

CAT
Critically Appraised Topic

‘Waarde van wekelijkse screening voor CPE, VRE en MRSA bij patiënten gehospitaliseerd op intensieve zorgen eenheid’

Author: Julie Oosterbos
Supervisor: Stefanie Desmet
Search/methodology verified by: Pieter Vermeersch
Date: 22/05/2018

CLINICAL BOTTOM LINE

Multi-drug resistente micro-organismen (MDRO) vormen wereldwijd een bedreiging voor onze gezondheidszorg. Ze zijn niet alleen geassocieerd met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, ze hebben bovendien een grote impact op het ziekenhuisbeleid. Zo gaan deze infecties vaak gepaard met een langere hospitalisatieduur en verhoogde preventiemaatregelen, hetgeen resulteert in stijgende ziekenhuiskosten. Ter preventie van verspreiding van deze multiresistente kiemen is, naast sensibilisering van zowel de arts als patiënt op vlak van beperking van antibioticagebruik, het handhaven van goede ziekenhuishygiëne onontbeerlijk. Het toepassen van goede handhygiëne, realistische isolatiemaatregelen en een optimaal screeningsbeleid is hierbij erg belangrijk (1). Deze Critically Appraised Topic (CAT) zal zich toespitsen op het screeningsbeleid op de intensieve zorgen (ITE). Naast een opnamescreening bij risicopatiënten die naar ITE worden getransfereerd, wordt een wekelijkse MRSA (meticilline-resistente *Staphylococcus aureus*) en VRE (vancomycine resistente enterokokken) screening uitgevoerd. Gedurende een periode van 6 maanden werd ook wekelijks gescreend naar CPE (carbapenemase producerende enterobacteriën). Voor het opzoeken van MRSA wordt een neus/perineum eSwab® afgenomen (de wissers worden gepoold), voor CPE en VRE een rectale eSwab®.

Specifiek zal de opbrengst van zowel de opname screening als wekelijkse screening voor CPE, VRE en MRSA op de ITE bestudeerd. Aan de hand van medische interpretatie, wetenschappelijke modellen en bestudering van de screeningskosten zal getracht worden een waarde toe te kennen aan de extra opgepikte dragers via wekelijkse screening binnen een vastgelegde periode. Hierbij wordt het huidige screeningsbeleid in UZ Leuven onder de loep genomen. Aangezien richtlijnen aangaande uitvoering van frequente screenings schaars zijn, is dit vaak ziekenhuis specifiek en getoetst aan algemene richtlijnen.

Na deze retrospectieve studie kunnen we concluderen dat we veel screenen en de opbrengst weinig lijkt. Over een periode van 6 maanden werden 2249 CPE screenings uitgevoerd op ITE. Gedurende de periode van 12 maanden werden 4386 VRE- en 8736 MRSA screenings uitgevoerd op ITE. Door de wekelijkse screening werden 1 CPE, 7 VRE en 7 MRSA patiënten additioneel opgepikt. Het is erg moeilijk om de waarde hiervan te kwantificeren. Er werd in overleg met ziekenhuishygiëne en het infectiecomité besloten om de wekelijkse CPE screening af te schaffen omwille van de lage opbrengst. De meerderheid van CPE patiënten wordt immers opgepikt in klinische stalen, waaronder urine en bronchusaspiraten die standaard wekelijks twee- tot driemaal worden afgenomen bij ITE patiënten. De wekelijkse VRE en MRSA screening wordt wel nog uitgevoerd. De kosten van de vermeden infecties zouden waarschijnlijk de kosten gerelateerd aan de additionele wekelijkse screening opheffen.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

I. Inleiding

Op ITE in UZ Leuven worden MDRO gekende en verdachte patiënten bij opname gescreend op dragerschap en worden klinische stalen van verdachte sites afgenomen. Verdachte patiënten zijn patiënten die een verhoogd risico lopen door hun voorgeschiedenis, onderliggend lijden, herkomst of andere factoren. Bij opname op ITE wordt volgens de richtlijnen in UZ Leuven zowel een screening op basis van culturen als DNA screening uitgevoerd (met uitzondering van CPE). Deze patiënten worden in quarantaine geplaatst tot de resultaten van de PCR testen gekend zijn. Indien de patiënt niet gekend is met een MDRO wordt momenteel een wekelijkse VRE en MRSA screening uitgevoerd. Voor de wekelijkse screening wordt enkel een screening op basis van culturen aangevraagd (1).

2. Definitie MRDO

MDRO staat voor multi-drug resistente micro-organismen. Ze vormen een heterogeen geheel van micro-organismen die met elkaar gemeen hebben dat ze resistent zijn tegen de, gewoonlijk werkzame, voornaamste antibioticaklassen en verantwoordelijk zijn voor diverse infectieziekten. MDRO's vormen een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid in België. Het is immers goed aangetoond dat door MDRO veroorzaakte infecties vaker leiden tot een ziekenhuisopname van patiënten en gepaard gaan met hogere indirecte en directe kosten, een langere ziekenhuisopname en meer complicaties en hogere mortaliteit (2).

2.2. CPE

CPE staat voor carbapenemase producerende enterobacteriën. Enterobacteriën komen voor in de darm en kunnen in bepaalde omstandigheden gastro-intestinale -, wond-, long-, urineweginfecties en sepsis veroorzaken. Carbapenemasen zijn β -lactamasen die penicillines, alsook cefalosporines, carbapenems en monobactams kunnen hydrolyseren. Een groot deel van de stammen kan nog steeds meropenem gevoelig blijven maar vertoont wel een verminderde gevoeligheid (type OXA-48). Verder beschikken CPE stammen vaak bijkomende resistentiemechanismen tegen andere antibioticaklassen, zoals fluoroquinolonen en aminoglycosiden, waardoor er vaak weinig therapeutische opties zijn, hetgeen resulteert in een hoge mortaliteit bij kwetsbare patiëntenpopulaties in geval van infectie (1, 2).

2.3. VRE

Enterokokken behoren eveneens tot de normale gastro-intestinale tractus en zijn hoofdzakelijk geassocieerd met urineweginfecties maar kunnen ook betrokken zijn bij infecties van het maagdarmkanaal, wondinfecties, endocarditis en bacteriemiën. Een vancomycine resistente enterokok (VRE) wordt gedefinieerd als een *Enterococcus faecium* of *Enterococcus faecalis* met een verminderde gevoeligheid voor vancomycine door acquisitie van een vanA- of vanB-gen. Het therapeutisch arsenaal bij resistentie aan glycopeptiden is relatief beperkt (1, 2).

2.4. MRSA

In tegenstelling tot enterobacteriën en enterokokken komen stafylokokken in nature voor in de neus of op de huid waardoor decontaminatie mogelijk is. Bij kwetsbare patiënten kunnen o.a. wond- en huidinfecties, alsook pneumonie, endocarditis, osteomyelitis en sepsis veroorzaakt worden. Meticilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) wordt gedefinieerd als een *Staphylococcus aureus* met een penicilline-bindend eiwit PBP2a, gecodeerd door het mecA- of mecC-gen. Behandeling van MRSA met vancomycine is omslachtiger, duurder en minder effectief dan met oxacillinederivaten. Aangezien het bovendien niet uitgesloten is dat ook tegen vancomycine resistentie zal opduiken, is het voorkomen van verspreiding van MRSA zeker van belang (1, 2)

3. Screeningsbeleid in UZ Leuven op ITE

Het screeningsbeleid voor CPE, VRE en MRSA in UZ Leuven op ITE wordt hier onder de loep genomen. Patiënten op ITE zijn het meest kwetsbaar in de ziekenhuispopulatie. Bovendien is de kans op overdracht van MDRO bij deze patiënten het hoogst omwille van de vele manipulaties die worden uitgevoerd door het ziekenhuispersoneel. Het instellen van isolatiemaatregelen en het screenen van patiënten draagt bij tot het voorkomen van overdracht. Anderzijds is het belangrijk om ervoor te zorgen dat patiënten niet nodeloos geïsoleerd worden. Het instellen van isolatiemaatregelen gaat niet enkel gepaard met een hoge kosten voor het ziekenhuis, het heeft bovendien een grote impact op de zorg van zowel de geïsoleerde patiënt als de andere patiënten op de afdeling. Ook screenen naar dragerschap gaat gepaard met een hoge kostprijs waardoor de kosten moeten afgewogen worden tegen de baten van het vroegtijdig detecteren van dragerschap. Het beleid moet immers betaalbaar blijven. Wellicht zijn uitgebreide dure screenings zonder implicaties op infectiepreventieniveau of therapie weinig relevant. Toch heerst er tot op heden een grote angst voor het ontstaan van epidemieën en blijft er onzekerheid over de duur en het belang van dragerschap van VRE en CPE. Immers, in tegenstelling tot bij MRSA, zijn er voor CPE en VRE geen mogelijkheden voor decontaminatie (1).

3.1. Risicopatiënten

In UZ Leuven wordt een verdachte patiënt met verhoogd risico op dragerschap gedefinieerd als:

- Patiënt komende uit een ander ziekenhuis (> 24u), inclusief na vakantiedialyse (binnen- en buitenland).
- Patiënt uit een instelling (rust- en verzorgingstehuis, woonzorgcentrum of andere zorginstelling), tenzij recente screening gekend is.
- Patiënt uit UZ Leuven en (her)opgenomen op Intensieve Geneeskunde voor upgradung van zorgen (na > 3 weken hospitalisatie).
- Patiënt met een blauwe knop wordt als verdacht beschouwd voor de kiem waarop de blauwe knop betrekking heeft, tenzij recente screening voor deze kiem (< één week geleden) gekend is.

