

CIBERSTAPH

**Evaluation de l'impact d'une stratégie de décolonisation ciblée
des porteurs persistants de *Staphylococcus aureus* sur la
survenue d'infections à *S. aureus* en hémodialyse.
Etude multicentrique**

PHRC Interrégional 2016

Elisabeth Botelho-Nevers

GIMAP EA 3064 (Campus Santé Innovations, UJM comue UL) équipe associée CIRI

Service d'Infectiologie (CHU de Saint-Etienne)

Inserm CIC 1408- Axe Vaccinologie, I-Reivac

Colonisation à *S. aureus* en hémodialyse (HD)

- *S. aureus* est le **1^{er} agent responsable d'infections** de l'accès vasculaire en HD, de loin le 1^{er} agent de bactériémie (37,8% dont 22% de SARM)¹
- Portage nasal de *S. aureus* très fréquent en HD: ≈50% des patients
- >> à celui de patients avec IRC terminale non dialysés
- Portage de SAMS ou SARM
- Portage = FR bien connu d'infections à *S. aureus*, y compris en HD (x2 à 5)
- Parmi les porteurs: 80% d'infections « endogènes » (souche d'infection=souche de portage)
- Portage nasal mais aussi extra-nasal: cutané+++
- **30% de porteurs persistants en HD**

¹Reseau DIALIN, rapport d'activité 2015
Kluytmans J, et al; Clin Microbiol Rev **1997** Jul; 10(3):505-20.
Verhoeven PO, et al. Expert Rev Anti Infect Ther **2014**; 12(1):75-89.
Wertheim HF, et al. Lancet Infect Dis **2005**; 5(12):751-62.
Verhoeven P.O., Medicine (Baltimore). 2016. ; 95 (14): e3231
Devraj A, Hemodial Int. 2017 Jan;21(1):35-40

Identifying Hemodialysis Patients With the Highest Risk of *Staphylococcus aureus* Endogenous Infection Through a Simple Nasal Sampling Algorithm

Paul O. Verhoeven, MD, PhD, Julie Gagnaire, PharmD, Cyrille H. Haddar, Msc, Florence Grattard, MD, PhD, Damien Thibaudin, MD, Aida Afiani, MD, Céline Cazorla, MD, Anne Carricajo, PharmD, Christophe Mariat, MD, PhD, Eric Alamartine, MD, PhD, Frédéric Lucht, MD, PhD, Olivier Garraud, MD, PhD, Bruno Pozzetto, MD, PhD, Elisabeth Botelho-Nevers, MD, PhD, and Philippe Berthelot, MD, MPh, PhD

44 porteurs de SA dont 24 persistants
14% de portage de SARM
42% Infections à SA chez les P Persistants
Vs 14% chez les non PP, $p < 0,05$

