



CAT Critically Appraised Topic

Optimalisatie en regionale standaardisatie van het MRSA-screeningsbeleid

Author: Astrid Muyldermans

Supervisor: Apr. W. Laffut

Date: 26 mei 2015

CLINICAL BOTTOM LINE

Om de wereldwijde verspreiding van MRSA een halt toe te roepen is een goed screeningsbeleid in ziekenhuizen noodzakelijk. Exogene transmissie door MRSA-dragers in verzorgingsinstellingen is immers de belangrijkste bron van verspreiding. In het kader van deze Critically Appraised Topic wordt getracht het MRSA-screeningsbeleid van het Heilig-Hartziekenhuis (HHZH) in Lier te optimaliseren en regionaal te standaardiseren met het Imeldaziekenhuis te Bonheiden.

Momenteel gebeurt screening van risicopatiënten in het HHZH Lier door het bemonsteren van neus en keel. Er bestaat echter een consensus tussen verschillende richtlijnen om naast deze **afnameplaatsen** ook het perineum te bemonsteren. Uit een bevraging van 11 regionale ziekenhuizen (waaronder het Imeldaziekenhuis) werd vernomen dat, op één ziekenhuis na, hier ook steeds het perineum bemonsterd wordt. In een prospectieve studie in het HHZH Lier (n=640 screenings) werden 38,5% extra MRSA-dragers opgepikt door het screenen van perineum naast de gebruikelijke screening van neus en keel.

Voor de laboratoriumdiagnose van MRSA-dragerschap is het gebruik van **chromogene media** de standaard. In het HHZH Lier werd de MRSASelect™ agar (Bio-Rad) gebruikt, maar deze werd door de firma vervangen door MRSASelect™II en is sinds januari 2015 niet meer verkrijgbaar. Dit werd als een potentiële opportuniteit aanzien om standaardisering door te voeren met het Imeldaziekenhuis Bonheiden. Naast de validatie van de MRSASelectII werden daarom ook de chromID™ MRSA en chromID MRSA SMART van de firma bioMérieux vergeleken en gevalideerd. De chromID® MRSA SMART vertoonde de meest optimale combinatie van sensitiviteit, specificiteit en TAT: er werden geen vals negatieve of vals positieve resultaten waargenomen en het was de enige bodem die in onze studie reeds na 18-24u een betrouwbaar resultaat gaf.

In de huidige richtlijn van het HHZH Lier worden patiënten met een hoog risico voor MRSA-dragerschap niet preventief geïsoleerd. Echter, het resultaat van de screening is met de cultuurmethode pas na 24-72u gekend; in tussentijd zijn dragers een belangrijke potentiële bron van kruisinfectie. Vermits **moleculaire snelscreening** bij bepaalde risicogroepen een mogelijk alternatief is voor preventieve isolatie, werd de performantie van de Xpert® MRSA assay in het HHZH Lier geëvalueerd. Er werd voor het GeneXpert® platform geopteerd omwille van de standaardisatie met het Imeldaziekenhuis en uit praktische overwegingen (niet-moleculair labo, mogelijkheid om 24/7 aan te bieden). De diagnostische performantie voldoet voor het uitsluiten van MRSA-dragerschap (NPV 98,2%). In geval van een positief resultaat echter, moet de test aangevuld worden met de conventionele cultuurmethode (PPV 83,3%). Simultaan werd een haalbaarheidsstudie naar de praktische implementatie van deze methode in het HHZH Lier uitgevoerd in het kader van een masterproef ziekenhuishygiëne.

De methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) is wereldwijd een probleem voor de volksgezondheid als een van de meest voorkomende oorzaken van nosocomiale infecties. MRSA-infecties worden geassocieerd met een verhoogde morbiditeit, mortaliteit en kost (1-3).

In 1961 werd MRSA voor het eerst beschreven, kort na de introductie van methicilline in de klinische praktijk (4). Het betreft een resistentie door de aanwezigheid van het *mecA*-gen, gelokaliseerd op een mobiel genetisch element: staphylococcal cassette chromosome, *mec* (SCC*mec*). Het *mecA*-gen codeert voor een gewijzigd penicilline-bindend proteïne (PBP), PBP2a, met lage bindingsaffiniteit voor alle β -lactamantibiotica wat aanleiding geeft tot het ontstaan van resistentie tegen deze antibiotica (4-7).

Sinds de eerste uitbraken van MRSA in Europese ziekenhuizen in het begin van de jaren '60 is er een wereldwijde verspreiding van MRSA-stammen, ook buiten de ziekenhuissetting (in het bijzonder in chronische verzorgingscentra, bij veehouders en bij parenterale druggebruikers) (6).

In Europa is er een grote variatie in de MRSA-prevalentie tussen de verschillende landen, gaande van minder dan 1% tot meer dan 50% van de *S. aureus*-isolaten. België scoort matig met een prevalentie van 10-25%. De laagste prevalentie wordt gezien in de Scandinavische landen en Nederland. In deze landen heerst een cultuur van laag antibioticaverbruik en is een streng MRSA-beleidsprogramma van toepassing met screening en decontaminatie ("search and destroy"). De hoogste prevalentie wordt gezien in de Zuid- en Oost-Europese landen (8).

Sinds enkele jaren is er een dalende trend, maar deze is over de periode 2010-2013 minder uitgesproken dan over de periode 2009-2012 (1, 2).

Slechts een beperkt aantal epidemische klonen is verantwoordelijk voor de wereldwijde verspreiding van MRSA. Bijna alle gevallen van MRSA-kolonisatie en -infectie zijn het gevolg van exogene transmissie door MRSA-dragers in verzorgingsinstellingen (patiënten, zorgverleners, ...) (2, 5).

Vandaar het groot belang van het onderbreken van de nosocomiale transmissieketen door een goed screeningsbeleid in het ziekenhuis en goede (hand)hygiënemaatregelen (2).

Dergelijke screeningsprogramma's voor het opsporen van asymptomatische dragers zijn bewezen kosteneffectief. Maar over de optimale screeningsmethode bestaat geen consensus (9, 10). In het kader van deze Critically Appraised Topic werd getracht het MRSA-screeningsbeleid in het Heilig-Hartziekenhuis (HHZH) in Lier te optimaliseren. Meer bepaald werd de optimale combinatie van anatomische plaatsen voor staalafname geëvalueerd, werden verscheidene cultuurbodems vergeleken en gevalideerd en werd de moleculaire snelscreening met GeneXpert™ (Cepheid) gevalideerd.

Er bestaat een samenwerking tussen het HHZH Lier en het Imeldaziekenhuis te Bonheiden op vlak van laboratoriumactiviteiten. In dit kader werd met de optimalisatie van het MRSA-screeningsbeleid eveneens een uniformisering van het screeningsprogramma beoogd. Een bijkomend voordeel van standaardisatie is dat epidemiologische gegevens, in casu gegevens over MRSA-dragerschap, uitwisselbaar worden.

Momenteel wordt in het HHZH Lier MRSA-dragerschap opgespoord bij risicopatiënten door het bemonsteren van de beide neusgaten en zo mogelijk de keel. Indien van toepassing worden ook wonden, sputa en urine (i.g.v. urinaire katheter) bemonsterd.

Er is dus geen staalafname ter hoogte van het perineum, in tegenstelling tot aanbevelingen in heel wat richtlijnen (4, 11-13). Maar er zijn ook richtlijnen die het bemonsteren van het perineum niet noodzakelijk achten vanwege de hogere “cost” die de extra screeningsplaats met zich meebrengt (hogere workload, meer omslachtige plaats voor staalafname, kosten) tegen een lage “benefit” (geen belangrijk extra aandeel MRSA-dragers identificeren) (2). Ook in het HHZH Lier werd in deze veronderstelling de perineumscreening in het begin van de jaren 2000 afgeschaft.

In deze CAT zal de meerwaarde van perineumscreening voor het HHZH Lier met de huidige kennis ter zake, anno 2015, onderzocht worden.

Voor de laboratoriumdiagnose van MRSA-dragerschap wordt de conventionele cultuurmethode aanbevolen vanwege de kosteneffectiviteit van deze methode. Meer bepaald het gebruik van chromogene media is vanwege de combinatie van een hoge sensitiviteit en een hoge specificiteit de standaard geworden (5).

In het HHZH Lier werd de chromogene agar MRSASelect™ (Bio-Rad) gebruikt, maar deze werd door de firma vervangen door MRSASelect™II en is sinds januari 2015 niet meer verkrijgbaar. Een validatie en omschakeling van chromogeen medium in het HHZH Lier drong zich dus op.

In de huidige richtlijn van het HHZH Lier worden patiënten met een hoog risico voor MRSA-dragerschap niet preventief geïsoleerd. Echter, het resultaat van de screening is met de cultuurmethode pas na 24-72u gekend; in tussentijd zijn dragers dus een belangrijke potentiële bron van kruisinfectie.

Om tegemoet te komen aan deze (te) hoge turn-around-time (TAT), werden snelle MRSA-screeningsmethodes op basis van moleculaire detectie ontwikkeld. Met dergelijke moleculaire testen is het resultaat van de screening gekend binnen de twee uur.

Omwille van het belang van steeds snellere detectie van MRSA (en bijgevolg het treffen van snellere ziekenhuishygiënische maatregelen) in het doen dalen van de MRSA-prevalentie, werd beslist een dergelijke PCR-snelscreening te evalueren in het HHZH Lier: de Xpert MRSA assay. Simultaan met de evaluatie van de performantie werd een haalbaarheidsstudie naar de praktische implementatie van deze methode in het HHZH Lier uitgevoerd in het kader van een masterproef ziekenhuishygiëne (14).

QUESTIONS

Aangaande het Heilig-Hartziekenhuis te Lier werden volgende vragen onderzocht:

- 1) Wat is mede met het oog op regionale **standaardisatie** de meest **optimale** (combinatie van) MRSA-screeningsplaats(en)?
- 2) Wat is mede met het oog op regionale **standaardisatie** de meest **optimale** MRSA-screeningsbodem?
- 3) Wat is mede met het oog op regionale **standaardisatie** en **optimalisatie** van het MRSA-screeningsbeleid de analytische en diagnostische performantie van de Xpert MRSA assay?

SEARCH TERMS

- 1) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (“MRSA and screeningsite”, “MRSA and screening technique”, “MRSA and culture or medium”, “MRSA and molecular screening”)
- 2) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC; <http://www.ecdc.europa.eu>), Groep ter Opsporing, Studie en Preventie van Infecties in de Ziekenhuizen (GOSPIZ; <http://www.belgianinfectioncontrolsociety.be>), World Health Organization (WHO; <http://www.who.int>), Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM; <http://www.nvmm.nl>), The British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC; <http://www.bsac.org.uk>), Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA; <http://www.shea-online.org>), Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC; <http://www.apic.org>), European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST; <http://www.eucast.org>), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID; <http://www.eccmid.org>)
- 3) UpToDate Online version (2015)
- 4) CAT-bibliotheek (<http://www.uzleuven.be/laboratoriumgeneeskunde>)
- 5) Versalovic et al. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Staphylococcus, micrococcus, and other catalase-positive cocci. Washington DC: ASM Press
- 6) Productinformatie firma's: Bio-Rad, BioMérieux, Copan, Cepheid

HUIDIGE MRSA-SCREENINGSPROCEDURE

Volgens de richtlijn van het HHZH Lier dienen volgende risicopatiënten een MRSA-screeningsonderzoek te ondergaan bij ziekenhuisopname:

1. Elke patiënt met een niet-geheelde chirurgische wonde, atoon ulcus of doorligwonde, urinaire verblijfskatheter (ook een suprapubische katheter), productieve hoest, gastrostomie;
2. Elke patiënt bij wie tijdens een eerdere opname MRSA werd gedetecteerd;
3. Elke patiënt die opgenomen wordt vanuit een woonzorgcentrum (ROB, RVT) of vanuit een ander ziekenhuis of een andere residentiële verzorgingsinstelling;
4. Elke patiënt die op dezelfde kamer verblijft als een patiënt met MRSA-diagnose;
5. Elke patiënt ouder dan 65 jaar indien die heropgenomen wordt na een eerdere opname in het HHZH Lier in het voorafgaande jaar (enkel op de afdelingen interne geneeskunde en gynaecologie/urologie);
6. Elke patiënt met beroepsmatig frequent contact met dieren (varkenshouders, dierenartsen, ...).