- Neonaat wiens mama MDRO positief is (op de Neonatale Intensive Care Unit)(1).

3.2. Screening

Bij opname op ITE in UZ Leuven wordt momenteel zowel een DNA screening als screening op basis van culturen uitgevoerd bij risicopatiënten voor het opsporen van MRSA en VRE. Aangezien door mutaties of polymorfismen nieuwe of ongekende VRE of MRSA varianten gemist worden, wordt er steeds een complementaire kweek ingezet ter confirmatie. De opname CPE screening gebeurt enkel op basis van culturen. Ook de wekelijkse CPE, VRE en MRSA screening wordt volgens de ziekenhuis-specifieke richtlijnen uitgevoerd met culturen (1).

Voor MRSA wordt een neus/perineum eSwab® afgenomen (de wissers worden gepoold), voor VRE en CPE een rectale eSwab®. Voor het opsporen van CPE, VRE en MRSA wordt in UZ Leuven gebruikt gemaakt van chromogene agars van bioMérieux: ChormID® Carba en ChromID® OXA-48 (bi)plaat voor de CPE screening, chromID® MRSA smart voor de MRSA screening en CromID® VRE voor de VRE screening. De antwoordtijd kan hiervoor tot drie dagen oplopen. De opsporing van VRE en MRSA DNA wordt uitgevoerd met behulp van real-time Polymerase Chain Reaction (PCR) met het GeneXpert® Dx System van Cepheid. Het resultaat van de VRE PCR is ongeveer gekend na 45 minuten, het resultaat van de MRSA PCR na 1 uur en 15 minuten (3-5). Het resultaat van de VRE PCR wordt enkel op de eerste dag doorgegeven aan de kliniek indien dit negatief is. De aanwezigheid van het target vanB gen bij de VRE PCR wijst niet noodzakelijk op een VRE, ook andere bacteriën in de faecale flora kunnen dit gen bevatten (oa. *Clostridium species*, *Eggerthella lenta*, *Rhuminococcus species*) waardoor de test vals positief kan zijn (4).

4. Opzet

Gedurende de proefperiode van maart 2017 tot en met juni 2017 werd op de intensieve diensten in UZ Leuven een wekelijkse CPE screening ingevoerd om het screeningsbeleid te veralgemenen. Naar aanleiding van de vraagstelling van de opbrengst van deze bijkomende screening wordt in deze CAT de waarde van zowel de wekelijkse CPE-, als VRE- en MRSA screening bestudeerd. Met 'de waarde van' worden de kosten en baten bestudeerd.

QUESTION(S)

- 1) Wat zijn de richtlijnen voor de uitvoering van herhaaldelijke CPE, VRE en MRSA screenings op intensieve zorgen?
- 2) Wat is de opbrengst van de wekelijkse CPE, VRE en MRSA screenings op intensieve zorgen?
- 3) Wat zijn de kosten/baten van de wekelijkse CPE, VRE en MRSA screenings op intensieve zorgen?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "Carbapenemase AND screening", "Carbapenemase AND cost modeling", "CPE AND screening", "CPE AND cost modeling", "MRSA AND screening", "MRSA AND cost modeling", "VRE AND screening", "VRE AND cost modeling".
- 2) HGR guidelines "MDRO", CDC guidelines "MDRO", WIP guidelines "BRMO", NHS guidelines "MRSA"; "CPE"; "VRE".
- 3) Kwaliteitshandboek Laboratoriumgeneeskunde UZ Leuven "CPE", "MRSA", "VRE".
- 4) Algemene richtlijnen ziekenhuishygiëne "MDRO", "CPE", "VRE", "MRSA".
- 5) Productinformatie firma's: BioMérieux, Cepheid.
- 6) CAT-bibliotheek (<http://www.uzleuven.be/laboratoriumgeneeskunde>).
- 7) Labogids UZ Leuven "CPE", "MRSA", "VRE"

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1) Guidelines and Recommendations

6. Prevention CfDCA. Multidrug-resistant organisms (MDRO) Management 2006 [Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/mdro/index.html>].
7. Milieu RvVe. BRMO. Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO), in het bijzonder carbapenemaseproducerende Enterobacteriaceae (CPE) 2014 [Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/brmo>].
8. Infectiepreventie W. Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) 2017 [Available from: <https://www.rivm.nl/dsresource?objectid=b6b99580-44e2-4b9c-8183-52871e61764f&type=org&disposition=inline>].
2. Gezondheidsraad H. Aanbevelingen inzake preventie, beheersing en aanpak van patiënten die drager zijn van tegen antibiotica multiresistente bacteriën (MDRO) in zorginstellingen. 2017 [Available from:

9. Trust NF. Multi-Drug Resistant Organism Policy 2016 [Available from: http://www.rdehospital.nhs.uk/docs/patients/services/infection_control/multi-drug-resistant-organism-policy.pdf].
10. Health NDo. Implementation of modified admission MRSA screening guidance for NHS 2014 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/345144/Implementation_of_modified_admission_MRSA_screening_guidance_for_NHS.pdf].
11. Foundation NT. Infection Prevention and Control Vancomycin Resistant Enterococci (VRE) 2017 [Available from: <http://www.eastcheshire.nhs.uk/About-The-Trust/policies/1/IC%20VRE%20Vancomycin%20Resistant%20Enterococci%20Policy%20ECT2697.pdf>].

2) Systematic Reviews and Meta-analyses

23. Farbman L, Avni T, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Cost-benefit of infection control interventions targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: systematic review. *Clin Microbiol Infect.*

3) Original Articles

15. Jacqmin H, Schuermans A, Desmet S, Verhaegen J, Saegeman V. Performance of three generations of Xpert MRSA in routine practice: approaching the aim? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(8):1363-5.
16. Daroukh A, Delaunay C, Bigot S, Ceci JM, Siddhoun N, Bukreyeva I, et al. Characteristics and costs of carbapenemase-producing enterobacteria carriers (2012/2013). *Med Mal Infect.* 2014;44(7):321-6.
17. Chowers M, Carmeli Y, Shitrit P, Elhayany A, Geffen K. Cost Analysis of an Intervention to Prevent Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) Transmission. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138999.
18. Lee YJ, Chen JZ, Lin HC, Liu HY, Lin SY, Lin HH, et al. Impact of active screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and decolonization on MRSA infections, mortality and medical cost: a quasi-experimental study in surgical intensive care unit. *Crit Care.* 2015;19:143.
19. McKinnell JA, Bartsch SM, Lee BY, Huang SS, Miller LG. Cost-benefit analysis from the hospital perspective of universal active screening followed by contact precautions for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(1):2-13.
20. Huang SS, Septimus E, Avery TR, Lee GM, Hickok J, Weinstein RA, et al. Cost savings of universal decolonization to prevent intensive care unit infection: implications of the REDUCE MRSA trial. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35 Suppl 3:S23-31.
21. Hubner C, Hubner NO, Hopert K, Maletzki S, Flessa S. Analysis of MRSA-attributed costs of hospitalized patients in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(10):1817-22.
22. Farbman L, Avni T, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Cost-benefit of infection control interventions targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(12):E582-93.
23. Kang J, Mandsager P, Biddle AK, Weber DJ. Cost-effectiveness analysis of active surveillance screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an academic hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(5):477-86.
24. Lee BY, Bailey RR, Smith KJ, Muder RR, Strotmeyer ES, Lewis GJ, et al. Universal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) surveillance for adults at hospital admission: an economic model and analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(6):598-606.
25. Bryce E, Grant J, Scharf S, Dempster L, Lau TT, Laing F, et al. Horizontal infection prevention measures and a risk-managed approach to vancomycin-resistant enterococci: An evaluation. *Am J Infect Control.* 2015;43(11):1238-43.
26. Lowden J, Miller Neilan R, Yahdi M. Optimal control of vancomycin-resistant enterococci using preventive care and treatment of infections. *Math Biosci.* 2014;249:8-17.
27. Edmond M. Cost-effectiveness of perirectal surveillance cultures for controlling vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 24. United States 2003. p. 309-10; author reply 10-2.

4) Reference Works, Handbooks and Databases

1. Rita D. Ziekenhuishygiëne - Beleid t.a.v. Multiresistente micro-organismen (MDRO). 2017. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/170524_aanbevelingen_mdro_nieuwe_samenstelling.pdf.
3. Leuven U. Specifiek analytisch werkvoorschrift CPE-screening (incl. meropenem-resistente *Enterobacteriaceae*). 2017.
4. Leuven U. Specifiek analytisch werkvoorschrift VRE-screening. 2017.
5. Leuven U. Specifiek analytisch werkvoorschrift MRSA-screening. 2017.
12. Leuven U. Labogids UZ Leuven 2018 [Available from: <https://laboboeken.nexuzhealth.com/pboek/internet/GHB>].
13. WIV-ISP. RIZIV nomenclatuur microbiologie 2000 [Available from: https://www.wiv-isp.be/QML/commission/document_nl/nomenclatuur/nommicrobiologiened.htm].

I. Wat zijn de richtlijnen voor de uitvoering van herhaaldelijke CPE, VRE en MRSA screenings op intensieve zorgen?

Er zijn weinig richtlijnen over de frequentie van screenen naar MDRO, zeker niet specifiek voor ITE. Enkele nationale en internationale richtlijnen voor CPE, VRE en MRSA zullen hieronder besproken worden.