Porteurs persistants
les plus à risque d'infections à *S. aureus* en HD

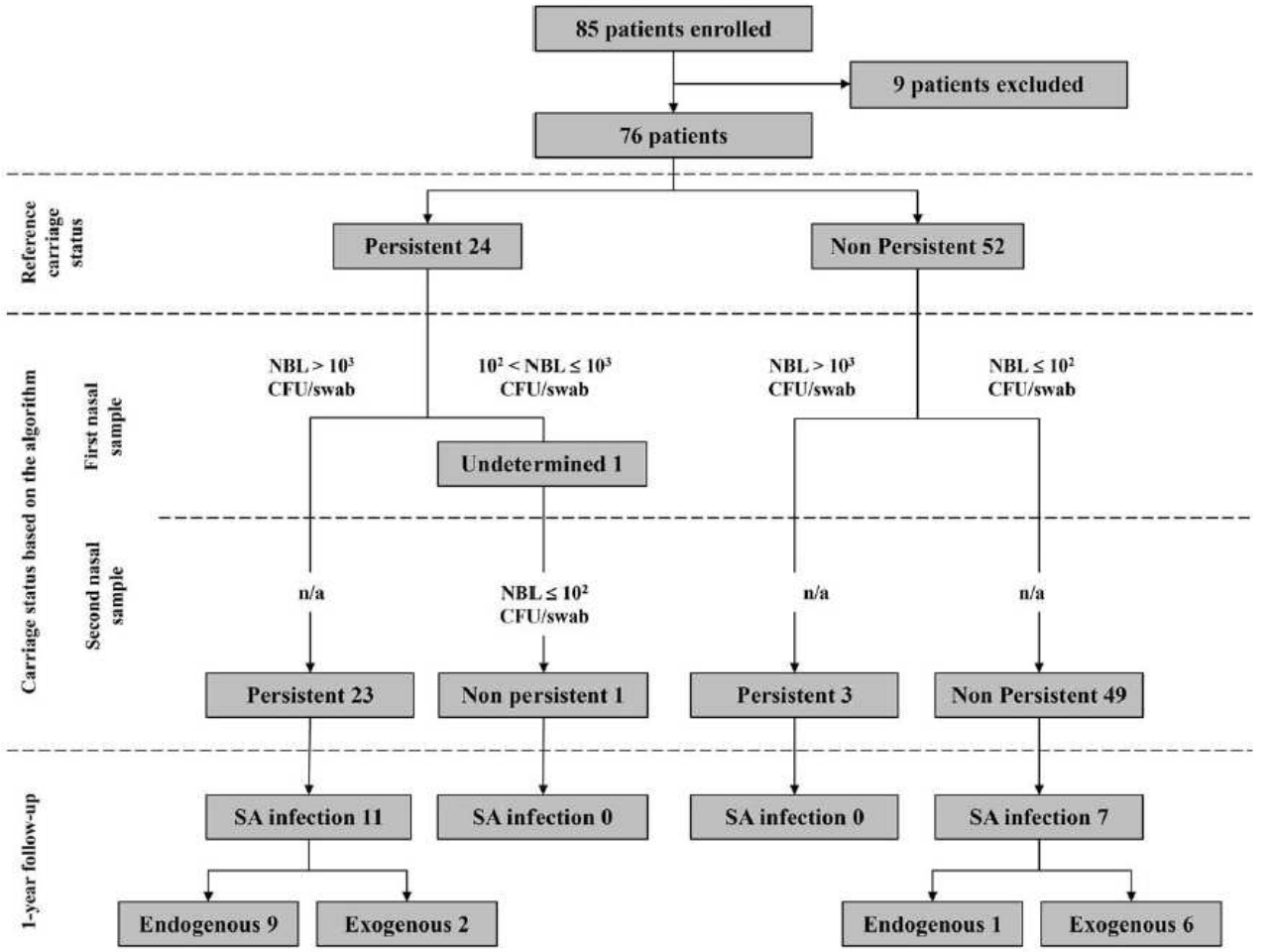


FIGURE 1. Flow chart of the study. n/a = not applicable because the nasal carriage status was already assigned with the first nasal sample, NBL = nasal bacterial load of *Staphylococcus aureus*, SA = *S. aureus*.

Quid de la décolonisation?