Bij deze patiënten worden beide neusgaten en zo mogelijk de keel bemonsterd, dit gebeurt met eenzelfde wisser (Eswab™). Indien van toepassing worden ook wonden, sputa en urine (i.g.v. urinaire katheter) bemonsterd.

De laboratoriumdiagnose gebeurt vervolgens via de workflow weergegeven in *Bijlage 1*. Bij een positief staal van een patiënt die binnen eenzelfde opname reeds gekend is als MRSA-drager, wordt de laboratoriumconfirmatie uitgevoerd tot op het niveau van de PBP2A-sneltest.

VRAAG 1. MRSA-SCREENINGSPLAATSEN

De **neus**, meer bepaald de vestibulum nasi, is de belangrijkste plaats van *S. aureus*-dragerschap. Maar kolonisatie van *S. aureus* kan ook ter hoogte van heel wat andere lichaamssites voorkomen, en niet bij alle dragers is *S. aureus* aanwezig in de neus (4, 15). Door het bemonsteren van alleen de neus zou een significant aantal dragers gemist worden, met potentiële verspreiding van MRSA tot gevolg (16). In de meeste richtlijnen en literatuur is er bijgevolg een consensus over het feit dat het screenen van enkel de neus onvoldoende is bij het opsporen van MRSA-dragerschap (2, 4, 11).

De detectiegevoeligheid van MRSA-dragerschap wordt beïnvloed door het aantal anatomische screeningssites dat bemonsterd wordt bij de patiënt, maar om de optimale combinatie van screeningssites te bepalen dient een compromis gevonden te worden tussen de gevoeligheid en de workload (11).

Heel wat richtlijnen bevelen, naast de screening van beide neusholten, het screenen van **keel** en **perineum** aan als kosteneffectieve methode (4, 11-13). Andere lichaamssites zijn beduidend minder frequent gekoloniseerd en door het combineren van de drie screeningsplaatsen neus, keel en perineum zou bijgevolg de overgrote meerderheid van dragers opgepikt worden. Door het screenen van rectum of perineum wordt intestinaal dragerschap opgespoord. Beide screeningsplaatsen worden als vergelijkbaar beschouwd in de richtlijnen en literatuur (4, 12, 17).

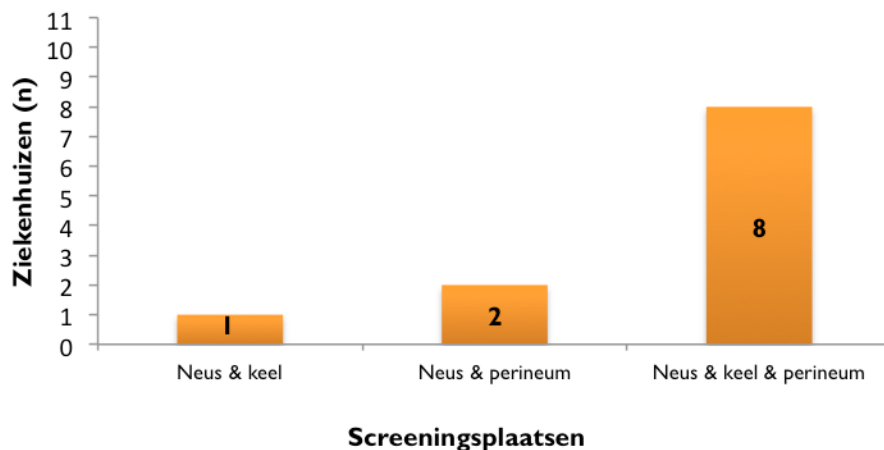
In *Tabel 1* wordt een overzicht gegeven van studies die de gevoeligheid van (de combinatie van) deze drie MRSA-screeningssites vergeleken ten opzichte van het totaal aantal mogelijke screeningsplaatsen. Uit deze data blijkt het onmiskenbare belang van perineumscreening bij het opsporen van MRSA-dragerschap, en wordt de richtlijn voor het screenen van neus, keel en perineum ondersteund. Zo varieert de gevoeligheid bij het screenen van neus en keel van 71,6% tot 91%, indien daarenboven het perineum bemonsterd wordt, stijgt de gevoeligheid tot 90-98%. Het perineum wordt vaak genoemd als de tweede meest frequent gekoloniseerde plaats, na de neusholten (3, 11, 18).

Verder raden de richtlijnen aan bijkomende, minder frequent gekoloniseerde, plaatsen te screenen in specifieke gevallen: wonden en huidlaesies (met inbegrip van katheterinsteekplaatsen), sputum bij productieve hoest en tracheotomie, urine bij urinaire katheter. Ter hoogte van deze sites is er een hoge MRSA-prevalentie (2, 4, 11, 12). Het screenen van deze bijkomende sites gebeurt ook in het HHZH Lier.

Tabel 1. Vergelijking sensitiviteit (%) MRSA-screeningsplaatsen.

Neus	Keel	Perineum	Neus & keel	Neus & perineum	Neus & keel & perineum	MRSA-dragers (n) / Patiënten gescreend (N)	Auteur, land, jaartal
78,5	/	/	85,6	93,4	98,3	975/?	Coello <i>et al.</i> , Spanje, 1994 ⁽¹⁹⁾
50,5	48	39,5	71,6	71,8	91	925/4769	El-Bouri <i>et al.</i> , Libië, 2013 ⁽¹⁶⁾
84	65	40	91	87	95	55/?	Lautenbach <i>et al.</i> , USA, 2009 ⁽²⁰⁾
66,4	34,6	35,9	76,5	82,2	90,3	298/10,077	Matheson <i>et al.</i> , UK, 2012 ⁽¹⁵⁾
67	51	31	85	/	95	314/98935	Meurman <i>et al.</i> , Finland, 2005 ⁽²¹⁾

Om de **regionale** aanpak in kaart te brengen, werd bij de leden van de infectieziektengroep regio Antwerpen een bevraging uitgevoerd naar de plaats van staalafname bij MRSA-screening. Deze groep telt 12 perifere ziekenhuizen (inclusief HHZH Lier en Imeldaziekenhuis Bonheiden) en één universitair ziekenhuis. Uit het antwoord dat ontvangen werd van 11 ziekenhuizen bleek dat hier, op één ziekenhuis na, steeds de neus én het perineum bemonsterd worden. De keel wordt in twee van deze 11 ziekenhuizen niet bemonsterd (*Figuur 1*).



Figuur 1. Resultaten bevraging regionale ziekenhuizen (n=11) naar MRSA-screeningsplaatsen.

Op basis van de data uit de literatuurstudie en uit de bevraging van de leden van de Infectieziektengroep Antwerpen (regionale standaardisatie), lijkt het screenen van perineum een meerwaarde te bieden bij MRSA-screening. In overleg met het comité ziekenhuishygiëne werd dan ook besloten om de meerwaarde specifiek voor het HHZH Lier te onderzoeken in een **prospectieve klinische studie**.

Het studieopzet bestond erin de verpleging naast de gebruikelijke staalafname ter hoogte van neus en keel ook steeds het perineum te laten bemonsteren met een afzonderlijke wisser, en dit bij elke patiënt die gescreend moet worden voor MRSA volgens de ziekenhuishygiëne-procedure hierboven beschreven (*Huidige MRSA-screeningsprocedure*). In het laboratorium werd de perineumwisser vervolgens afzonderlijk geënt op de MRSA-selectieve voedingsbodem en afzonderlijk aangerijkt in BHI-medium. Op die manier kon nagegaan worden hoeveel extra MRSA-dragers opgespoord werden door het screenen van perineum naast de gebruikelijke screening van neus en keel. Een positief resultaat voor de MRSA-screening ter hoogte van het perineum werd op dezelfde manier behandeld als een positieve neus/keel-screening; het resultaat werd door het labo doorgebeld naar de desbetreffende verpleegeenheid en de ziekenhuishygiëne-maatregelen (isolatie en decontaminatie) werden ingesteld.

De studie werd vooraf op de maandelijkse vergadering van de hoofdverpleegkundigen aangekondigd en toegelicht. Daar werd afgesproken om daags voor de startdatum van de studie op elke verpleegeenheid langs te gaan samen met de ziekenhuishygiëne-verpleegkundige om de praktische implicaties kort toe te lichten en eventuele vragen te beantwoorden.

De artsen werden op de hoogte gesteld van de studie via een mail (*Bijlage 2*). In deze mail werd uitgelegd dat ook het resultaat van de perineumscreening in het patiëntendossier te zien zal zijn, dat het aanvraagformulier

niet aangepast wordt daar de perineumscreening nog in studieverband gebeurt en dat er uiteraard geen extra kosten zullen aangerekend worden aan de patiënt voor deze bijkomende staalafname.

Tot slot werden de medisch laboratoriumtechnologen (MLT's) zowel mondeling als per mail op de hoogte gesteld van de studie en de implicaties ervan op vlak van de registratie, het enten en het aflezen van de MRSA-screeningsstalen. In het laboratoriuminformatiesysteem (LIS) werd een extra registratienummer aangemaakt voor de perineumwissers.

De studie liep gedurende vier maand (27/01/2015 – 21/05/2015). In die periode werden 640 MRSA-screeningen uitgevoerd waarbij zowel neus/keel als perineum bemonsterd werden; dit aantal is zonder uitsluiting van dubbels bij patiënten. Bij deze 640 MRSA-screeningen werden 26 MRSA-dragers gedetecteerd. De verdeling van de sensitiviteit per screeningsplaats wordt weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2. Verdeling sensitiviteit per MRSA-screeningsplaats (640 screeningen uitgevoerd), studie HHZH Lier.

	Aantal (n)		
	na 24u	na 48u	Totaal
Screening enkel positief t.h.v. neus/keel	3	7	10
Screening enkel positief t.h.v. perineum	2	8	10
Screening positief t.h.v. neus/keel én perineum	5*	1	6
Totaal positief	10	16	26

*Bij 1 patiënt was het neus/keel-staal na 24u positief, het perineumstaal na 48u. Bij 1 patiënt was het perineumstaal na 24u positief, het neus/keel-staal na 48u. Bij de overige 4 patiënten waren zowel neus/keel- als perineumstaal positief na 24u.