I.1. Internationale richtlijnen: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Naast MDRO surveillance aan de hand van routine klinische culturen, beschrijft CDC surveillance door detectie van asymptomatische kolonisatie door middel van gebruik van actieve surveillancekweken (ASC). De keuze van beleid moet gemaakt worden op basis van de lokale aanbevelingen, incidentie en prevalentie van MDRO kolonisatie in het ziekenhuis zelf, maar moet ook rekening houden met de instellingen waarvan de patiënten uitgewisseld worden. Er bestaat veel discussie over de optimale timing en het interval voor het afnemen van ASC.

Algemeen zijn de aanbevelingen van CDC als volgt:

- Bereken en analyseer de incidentie van de MDRO kolonisaties en infecties in de risicopopulatie. Maak hierbij een onderscheid tussen kolonisatie en infectie.
- Ontwikkel en implementeer protocollen voor het afnemen van ASC voor MDRO risicopatiënten. Dit zijn onder andere patiënten op ITE, brandwondepatiënten, transplantatiepatiënten, oncologische patiënten, patiënten die getransfereerd worden van faciliteiten die een hoge MRDO prevalentie hebben, patiënten met kamergenoten die gekoloniseerd of geïnfecteerd zijn en patiënten die in het verleden gekoloniseerd of geïnfecteerd zijn geweest met een MDRO.
- Voer surveillance kweken uit voor het doelgerichte MDRO op het moment van opname op hoge risico afdelingen, zoals ITE, én op periodische intervallen zoals nodig om MDRO transmissie te kunnen beoordelen
- Voer surveillance kweken uit om de effectiviteit van de verbeterde MDRO-controlemaatregelen te beoordelen.
- Voer opeenvolgende (bijvoorbeeld wekelijkse) afdeling-specifieke controleculturen uit voor het doelgerichte MRDO om te beoordelen of de transmissie is afgenomen of gestopt.
- Herhaal puntprevalentie controleculturen op routine intervallen of op het moment van ontslag of transfer van de patiënt tot de transmissie gedaald of gestopt is.
- Verzamel culturen om de kolonisiestatus van kamergenoten en andere patiënten met aanzienlijke blootstelling aan de gekende gekoloniseerde of geïnfecteerde MRDO patiënt indien dit vereist is voor de beoordeling van het MDRO probleem.
- Verzamel culturen van gezondheidsmedewerkers voor het doelgerichte MDRO wanneer er epidemiologische evidentie is dat het personeel bron is van transmissie (6).

I.2. Nationale richtlijnen: Advies hoge gezondheidsraad (HGR)

Volgens de HGR moeten niet alle MDRO's via ASC worden opgespoord. Prioritair worden ASC gebruikt om MRDO-dragers op te sporen om zo verspreiding tegen te gaan. Enkel voor MRSA en CPE bestaan er richtlijnen. Voor andere MRDO's is dit in functie van de prevalentie en de mogelijke transmissie van de specifieke MDRO in elke verzorgingsinstelling. Richtlijnen moeten per ziekenhuis opgesteld worden in functie van de prevalentie en incidentie. Iedere instelling moet uitmaken of andere MRDO's naast MRSA en CPE actief moeten opgespoord worden. [Er wordt geen informatie gegeven over de frequentie en uitvoering van screening bij opgenomen patiënten.](#)

Algemeen zijn de aanbevelingen van HGR als volgt:

- Elk ziekenhuis moet zelf beslissen welke patiëntenpopulatie gescreend zal worden voor MRSA.
- Er zijn aanwijzingen dat iedere patiënt die opgenomen wordt in het ziekenhuis, universeel gescreend moet worden voor MRSA.
- Gericht screening wordt aanbevolen voor patiënten met MRSA risicofactoren, bekende dragers, patiënten uit een ander ziekenhuis, patiënten uit rust- en verzorgingshuizen, patiënten uit revalidatiecentra, patiënten uit een ander land en tot slot patiënten op intensieve zorgen.
- Hoewel er geen richtlijnen zijn voor ASC voor VRE, geven ze waarschijnlijk een beter zicht op de prevalentie van dragerschap in de maatschappij. Hierdoor wordt door CDC aangeraden dat instellingen

met een matige tot hoge VRE prevalentie wel ASC uitvoeren. Ook hier is het een persoonlijke keuze van het ziekenhuishuis welke patiëntenpopulatie gescreend zal worden.

- Alle risicopatiënten moeten gescreend worden voor CPE. Risicopatiënten zijn patiënten met gekend dragerschap, patiënten die gerepatriëerd werden vanuit het buitenland of getransfereerd werden uit een binnenlands of buitenlands ziekenhuis, patiënten uit zorginstellingen met hoge prevalentie, patiënten op intensieve zorgen en tot slot transplantpatiënten en immuungecompromitteerden.

Als kanttkening dienen we hierbij te maken dat in mei 2018 nieuwe richtlijnen gepubliceerd zullen worden en deze conclusies gebaseerd zijn op een voorlopig tussenadvies (2).

1.3. Nederlandse richtlijnen: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en Werkgroep Preventie Infectie (WIP) en

In Nederland worden in de richtlijnen bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) beschreven. Dit zijn micro-organismen die in staat zijn resistentie te ontwikkelen tegen de meest geëigende (dus eerste keuze) antibiotica of tegen een combinatie van therapeutische belangrijke antibiotica. BRMO kunnen worden opgemerkt bij microbiologische kweken of er kan gericht naar gezocht worden.

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) verklaart volgende risicofactoren voor een verhoogde kans op dragerschap en infectie met BRMO: overplaatsing uit een ziekenhuis in het buitenland, duur van de opname in het ziekenhuis, antibioticagebruik, verpleging op de ITE, ernst van onderliggend lijden, beademing, aanwezigheid van (operatie)wonden, aanwezigheid van katheters en drains, en tot slot recente transplantatie (7).

Algemeen zijn de aanbevelingen van WIP als volgt:

- Voer gericht onderzoek naar BRMO dragerschap uit bij opname in het ziekenhuis bij patiënten die minder dan twee maanden geleden langer dan 24 uur in een buitenlands ziekenhuis werden verpleegd (voor gramnegatieve micro-organismen) en patiënten die komen uit een ander Nederlands ziekenhuis van een afdeling waar een BRMO uitbraak heerst, en die nog niet onder controle is (afhankelijk van het soort micro-organisme waar de uitbraak mee is).
- Evalueer regelmatig de gegevens die uit de routinematig uitgevoerde diagnostiek beschikbaar zijn en voer als aanvulling hierop zo nodig (punt)prevalentieonderzoek uit naar dragerschap van BRMO bij patiënten.
- Voer bij aanhoudend nieuwe BRMO positieve patiënten periodieke screening uit (een- of tweemaal per week) tot de situatie onder controle is.
- Screenen van medewerkers op dragerschap is niet nodig, enkel in uitzondering bij epidemische omstandigheden waar de situatie niet onder controle kan gebracht worden (8).

1.4. Britse richtlijnen: National Health Service (NHS)

De aanbevelingen van NHS voor de screening naar CPE zijn als volgt:

- Elke patiënt die in het buitenland in het ziekenhuis werd opgenomen moet gescreend worden voor CPE.
- Indien aan één of meer van de volgende criteria wordt voldaan moet er gescreend worden voor CPE: patiënten die de voorbije 12 maanden in het buitenland gehospitaliseerd werden (inclusief voor renale hemodialyse), patiënten die opgenomen werden in een Brits ziekenhuis met gekende CPE incidentie.
- Elke patiënt die in het verleden gekend is met CPE kolonisatie of infectie.
- Elke patiënt die nauw contact heeft gehad met een CPE patiënt.
- Screening kan ook genoodzaakt zijn bij patiënten die niet aan deze criteria voldoen.
- Indien er evidentie is voor CPE verspreiding in een klinische omgeving is wekelijkse screening aanbevolen voor alle patiënten op de getroffen afdelingen.
- Indien een patiënt op een afdeling CPE positief is en tijd heeft doorgebracht buiten isolatie, moet elke patiënt op die afdeling wekelijks gescreend worden voor CPE voor een periode van 4 weken nadat het laatste geval werd gedetecteerd (9).

De aanbevelingen van NHS voor de screening naar MRSA zijn als volgt:

- Alle patiënten die worden opgenomen op hoge risico afdelingen (vaatheelkunde, dialyse, neurochirurgie, cardiothoracale chirurgie, transplantatie, traumatologie en alle ITE) en patiënten die in het verleden

geïdentificeerd werden met MRSA kolonisatie of infectie moeten gescreend worden bij opname in het ziekenhuis.

- Bovendien moet lokale risico beoordeling gebruikt worden om andere risico-afdelingen en afdelingen met hoge MRSA prevalentie te definiëren.
- De frequentie van herhaaldelijke screening moet lokaal bepaald worden en moet opgenomen worden in het lokale screeningsbeleid (10).

Algemeen zijn de aanbevelingen van NHS voor de screening naar VRE als volgt:

- Er is momenteel geen nationale vereiste om voor VRE te screenen, toch wordt er aangeraden om in de volgende risicopopulaties te screenen: patiënten die opgenomen worden op ITE, patiënten die in verleden gekend zijn met VRE en patiënten die van een andere instelling komen waar een VRE uitbraak heeft plaatsgevonden.
- Patiënten die binnen de 24 uur contact heeft gehad hebben met een positieve patiënt moeten gescreend worden (11).