Clinical Infectious Diseases

Clinical Infectious Diseases Advance Access published November 18, 2015

INVITED ARTICLE

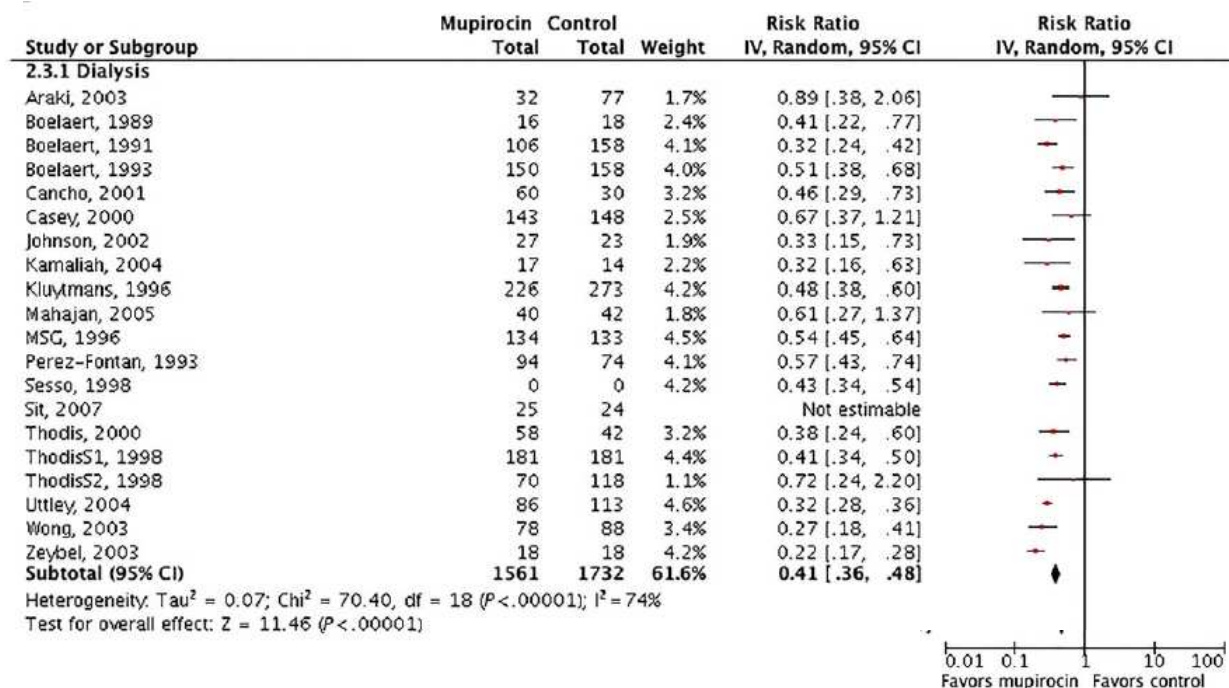


HEALTHCARE EPIDEMIOLOGY: Robert A. Weinstein, Section Editor

Clinical Effectiveness of Mupirocin for Preventing *Staphylococcus aureus* Infections in Nonsurgical Settings: A Meta-analysis

Rajeshwari Nair,^{1,2,3} Eli N. Perencevich,^{1,2,3} Amy E. Blevins,⁴ Michihiko Goto,^{2,3} Richard E. Nelson,⁵ and Marin L. Schweizer^{1,2,3}

Studies conducted in hemodialysis settings had negligible heterogeneity ($P = .25$, $I^2 = 23\%$), and mupirocin was observed to substantially reduce the risk for *S. aureus* infections in this setting (cpRR, 0.42; 95% CI, .36–.48). Patients who received peritoneal dialysis also had reduced risk for infection (cpRR, 0.43; 95% CI, .34–.53). However, these studies were more heterogeneous compared with studies conducted in hemodialysis settings ($I^2 = 82\%$).



Alors pourquoi pas de recommandations????

- 1) Mupirocine utilisée de façon très différente...
 - Topique intranasal, topique issue du cathéter.....
 - Pendant 5 jours, 3 X par semaine....
 - Une seule étude randomisée portant sur 35 patients!

Nephrol Dial Transplant (1989) 4: 278-281
© 1989 European Dialysis and Transplant Association-European
Renal Association

Nephrology Dialysis Transplantation

Original Article

The Influence of Calcium Mupirocin Nasal Ointment on the Incidence of *Staphylococcus Aureus* Infections in Haemodialysis Patients

J. R. Boelaert¹, Roselyne A. De Smedt², Y. A. De Baere¹, Claudine A. Godard³, E. G. Matthys¹, M. L. Schurgers¹, R. F. Daneels¹, B. Z. Gordts² and H. W. Van Landuyt²

¹Unit for Renal and Infectious Diseases, and ²Department of Microbiology, Algemeen Ziekenhuis St.-Jan, Brugge, Belgium;

³Institut Pasteur du Brabant, Brussels, Belgium

Abstract. Mupirocin was used in haemodialysis patients in an attempt to eradicate nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and to prevent infection caused by this micro-organism. The effectiveness of calcium mupirocin as a 2% nasal ointment OB2 (16 patients for 104 patient-months) was compared to that of placebo (18 patients for 147 patient-months) in a double-blind study. Mupirocin or placebo were applied in both anterior nares thrice daily for 2 weeks and subsequently three times weekly for a total of 9 months. During therapy, *S. aureus* was recovered from only 6% of the nasal cultures in the mupirocin group compared to 58% in the placebo group ($P \leq 0.01$). Only one *S. aureus* infection was documented in the mupirocin group compared to six in the placebo group ($P \leq 0.05$). The *S. aureus* strain causing the single infection in the mupirocin group was of a different phage type to that of the original nasal strain. In contrast, at least four of the six strains causing infection in the placebo group were of similar phage type to the original nasal strain. All *S. aureus* isolates remained mupirocin sensitive ($MIC \leq 1 \text{ mg/l}$). In conclusion, mupirocin nasal ointment was effective in eradicating nasal carriage of *S. aureus* and in preventing *S. aureus* infections in patients on haemodialysis.