Uit deze studie blijkt dat 38,5% (10/26) extra MRSA-dragers gedetecteerd werden door het screenen van perineum, m.a.w. 10 dragers zouden gemist worden bij het niet-screenen van het perineum. Er werd geen duidelijk verschil waargenomen tussen de twee plaatsen van staalafname in de tijd die nodig was voor de MRSA-detectie (na 24u of na 48u incubatie van de cultuurbodem of na 48u o.w.v. aanrijking in BHI).

Dit aanzienlijk percentage extra MRSA-dragers werd geverifieerd met ongepubliceerde data van een Vlaams ziekenhuis waarbij de stalen per screeningsplaats (neus, keel, rectum) steeds afzonderlijk uitgewerkt worden. In 2014 werden in dit ziekenhuis 513 positieve screeningen gedetecteerd, waarvan 49 (9,55%) enkel positief ter hoogte van het rectum (22).

Door Acton *et al.* werd een review uitgevoerd van 22 studies waarbij het intestinale dragerschap in de afwezigheid van nasaal dragerschap werd onderzocht (17). Daaruit bleek dat 18% van de 1614 MRSA-gekoloniseerde individuen enkel intestinaal dragerschap vertoonde. Hoewel het cijfer van onze studie wat hoger ligt dan de cijfers in de literatuur, wat vermoedelijk te wijten is aan het laag aantal stalen in onze studie, wordt de gevonden meerwaarde van perineumscreening dus bevestigd in de literatuur.

De **kosten** en de **workload** voor het laboratorium bij het screenen van meerdere sites kunnen gedrukt worden door het poolen van het transportmedium van de wissers. Vermits het om een screening naar dragerschap gaat, doet het er immers niet zozeer toe waar, maar wel of de patiënt gekoloniseerd is (11-13, 21). De globale meerkost voor het HHZH Lier van perineumscreening (Eswab, verpleegtijd, MLT-tijd poolen) wordt geschat op €3,5 tot €9, afhankelijk van de verpleegtijd die nodig is voor deze meer omslachtige plaats van staalafname.

ANTWOORD I

Bij een prospectieve studie uitgevoerd in het HHZH Lier werden 38,5% extra MRSA-dragers opgepikt door het screenen van perineum naast de gebruikelijke screening van neus/keel. De gevonden meerwaarde van de perineumscreening wordt bevestigd in de literatuur. Uit een bevraging van 11 regionale ziekenhuizen werd vernomen dat op één ziekenhuis na, in deze ziekenhuizen (waaronder het Imeldaziekenhuis Bonheiden) steeds het perineum bemonsterd wordt bij de MRSA-screening naast het bemonsteren van de neus. In negen van de 11 ziekenhuizen wordt daarenboven steeds een screeningsstaal afgenomen ter hoogte van de keel.

De globale meerkost voor het HHZH Lier van perineumscreening (Eswab, verpleegtijd, MLT-tijd poolen) wordt geschat op €3,5 tot €9 per gescreende patiënt, afhankelijk van de verpleegtijd die nodig is voor deze meer omslachtige plaats van staalafname. De laboratoriumkost wordt gedrukt door het poolen van het transportmedium van de verschillende afnameplaatsen.

*Zowel op vlak van **optimalisatie** als op vlak van **standaardisatie** van het MRSA-screeningsbeleid zou het invoeren van de perineumscreening, naast screening van neus/keel, dus een meerwaarde betekenen voor het HHZH Lier. De data van deze studie worden voorgesteld op de eerstvolgende bijeenkomst van het comité ziekenhuishygiëne (juni 2015), met als doel perineumscreening te introduceren.*

VRAAG 2. MRSA-SCREENINGSBODEM

Voor de laboratoriumdiagnose van MRSA-dragerschap wordt de conventionele cultuurmethode aanbevolen vanwege de kosteneffectiviteit van deze methode. Meer bepaald het gebruik van chromogene media is vanwege de combinatie van een hoge sensitiviteit en een hoge specificiteit de standaard geworden (5).

De identificatie berust op het feit dat aan deze media een chromogeen substraat toegevoegd wordt waardoor een kleuromslag wordt waargenomen na inwerking van een enzym specifiek voor *S. aureus*. Een mengsel van antibiotica en antimycotica en het toevoegen van zouten zorgen voor de selectiviteit van de bodems voor methicilline-resistente stafylokokken. De huidige aanbeveling luidt om als antibioticum cefoxitine toe te voegen aan MRSA-screeningsbodems in plaats van het gebruikelijke oxacilline omwille van variabele performantie van de platen met oxacilline. Cefoxitine is een sterke inducer van het *mecA*-gen en met dit antibioticum worden heteroresistente MRSA-stammen accurater gedetecteerd. Bovendien zou dit antibioticum minder invloed ondervinden van penicillinase hyperproducerende isolaten (BORSA) (9, 23). De MRSA-selectieve media verschillen in samenstelling (aard en concentratie), wat aanleiding geeft tot een verschil in sensitiviteit en specificiteit. Maar op basis van de huidige data van vergelijkende studies is er geen commercieel beschikbaar MRSA-screeningsmedium duidelijk superieur of inferieur (2, 4, 24-26).

In de richtlijnen wordt bovendien aangeraden een aanrijkingsmedium te gebruiken (4, 25, 26). Uit een eerder onderzoek in het HHZH Lier werd aangetoond dat aanrijking in een selectief BHI-medium (NaCl 6,5%) een positieve invloed heeft op de performantiekenarakteristieken van de selectieve chromogene media (27). De keerzijde van het gebruik van een aanrijkingsmedium is een verlenging van de TAT. Echter, door simultaan met het inzetten van het aanrijkingsmedium reeds een vaste cultuurbodem te enten rechtstreeks van de wisser (*Bijlage 1*), kan de antwoordtijd ingekort worden.

In het HHZH Lier werd de chromogene agar **MRSASelect™** (Bio-Rad) gebruikt, maar deze werd door de firma vervangen door **MRSASelect™II** en is sinds januari 2015 niet meer verkrijgbaar. Het groot voordeel van deze MRSASelectII zou een duidelijkere groei zijn, omwille van de toevoeging van groeifactoren, en het feit dat hij reeds na 18-28u incubatie definitief afgelezen kan worden, in tegenstelling tot de oorspronkelijke MRSASelect die 42-48u geïncubeerd diende te worden (28).

Deze bodem vertoonde echter een beperking op vlak van specificiteit bij de validatie (*cfr. infra*). Vermits sowieso een verandering van MRSA-screeningsbodem moest plaatsvinden in het HHZH Lier, werd dit als een potentiële opportuniteit aanzien om standaardisering door te voeren met het Imeldaziekenhuis Bonheiden.

In het Imeldaziekenhuis Bonheiden wordt gebruik gemaakt van de **chromID™ MRSA**-bodem (bioMérieux). MRSA wordt als groene kolonies gedetecteerd op deze transparante bodem. De firma bioMérieux bracht recent ook een nieuwe bodem op de markt: de **chromID® MRSA SMART** met de volgende verschillen ten opzichte van de chromID MRSA (29):

1. opaque agar met groei van roze kolonies voor MRSA (vs. transparante bodem met groene kolonies);
2. definitief aflezen na 18-24u (vs. definitief na 48u, maar bij gebruik van Eswabs is deze additionele incubatietijd niet nodig);
3. betere detectie van *mecC* MRSA.

Voor een optimaal gebruik van chromogene media is ervaring bij het aflezen van groot belang, een omschakeling van medium moet dan ook weloverwogen gebeuren. In overleg met het Imeldaziekenhuis Bonheiden werd daarom besloten om in beide laboratoria de nieuwe chromID MRSA SMART te evalueren ten opzichte van de chromID MRSA, en vervolgens te trachten een gezamenlijke beslissing te nemen.

De validatie van de drie MRSA-selectieve agars die in aanmerking kwamen ter vervanging van de MRSASelect agar gebeurde volgens een algemeen protocol dat opgesteld werd door de Bilulu-groep (*Bijlage 3*). Bilulu is een vzw die samengesteld is uit zeven microbiologen, actief in zeven verschillende Belgische ziekenhuizen (waaronder het HHZH Lier), met als doel het bevorderen van kennis, samenwerking, kwaliteit en onderzoek in de microbiologie en infectiologie (30).

Op basis van dit protocol werd een **volledige validatie** uitgevoerd van de twee nieuwe bodems, MRSASelectII en chromID MRSA SMART, en een **implementatievalidatie** van de chromID MRSA die reeds gevalideerd werd in het Imeldaziekenhuis Bonheiden.

De eigenschappen werden getest met drie kiemen (*Tabel 3*): een MRSA-stam (ATCC® 43300™), een methicilline-resistente coagulase negatieve stafylokok (CNMRS) (ID/AST bepaald met Phoenix) en een MSSA-stam met een MIC-waarde voor cefoxitine van 4 mg/L (MIC bevestigd met Phoenix AST) wat de bovengrens is voor een gevoelige kiem (31). Om te bevestigen dat het wel degelijk een MSSA-stam betreft, werd de aanwezigheid van een *mecC*-gen uitgesloten met de Xpert® MRSA-testkit.

Tot slot werd een kleine **prospectieve klinische vergelijkingsstudie** uitgevoerd tussen de huidig gebruikte MRSASelect en de chromID MRSA en chromID MRSA SMART. Als referentie werden de concordante resultaten beschouwd, aangevuld met het resultaat van bijkomende testen voor discordante resultaten. De resultaten van deze studie worden weergegeven in *Tabel 4*.

Tabel 3. Validatie MRSA-screeningsbodem: gebruikte kiemen en groeicriteria.

Gebruikte kiemen	Criterium (35-37°C, incubatietijd conform bijsluiter)
<i>S. aureus</i> (MRSA ATCC 43300, cefoxitine MIC 8)	Roze kolonies
<i>S. aureus</i> (MSSA, cefoxitine MIC 4)	Geen groei
CNMRS (oxacilline MIC>2, cefoxitine MIC>8)	Witte of kleurloze kolonies

2.1 MRSASelectII agar

Er werd een volledige validatie uitgevoerd van de MRSASelectII agar (*Bijlage 3*), met volgende bevindingen:

Positief

De bodem voldoet aan de vooropgestelde criteria voor de reproduceerbaarheid, (afwezigheid van) contaminatie en houdbaarheid. De eigenschappen van deze bodem voldoen wat betreft de groei van MRSA- en CNMRS-stammen.

Negatief

De MSSA-stam (cefoxitine MIC 4) zou volgens het criterium niet mogen groeien, maar na 18-28u incubatie werd een roze schijn waargenomen (geen duidelijke kolonies, eerder puntvormig in bodem) (*Figuur 2*). Dit werd bij herhaling vastgesteld, zowel na het enten van 0,05 McF als na het onverdund enten van de kiem.

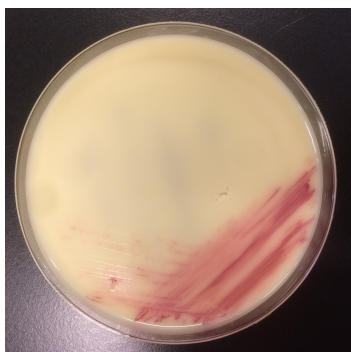
Bespreking

In de bijsluiter van de MRSASelectII-bodem wordt bij de testlimitaties vermeld dat groei van puntvormige roze of rode kolonies mogelijk is en deze als negatief beschouwd moeten worden. Bij twijfel moeten verdere testen uitsluitsel geven. Verder staat bij de testlimitaties te lezen dat MSSA-stammen met een MIC die tegen deze van het resistentie-breekpunt aanleunt op de voedingsbodem kunnen groeien (32).