1.5. Conclusie

Elke richtlijn hierboven besproken beveelt aan dat elk ziekenhuis aan de hand van incidentie- en prevalentiecijfers van de verschillende MRDO's hun screeningbeleid zelf moet aanpassen. De HGR in België geeft geen aanwijzingen over de frequentie en uitvoering van screening bij opgenomen patiënten, ook niet voor patiënten opgenomen op ITE. Amerikaanse richtlijnen van CDC bevelen aan om surveillance kweken uit te voeren op hoge risicoafdelingen, zoals ITE, om MDRO transmissie tegen te gaan. Ook wordt het uitvoeren van opeenvolgende controleculturen (bijvoorbeeld wekelijks) op deze afdelingen aangemoedigd om te beoordelen of transmissie is afgenomen of gestopt. De Nederlandse richtlijnen van WIP bevelen aan om bij aanhoudend nieuwe BMRO positieve patiënten periodieke screening (een- of tweemaal per week) uit te voeren tot de situatie onder controle is. Britse richtlijnen van NHS hebben aanbevelingen voor herhaaldelijke screening voor CPE en MRSA maar niet voor VRE. Ze raden aan om een wekelijkse CPE screening uit te voeren op de getroffen afdelingen indien er evidentie is voor CPE verspreiding in een klinische omgeving. Bovendien moet, indien een patiënt op de afdeling CPE positief is en tijd heeft doorgebracht buiten isolatie, elke patiënt op die afdeling wekelijks gescreend worden voor CPE voor een periode van vier weken nadat het laatste geval werd gedetecteerd. Voor MRSA wordt aanbevolen dat de frequentie van herhaaldelijke screening lokaal moet bepaald worden en moet opgenomen worden in het lokale screeningbeleid. Er kan dus algemeen afgeleid worden dat het uitvoeren van herhaaldelijke screenings op hoge risicoafdelingen, zoals ITE, in bepaalde richtlijnen wel wordt aanbevolen maar deze aanbevelingen vaak gecombineerd zijn met tijdelijk hoge prevalenties.

2. Wat is de opbrengst van de wekelijkse CPE, VRE en MRSA screenings op intensieve zorgen?

2.1. Opbrengst van de wekelijkse CPE screening op ITE

In totaal werden 3367 CPE screenings uitgevoerd in het ziekenhuis over de periode van maart 2017 t.e.m. september 2017. Er werden 2134 patiënten gescreend voor CPE. Van deze screenings waren 47 stalen positief, dit komt overeen met 24 patiënten. In deze periode werden 2249 CPE screenings op ITE uitgevoerd. In totaal werden 1435 patiënten gescreend voor CPE op ITE. Van deze screenings waren 30 stalen positief, dit komt overeen met 13 patiënten. Wanneer algemeen wordt gekeken naar het aantal nieuwe CPE detecties, inclusief isolaties uit niet-rectale screenings, werden er 14 nieuwe patiënten met CPE geïdentificeerd. Bij 1 patiënt werd enkel een CPE gekweekt uit een klinisch staal (urine/bronchusaspiraats), er werd 7 dagen voor en na dit klinisch staal geen CPE screening uitgevoerd.

Van de 14 nieuwe CPE detecties op ITE waren 6 patiënten voor de eerste keer CPE positief uit klinische stalen, 2 patiënten waren op het zelfde moment positief uit zowel een klinisch als screening staal, 6 patiënten waren voor de eerste keer CPE positief uit een rectale screening (zie Figuur 2.1). Van de 6 rectale screenings met eerste CPE detectie waren 3 opname screenings en 3 wekelijkse screenings. Van deze laatste had 1 patiënt binnen een week na opname een positief klinisch staal en hadden de andere 2 patiënten geen klinisch staal binnen een week na opname. Eén van de patiënten was overleden de dag van opname op ITE. De andere patiënt was langdurig opgenomen op ITE en hierbij werd de vijfde CPE screening positief. Hij had 1 opname screening gehad en 4 wekelijkse screenings. Deze patiënt ontwikkelde geen klinische infectie met CPE en werd hier dus niet voor behandeld.

Er zou dus strikt genomen 1 patiënt gemist zijn zonder wekelijkse CPE screening op ITE gedurende de periode van 6 maanden tussen maart en september 2017. Om deze patiënt op te pikken werden theoretisch 814 wekelijkse screenings uitgevoerd.

2.2. Opbrengst van de wekelijkse VRE screening op ITE

In totaal werden er 6756 VRE screenings uitgevoerd in het ziekenhuis over de periode van 1 november 2016 t.e.m. 1 november 2017. In totaal werden er 3421 patiënten gescreend voor VRE. Van deze screenings waren 209 stalen positief, dit komt overeen met 27 patiënten. In totaal werden er 4386 VRE screenings op ITE uitgevoerd in de periode van november 2016 t.e.m. november 2017. Er werden 2237 patiënten gescreend. Van deze screenings waren 36 stalen positief, dit komt overeen met 17 patiënten.

Van de 17 positieve VRE patiënten waren 5 patiënten reeds gekend met VRE voor opname op ITE, er waren dus 12 nieuwe VRE patiënten (zie *Figuur 2.3*). Er werden 9 patiënten opgepikt via opnamescreening en 8 patiënten via wekelijkse screening. Hiervan had 1 patiënt een positief klinisch staal bij opname, deze werd niet bij opname gescreend, pas 16 dagen later werd er een VRE screening uitgevoerd. De andere 7 patiënten waren voor opname op ITE niet gekend met VRE. Hiervan hadden 3 patiënten bij opname op ITE een negatieve VRE screening. Bij de andere 4 patiënten werd geen opnamescreening uitgevoerd. Eén patiënt had een positieve screening binnen een week na opname op ITE, 2 patiënten hadden een positieve screening na meer dan een week na opname op ITE. Echter, 4 patiënten werden bij opname niet gescreend voor VRE. Hiervan had 1 patiënt een positieve VRE screening binnen een week na opname. De andere 3 patiënten hadden pas een positieve VRE screening na meer dan een week opname op ITE. Hiervan ontwikkelde 1 patiënt een klinische (wond)infectie waarvoor hij behandeld werd.

Er zouden dus strikt genomen 7 patiënten gemist zijn zonder wekelijkse VRE screening op ITE gedurende de periode van 12 maanden tussen 1 november 2016 en 1 november 2017. Om deze patiënten op te pikken werden theoretisch 2149 wekelijkse screenings uitgevoerd.

2.3. Opbrengst van de wekelijkse MRSA screening op ITE

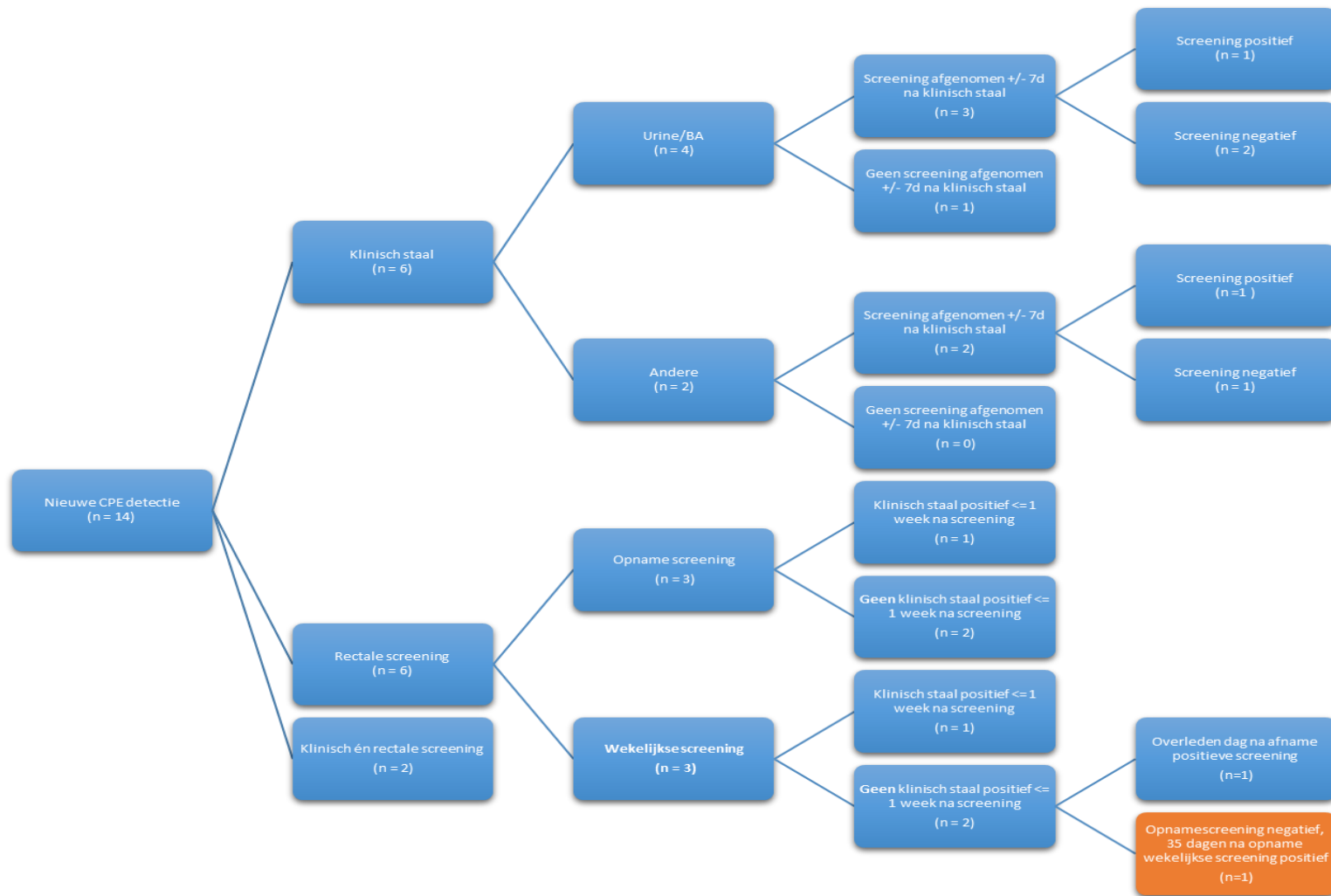
In totaal werden er 54571 MRSA screenings uitgevoerd in het ziekenhuis over de periode van 1 november 2016 t.e.m. 1 november 2017. Er werden 28957 patiënten gescreend voor MRSA. Van deze screenings waren 1313 stalen positief, dit komt overeen met 461 patiënten. In totaal werden er 8736 MRSA screenings op ITE uitgevoerd in de periode van november 2016 t.e.m. november 2017. Er werden 3633 patiënten gescreend voor MRSA op ITE. Van deze screenings waren 120 stalen positief, dit komt overeen met 50 patiënten. Hiervan waren 21 patiënten reeds tot een jaar hiervoor gekend met MRSA, 29 patiënten waren tot een jaar hiervoor niet gekend (4 patiënten hadden meer dan een jaar hiervoor wel reeds een MRSA).