1/16 vs 6/18, $p=0,05$

Alors pourquoi pas de recommandations????

- 2) Protocoles très hétérogènes...
 - Mupirocine associée ou non avec la Chlorhexidine

The efficacy of mupirocin ointment and chlorhexidine body scrubs in the eradication of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients undergoing long-term hemodialysis

Chatrchai Watanakunakorn, MD, FACP, FCCP
 Judy Brandt, RN, BSN
 Pamela Durkin, RN, BSN
 Sherry Santore, RN, BSN
 Brenda Bota, BS, MBA, MT (ASCP)
 Charlotte J. Stahl, RN, MSN, CIC
 Youngstown and Rootstown, Ohio

AJIC 1992

Characteristics of studies evaluating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) decolonization in haemodialysis patients

Author	Quality level	Year of publication	Location	Study design	Total no. of screened patients	Positive nasal screening ^a	Positive extra-nasal screening ^a	Decolonization regimen	Successful decolonization ^b	Time of rescreening after decolonization
Lederer <i>et al.</i> ¹⁶	Low	2007	Germany	Prospective cohort	136	16 (12%)	6 (37.5%)	Mupirocin three times per week. Antiseptic soap active (substance unspecified)	16 (100%)	3 days, 1 week, 1 month, 3 months
Schmid <i>et al.</i> ¹⁷	Moderate	2013	Germany	Prospective cohort	289	34 (11.8%)	11 (32.3%)	Mupirocin three times per day for 5 days. Chlorhexidine 0.2% throat rinsing. Octenidine and chlorhexidine body wash once per day for 5 days	26 (76.4%)	5 days, then every dialysis session until three negative results (duration unspecified). Then 1 month, 3 months, 12 months
Kang <i>et al.</i> ¹⁸	Moderate	2012	Taiwan	Prospective cohort	296	19 (6.4%)		Mupirocin twice per day for 5 days. Chlorhexidine shampoo 2% once per day for 5 days	18 (94.7%)	1 week, 5 months
Souly <i>et al.</i> ¹⁹	Low	2011	Morocco	Prospective cohort	54	3 (5.6%)		Mupirocin three times per day for 5 days. Prolonged application three times per week (duration unspecified)	3 (100%)	1/week for 1 month and then 1/month (duration unspecified)
Wong <i>et al.</i> ²²	Low	2009 (abstract)	Hong Kong	Prospective cohort	86	23 (26.7%)		Decolonization therapy (substance unspecified). Chlorhexidine antiseptic	17 (73.9%)	
Resić <i>et al.</i> ²⁰	Low	2007	Serbia	Prospective cohort	235	36 (15.3%)		Mupirocin three times per day for 5–14 days	34 (94.4%)	1 month, 3 months, 6 months, 12 months
Gomez-Gonzales <i>et al.</i> ²¹	Very low	2012	Spain	Prospective cohort	54	23 (42%)		Mupirocin 2% three times per day for 5 days. Chlorhexidine soap once per day for 5 days. Fusidic acid cream if culture proven resistance to mupirocin	16 (69.6%)	1 week, 2 weeks, 5 months
Total					1150	147 (12.8%)			130 (88.4%)	

Alors pourquoi pas de recommandations????

- 3) Problème des résistances mal évalué



Boon Wee Teo,¹ Selwyn Jun-Xi Low,¹
Ying Ding,¹ Tse Hsien Koh²
and Li-Yang Hsu¹

High prevalence of mupirocin-resistant staphylococci in a dialysis unit where mupirocin and chlorhexidine are routinely used for prevention of catheter-related infections

- 4) Fréquences des cures de décolonisation????
 - Recolonisations fréquentes: rarement une éradication (Price A, J Hosp Infect. 2015;90(1):22-7;

Qu'en est-il des pratiques en France?



Article original

Enquête auprès des néphrologues français sur les pratiques
de dépistage et de décolonisation du portage nasal
de *Staphylococcus aureus* des patients dialysés chroniques

*Survey among French dialysis practitioners about the screening and decolonization
of nasal Staphylococcus aureus carriage in dialysis patients*

Élisabeth Botelho-Nevers^{a,*,b,c}, Paul O. Verhoeven^{b,c,d}, Damien Thibaudin^e,
Julie Gagnaire^{b,c,d}, Amandine Gagneux-Brunon^{a,b,c}, Frédéric Lucht^{a,b},
Philippe Berthelot^{a,b,c,d}, Christophe Mariat^{b,c,e}

- 45,5 % (30/66) des médecins déclaraient faire un dépistage de *S. aureus* en HD
- 55,8 % des cas déclaraient décoloniser avant pose de cathéter

CIBERSTAPH

Evaluation de l'impact d'une stratégie de décolonisation ciblée des porteurs persistants de *Staphylococcus aureus* sur la survenue d'infections à *S. aureus* en hémodialyse.