Deze testlimitaties met een verlaagde specificiteit tot gevolg geven aanleiding tot het uitvoeren van bijkomende testen wat tijdrovend is en extra kosten met zich meebrengt.

Besluit

Omwille van de beperking op vlak van specificiteit, werd besloten deze bodem niet in gebruik te nemen in het HHZH Lier.



Figuur 2. Groei na onverdund enten MSSA-stam (cefoxitine MIC 4) op MRSASelectII.

2.2 chromID MRSA agar

Vermits de chromID MRSA agar reeds gevalideerd werd in het Imeldaziekenhuis Bonheiden werd hierop een implementatievalidatie uitgevoerd (onder vorm van de prospectieve vergelijkende studie) (*Bijlage 3*), met volgende bevindingen:

Positief

Ter aanvulling van de implementatievalidatie werd eveneens een inoculum van de MSSA-stam (cefoxitine MIC 4) geënt. De groei van deze kiem werd, conform het criterium voor MRSA-selectieve media, geïnhibeerd.

Negatief

Hoewel deze bodem bij gebruik van een Eswab reeds na 24u definitief afgelezen kan worden volgens de bijsluiter, werden in de vergelijkende studie na 24u twee vals negatieve resultaten waargenomen die beiden terecht positief werden na een additionele 24u incubatietijd (*Tabel 4*) (33).

Tegenover de verhoogde sensitiviteit na 48u incubatietijd stond een gedaalde specificiteit, met acht vals positieve resultaten (*Tabel 4*). Op één vals positief resultaat na, ging het steeds om coagulase negatieve stafylokokken en was dus slechts een beperkte extra test (agglutinatie) nodig voor het uitsluiten van MRSA. De vals positieve coagulase positieve kiem werd verder geïdentificeerd als een katalase negatieve gram positieve kok.

Bespreking

De noodzaak om deze bodem 48u te incuberen is een nadeel vermits snelheid van MRSA-detectie een belangrijke factor is om transmissie te voorkomen.

Het hoog aantal vals positieve stalen (n=8) na 48u incubatie is mogelijk mede te wijten aan het feit dat de MLT's in het HHZH Lier niet vertrouwd zijn met het aflezen van de transparante bodem met groene MRSA-kolonies en ervaring een noodzakelijke factor is voor een optimaal gebruik van chromogene media. Door ingebruikname van deze bodem in het HHZH Lier zou het aflezen van de MRSA-screeningsplaten dus tijdrovender worden en een hogere kost met zich meebrengen.

Dergelijke daling van de specificiteit van de chromID MRSA na 48u incubatie ten opzichte van 24u incubatie, wordt bevestigd in de literatuur met waarden na 24u van 94,8% tot 100%, versus waarden na 48u van 84,7% tot 89,7%. Bij de overige platen werd dergelijk uitgesproken impact van de incubatietijd op de specificiteit niet waargenomen. Ook de correlatie van de incubatietijd met de sensitiviteit wordt bevestigd in de literatuur, met waarden na 24u die 5-15% lager liggen dan de sensitiviteit na 48u (92-98,2%) (9, 24, 34).

Besluit

Omwille van de lagere sensitiviteit na 24u en de lagere specificiteit ten opzichte van de chromID MRSA SMART agar in onze vergelijkende studie, werd besloten deze bodem niet in gebruik te nemen in het HHZH Lier.

2.3 chromID MRSA SMART agar

Er werd een volledige validatie uitgevoerd van de chromID MRSA SMART agar (*Bijlage 3*), met volgende bevindingen:

Positief

Wat betreft de eigenschappen (zowel voor de MRSA-, MSSA-, als CNMRS-stam), reproduceerbaarheid, (afwezigheid van) contaminatie en houdbaarheid voldoet de voedingsbodem aan de vooropgestelde criteria.

In de vergelijkende studie met de MRSAselect en chromID MRSA, scoorde de chromID MRSA SMART het best; deze bodem vertoonde geen vals positieve, noch vals negatieve resultaten en was de enige die reeds na 18-24u een betrouwbaar resultaat gaf (*Tabel 4*).

Negatief

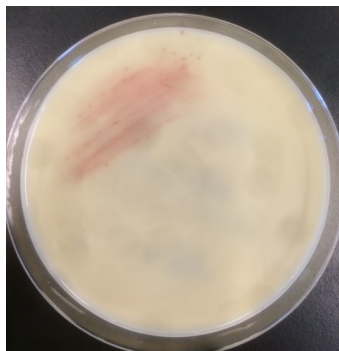
De bodem vertoonde rond de vervaldatum een roze schijn met een lichte groei van roze kolonies bij het onverdund enten van de MSSA-stam. Dit werd echter niet gezien bij het enten van de kiem volgens het beschreven protocol voor de validatie (0,05 McF).

Bespreking

Ook in het Imeldaziekenhuis Bonheiden werd deze plaat superieur bevonden op vlak van TAT en specificiteit ten opzichte van de chromID MRSA die daar momenteel gebruikt wordt. De vals positieve resultaten die met de chromID MRSA waargenomen worden zijn dus niet enkel aan ervaring te wijten.

De groei die waargenomen werd na het rechtstreeks enten van de MSSA-stam rond de vervaldatum, is vermoedelijk te wijten aan verval van de concentratie aan antibioticum (cefoxitine) in de voedingsbodem tot onder de MIC-waarde (4 mg/L) naarmate de vervaldatum genaderd wordt. Vermits de MRSA-platen in de routine wekelijks besteld worden in het HHZH Lier, is er een hoge turnover en is de kans klein dat deze voedingsbodem rond de vervaldatum zou gebruikt worden.

In de weinige vergelijkende studies met de chromID MRSA SMART die reeds gepubliceerd werden, vertoont deze bodem een sensitiviteit en specificiteit hoger dan of gelijk aan de overige chromogene MRSA-media. Het grote pluspunt dat ook in deze studies waargenomen werd ten opzichte van andere selectieve media, is de winst in TAT van het bereiken van dergelijke hoge performantiekarakteristieken (34, 35).



Figuur 3. Groei na onverdund enten MSSA-stam (cefoxitine MIC 4) op chromID MRSA SMART rond vervaldatum.

Besluit

Omwille van de meest optimale combinatie van sensitiviteit, specificiteit en TAT in onze studie, wordt de voorkeur gegeven aan de chromID MRSA SMART voor implementatie in het HHZH Lier.

Tabel 4. Vergelijkende studie chromogene MRSA-media (24 screeningsstalen geïncubeerd), HHZH Lier.

Medium	MRSA gedetecteerd (n) / Totaal MRSA positief (N)	TP			FP			TN			FN		
		24u	48u	BHI	24u	48u	BHI	24u	48u	BHI	24u	48u	BHI
MRSASelect	2/3	2	2	1	0	0	0	21	21	21	1	1	2
chromID MRSA	3/3	1	3	3	1	8	1	20	13	20	2	0	0
chromID MRSA SMART	3/3	3	nvt	3	0	nvt	0	21	nvt	21	0	nvt	0

TP = true positive, FP = false positive, TN = true negative, FN = false negative.

nvt = niet van toepassing (de stalen werden op de chromID MRSA SMART agar slechts 24u geïncubeerd, conform de bijsluiter).

Een potentiële invloed van de **staalafnameplaats** op de performantiekarakteristieken van de cultuurbodem wordt beschreven in sommige studies, vooral bij perineale wissers met talrijke gramnegatieve bacillen zou die kans bestaan, maar in de meeste studies is de impact van de afnameplaats niet te achterhalen (26). Vanwege de potentiële implementatie van perineumscreening in het HHZH Lier (*Vraag 1. MRSA-screeningsplaatsen*), werden ook perineumstalen opgenomen in de vergelijkende studie (Tabel 4). Er werden 24 stalen geïncubeerd waarvan de helft werd afgenomen ter hoogte van neus/keel, de helft ter hoogte van perineum. Uit de resultaten van de studie lijkt de staalafnameplaats geen invloed te hebben op de specificiteit van de bodems vermits evenveel vals positieve resultaten waargenomen werden bij wissers afgenomen ter hoogte van neus/keel (n=4) als bij wissers afgenomen ter hoogte van perineum (n=4).

2.4 Organisatorische impact

De beslissing tot implementatie van de chromID MRSA SMART heeft geleid tot een reorganisatie in het laboratorium om het voordeel van de kortere **incubatietijd** te kunnen benutten. De omschakeling naar deze chromogene media kan een belangrijk **kostenbesparend** effect hebben door een lagere workload voor de MLT's indien de screeningsbodems slechts eenmaal afgelezen worden.

Om te verzekeren dat elke bodem voldoende lang, maar niet onnodig lang geïncubeerd wordt, werd na een afdelingsoverleg met de MLT's volgende strategie opgesteld:

- MRSA-bodems die tussen 8u en 16u (dagdienst) geënt worden, worden in een rek gesorteerd dat om 10u de volgende dag uit de broedstoof gehaald wordt voor het aflezen van de platen.
- MRSA-bodems die tussen 16u en 21u (avonddienst) geënt worden, worden in een rek gesorteerd dat om 14u de volgende dag uit de broedstoof gehaald wordt voor het aflezen van de platen.

De platen die tussen 20u en 21u geënt worden, worden met deze aanpak net geen 18u geïncubeerd, maar voor deze zeldzame stalen is er nog steeds het vangnet van de enting na aanrijking in BHI.

ANTWOORD 2

Er werd een validatie uitgevoerd van de chromogene MRSA-media MRSASelectII (Bio-Rad), chromID MRSA (bioMérieux) en chromID MRSA SMART (bioMérieux). De MRSASelectII agar vertoonde bij de validatie een beperking op vlak van specificiteit: de groei van een MSSA-stam met een MIC-waarde voor cefoxitine rond het breekpunt (MIC 4 mg/L)) werd niet geïnhibeerd.

*De twee bodems van de firma bioMérieux werden eveneens geëvalueerd ten opzichte van de huidige MRSASelect (Bio-Rad) in een korte prospectieve vergelijkende studie in het HHZH Lier. Op basis van de gevonden data en de bevestiging in de literatuur, wordt de voorkeur gegeven aan de chromID MRSA SMART. Deze bodem vertoonde de meest **optimale** combinatie van sensitiviteit, specificiteit en TAT: er waren geen vals positieve, noch vals negatieve resultaten en het was de enige bodem die reeds na 18-24u een betrouwbaar resultaat gaf.*

*Ook in het Imeldaziekenhuis Bonheiden werd deze screeningsagar superieur bevonden. Om **standaardisatie** van het MRSA-screeningsbeleid door te voeren zal bijgevolg eerstdaags getracht worden hierin een gezamenlijke beslissing te nemen tot het omschakelen naar de chromID MRSA SMART agar.*

VRAAG 3. SNELLE MOLECULAIRE MRSA-SCREENING

In de huidige richtlijn van het HHZH Lier worden patiënten met een hoog risico voor MRSA-dragerschap niet preventief geïsoleerd. Echter, het resultaat van de screening is met de cultuurmethode pas na 24-72u gekend; in tussentijd zijn dragers een belangrijke bron van kruisinfectie.

