring met de producten en moeten we rekening houden met overdreven aandacht voor reeds bestaande huidandoeningen. De opvolging van ongewenste effecten was echter beperkt tot de studieduur zelf. We kunnen dus niets zeggen over ongewenste effecten op lange termijn. Ook over het risico van resistentievorming voor chloorhexidine en povidonjodium kunnen we momenteel geen uitspraken doen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de BAPCOC-gids berust de preventie van MRSA en andere MDRO's op 2 belangrijke pijlers: het rationeel gebruik van antibiotica en handhygiëne (13). Preventie omvat ook screening van (al dan niet gezonde) bewoners met risico van MDRO-dragerschap (zoals na ziekenhuisopname) en regelmatige analyse van het intrinsieke risico in elk woonzorgcentrum. In geval van kolonisatie met MRSA in neus, keel of perineum bij een asymptomatische patiënt, moet een dekolonisatieprocedure worden toegepast tijdens 5 opeenvolgende dagen. Deze procedure bestaat uit: dagelijks volledig wassen met een desinfecterende zeep, het haar twee dagen wassen met dezelfde oplossing, aanbrengen van een neuszalf op basis van mupirocine 3x/d, mondverzorging, inclusief kunstgebit, met een desinfecterende oplossing (povidonjodium of chloorhexidine).

Besluit van Minerva

Deze clustergerandomiseerde RCT toont aan dat een universele dekolonisatiestrategie met routinematige chloorhexidinebaden en nasaal povidonjodium bij bewoners in woonzorgcentra geassocieerd is met een lager risico van hospitalisatie wegens infectie en hospitalisatie in het algemeen. De betrouwbaarheid van de resultaten wordt gehypothetiseerd door onvoldoende transparantie bij de berekening van de studiegegevens. Daarnaast is niet duidelijk wat de haalbaarheid is van universele dekolonisatie in woonzorgcentra en ook het gebrek aan gegevens over resistentievorming noopt tot voorzichtigheid.

Referenties

1. Eilers R, Veldman-Ariesen MJ, Haenen A, van Benthem BH. Prevalence and determinants associated with healthcare-associated infections in long-term care facilities (HALT) in the Netherlands, May to June 2010. *Euro Surveill* 2012;17:20252. Url: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.17.34.20252-en>
2. Jans B, Latour K, Catry B, et al. Nationale prevalentiestudie van dragerschap van resistente bacteriën bij bewoners van woonzorgcentra in België in 2015: eindrapport - juli 2016. Sciensano 2016. DOI : http://www.nsih.be/download/LTCF/MDRO/Rapport_MDRO_2015_NL.pdf
3. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991;114:107-12. DOI: 10.7326/0003-4819-114-2-1-107

4. Mulhausen PL, Harrell LJ, Weinberger M, et al. Contrasting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterans affairs and community nursing homes. *Am J Med* 1996;100:24-31. DOI: 10.1016/s0002-9343(96)90007-8
5. Bellini C, Petignat C, Masserey E, et al. Universal screening and decolonization for control of MRSA in nursing homes: a cluster randomized controlled study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:401-8. DOI: 10.1017/ice.2014.74
6. Héquet D, Rousson V, Blanc DS, et al. Universal screening and decolonization for control of MRSA in nursing homes: follow-up of a cluster randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 2017;96:69-71. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.03.019
7. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 2013;368:533-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1113849. Erratum in: *N Engl J Med* 2013;368:2341.
8. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al; CDC Prevention Epicenters Program; AHRQ DECIDE Network and Healthcare-Associated Infections Program. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 2013;368:2255-65. DOI: 10.1056/NEJMoa1207290. Erratum in: *N Engl J Med* 2013;369:587. Erratum in: *N Engl J Med* 2014;370:886.
9. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al; ABATE Infection trial team. Chlorhexidine versus routine bathing to prevent multidrug-resistant organisms and all-cause bloodstream infections in general medical and surgical units (ABATE Infection trial): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2019;393:1205-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32593-5. Erratum in: *Lancet* 2019;393:1204. Erratum in: *Lancet* 2019;394:470.
10. Miller LG, McKinnell JA, Singh RD, et al. Decolonization in nursing homes to prevent infection and hospitalization. *N Engl J Med* 2023;389:1766-77. DOI: 10.1056/NEJMoa2215254
11. Chevalier P. Clusterrandomisatie. *Minerva* 2012;11(4):51.
12. Michiels B. Bias in geclusterde studies. *Minerva* 2013;12(2):25.
13. Antibioticabeleid en beheersing van zorginfecties in woonzorgcentra. BAPCOC 2022. Te consulteren via Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium, mei 2024.