Stratégie de décolonisation ciblée des porteurs persistants de *S. aureus*

vs

Stratégie thérapeutique conventionnelle (pas de décolonisation)

Étude randomisée, en ouvert, multicentrique

Support du réseau DIALIN

PHRC-I 2016: 224 K€

Objectifs

Objectif principal

Montrer qu'une décolonisation ciblée par mupirocine + chlorhexidine uniquement des porteurs persistants de *S. aureus* comparée à l'absence de décolonisation chez les patients hémodialysés chroniques permet de réduire significativement **l'incidence des infections à *S. aureus*** (SAMS ou SAMR) à 1 an.

Réduire de 30% les infections à *S. aureus*

Objectifs secondaires

Montrer qu'une décolonisation ciblée par rapport à l'absence de décolonisation permet de réduire à 1 an :

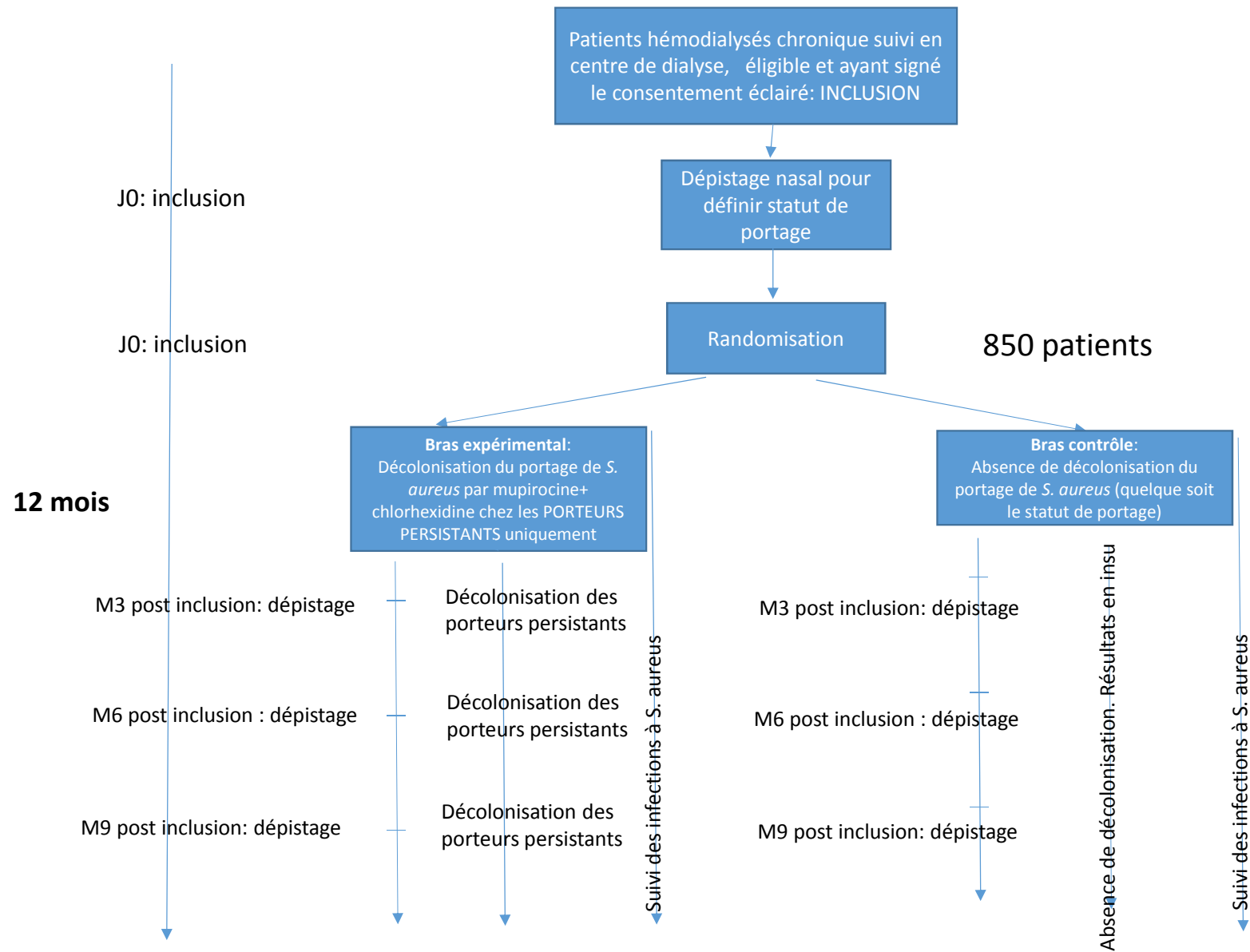
- l'incidence des infections endogènes à *S. aureus* (SASM ou SARM),
- l'incidence des bactériémies à *S. aureus* (SASM ou SARM),
- Evaluer sur 1 an:
 - l'incidence de souches de *S. aureus* (souche d'infection ou de portage) résistante à la mupirocine (mupirocine-R) et/ou à la chlorhexidine (chlorhexidine-R) dans le groupe stratégie décolonisation ciblée par rapport au groupe comparateur (différence non significative).
 - l'épidémiologie du portage de *S. aureus* au sein des 2 groupes et leur évolution au cours du suivi,
 - l'épidémiologie des autres infections bactériennes au sein des 2 groupes au cours du suivi.