Op basis van data uit het LIS werd de **MRSA-prevalentie per risicogroep** in het HHZH Lier in kaart gebracht. Dit gebeurde voor alle risicogroepen zoals hierboven opgesomd onder *Huidige MRSA-screeningsprocedure*, behalve de kamergenoten en veehouders. Uit deze **retrospectieve studie** bleek de groep van patiënten bij wie in een eerdere opname MRSA vastgesteld werd het grootste risico te vertonen. Gedurende de periode van één jaar (1/10/2013 – 30/09/2014) werden in het HHZH Lier 1502 patiënten gescreend voor MRSA-dragerschap. Binnen deze groep hadden 68 patiënten MRSA-kolonisatie in de medische voorgeschiedenis. 13 (19,12%) patiënten van deze 68 “gekende” MRSA-dragers waren opnieuw MRSA-positief bij een heropname.

Deze data bleken na rondvraag in de lijn te liggen van ongepubliceerde data van twee andere Vlaamse ziekenhuizen (12% tot zelfs 35% voor patiënten waarbij nog geen negatieve MRSA-screening bekomen werd na een positieve screening) (36, 37). Ook in de literatuur worden hoge waarden gevonden, gaande van 21,2% tot 63% recidief (38, 39).

Het comité ziekenhuishygiëne besliste op basis van de retrospectieve studie dat een revisie van de huidige isolatieprocedure nodig is voor de groep van “gekende” MRSA-patiënten; **preventieve isolatie** van deze groep dringt zich op omwille van het substantieel risico op MRSA-transmissie (*Bijlage 4*).

Preventieve isolatie heeft echter heel wat praktische en logistieke implicaties en onnodige isolatie gaat gepaard met hoge onnodige kosten. Een alternatief dat ondanks de meerkost ervan t.o.v. cultuur kosteneffectief blijkt voor dergelijke risicogroepen, is de invoering van **moleculaire snelscreening** (40, 41). Vermits het resultaat met PCR reeds binnen de twee uur gekend is en deze testen gekarakteriseerd worden door een hoge negatief predictieve waarde (96,6-99,9%), kan deze test gebruikt worden voor het uitsluiten van MRSA-dragerschap en bijgevolg voor het gericht isoleren. De positief predictieve waarde daarentegen is relatief laag (68,5-86%) en de aanbeveling luidt dan ook om een positief PCR-resultaat steeds te verifiëren met cultuur (40, 42-44). In dat geval zou in afwachting van het resultaat van de cultuur een gekende MRSA-patiënt preventief geïsoleerd worden (4, 5).

In het kader van de optimalisatie van het MRSA-screeningsbeleid werd beslist om dergelijke PCR-snelscreening te evalueren in het HHZH Lier. Op basis van de resultaten van deze evaluatie zal dan beslist worden of preventieve isolatie, dan wel PCR-snelscreening zal ingevoerd worden voor bepaalde MRSA-risicogroepen.

Omwille van praktische redenen werd geopteerd voor de Xpert® MRSA Assay die uitgevoerd wordt op het GeneXpert® Dx System platform (Cepheid). Dit systeem kan toegepast worden in een niet-moleculair laboratorium, en is eenvoudig in gebruik waardoor de test 24/7 aangeboden kan worden. Met het oog op standaardisatie is de keuze voor dit platform ook belangrijk vermits in het Imeldaziekenhuis Bonheiden eveneens gebruik gemaakt wordt van het GeneXpert platform.

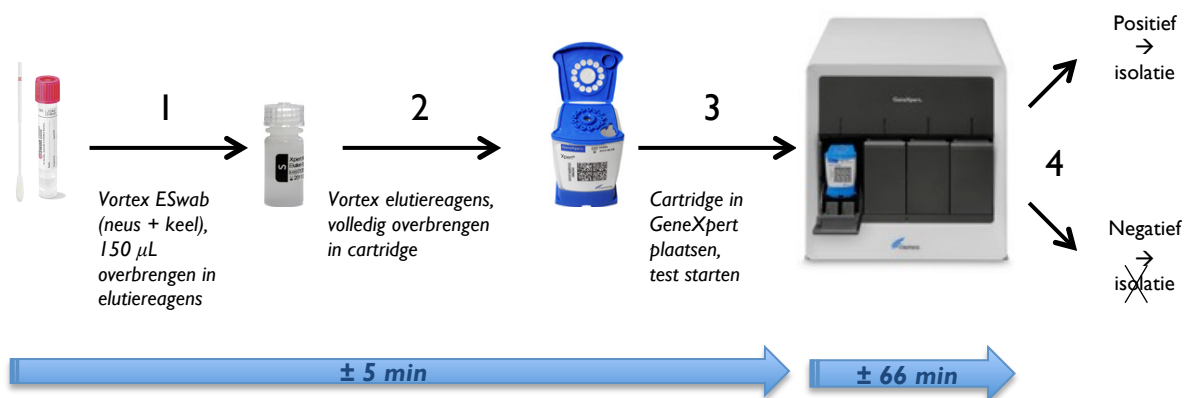
Uit een rondvraag bij de leden van de Infectieziektengroep Antwerpen blijkt dat in drie (waaronder het Imeldaziekenhuis Bonheiden) van de 11 ziekenhuizen waarvan een antwoord werd ontvangen, gebruik gemaakt wordt van moleculaire MRSA-snelscreening. Ook in deze ziekenhuizen wordt hiervoor het GeneXpert platform gebruikt.

3.1 Testprincipe

De Xpert MRSA-methode integreert en automatiseert de drie stappen van een reverse transcriptase polymerase-chain reaction (RT-PCR): extractie, amplificatie en detectie. De reactie, met als target de SCCmec cassette, vindt volledig plaats in een cartridge voor eenmalig gebruik. Deze cartridge bevat reeds de nodige reagentia zodat het risico op contaminatie minimaal is, en ook een Sample Processing Control (SPC) (*B. globigii*) en een Probe Check Control (PCC) worden eraan toegevoegd door de fabrikant.

De Xpert MRSA is een kwalitatieve Taqman®-gebaseerde test. De interpretatie is gebaseerd op een Cycle Threshold (Ct) voor het fluorescentiesignaal van 36 cycli; bij een $Ct \leq 36$ wordt als resultaat “positief” weergegeven, bij een $Ct > 36$ “negatief”. De PCR doorloopt 45 cycli, maar er is een “Early Assay Termination” voor stalen waarbij de drempel voor positiviteit vroegtijdig bereikt wordt (44).

Bij een commercieel beschikbare In Vitro Diagnostica-Conformité Européenne (IVD-CE) gelabelde test, is de fabrikant ervoor verantwoordelijk dat de analytische kenmerken voldoen aan welbepaalde criteria. De Xpert MRSA Assay heeft dergelijk IVD-CE label voor het opsporen van MRSA t.h.v. de neus, bemonsterd met een Cepheid Collection Device. Echter, vermits in het HHZH Lier gebruik gemaakt wordt van een ESwab en deze afgenomen wordt t.h.v. neus én keel, is er sprake van een aangepaste werkwijze en dient een validatie van de test uitgevoerd te worden (45, 46).



Figuur 4. Workflow Xpert MRSA Assay in het HHZH Lier.

De workflow bij gebruik van een Eswab zoals weergegeven in Figuur 4 vertoont een kleine wijziging ten opzichte van de workflow beschreven in de bijsluiter bij gebruik van een Cepheid Collection Device. Het verschil bevindt zich in de eerste stap; het transportmedium van de wisser (Eswab) wordt overgebracht in het elutiereagens in plaats van de wisser zelf (Cepheid Collection Device). Deze methode werd reeds gevalideerd

en het Amies transportmedium (Eswab) bleek eveneens een adequate matrix te zijn als input voor de GeneXpert (47). Vergelijkbare performantiekarakteristieken werden waargenomen met een hoge negatief predictieve waarde (99,2%) en een lagere positief predictieve waarde (84,8%). Ter controle van de positieve GeneXpert-resultaten kan het overblijvende transportmedium gebruikt worden voor de cultuurmethode om het risico op bias door staalname te reduceren (48).

3.2 Evaluatie performantiekarakteristieken

3.2.1 Pre-analytische factoren

i. Patiëntvariabelen

Er zijn geen aanwijzingen dat patiënt-afhankelijke factoren zoals dieet, houding, geslacht, leeftijd, ras, ... een invloed zouden hebben op de test. Ook het tijdstip van staalafname speelt geen rol.

ii. Staaltipe

Bij elke patiënt worden de neus en keel bemonsterd door middel van één ESwab (indien gebruik gemaakt wordt van een verschillende wisser per afnameplaats, wordt het transportmedium van de twee wissers gepoold).

iii. Staalstabiliteit

De ESwab kan na staalafname tot vijf dagen bijgehouden worden op kamertemperatuur (20-25°C), tot zeven dagen op koelkasttemperatuur (4°C) en tot zes maanden op diepvriestemperatuur (-20°C) (49). Het transport van de stalen naar het laboratorium kan bijgevolg op kamertemperatuur gebeuren. Normaliter zullen de stalen in het laboratorium meteen verwerkt worden (cfr. belang TAT voor ziekenhuishygiënemaatregelen), indien dit niet mogelijk is gaat de voorkeur uit naar het bewaren op koelkasttemperatuur (50).

Na het toevoegen van het staal aan de Xpert MRSA cartridge (*Figuur 4*) dient de test binnen de 15 minuten gestart te worden.

iv. Interferentie/Technische beperkingen

Bloed, mucus en neussprays zijn mogelijk interfererende substanties voor de Xpert MRSA assay. Er wordt volgens de bijsluiter echter geen significante inhibitie van de PCR waargenomen bij aanwezigheid van deze substanties, noch “invalid” of “error” resultaten (44).

In de bijsluiter wordt verder de mogelijkheid van vals positieve resultaten vermeld. Dit dient opgevangen te worden door het uitvoeren van de conventionele cultuurmethode ter controle bij stalen met een positief Xpert MRSA-resultaat. Het resultaat van de cultuur wordt als definitief beschouwd. Mogelijke oorzaken zijn:

- *mecA*-dropout MSSA's. De target van de test is immers de *SCCmec*-cassette (4, 43).
- de aanwezigheid van MRSA DNA van niet-levensvatbare organismen (44).

Ook vals negatieve resultaten zijn mogelijk:

- bij een bacteriële concentratie onder de LOD. De Xpert MRSA assay zou immers een LOD hebben die lager ligt dan die van directe cultuur, maar hoger dan die van cultuur na aanrijking (43).
- door de variabiliteit van de targetsequentie (SCCmec). Er kunnen bijgevolg nieuwe MRSA-stammen ontstaan die niet opgepikt worden met de moleculaire snelscreening. Het is dan ook belangrijk permanent te evalueren of de hoge NPV van de test behouden blijft (4). Dit kan bijvoorbeeld door, zoals gebeurt in het Imeldaziekenhuis Bonheiden, jaarlijks gedurende één maand alle klinische stalen voor de Xpert MRSA assay in parallel te testen met de cultuurmethode.
- vermits bij de recent ontdekte MRSA-stammen met een *mecC*-gen dit gen niet gelegen is in de SCCmec-cassette. De firma Cepheid bracht voor het opsporen van dergelijke stammen, naast de gebruikelijke *mecA*-stammen, een nieuwe Xpert® MRSA Gen 3 PCR assay uit (51).

