

mupirocine neuszalf en chloorhexidine digluconaat zeep profylaxe versus placebo zalf en zeep bij primaire heup en knie arthroplastieken

Gepubliceerd: 10-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Het doel van het onderzoek is om te bepalen of het zinvol is om patiënten die een primaire heup of knie prothese operatie ondergaan preventief te dekoloniseren van de *S. aureus* huidbacterie, met het oog op het voorkomen van prothese infecties.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Bacteriële infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41616

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

mupi-trial, **-trial

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Gewrichtsaandoeningen
- Bot en gewricht therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

wond infecties

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Isala Klinieken

Overige ondersteuning: Achmea (SAG) Zwols wetenschap fonds; Isala klinieken. I&W fonds Isala klinieken

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: arthroplastieken, chloorhexidine zeep, infectie, mupirocine zalf

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

primair wordt gekeken naar wondinfecties, met in het bijzonder de *S. aureus* als verwekker

Secundaire uitkomstmaten

secundair wordt gekeken naar wondinfecties, met andere verwekkers dan de *S. aureus*

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een infectie na primaire heup of knie prothesiologie is een van de meest gevreesde complicatie. Er zijn twee typen infecties; oppervlakkig en diep.

In de definities volgens PREZIES wordt gesproken over;

Oppervlakkige infecties:

- betreffende huid of subcutaan weefsel ontstaan binnen 30 dagen na de operatie
- er is sprake van pus uit de incisie of pijn /lokale zwelling/ roodheid/ warmte + positieve wondkweek of pijn of gevoeligheid/ lokale zwelling/ roodheid warmte en chirurgisch geopende wondkweek is positief of niet gekweekt

Diepe infecties:

- infectie betreffende diepgelegen weefsel (fascie of Spier) ontstaan binnen 1 jaar na de operatie
- er is sprake van pus uit de diepe incisie of abces of ander teken van infectie bij observatie/heroperatie of tenminste één van de volgende klinische verschijnselen (pijn, zwelling, roodheid, warmte, koorts >38 en spontane wonddehiscentie of chirurgisch geopende wond en

Binnen Isala is het gemiddelde infectiepercentage (diep + oppervlakkig) over de periode 2004-2012 van de totale heup (THP) 3,32%, totale knie (TKP) 1,98%. Wanneer we ons toespitsen op de diepe infecties raakt 3,25% van de primaire totale heupen en 1,87% van de primaire totale knieën geïnfecteerd. Landelijk ligt het percentage in de afgelopen 10 jaar beduidend lager, in 1,97% van de gevallen wordt een heup prothese als geïnfecteerd geregistreerd. Waar in 1,07% sprake is van een diepe infectie.

Van de totale knie prothese wordt in 1,4% (oppervlakkig + diep) van de gevallen de diagnose infectie geregistreerd, waarvan 0,83% als diep is geregistreerd. Voor dit onderzoek richten we ons alleen op de diepe infecties, omdat deze patiëntgroep langdurig klinisch behandeld dient te worden met intraveneus antibiotica en dat bij persisterende infectie ondanks re-operatie en antibiotica behandeling de prothese zal moeten worden verwijderd. Deze prothese infectiebehandeling gaat gepaard met hoge morbiditeit en kosten. Voor de revisieoperaties ligt dit een factor 4 hoger. Deze revisiegroep is zo heterogeen met betrekking tot de variabiliteit in ingrepen dat deze niet binnen de rationale van dit onderzoek zal vallen.

Van deze prothese-infecties is in iets meer dan 50% van de gevallen de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) de verwekker, dit percentage wordt ook gevonden in de Britse en Amerikaanse ziekenhuizen (1;2).