Critères d'inclusion

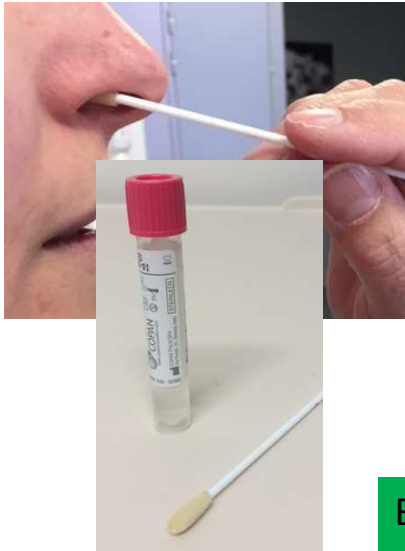
- Patient affilié ou ayant droit d'un régime de sécurité sociale (critère obligatoire pour toutes les études)
- Agé > 18 ans
- Patient hémodialysé chronique quel que soit l'abord utilisé pour la dialyse (cathéter, fistule artério-veineuse....)
- Patient acceptant de participer à l'étude et ayant signé le consentement éclairé

Critères de non-inclusion

- Patients sous dialyse péritonéale
- Patients présentant une infection active à l'inclusion
- Patients ayant reçu un traitement par mupirocine ou chlorhexidine pour décolonisation
- Patients ayant reçu une antibiothérapie à visée anti-staphylococcique dans le mois précédant l'inclusion
- Patients allergiques ou intolérants à la mupirocine ou chlorhexidine
- Patients hémodialysés de façon provisoire (insuffisance rénale non terminale)
- Patients hémodialysés en autodialyse
- femme enceinte



Comment dépister?