Van deze 50 patiënten werden 39 patiënten opgepikt via opnamescreening en 11 patiënten via wekelijkse screening (zie *figuur 3.3*). Van deze laatste 11 patiënten waren 7 patiënten tot een jaar hiervoor niet gekend als MRSA drager. Slechts 2 patiënten hiervan werden gescreend bij opname, deze screening was toen negatief. Eén van de patiënten had een MRSA uit een klinisch staal (bronchusaspiraats), maar werd enkel voor de MSSA behandeld die ook uit een bronchusaspiraats en verschillende bloedkweken kwam. Bij de andere 5 patiënten werd geen opnamescreening uitgevoerd. De wekelijkse screening was bij iedere patiënt positief binnen een week na opname op ITE. Er werd bij geen van deze patiënten er na een MRSA gekweekt uit een klinisch staal.

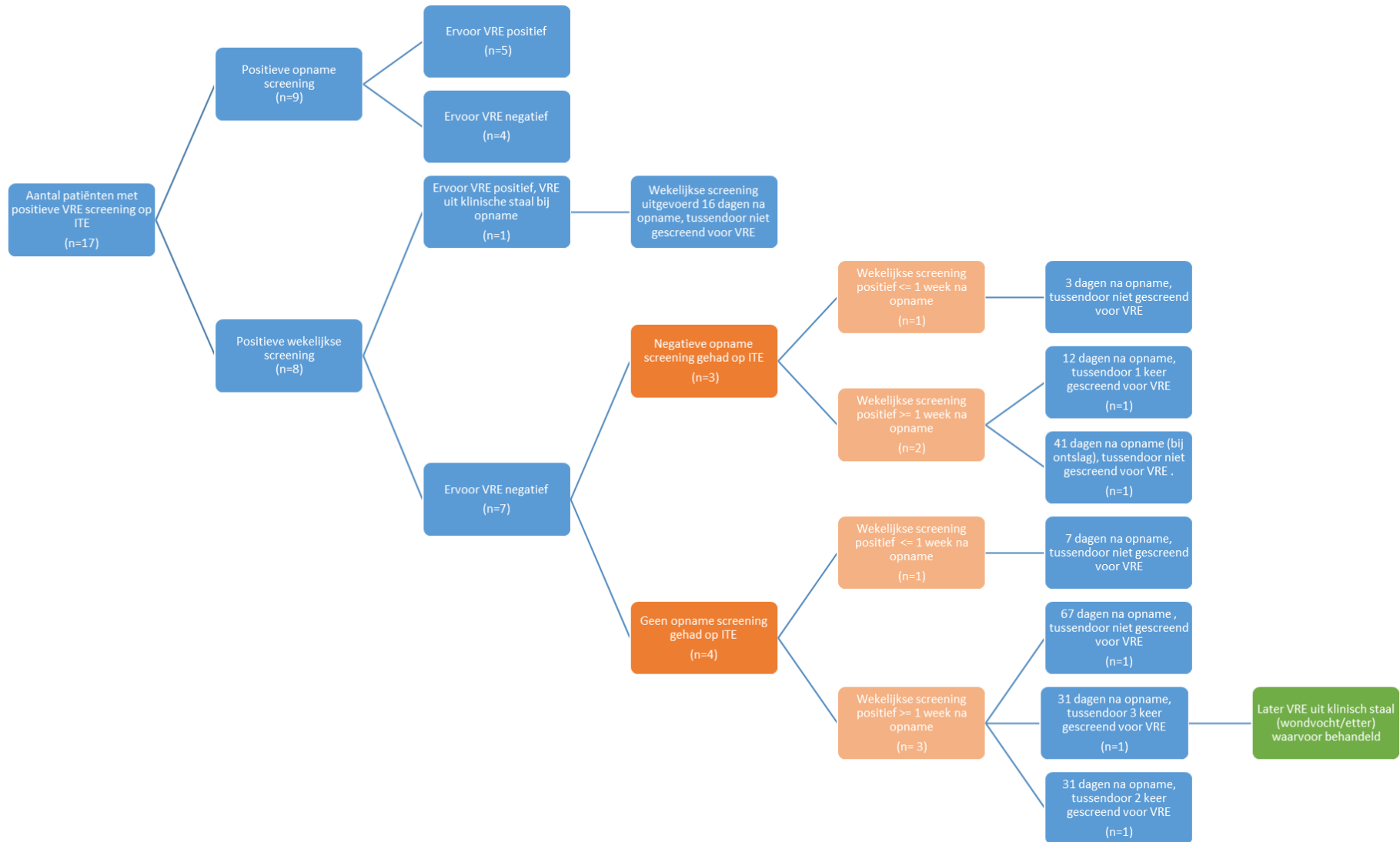
Er zouden dus strikt genomen 7 patiënten gemist zijn zonder wekelijkse MRSA screening op ITE gedurende de periode van 12 maanden tussen 1 november 2016 en 1 november 2017. Om deze patiënten op te pikken werden theoretisch 5103 wekelijkse screenings uitgevoerd.

Als kanttekening moet vermeld worden dat gedurende deze periode op ITE bij 7 patiënten enkel een MRSA uit een klinisch staal gekweekt werd. Deze patiënten werden dus niet opgepikt via een positieve screening. Van deze patiënten hadden 5 patiënten een negatieve opnamescreening waarvan 3 patiënten een positief klinisch staal hadden binnen een week na opname op ITE en 2 patiënten binnen twee weken na opname op ITE. Bijkomende screenings waren bij deze patiënten negatief. De andere 2 patiënten hadden een positief klinisch staal in de periode rond opname op ITE. Bij één van deze patiënten werden geen bijkomende screenings uitgevoerd. De andere patiënt had bij opname een negatieve op basis van culturen, verdere screenings op basis van culturen waren ook negatief.

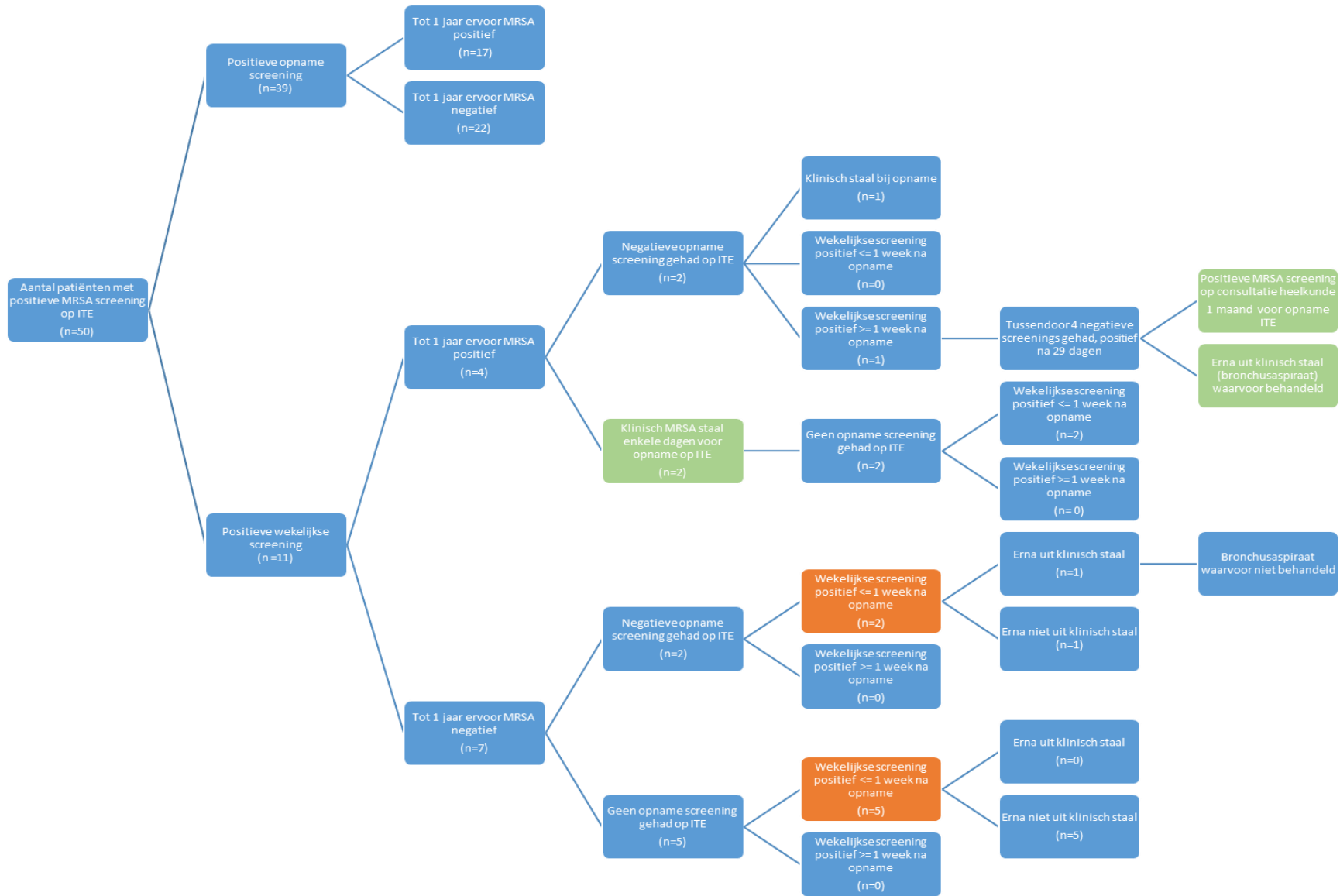
Figuur 3.1. Nieuwe CPE detecties op ITE in UZ Leuven in de periode van maart 2017 t.e.m. september 2017