Meer dan 80% (5-7) van de postoperatieve *S. aureus* infecties zijn afkomstig van de patiënt zelf. Kalmeijer concludeerde dat kolonisatie met *S. aureus* een verhoogd infectie risico geeft bij de orthopedische patiëntenpopulatie (8). Het is dus van belang de patiënt pre-operatief *S. aureus* vrij te hebben. Mupirocine bevattende zalf intranasaal eradiceert *S. aureus* dragerschap en is effectief gebleken ter preventie van wondinfecties in een case control studie (9). Echter in een tweetal RCT*s is geen daling van het aantal infecties aangetoond binnen een orthopedische en algemene chirurgische patiëntenpopulatie (10;11). Na een subanalyse van de data bleek dat bij patiënten die *S. aureus* bij zich droegen, mupirocine neuszalf wel effectief (10;11). Slover concludeerde dat screening en perioperatieve eradicaatie van *S. aureus* binnen de orthopedische patiëntenpopulatie kosteneffectief is (12). Recent is er in de BMJ een meta-analyse van 17 artikelen verschenen (13), hieruit kwam naar voren dat perioperatieve eradicaatie een reductie geeft van wondinfecties bij patiënten na orthopedische en cardiothoracale chirurgie. Ze concluderen daarnaast dat het perioperatieve behandeling met mupirocine neuszalf (Bactroban®) en chloorhexidine houdende zeep (Hibiscrub®) ook een duidelijke reductie geeft in *S. aureus* gerelateerde wond infecties. In de discussie wordt echter aangegeven dat het gaat om samengestelde groepen patiënten en dat daarom de resultaten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd.

Ongeveer één derde van de Nederlandse bevolking is gekoloniseerd met *S. aureus*. Daarbij is een gedeelte wisselend gekoloniseerd (30-60%) (9;14-17), deze patiënten kunnen dus worden gemist bij preoperatieve screening op *S. aureus*. Een preoperatieve real-time polymerase-chain-reaction (PCR) op *S. aureus* is logistiek kwetsbaar en duur.

Binnen de cardiothoracale chirurgie van Isala is al meer dan 10 jaar ervaring met het profylactisch gebruik van Bactroban® neuszalf zonder dat daarbij

resistentieontwikkeling wordt gezien. Daarnaast is het natuurlijk zo dat resistentieontwikkeling bij gebruik van Bactroban® neuszalf bij patiënten die geen drager zijn ook niet aan de orde is, omdat deze patiënten geen *S. aureus* bij zich dragen, en deze de facto ook niet resistent kunnen worden. Na 5 dagen Bactroban® gebruik is zo'n 91% neusdragerschap onderdrukt en wordt er geen resistentie gezien (14). *S. aureus* kan ook op andere locaties koloniseren zoals perineum en oksels (18). Om *S. aureus* op deze locaties te eradiceren wordt gebruik gemaakt van chloorhexidine houdende zeep (19). Eenzelfde schema wordt gebruikt bij eradicaatie van methicilline resistente *S. aureus* dragerschap. Binnen Isala worden jaarlijks 700 primaire THP en 400 TKP geplaatst. Als we hierbij 12 ziekenhuizen aan toevoegen is de verwachting dat we jaarlijks minimaal 6000 protheses kunnen includeren. Om de effectiviteit van het eradicaatie schema vast te stellen zullen de patiënten die vanuit Isala en het Rijnstate Ziekenhuis geïncubeerd worden zelf voorafgaand aan de eradicaatie behandeling kweken uit de keelholte, beide neusgaten en perineum afnemen; deze kweken zullen worden herhaald op de operatiekamer. Achteraf zal het neusdragerschap en kolonisatie op de voorkeurslocaties bepaald worden. Met andere woorden hiermee kan worden vastgesteld, of deze profylactische behandeling effectief is.

Definitie infectie

The Center for Disease Control and Prevention (CDC) classificeert een chirurgische wond als geïnfecteerd wanneer er sprake is van purulente afscheiding, positieve kweken voor micro-organismen, wonddehiscentie en de aanwezigheid van tekenen van Celsius (rubor, calor, dolor en tumor). Hiervoor zijn verschillende score systemen bedacht waarvan de ASEPSIS score mogelijk het beste voorbeeld is (20). Deze score maakt het mogelijk om te differentiëren tussen een minimale/ oppervlakkige infectie en een levensbedreigende vaak diepe infectie (21).

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om te bepalen of het zinvol is om patiënten die een primaire heup of knie prothese operatie ondergaan preventief te dekoloniseren van de *S. aureus* huidbacterie, met het oog op het voorkomen van prothese infecties.