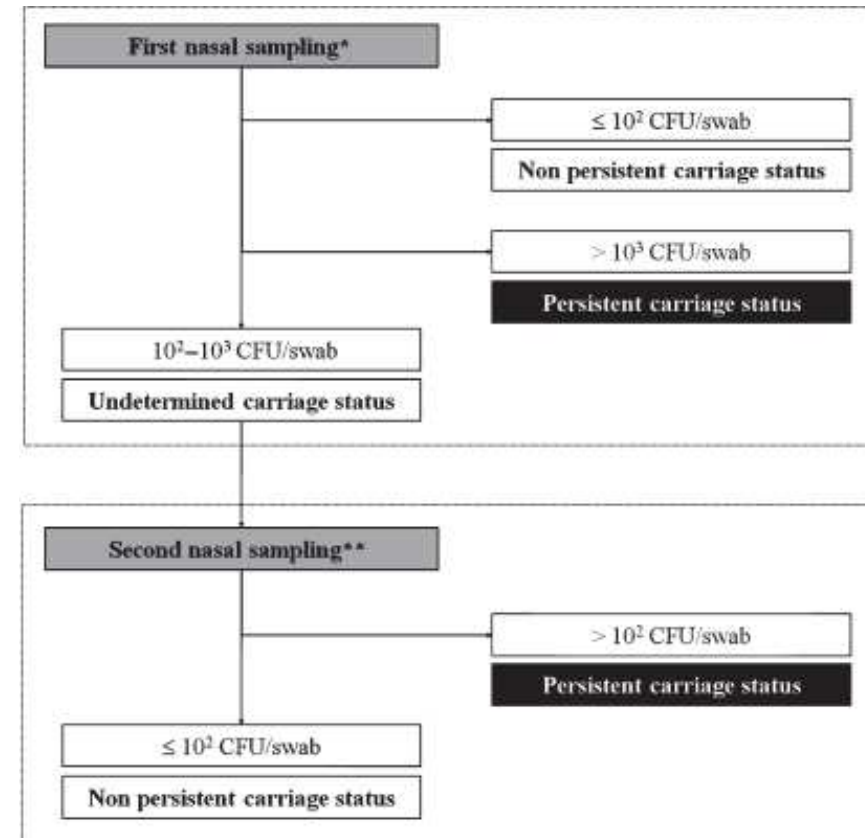


Predicting the *Staphylococcus aureus* Nasal Carrier State: Derivation and Validation of a “Culture Rule”

Jan L. Nouwen,^{1,2,3} Alewijn Ott,^{1,3} Marjolein F. Q. Kluytmans-Vandenbergh,¹ Hélène A. M. Boelens,¹ Albert Hofman,³ Alex van Belkum,¹ and Henri A. Verbrugh¹

2 cultures à 1 semaine d'intervalle

Besoin de dépister pour ne traiter QUE les porteurs:
-logique de juste utilisation des anti-infectieux
-problème des résistances



* Sensitivity = 83.1% [95% CI, 61.5–95.2%], Specificity = 95.6% [95% CI, 69.1–99.7%], AUC = 0.89 [95% CI, 0.75–0.97]