Figuur 3.2. VRE screenings op ITE in UZ Leuven in de periode november 2016 t.e.m. november 2017



Figuur 3.3. MRSA screenings op ITE in UZ Leuven in de periode november 2016 t.e.m. november 2017



3. Wat zijn de kosten/baten van de wekelijkse CPE, VRE en MRSA screenings op intensieve zorgen?

3.1. Kosten

3.1.1. Labokosten

De totale labokosten voor zowel screening op basis van culturen, als PCR screening worden in onderstaande *Tabel 3.1.1.* weergegeven. De berekening werd gemaakt op basis van sommatie van verschillende kostenfactoren: reagentia kosten, personeel kosten, ondersteunende kosten en investering kosten. De reagentiakost werd berekend uitgaande van facturen. De kost voor personeel betekent de kost die het ziekenhuis heeft om laboratoriumtechnologen en logistieke medewerkers (staalreceptie en staalvoorbereiding) te betalen. Met ondersteunende kost wordt de operationele ondersteuning bedoeld, hieronder behoren onder andere de kosten voor kwaliteitscontrole, organisatie labo, besteleenheid, callcenter, alsook de loonkost van de klinisch bioloog en assistent. De investering kosten houden bijvoorbeeld afschrijvingen van nieuwe toestellen in.

Figuur 3.1.1. Kosten screening in UZ Leuven

	Totale kost per test (€)
VRE PCR	59,00
VRE screening	6,29
MRSA PCR	42,47
MRSA screening	6,24
CPE screening	6,24

Wanneer we het aantal theoretische wekelijkse screenings vermenigvuldigen met de labokosten voor CPE-, VRE- en MRSA screening, bekomen we respectievelijk een gemiddeld bedrag per maand van €846,56; €1.126,43 en €2.653,56. In totaal komt dit neer op een bedrag van €4.626,55 per maand.

Momenteel wordt de kweek screening aangevraagd op het microbiologie-aanvraagformulier als 'Opzoeken van MRSA (neus / (keel) / perineum), VRE (rectale wisser) en CPE (rectale wisser). Aanvragen voor 'VRE PCR kwalitatief (rectale wisser' en 'Opzoeken van MRSA DNA (neus/perineum)' gebeuren via het geachte collega aanvraagformulier. Dit zijn geen testen onder accreditatie (13). Over de terugbetaling van screeningstesten bestaat veel discussie. Het opzoeken van MRSA valt onder één van de volgende RIZIV nomenclatuurnummer: 550336-550340 B 300 (aerobe kweek van expectoraties, bronchiale aspiraten of monsters van de bovenste luchtwegen (exclusief keeluitstrijk) of 550373-550384 (aerobe kweek van etter (exclusief vaginaal secreet), exsudaten, punctievloeistoffen en biopten). Het opzoeken van MRSA en VRE valt enkel onder 550373-550384 (14).

3.1.2. Ziekenhuiskosten nieuwe MDRO

Naast de labokosten, draagt het oppikken van extra MDRO dragers en geïnfecteerde patiënten tal van andere kosten met zich mee. Een eerste grote kost is het instellen van isolatiemaatregelen. In UZ Leuven kost een dag isolatie ongeveer 70 euro aan het ziekenhuis (15). De grootste kost echter, is het blokkeren van bedden naast de gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënt. Hierdoor wordt de maximale capaciteit van het ziekenhuis niet benut. Als gevolg kunnen minder patiënten worden opgenomen en kunnen minder onderzoeken en operaties plaatsvinden, hetgeen een groot verlies voor het ziekenhuis betekent. Hierbij dient opgemerkt te worden dat dit niet van toepassing is op ITE, aangezien hier een virtuele isolatie wordt toegepast zonder blokkering van bedden rondom de patiënt. Toch heeft het vorige wel een impact op de doorstroming van patiënten van ITE naar andere afdelingen en zorginstellingen. De continuïteit van zorg wordt aangetast door het instellen van instellen van isolatiemaatregelen. Bovendien zijn er extra personeelskosten die in rekening moeten gebracht worden (16).

Naast de isolatiekosten, zijn er verschillende andere kosten, zoals bijvoorbeeld materiaalkosten en therapiekosten, die in rekening gebracht moeten worden. In de literatuur staan verschillende studies voor MRSA beschreven, al is er niet veel terug te vinden voor VRE en CPE. Bovendien zijn er grote verschillen in opzet van de studie en is er weinig specifiek terug te vinden over ITE. Aan de hand van de bespreking van verschillende artikels zal getracht worden een overzicht te geven in *Tabel 3.1.2.*

Tabel 3.1.2. Overzicht kosten MRSA, VRE en CPE

	Artikel	Auteur (jaar)	Opzet	Impact	Kosten
MRSA	Cost Analysis of an Intervention to Prevent Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Transmission (17)	Chowers et al. (2015)	De kosten van een MRSA bacteriëmie (zowel bij opname als verworven) en van preventie in een ziekenhuis in Israël werden berekend van 2005-2011.	Er werden gemiddeld 34 gevallen per jaar opgepikt (17 bij opname, 17 verworven).	De preventiekost (labo, isolatiemateriaal en personeel) bedroeg \$208,100 per jaar met als grootste bijdrage de labokost. De gemiddelde kost voor een patiënt met MRSA bacteriëmie bedroeg, respectievelijk bij opname en verworven, \$14,500 en \$9,400. De antibioticakost droeg slechts 0.4% hiertoe bij. Algemeen zorgde de interventie voor een kostenbesparing van jaarlijks \$199,600. Een patiënt met een nosocomiale MRSA infectie kost ongeveer \$14,500 , een patiënt met een <i>community acquired MRSA</i> kost ongeveer \$9,400 .
	Impact of active screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and decolonization on MRSA infections, mortality and medical cost: a quasi-experimental study in surgical intensive care unit (18)	Lee et al (2015)	Impact van de actieve MRSA screening en dekolonisatie op MRSA infecties, mortaliteit en medische kosten op chirurgische ITE in een universitair ziekenhuis in Taiwan bestuderen.	Het percentage MRSA infecties daalde van 3.58% naar 0.42%, patiënten opgenomen op deze eenheden hadden een lagere mortaliteit (in het ziekenhuis).	Kostenanalyses toonden aan dat \$22 dollar voor medische kosten kan gespaard worden voor elke \$1 euro die gependereerd wordt aan interventies. Een patiënt met een MRSA infectie op ITE kost ongeveer \$23,310 .
	Cost-benefit analysis from the hospital perspective of universal active screening followed by contact precautions for methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriers (19)	McKinnell et al. (2014)	De economische impact van universele MRSA screening werd bestudeerd en vergeleken ten opzichte van geen screening. Dit werd berekend door het verschil te maken van de voordelen en de interventie kosten ((aantal vermeden infecties)x aantal MRSA gerelateerde stijging in verblijfdagen x kosten van verloren bed) - (kost van voorzorgmaatregelen) + screeningkosten)).	De prevalentie van MRSA kolonisatie werd vastgelegd op 7.3%, gebaseerd op een systematische literatuur review.	De kosten van universele MRSA screening wogen zwaarder dan de baten van preventie van MRSA gerelateerde infecties (kost van \$104,00 per 10 000 opnames). Kostenbesparingen traden enkel op in de extreme situaties. De impact van een invasieve MRSA infectie op ITE is veel groter waardoor screening hier meer aangewezen kan zijn. Een patiënt met MRSA infectie kost \$8,247 .
	Cost savings of universal decolonization to prevent intensive care unit infection: implications of the REDUCE MRSA trial (20)	Huang et al. (2014)	Er werd een kostenmodel ontwikkeld voor de analyse van de impact van 3 verschillende strategieën om bloedstroominfecties met MRSA op ITE te vergelijken. Het eerste model is screening en isolatie, het tweede is doelgerichte dekolonisatie (screening, isolatie en dekolonisatie bij dragers of geïnfecteerde patiënten) en het derde model is universele dekolonisatie.	De universele decontaminatie was de dominante strategie, bovendien werden 9 bijkomende bloedstroominfecties vermeden.	Dit model resulteerde in lagere interventiekosten en lagere totale ITE kosten. Er werd geschat dat dit model \$171,000 zou besparen voor elke 1000 opnames op ITE. Een patiënt met een bloedstroom MRSA infectie op ITE kost \$17,920 .
	Analysis of MRSA-attributed costs of hospitalized patients in Germany (21)	Hübner et al (2014)	Tijdens een retrospectieve studie in Duitsland gedurende 1 jaar werd de additionele kost voor MRSA management beoordeeld en werden de grootste kosten geïdentificeerd. De kosten voor hygiënische maatregelen, labo kosten en de opportunistische kosten te wijten aan isolatie en verlengde hospitalisatie duur werden bepaald.	Er werden 182 gevallen geïncludeerd in deze studie, de gemiddelde hospitalisatie duur was 23 dagen en de gemiddelde isolatie duur 17 dagen.	De kost toegeschreven aan MRSA was €8,673 per patiënt. De opportunistische kosten waren 77% van alle kosten. Een patiënt met een MRSA infectie kost €8,673 .