Onderzoeksopzet

Het betreft een dubbelblind gerandomiseerd placebo-gecontroleerd multicenter onderzoek waarbij 2 groepen gemaakt worden (tabel 1):
Groep A bevat 6000 patiënten die worden behandeld met mupirocine bevattende neuszalf en chloorhexidine shampoo.
Groep B bevat 6000 patiënten die worden behandeld met een placebo neuszalf en een placebo shampoo.

Tabel 1. Patiëntengroepen

Groep: A B

Chloorhexidine 40 mg/ml + -

Mupirocine 2% + -

+ starten 6 dagen preoperatief met mupirocine neuszalf 2dd 1 cm per neusgat tot 2 dagen post operatief.

starten 6 dagen preoperatief met chloorhexidine 4% zeepoplossing , tot 1 dag preoperatief dagelijks perineum en okselregio.

- starten 6 dagen preoperatief met een placebo neuszalf 2dd 1 cm per neusgat tot 2 dagen post operatief.

starten 6 dagen preoperatief met een placebo zeepoplossing tot 1 dag preoperatief, dagelijks perineum en okselregio

Alle wilsbekwame patiënten bij wie een electieve primaire heup- of knieprothese wordt geplaatst, vallen binnen het onderzoek. Wanneer op de polikliniek door de orthooped de indicatie voor een heup of knieprothese wordt gesteld, zal de patiënt worden verteld dat de polikliniekmedewerk(st)er (bv. secretaresse, planner, PA, research VPK of NP/VS) vraagt naar medewerking aan een onderzoek betreffende wondinfecties. De orthooped geeft aan dat hij/zij volledig achter dit onderzoek staat. De polikliniekmedewerk(st)er geeft uitleg over het onderzoek, daarnaast overhandigt ze informatie materiaal en is behulpzaam bij het in duplo door de patiënt invullen en ondertekenen van het informed consent. Na het verkrijgen van informed consent vindt op de polikliniek de verstrekking van het studiemateriaal aan de patiënt plaats. Het placebo materiaal is qua uiterlijk niet te onderscheiden van het werkzame materiaal (zalf en shampoo). Tevens is het instructieformulier met daarbij het telefoonnummer van de onderzoeker (RR) en/of research verpleegkundige voor vragen of eventueel afzien van de studie bijgesloten. Alleen de patiënten die binnen Isala en het Rijnstate Ziekenhuis geïnccludeerd worden krijgen tevens materiaal voor afname voor een keel-, neus- en perineumkweek met daarbij een afname instructie en retourenvelope mee.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Iedere deelnemer zal 6 dagen voor de operatiedag beginnen met het smeren van neuszalf 2 maal per dag in ieder neusgat, daarnaast zal dagelijks de oksel regio en het perineum gewassen worden met de bijbehorende zeep. Het wassen is bij binnenkomst in het ziekenhuis beëindigd, het smeren van de zalf gaat nog 2 dagen door op de afdeling..

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor deelnemers is minimaal, het betreft in totaal 7 dagen waarin van de deelnemer wordt verwacht dat hij/zij de zeep en zalf volgens voorschrift gebruikt. Zoals in het protocol is beschreven zijn er nagenoeg geen bijwerkingen van de onderzoeksmiddelen, het enige wat kan optreden is lokale

huid irritatie. Ook resistentie ontwikkeling wordt niet gezien.

Contactpersonen

Publiek

Isala Klinieken

Dokter van Heesweg 2
Zwolle 8025AB
NL

Wetenschappelijk

Isala Klinieken

Dokter van Heesweg 2
Zwolle 8025AB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

alle wilsbekwame patienten die een primaire heup op knie prothese operatie zullen ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

niet wilsbekwame patiënten
veronderstelde allergie voor Hibiscrub
veronderstelde allergie voor Bactroban
reeds geïncludeerd

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	12000
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	chloorhexidine zeep oplossing 40mg/ml
Generieke naam:	chloorhexidine-digluconaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mupirocine bevattende neuszalf 2%
Generieke naam:	Mupirocine

Registratie:

Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 20376

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-022701-17-NL
CCMO	NL32100.075.11
OMON	NL-OMON20376