** Sensitivity = 95.5% [95% CI, 77.4–99.8%], Specificity = 94.9% [95% CI, 68.1–99.6%]

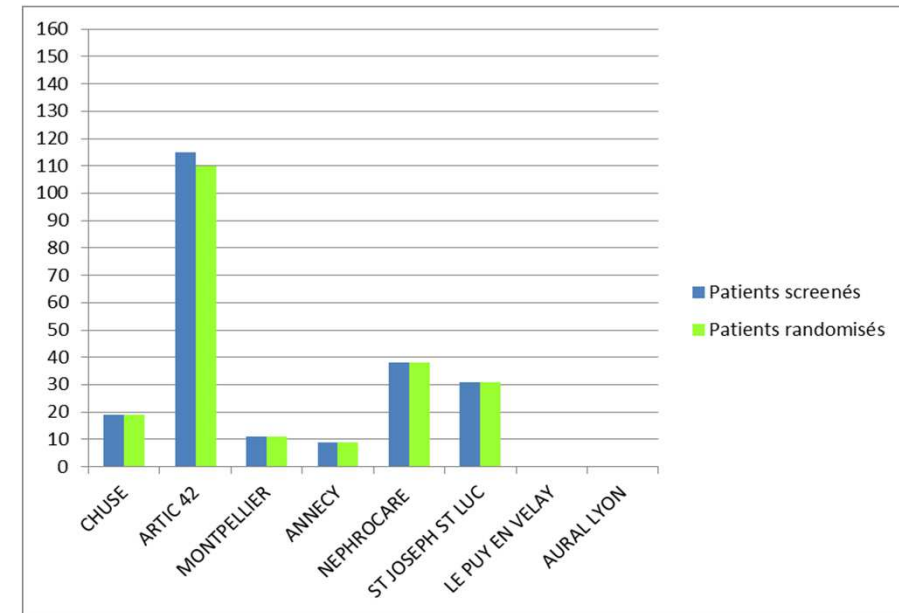
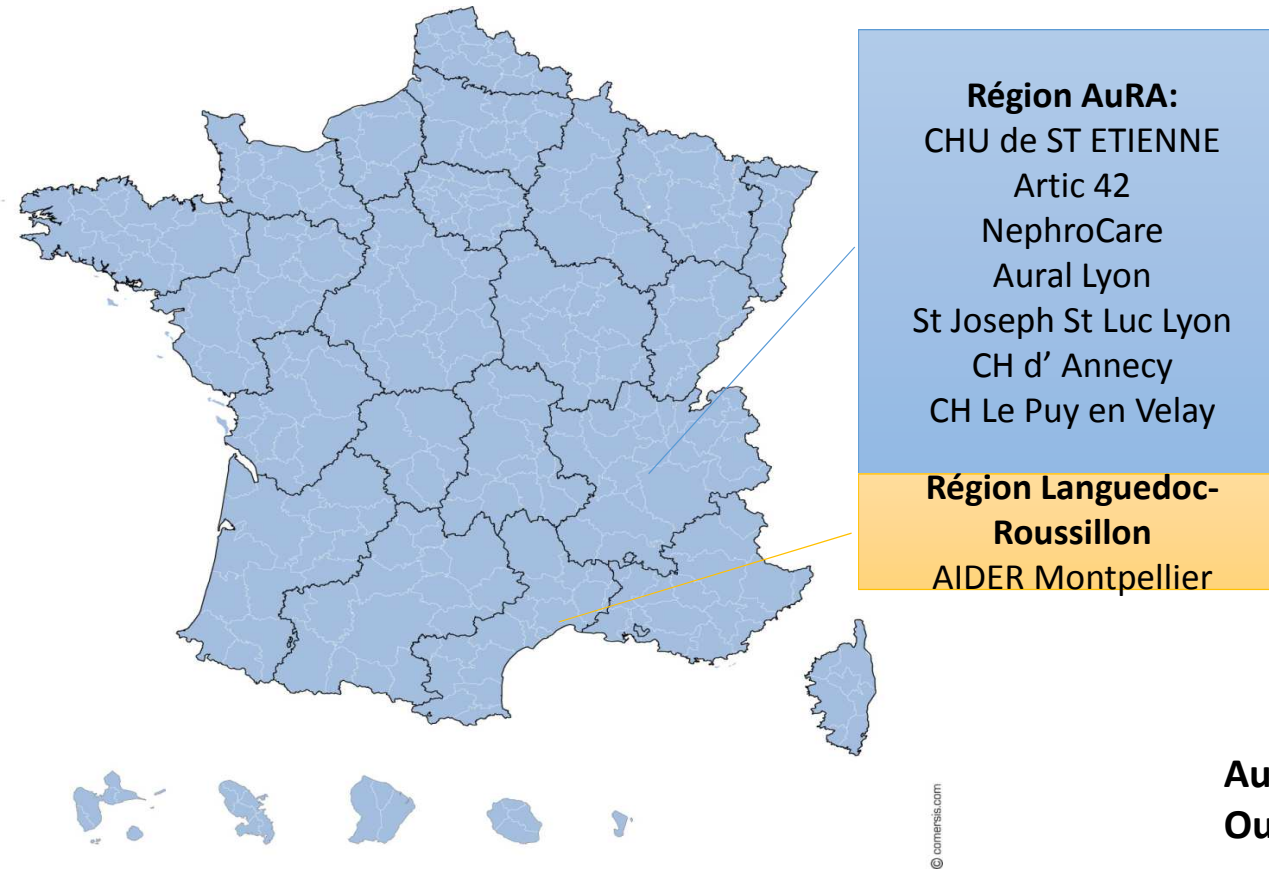
Protocole

- Mupirocine 3X/j
- Chlorhexidine toilette 1X/j
- 5 jours
- UNIQUEMENT porteurs persistants groupe expérimental
- +/- tous les 3 mois selon résultats dépistage
- Dépistage par écouvillon nasal et analyse PCR automatisée quantitative CEPHEID

Où en est-on?

Début des inclusions en Mars 2018

Actuellement, 8 centres sont ouverts aux inclusions



Au 17 mai, 223 patients randomisés
Ouverture de plusieurs autres centres en cours

Remerciements

- A tous les investigateurs,
- A tous les ARC TEC des centres
- Au réseau DIALIN
- **A toute l'équipe du projet: A. GARCIN, M. DETOC, T. MEHALLA, les stagiaires ARC (Hayet OUARAB, Sorelle MBOUM, Philippine BOURRASSAUD),**
- A toute l'équipe de microbiologie: F. GRATTARD, P. VERHOEVEN, P. BERTHELOT
- A la DRCI du CHU de Saint-Etienne
- A l'équipe de CEPHEID

Merci de votre attention

Des questions?