	Cost-benefit of infection control interventions targeting methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitals: systematic review (22)	Rarbman et al. (2013)	De kosten en kosten-baten van infectie controle interventies (MRSA surveillance, screening met of zonder dekolonisatie, contact isolatie, <i>droplet</i> isolatie, omgevingscontrole en antibiotica beleid) voor MRSA werden bestudeerd in deze review. Ook werden de verschillende factoren bestudeerd die economische schattingen beïnvloeden.	Er werden 36 studies geïncludeerd, Van deze 36 studies rapporteerden 18 studies een besparing/kosten ratio, 15 studies (83%) rapporteerden een ratio > 1 met een mediaan van 7.16.	Van de 36 studies rapporteerden 31 studies interventiekosten, de mediane interventiekost was \$8,645 per maand, de mediane besparing was \$38,751 per maand. Een patiënt met MRSA bloedstroominfectie kost ongeveer \$28,488 .
	Cost-effectiveness analysis of active surveillance screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an academic hospital setting (23)	Kang et al. (2012)	De kosteneffectiviteit van 3 actieve MRSA screening strategieën (universele surveillance screening voor alle ziekenhuisopnames, doelgerichte surveillance screening voor ITE en geen surveillance screening) evalueren aan de hand van literatuur.	Het model van doelgerichte screening op ITE is het meest kosteneffectief. Verdere studies met actuele ziekenhuisdata moeten dit verder aanvullen.	Het doelgerichte screening model op ITE is geassocieerd met minder kosten en met betere outcome, dit wanneer men minder dan \$71,300 betaalt om een geval van MRSA infectie te voorkomen. Een patiënt met MRSA bloedstroominfectie kost ongeveer \$24,556
	Universal methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) surveillance for adults at hospital admission: an economic model and analysis (24)	Lee et al. (2010)	Er werd een computer-gesimuleerd model gemaakt om de mogelijke economische impact te bepalen van het uitvoeren van MRSA surveillance van alle ziekenhuisopnames bij verschillende reproductieve ratio's.	Resultaten van een bepaalde locatie zijn niet perse vergelijkbaar met andere locaties en omstandigheden, dit model houdt rekening met verschillende situaties.	De universele MRSA surveillance was kosteneffectief wanneer de reproductieve ratio groter of gelijk was aan 0.25 en de prevalentie groter was dan 1%. Een patiënt met een MRSA infectie kost tussen \$6,000 en \$30,000 .
VRE					
	Horizontal infection prevention measures and a risk-managed approach to vancomycin-resistant enterococci: an evaluation (25)	Bryce et al. (2015)	Routine VRE screening bij opname en isolatiemaatregelen werden 6 maanden gestopt en de effecten werden geëvalueerd. Op ITE werden er wel nog steeds opname- en wekelijkse screenings uitgevoerd.	Geen stijging in aantal VRE bacteriëmieën waargenomen.	Daling kosten van 15% (antibiotica, labo, isolatiekamers, materiaal). /
	Optimal control of vancomycin-resistant enterococci using preventive care and treatment of infections (26)	Lowden et al. (2014)	Ontwikkelen van een mathematisch model voor de VRE verspreiding op ITE .	Impact van behandeling van VRE infecties vs. toepassen van preventieve zorg op mortaliteit wordt bestudeerd.	Behandeling van VRE infecties met antibiotica is meer kosteneffectief dan het gebruik van preventieve zorg. /
	Cost-effectiveness of perirectal surveillance cultures for controlling vancomycin-resistant Enterococcus (27)	Muto et al. (2002)	Gedurende twee jaar werden kosten van wekelijkse VRE screening in hoge risico patiënten populaties vergeleken met kosten van een gelijkaardig ziekenhuis die deze screening niet uitvoerde.	Op twee jaar tijd was 0.38% van de culturen positief, slechts 1 patiënt ontwikkelde een bacteriëmie (in tegenstelling tot 29 patiënten in het andere ziekenhuis).	De kost van de VRE bacteriëmie (\$761,320) overschreed de kost van de screening en isolatie (\$253,099). De kost van een patiënt met VRE bacteriëmie is \$26,252 .
CPE					
	Characteristics and costs of carbapenemase-producing enterobacteria carriers (16)	Daroukh et al. (2014)	Eigenschappen van CPE dragers bepalen en economische impact van isolatiemaatregelen beschrijven (exclusief ITE), dit over een periode van 2 jaar in vergelijking met kosten van een jaar hiervoor.	Er werden 16 CPE dragers geïdentificeerd. Het nemen van isolatiemaatregelen leidt tot verlengde hospitalisatieduur, meer geblokkeerde bedden en meer personeel uren.	De additionele kost van het nemen van isolatiemaatregelen werd geschat op €642,104. De bijkomende isolatiekost van een CPE drager is €40,132

Uit deze literatuurstudie kunnen we afleiden dat een MRSA infectie een kost met zich mee draagt binnen de range van €7000 tot €30.000. De kost voor VRE- en CPE infecties staat minder goed beschreven, hier wordt een kost van respectievelijk ongeveer €22.000 en €40.000 afgeleid.

3.2 Kosten/baten

Zonder wekelijkse screening op ITE zou voor respectievelijk CPE, VRE en MRSA 0.04% (1/2249), 0.16% (7/4386) en 0.08 % (7/8736) van de gescreende patiënten gemist worden. Dit komt neer op 1 patiënt voor CPE, die later geen klinische infectie ontwikkelde, 7 patiënten voor VRE, waarvan slechts 1 patiënt een klinische infectie kreeg, en 7 patiënten voor MRSA waarvan geen enkele patiënt een klinisch significante infectie opliep. De klinische info van deze extra opgepikte patiënten staat samengevat in *Attachment 1, 2 en 3*. Er wordt momenteel nog nagekeken door ziekenhuishygiëne of er bij deze patiënten sprake kan geweest zijn van overdracht. Intuïtief kunnen we algemeen concluderen dat we veel screenen en de opbrengst weinig lijkt. Het is echter zeer moeilijk te becijferen wat de waarde van deze potentieel gemiste patiënten geweest zou zijn aangezien er verschillende factoren meespelen. Een drager kan niet alleen zelf evolueren naar een klinische infectie, hij of zij kan ook iemand anders drager maken, die op zijn beurt infectieus kan worden en voor overdracht kan zorgen. De mate waarin dit gebeurt is moeilijk te voorspellen en is erg afhankelijk van de individuele gevallen en de situatie op de afdeling. De potentiële baten van het screenen en toepassen van preventiemaatregelen zijn dus voornamelijk het voorkomen van bijkomende secundaire infecties in het ziekenhuis. Naast de morele verplichting om de gezondheid van de patiënt voorop te zetten, betekent een geïnfecteerde MDRO patiënt een grote meerkost voor het ziekenhuis en de maatschappij en wil men dit ten stelligste voorkomen.

Een andere opmerking die gemaakt kan worden is dat de richtlijnen op intensieve zorgen niet altijd strikt worden opgevolgd. Zo wordt er ongeveer voor de helft meer gescreend voor MRSA dan voor CPE en VRE. Dit kan te maken hebben met het feit screenen voor MRSA meer ingeburgerd is en dat de staalafname door middel van een rectale wisser moeizamer verloopt dan het afnemen van een nasale of perineale wisser. Ook werd bij opname niet altijd een PCR aangevraagd terwijl dit bij de wekelijkse screening vaak foutief gebeurde. Het uitvoeren van wekelijkse screenings heeft dus zeker ook een waarde in het opvangen van de vergeten screenings. Ook kan bij verkeerde staalafname of door beperkingen van de analytische sensitiviteit potentieel een vals negatief bekomen worden. Door het uitvoeren van wekelijkse screenings worden ook die gevallen opgevangen. Hierbij dienen we als kanttekening te maken dat artsen op ITE in de praktijk enkel een VRE PCR screening aanvragen bij zeer verdachte patiënten, zoals iemand die vanuit het buitenland of na lang verblijf in een ander zorgcentrum naar ITE getransfereerd wordt, en de richtlijnen hierop zouden moeten aangepast worden.