3.2.2 Analytische & diagnostische factoren

i. Analytische sensitiviteit

De detectielimiet (LOD) van de Xpert MRSA Assay bedraagt 80 CFU/wisser volgens de specificaties in de bijsluiter, indien gebruik gemaakt wordt van het aanbevolen Cepheid Collection Device (44). Vermits in het HHZH Lier gebruik gemaakt wordt van ESwabs met Amies transportmedium, moet nagegaan worden of de LOD ook met deze wisser behaald wordt. Dit werd reeds bevestigd in een analyse van het Imeldaziekenhuis Bonheiden en werd bijgevolg niet herhaald in het HHZH Lier (47).

ii. Precisie

• Intra-run

Niet van toepassing. Vermits de GeneXpert bestaat uit twee apart werkende modules waarbij slechts één analyse per module en per keer kan uitgevoerd worden, dient de intra-run precisie niet bepaald te worden. Beide modules worden bovendien afwisselend gebruikt door een automatische voorprogrammatie; beide modules werden dus geëvalueerd bij het bepalen van de inter-run precisie.

• Inter-run

Werkwijze

De inter-run precisie werd bepaald met één zwak positief staal. De Ct-waarde van het staal werd eenmaal getest op drie verschillende dagen (binnen een tijdspanne van zeven dagen) (45, 52). Tussen de verschillende runs werd het staal op 2-8°C bewaard.

Resultaten

Datum	Ct-waarde
18/03/2015	30,2
19/03/2015	30,1
20/03/2015	29,2
Gemiddelde	29,8
Standaarddeviatie	0,55

Conclusie

De test voldoet wat betreft de inter-run precisie. Eenzelfde kwalitatief resultaat werd bekomen op de verschillende dagen, met een standaarddeviatie kleiner dan 1.

iii. Lineariteit

Niet van toepassing. Vermits het een kwalitatieve test betreft, wordt de lineariteit niet nagegaan.

iv. TAT

De staalvoorbereiding is eenvoudig met een minimale hands-on time, en de Xpert MRSA Assay zelf duurt ± 66 min (53). De volledige procedure, van het inzetten van een staal tot en met het invoeren van het resultaat, neemt minder dan 90 minuten in beslag (*Figuur 4*). De TAT is dus aanzienlijk lager dan bij het opsporen van MRSA-dragerschap met de conventionele cultuurmethode waarbij het resultaat pas na 24-72u gekend is.

Vermits het efficiënt afnemen (onmiddellijk bij opname patiënt) en het transporteren van de stalen naar het laboratorium een belangrijke impact hebben op de TAT, werd besloten de praktische haalbaarheid van de implementatie van een moleculaire MRSA-snelscreening voor het HHZH Lier te evalueren. Dit gebeurde in het kader van een masterproef ziekenhuishygiëne op basis van een prospectieve studie bij twee belangrijke MRSA-risicogroepen: “gekende” MRSA-patiënten (detectie van MRSA-dragerschap tijdens een eerdere opname) en patiënten uit een woonzorgcentrum (ROB, RVT). Bij opname van patiënten uit deze risicogroepen via de dienst spoedgevallen, werd een MRSA-snelscreening uitgevoerd. Wanneer het resultaat gekend was, werd dit doorgebeld naar de dienst spoedgevallen waarop de patiënt naar een gewone kamer op de afdeling getransfereerd werd (in geval van een negatief GeneXpert resultaat) of isolatiemaatregelen ingesteld werden bij de transfer (in geval van een positief GeneXpert-resultaat). De resultaten werden gedurende deze testperiode geverifieerd door middel van de conventionele cultuurmethode (*Bijlage 1*) en konden bijgevolg herroepen worden (14).

Op basis van de geobserveerde valkuilen tijdens deze testperiode zal getracht worden om maximaal te anticiperen bij een eventuele implementatie van de snelscreening op de andere afdelingen.

v. Methodevergelijking

Werkwijze

Op basis van de prospectieve studie hierboven beschreven (*iv. TAT*), werden eveneens de klinische performantiekarakteristieken van de Xpert MRSA Assay bepaald. Dit gebeurde op een panel van 61 consecutieve klinische stalen (neus/keel), en met de conventionele cultuurmethode als gouden standaard. Er werd 150 μ L van het transportmedium gebruikt als input voor de Xpert MRSA Assay, vervolgens werd de MRSA-screeningsbodem rechtstreeks geënt met de wisser, en tot slot werd het overblijvende transportmedium gebruikt voor de aanrijking in BHI (*Bijlage 1*). Het kwalitatieve resultaat van beide methodes werd vergeleken.

Resultaten

De resultaten van deze methodevergelijking worden weergegeven in *Tabel 5*. De concordantie tussen de resultaten van de beide methodes bedroeg 96,7%; er was één vals positieve en een één vals negatieve bepaling met de GeneXpert.

Door de lage MRSA-prevalentie (9,84%) onder de geïncludeerde stalen, worden de sensitiviteit en PPV sterk beïnvloed door een discordant (vals negatief, respectievelijk vals positief) resultaat met de Xpert MRSA assay ten opzichte van de cultuurmethode. Desondanks, liggen de geobserveerde performantiekarakteristieken in de lijn van de specificaties van de testkit door de firma en van de data uit de literatuur: een hoge NPV (96,6-99,9%), in combinatie met een lagere PPV (68,5-86%). Voor de sensitiviteit worden in de literatuur waarden gevonden van 86,3% tot 92,6%; voor de specificiteit waarden van 94,9% tot 99,6% (40, 42-44).

Tabel 5. Resultaten methodevergelijking MRSA-screening: cultuurmethode vs. Xpert MRSA-assay, HHZH Lier.

		Cultuurmethode		
		Positief		Negatief
		na 24u	na 48u	
Xpert MRSA	Positief	4	1	1
	Negatief	0	1	54

Performantiekarakteristieken Xpert MRSA

Sensitiviteit: 83,3%

Specificiteit: 98,2%

PPV: 83,3%

NPV: 98,2%

Conclusie

De performantiekarakteristieken van de Xpert MRSA assay voldoen voor het uitsluiten van MRSA-dragerschap (NPV 98,2%). In geval van een positief resultaat echter, moet de test aangevuld worden met de conventionele cultuurmethode ter bevestiging (PPV 83,3%).

vi. Opmerkingen

Op vlak van ziekenhuishygiëne kunnen volgende opmerkingen gemaakt worden bij de resultaten van de methodevergelijking (*Tabel 5*).

Bij de opgespoorde MRSA-dragers, was er een tijdswinst voor het instellen van de isolatiemaatregelen van 24u in vier gevallen, en van 48u in één geval. Bij één persoon werd een vals positief resultaat waargenomen en werd preventieve isolatie ingesteld tot het resultaat van de cultuur uitsluitsel gaf. Isolatie kon vermeden worden bij 54 patiënten. Bij één patiënt werd een vals negatief resultaat waargenomen, wat potentiële MRSA-transmissie tot gevolg zou hebben indien er geen controle met cultuur zou zijn.

3.3 Financiële, klinische en organisatorische impact

De moleculaire sneltest is erg eenvoudig in gebruik en brengt bijgevolg, in geval van een negatief resultaat, een winst in **hands-on time** met zich mee. Bij de cultuurmethode is zowel het inzetten van het staal (enten plaat, inzetten BHI, overenten BHI op plaat) als het aflezen van het resultaat (extra testen *Bijlage 1*) arbeidsintensiever. Bij een positief resultaat met de Xpert MRSA assay daarentegen, is er geen bijkomende winst in tijdsgebruik van de MLT's vermits er in deze (minderheid van) gevallen steeds een bevestiging moet zijn van het resultaat met cultuur (cfr. lage PPV Xpert MRSA).

De **laboratoriumkost** (inclusief MLT-werkuren) van MRSA-screening met de conventionele cultuurmethode wordt voor het HHZH Lier geschat op €4,7 in geval van een negatief resultaat en €24,8 in geval van een positief resultaat. De kostprijs van de moleculaire snelscreening op laboratoriumniveau wordt geschat op €33,5 in geval van een negatief resultaat, en kan oplopen tot €58,3 in geval van een positief resultaat (o.w.v. de cultuurmethode die uitgevoerd dient te worden ter bevestiging).

Hoewel de prijs van de Xpert MRSA assay een stuk hoger ligt dan die van de cultuurmethode, zou de sneltest toch kosteneffectief kunnen zijn bij gebruik voor MRSA-risicogroepen door de impact op de TAT (*iv. TAT*) en daaruit voortvloeiend de implicaties op het **isolatiebeleid** (40, 41, 54).

Op basis van het snel resultaat kunnen “gekende” MRSA-patiënten immers selectiever geïsoleerd worden (cfr. hoge NPV), zodat patiënten met een MRSA-negatieve screening niet onnodig in isolatie liggen. Isolatie brengt een enorme kostprijs met zich mee die geschat wordt op €50-250 per dag (extra verpleegtijd, extra schoonmaakkosten, wegwerpschorten, handschoenen, maskers, wegvallen ereloonsupplement éénpersoonskamer, ...) (40, 41, 54). Vermits het resultaat van de screening met de cultuurmethode pas na twee dagen definitief als negatief kan doorgegeven worden, kunnen de kosten van onnodige isolatie oplopen tot €100-500.

Indien de sneltest toegepast wordt bij andere risicogroepen waarbij geen preventieve isolatie zou gelden, zouden MRSA-positieve patiënten sneller geïsoleerd kunnen worden met een verminderde kans op **transmissie**. Een positief testresultaat met de conventionele cultuurmethode is immers soms pas na drie dagen gekend. Naast de winst op vlak van ziekenhuishygiëne door een potentiële daling van de MRSA-incidentie, is er bij deze groep ook een financiële winst. De kostprijs van laattijdige detectie van een MRSA-drager zou immers oplopen tot boven de €200 (extra verpleegtijd, extra schoonmaakkosten, screening kamergenoten, wegwerpen materiaal, kosten wasserij) (41, 43).

Het invoeren van de moleculaire MRSA-snelscreening brengt uiteraard ook **logistieke** veranderingen met zich mee. Daarom wordt ook de praktische haalbaarheid van de implementatie van een moleculaire MRSA-snelscreening voor het HHZH Lier geëvalueerd (*iv. TAT*). Dit gebeurt in het kader van een masterproef ziekenhuishygiëne. Op basis van de geobserveerde valkuilen tijdens deze testperiode zal getracht worden om maximaal te anticiperen bij een eventuele implementatie van de snelscreening op de andere afdelingen (14).

ANTWOORD 3

Momenteel is er geen preventieve isolatie voor MRSA-risicogroepen in het HHZH Lier. Uit een retrospectieve studie in het HHZH Lier blijkt echter dat 19,12% van de patiënten bij wie tijdens een eerdere opname MRSA werd vastgesteld, bij heropname opnieuw positief is. Preventieve isolatie dringt zich dus op bij deze groep in het kader van de **optimalisatie** van het MRSA-screeningsbeleid.

Een alternatief voor preventieve isolatie is de implementatie van moleculaire snelscreening. Met het oog op **standaardisatie** met het Imeldaziekenhuis Bonheiden en uit praktische overwegingen werd beslist om hiervoor de Xpert MRSA assay te evalueren. De analytische performantie (pre-analytisch, precisie, accuraatheid, LOD, TAT) voldoet aan de vooropgestelde criteria. De diagnostische performantie voldoet voor het uitsluiten van MRSA-dragerschap (NPV 98,2%). In geval van een positief resultaat echter, moet de test aangevuld worden met de conventionele cultuurmethode ter bevestiging (PPV 83,3%).

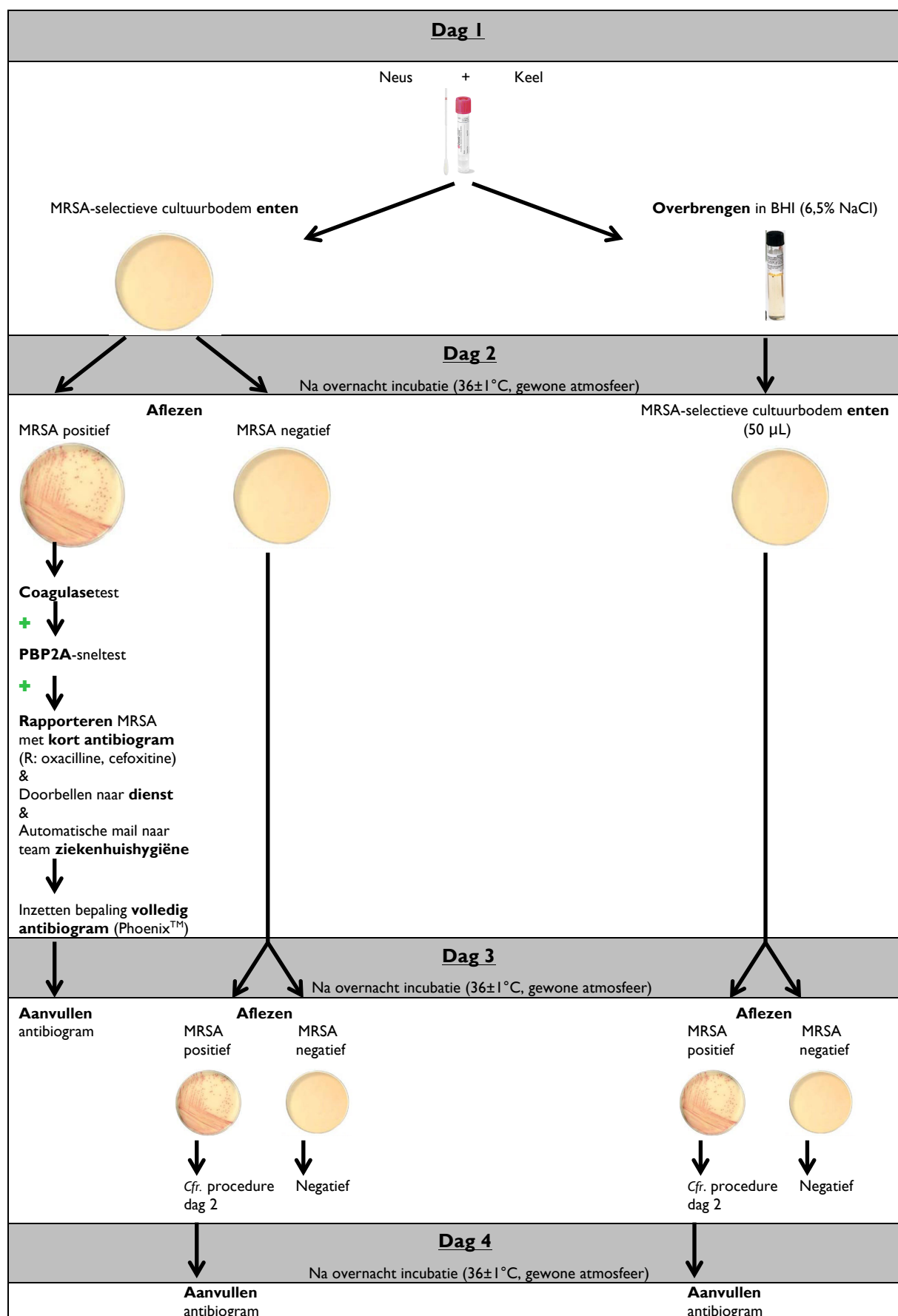
Door implementatie van de moleculaire sneltest zouden zowel onnodige isolatie als nosocomiale transmissie vermeden kunnen worden met een potentiële kostenbesparing tot gevolg, ondanks een hogere laboratoriumkost.

TO DO/ACTIONS

- 1) Bij groen licht van het comité ziekenhuishygiëne, dient de ziekenhuishygiëneprocedure aangepast te worden met implementatie van perineumscreening. Alle verpleegeenheden en artsen dienen desgevallend geïnformeerd te worden. Deze beslissing wordt gepland op de eerstvolgende bijeenkomst van het comité ziekenhuishygiëne, in juni 2015.
- 2) Een omschakeling naar de MRSA-screeningsbodem chromID MRSA SMART werd doorgevoerd. De aanpassingen op laboratoriumniveau bij het aflezen en sorteren (naargelang bodem geënt is voor 16u of na 16u) dient opgevolgd te worden.
- 3) Het isolatiebeleid dient aangepast te worden met implementatie van preventieve isolatie of moleculaire snelscreening. Deze beslissing zal genomen worden op basis van de resultaten van een masterproef ziekenhuishygiëne, in het najaar 2015. Alle verpleegeenheden en artsen dienen geïnformeerd te worden over de verandering. Indien besloten wordt de Xpert MRSA assay in te voeren, dient er een blijvende evaluatie van de performantiekarakteristieken te gebeuren, eventueel door jaarlijks gedurende één maand de conventionele cultuurmethode in parallel uit te voeren.

ATTACHMENTS

Bijlage I: Workflow laboratoriumdiagnose MRSA.



Studies MRSA-screeningsbeleid

Muyldermans Astrid

Verzonden: do 29/01/2015 18:20

Aan: specialisten; gso

Geachte artsen,

Momenteel lopen er vanuit het klinisch **laboratorium twee studies** in verband met het **MRSA-screeningsbeleid**:

1. Uit de literatuur blijkt dat het screenen van **perineum een meerwaarde** biedt bij de MRSA-screening. Wij willen deze meerwaarde voor het H.-Hartziekenhuis onderzoeken en vragen daarom naast een neus/keel-wisser ook een perineum-wisser af te nemen bij de patiënten die (volgens de ziekenhuishygiëne-procedure) gescreend moeten worden voor MRSA. We voorzien deze studie te laten lopen tot mei, maar zullen jullie nog verder inlichten in verband met de einddatum. Het screenen van perineum zal in dit studieverband **niet aangerekend** worden aan de patiënt en het **aanvraagformulier** moet **niet aangepast** worden. Het **resultaat** zullen jullie wel te zien krijgen in **Omnipro**, bij een positief resultaat dienen de isolatiemaatregelen uiteraard toegepast te worden (ook al blijkt de neus/keel-screening negatief).
2. Tegelijkertijd loopt op de dienst **spoedgevallen** een studie omtrent de **snelle moleculaire MRSA-screening**. De patiënten uit een RVT en de patiënten die in het **verleden positief** testten voor MRSA worden gescreend op de dienst spoedgevallen (op **weekdagen tussen 8u en 16u**). Het resultaat van de snelle screening is na $\pm 1u30$ gekend. Er wordt gewacht op dit resultaat voor de **kamertoewijzing**. Deze patiënten dienen uiteraard niet nog eens op de dienst gescreend te worden. Ook de sneltest wordt in dit studieverband **niet aangerekend** aan de patiënt.

De verpleegeenheden werden reeds op de hoogte gebracht van beide studies.

Met vriendelijke groeten,
Astrid Muyldermans
Assistent Klinische Biologie

Bijlage 3: Protocol validatie selectieve voedingsbodems (Bilulu).

1. Uitgebreide validatie

1.1. Certificaat van de voedingsbodem

Vraag het certificaat van de voedingsbodems en controleer de fysische karakteristieken van de media. Bekijk de microbiologische performantie en vergelijk deze met de microbiologische performantie van de referentiemedia (huidige voedingsbodems).

1.2. Controle eigenschappen van de voedingsbodem

De voedingsbodem wordt geënt met een tweetal geschikte species (bijvoorbeeld ATCC-stammen⁽¹⁾) waarbij alle eigenschappen van de bodem getest worden. Bij selectieve voedingsbodems wordt er minstens één species geënt (bijvoorbeeld ATCC-stam⁽¹⁾) waarvan verondersteld wordt dat er geen groei zal optreden (1,2,3). Het kan tevens nuttig zijn om een challenge species te enten.

In het document “*NCCLS M22-A3 Quality Control for Commercially Prepared Microbiological Culture Media; Approved Standard*” en in de Clinical Microbiology Procedures Handbook (Volume 3: 14.2 Quality Control.) staat een tabel waarin alle type commerciële media samen met de geschikte stammen worden opgenomen (2).

1.2.1. Suspensie maken

Maak een suspensie in een steriele, niet-bacteriostatische zoutoplossing (NaCl 0.85% w/w) van 0.5 McFarland (S1) (2).

1.2.2. Inoculatie

Maak een 1/10 verdunning in een niet-bacteriostatische zoutoplossing (NaCl 0.85% w/w) vertrekkende van de oorspronkelijke suspensie (S1). Inoculeer het media met 10 µL van de finale suspensie. Indien er na incubatie geen geïsoleerde kolonies te zien zijn op de voedingsbodem, inoculeer dan opnieuw met een 1/100 verdunning (1,2).

Voorgestelde incubatietijden worden weergegeven in het document “*NCCLS M22-A3 Quality Control for Commercially Prepared Microbiological Culture Media; Approved Standard M22-A3*” en in de Clinical Microbiology Procedures Handbook (Volume 3: 14.2 Quality Control) per type kiem en bodem (1,2).

Interpretatie resultaten

Noteer de bevindingen:

- groei na opgegeven incubatietijd?
- adequate groei?
- verwachte koloniegrootte?
- typisch morfologisch uitzicht?
- inhibitie groei van bepaalde stammen?

1.3. Controle contaminatie van de voedingsbodem

Neem 5% van het totaal aantal voedingsbodems dat routinematig per keer besteld zal worden en incubeer ze gedurende 48 uur in routine omstandigheden (zoals beschreven door de fabrikant). Controleer op groei en plaats de platen vervolgens gedurende 48 uur op kamertemperatuur. Controleer opnieuw of er groei heeft plaatsgevonden (1).

Opmerking: Dit is niet verplicht voor de eindgebruiker (laboratoria) bij commerciële media. Het is wel van essentieel belang dat de voedingsbodems steeds voor enting gecontroleerd worden op contaminatie (2).

1.4. Controle reproduceerbaarheid van de voedingsbodem

Eenzelfde stam⁽¹⁾ wordt gedurende 5 dagen volgens exact dezelfde procedure geënt op de voedingsbodems. Indien het gaat om een selectieve voedingsbodem kan het tevens nuttig zijn om dit ook uit te voeren met een stam⁽¹⁾ die verondersteld wordt niet te groeien op de bodem.

Reproduceerbaarheid: (aantal vergelijkbare resultaten / aantal dagen dat de reproduceerbaarheid getest werd) x 100%

1.5. Controle houdbaarheid van de voedingsbodem

De houdbaarheid van de voedingsbodem wordt gecontroleerd door de media op de vervaldatum (of rond de vervaldatum) te enten met een tweetal geschikte species (bijvoorbeeld ATCC-stammen⁽¹⁾) waarbij alle eigenschappen van de bodem getest worden. Bij selectieve voedingsbodems wordt er minstens één species geënt (bijvoorbeeld ATCC-stam⁽¹⁾) waarvan verondersteld wordt dat er geen groei zal optreden (1,2,3). Het kan tevens nuttig zijn om een challenge species te enten.

Er wordt gebruik gemaakt van dezelfde species als deze die gebruikt werden om de eigenschappen van de voedingsbodem te controleren. De manier van inoculeren, incuberen en interpreteren is tevens analoog. (zie 1.2. Controle eigenschappen van de voedingsbodem) (1).

2. Implementatie validatie

Deze verkorte validatie wordt toegepast indien één van de BILULU-laboratoria de voedingsbodem al heeft gevalideerd volgens dit document.

2.1. Certificaat van de voedingsbodem

Vraag het certificaat van de voedingsbodems en controleer de fysische karakteristieken van de media. Bekijk de microbiologische performantie en vergelijk deze met de microbiologische performantie van de referentiemedia (huidige voedingsbodems).

2.2. Controle besluitvorming van de test- en referentiemethode

Ent minimum 20 routinestalen parallel met de referentiemethode. Controleer of het eindbesluit van de test- en de referentiemethode analoog is. Noteer de discordanties (4).

Algemene opmerkingen

⁽¹⁾ Men kan gebruik maken van o.a. ATCC-stammen (www.atcc.org) of BCCM/LMG-stammen (www.bccm.belspo.be) of andere gekarakteriseerde stammen (3).

Literatuurlijst

1. Clinical Microbiology Procedures Handbook. Volume 3: 14.2 Quality Control.
2. Quality Control for Commercially Prepared Microbiological Culture Media; Approved Standard—Third Edition NCCLS M22-A3 Vol. 24 No. 19
3. Cumitech 3B Quality Systems in the Clinical Microbiology Laboratory.
4. Cumitech 31A Verification and Validation of Procedures in the Clinical Microbiology Laboratory.

f) Stand van zaken MRSA project;

Uit de retrospectieve studie blijkt dat bijna 20 % van de patiënten bij wie in een eerdere opname MRSA werd vastgesteld bij heropname opnieuw positief is. Preventieve isolatie tot de resultaten van de screening bekend is dringt zich bij deze groep op. Voor het opstarten van deze preventieve isolatie zal gewacht worden op de resultaten van de studie met de snelcreening. Een alternatief voor het preventief isoleren is immers de invoering van een moleculaire snelscreening voor bepaalde risicogroepen om dan onmiddellijk gericht te gaan isoleren. Bovendien brengt het invoeren van preventieve isolatie een grote kostprijs met zich mee en omvat dit heel wat praktische en logistieke gevolgen. Daarom werd beslist eerst een studie uit te voeren naar de praktische haalbaarheid van de invoering van de moleculaire snelscreening voor MRSA. Aan de hand van deze studie kan worden geëvalueerd of de moleculaire snelscreening voor bepaalde risicogroepen een oplossing biedt in het Heilig-Hartziekenhuis van Lier.

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1. ECDC. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. 2013.
2. GOSPIZ. Richtlijnen voor de beheersing en preventie van overdracht van methicilline-resistente staphylococcus aureus (MRSA) in Belgische ziekenhuizen. 2003.
3. WHO. Recommendations for the control of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA).
4. NVMM. Guideline Laboratory detection of highly resistant microorganisms. Version 2.0. 2012.
5. Versalovic et al. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Staphylococcus, micrococcus, and other catalase-positive cocci. Washington DC: ASM Press.
6. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev. 1997;10(4):781-91.
7. Plata K, Rosato AE, Węgrzyn G. Staphylococcus aureus as an infectious agent: overview of biochemistry and molecular genetics of its pathogenicity. Acta Biochim Pol. 2009;56:597-612.
8. ECDC. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm; 2014.
9. Van Vaerenbergh K, Cartuyvels R, Coppens G, Frans J, Van den Abeele AM, De Beenhouwer H. Performance of a new chromogenic medium, BBL CHROMagar MRSA II (BD), for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in screening samples. J Clin Microbiol. 2010;48:1450-1.
10. Struelens MJ, Hawkey PM, French GL, Witte W, Tacconelli E. Laboratory tools and strategies for methicillin-resistant Staphylococcus aureus screening, surveillance and typing: state of the art and unmet needs. Clin Microbiol Infect. 2009;15:112-9.
11. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in hospitals. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. J Hosp Infect. 1998;39(4):253-90.
12. SHEA. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus and Enterococcus. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003;24:62-86.
13. APIC. Guide to the elimination of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) transmission in hospital settings. 2nd ed. 2010.
14. Van Even E. Masterproef ziekenhuishygiëne: Haalbaarheidsstudie praktische implementatie en evaluatie van de moleculaire snelscreening voor detectie van MRSA in het Heilig-Hartziekenhuis Lier. In press.
15. Matheson A, Christie P, Stari T, Kavanagh K, Gould IM, Masterton R, et al. Nasal swab screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus--how well does it perform? A cross-sectional study. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33(8):803-8.
16. El-Bouri K, El-Bouri W. Screening cultures for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a population at high risk for MRSA colonisation: identification of optimal combinations of anatomical sites. Libyan J Med. 2013;8:22755.
17. Acton DS, Plat-Sinnige MJ, van Wamel W, de Groot N, van Belkum A. Intestinal carriage of Staphylococcus aureus: how does its frequency compare with that of nasal carriage and what is its clinical impact? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(2):115-27.
18. NHS. Screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) colonisation: A strategy for NHS trusts. 2006.
19. Coello R, Jimenez J, Garcia M, Arroyo P, Minguez D, Fernandez C, et al. Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an outbreak affecting 990 patients. J Clin Microbiol. 1994;13(1):74-81.
20. Lautenbach E, Nachamkin I, Hu B, Fishman NO, Tolomeo P, Prasad P, et al. Surveillance cultures for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: diagnostic yield of anatomic sites and comparison of provider- and patient-collected samples. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30(4):380-2.
21. Meurman O, Routamaa M, Peltonen R. Letter to editor: Screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus: which anatomical sites to culture? J Hosp Infect. 2005;61:351-3.
22. Vlaams ziekenhuis I, Anoniem. Niet gepubliceerde data.
23. Nonhoff C, Denis O, Brenner A, Buidin P, Legros N, Thiroux C, et al. Comparison of three chromogenic media and enrichment broth media for the detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from mucocutaneous screening specimens : Comparison of MRSA chromogenic media. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(4):363-9.
24. Malhotra-Kumar S, Abrahantes JC, Sabiiti W, Lammens C, Vercauteren G, Ieven M, et al. Evaluation of chromogenic media for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol. 2010;48:1040-6.

25. Brown DF, Edwards DI, Hawkey PM, Morrison D, Ridgway GL, Towner KJ, et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:1000-18.
26. Boudewijns M. CAT: Primaire surveillance kweeken ter detectie van MRSA. 2004.
27. Wing Yee L. Eindwerk: Is er plaats voor een selectief medium na selectieve aanrijking bij MRSA screening?. Plantijn Hogeschool, Antwerpen. 2009-2010.
28. Bio-Rad. Infobrochure MRSASelectII. 2014 (juli).
29. BioMérieux. ChromID MRSA SMART. <http://www.biomerieux-diagnostics.com>. Laatst geraadpleegd op 23 april 2015.
30. Bilulu. About Bilulu. <http://www.bilulu.be>. Laatst geraadpleegd op 1 mei 2015.
31. EUCAST. Clinical breakpoint table. Version 5.0, valid from 2015-01-01.
32. Bio-Rad. Bijsluiter MRSASelectII. 2014.
33. BioMérieux. Bijsluiter chromID MRSA agar. 2009(11).
34. Perry JD, Day K, Perry JM, Orena S. Poster: Evaluation of a new chromogenic medium for isolation of MRSA for use with or without enrichment culture. ECCMID (24th ed.), Barcelona 10-13 May 2014.
35. Walker R, Ashby J, Anderson R, Patel P, Kilgariff H. Poster: Comparison of two commercially available chromogenic agars for the detection of MRSA in a large panel of specimens. ECCMID (24th ed.), Barcelona 10-13 May 2014.
36. Vlaams ziekenhuis 2, Anoniem. Niet gepubliceerde data.
37. Vlaams ziekenhuis 3, Anoniem. Niet gepubliceerde data.
38. MacKinnon MM, Allen KD. Long-term MRSA carriage in hospital patients. *J Hosp Infect.* 46. 2000;46:216-21.
39. Robicsek A, Beaumont JL, Peterson LR. Duration of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2009;48(7):910-3.
40. Andersen BM, Tollefsen T, Seljordslia B, Hochlin K, Syversen G, Jonassen TO, et al. Rapid MRSA test in exposed persons: costs and savings in hospitals. *J Infect.* 2010;60:293-9.
41. Van Even E. CAT: Sneltest MRSA, impact in het ziekenhuis. 2010.
42. Lee S, Park YJ, Park KG, Jekarl DW, Chae H, Yoo JK, et al. Comparative evaluation of three chromogenic media combined with broth enrichment and the real-time PCR-based Xpert MRSA assay for screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nasal swabs. *Ann Lab Med.* 2013;33(4):255-60.
43. Rossney AS, Herra CM, Brennan GI, Morgan PM, O'Connell B. Evaluation of the Xpert methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) assay using the GeneXpert real-time PCR platform for rapid detection of MRSA from screening specimens. *J Clin Microbiol.* 2008;46:3285-90.
44. Cepheid. Bijsluiter Xpert MRSA. 2011 (november).
45. Rabenau HF, Kessler HH, Kortenbusch M, Steinhorst A, Raggam RB, Berger A. Verification and validation of diagnostic laboratory tests in clinical virology. *J Clin Virol.* 2007;40(2):93-8.
46. Micalessi I. Presentatie: Moleculaire validatie made simple and fun. VAKB symposium, Leuven 2015.
47. Imeldaziekenhuis Bonheiden. MRSA GeneXpert validatie. <http://www.imelda.be>. Laatst geraadpleegd op 5 mei 2015.
48. Martens K, De Beenhouwer H, Frans J, Van den Abeele AM, Cartuyvels R, Coppens G. Poster: Evaluation of ESwab for surveillance of MRSA by Xpert MRSA and culture on pooled samples. ECCMID (19th ed.), Helsinki 16-19 May 2009.
49. Copan. ESwab Product insert & how to use swab guide. 2014 (Rev.04).
50. Saegeman V. CAT: Comparison of Eswab with dry swab and Amies swab in maintaining viability of microorganisms and comparison of Eswab with dry swab for Gram stain quality. 2010.
51. Becker K, Schulte M, Schaumburg F, Roisin S, Olivier D, Kriegeskorte A. Poster: Detection of mecA- and mecC-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates by the new Xpert MRSA Gen 3 PCR generation. ECCMID (25th ed.), Copenhagen 25-28 April 2015.
52. Raymaekers M, Bakkus M, Boone E, de Rijke B, El Housni H, Descheemaeker P, et al. Reflections and proposals to assure quality in molecular diagnostics. *Acta Clin Belg.* 2011;66(1):33-41.
53. Cepheid. Operator manual GeneXpert DX System. 2012 (maart).
54. Creemers L. CAT: Nut van PCR voor MRSA: wanneer PCR en wanneer kweek?. 2009.