3.3. Besluit

Ondanks weinig duidelijk wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen voor wekelijkse screening op ITE en moeilijk te interpreteren resultaten van deze retrospectieve studie, blijft de angst voor uitbraken van MDRO in het ziekenhuis bestaan en is het de plicht van de maatschappij om aan preventie te doen. In UZ Leuven werd in overleg met ziekenhuishygiëne en het infectiecomité besloten om de wekelijkse CPE screening af te schaffen omwille van de lage opbrengst. Daarenboven wordt de meerderheid van CPE patiënten opgepikt in andere surveillancekweken (urine en bronchusaspiraten). De wekelijkse VRE en MRSA screening wordt wel nog uitgevoerd. De kosten van de vermeden infecties zouden waarschijnlijk de kosten gerelateerd aan de additionele wekelijkse screening opheffen. Langs de andere kant blijft het toepassen van standaard preventiemaatregelen en goede handhygiëne uitermate belangrijk om MDRO overdracht in het ziekenhuis te voorkomen en blijft dit prioriteit. Bovendien kan er gewerkt worden aan betere personeel bezetting. In sommige landen is dit op ITE 1 op 1, terwijl dit in UZ Leuven 1 op 3 is. Ook moet er meer aandacht besteed worden aan een betere terugbetaling voor screeningstesten, om op die manier het ziekenhuisbeleid te optimaliseren. Tot slot is het belangrijk om de MDRO incidentie op te volgen, blijven screenen bij dalende incidentie kan op termijn minder kosteneffectief zijn (15).

To do/ACTIONS

- 1) De praktische opvolging van de screening richtlijnen nagaan op ITE.
(to do voor ziekenhuishygiëne)
- 2) De waarde van de VRE PCR onderzoeken in het sneller rapporteren van screeningresultaten
(to do voor volgend CAT onderwerp)
- 3) Nadenken over het toepassen van universele decontaminatie voor MRSA in de plaats van veelvuldig screenen.
(to do voor ziekenhuishygiëne)

ATTACHMENTS

Attachment 1: Klinische achtergrond van de extra opgepikte CPE patiënt

In totaal zou 1 patiënt gemist zijn zonder wekelijkse screening.

Het gaat om een patiënt die werd opgenomen op E514 van 10/07/2017 tot 04/09/2017 en op 11/07/2017 even verbleef op E510. Hij werd overgebracht vanuit intensieve zorgen in een ander ziekenhuis na een verblijf van

minder dan 24u omwille van een complicatie na vaatchirurgie. De opname CPE screening was negatief. Op 14/08/2017, 35 dagen na opname, werd de wekelijkse screening positief. De patiënt heeft voor opname en na opname geen CPE uit een klinisch staal gekweekt, hij overleed op 05/09/2017.

Attachment 2: Klinische achtergrond van de extra opgepikte VRE patiënten

In totaal zouden 7 patiënten gemist zijn zonder wekelijkse screening.

- I. 3 patiënten hadden een negatieve opname screening op ITE, hiervan was 1 patiënt binnen 1 week na opname positief en waren 2 patiënten positief na 1 week opname.
 - a. Positieve screening binnen 1 week na opname
 - i. De patiënt werd opgenomen op E516 op 11/11/2016 na een transfer van hematologie omwille van respiratoire problemen. Hij had een PCR gekregen bij opname, dit resultaat was onbetrouwbaar. De kweek was negatief. De wekelijkse screening was positief na 3 dagen opname. Zowel voor als na deze positieve screening werd geen VRE gekweekt uit een klinisch staal.
 - b. Positieve screening na 1 week na opname
 - i. De patiënt werd opgenomen op 25/01/2017 op E516 na een transfer vanuit Gran Canaria. Hij werd gehospitaliseerd in Gran Canaria op 16/01/2017 omwille van respiratoire insufficiëntie bij een gekende longfibrose. Hij heeft geen PCR gekregen bij opname. Tussendoor heeft hij 1 VRE screening gehad die negatief was. Op 06/02 was de VRE screening positief. Zowel ervoor als erna werd geen VRE gekweekt uit een klinisch staal.
 - ii. De patiënte werd opgenomen op 31/01/2017 op E519. Ze werd reeds opgenomen op E516 van 22/01/2017 t.e.m. 26/01/2017 waarna ze even op E545 werd opgenomen. Er werd een PCR uitgevoerd bij opname, deze was negatief. Tussendoor werd de patiënte niet meer wekelijks gescreend voor VRE. Bij ontslag, op 13/03/2017 werd een tweede VRE screening uitgevoerd dewelke positief was. Er werd geen klinisch staal met VRE gekweekt ervoor of erna.
2. 4 patiënten hadden geen opnamescreening gehad op ITE, hiervan was 1 patiënt binnen 1 week na opname positief en waren 3 patiënten positief na 1 week opname.
 - a. Positieve screening binnen 1 week na opname
 - i. De patiënte werd opgenomen op 28/03/2017 omwille van aspiratiepneumonie met septisch beeld. Ze werd bij opname niet gescreend, de wekelijkse screening was positief na 7 dagen opname op ITE. Er werd geen klinisch staal met VRE gekweekt voor of na opname op ITE. De patiënte is overleden op 18/05/2017.
 - b. Positieve screening na 1 week na opname
 - i. De patiënt werd opgenomen op 23/09/2016 op E514 vanuit een ander ziekenhuis omwille van polytrauma (overname vanuit een ander ziekenhuis omwille van multipele fracturen met stafylokokken sepsis waarvoor behandeling met vancomycine). Er werd bij opname gescreend voor MRSA (negatief) en CPE (positief) maar niet voor VRE. Er werd pas na 67 dagen de eerste keer een VRE screening uitgevoerd, deze was positief. Dit was op 8/12/2016 (dag voor ontslag op ITE). Er was geen klinisch staal VRE positief voor of na opname op ITE.
 - ii. De patiënt werd opgenomen op 26/11/2016 op E514 vanuit het operatiekwartier omwille van een trauma. Hij werd bij opname wel gescreend voor MRSA (negatief) maar niet voor CPE of VRE. Deze patiënt werd na opname 2 keer gescreend voor VRE (negatief), 31 dagen na opname had hij een positieve VRE screening op 27/12/2016. Enkele dagen hierna overleed hij. Er was geen klinisch staal VRE positief voor of na opname op ITE.
 - iii. De patiënt werd opgenomen op E519 op 28/08/2017 vanuit het operatiekwartier omwille van urgente plastische en reconstructieve heekunde met necrotiserende fascitis en septische shock met hypoxisch respiratoir falen waarvoor oorspronkelijk

behandeld met clindamycine en meropenem. Later (21/09/2017) heeft hij autogreffen en VAC therapie gehad. Bij opname werd hij wel voor MRSA gescreend maar niet voor CPE of VRE. De patiënt werd tussendoor 4 keer gescreend voor VRE (negatief), 31 dagen na opname was de VRE screening positief op 28/09/2017. Voor opname op ITE kwam er geen VRE uit een klinisch staal. Er kwam na opname wel een VRE uit een klinisch staal, namelijk uit een wondvocht/etter van de donor rechterbeen op 6/10/2017 en later ook uit wondvocht voet en andere waarvoor hij behandeld werd met tigecycline. De patiënt gestorven is gestorven op 17/10/2017.

Eén patiënt had een positief klinisch staal bij opname en had geen opname screening gehad.

- i. De patiënte werd opgenomen op 08/11/2016 op E514 vanuit operatiekwartier omwille van revisie van een geïnfecteerde heupprothese. Ze is geëvolueerd naar septische artritis en septische shock waarvoor ze oorspronkelijk meropenem en oxacilline kreeg. Later bleek het om een VRE te gaan waarvoor er geswitched werd naar tigecycline.

Attachment 3: Klinische achtergrond van de extra opgepikte MRSA patiënten

In totaal zouden 7 patiënten zouden gemist zijn indien de wekelijkse screening niet zou worden uitgevoerd.

1. 2 patiënten waren tot 1 jaar ervoor MRSA negatief en hadden een negatieve opnamescreening

- i. De patiënte werd opgenomen op E514 op 25/05/2017 omwille van een polytrauma na een verkeersongeval. Op 28/05 kwam er een MSSA uit sputum en bloedkweek. De patiënte had een pneumonie gekregen waarvoor eerst amoxicilline-clavulaanzuur gestart was en daarna werd teruggeschroefd naar oxacilline. Vier dagen na opname had deze patiënte een positieve wekelijkse MRSA screening. Op dezelfde dag kwam een MRSA uit een klinisch staal (bronchusaspiraats), op 29/05/2017. Deze MRSA werd niet behandeld, de behandeling met oxacilline werd verder gezet.
- ii. De patiënt werd opgenomen op 14/06/2017 op E519 vanuit operatiekwartier omwille van urgente traumatologie na een verkeersongeval. Op 16/06/2017 werd de patiënt opgenomen op E514. Op E519 kreeg de patiënt een opnamescreening (geen MRSA PCR), deze was negatief. De patiënt kreeg geen opname screening bij overdracht naar E519. Op 19/06/2017, 5 dagen na opname op E519, en 3 dagen na opname op E514 had deze patiënt een positieve wekelijkse screening. De MRSA kwam zowel voor als na opname op ITE niet uit een klinisch staal.

2. 5 patiënten waren tot 1 jaar ervoor MRSA negatief en hadden geen opnamescreening gehad op ITE

- i. Deze patiënte werd opgenomen op E509 op 19/08/2017 vanuit het operatiekwartier omwille van abdominale chirurgie met shockbeeld. Ze had bij opname op ITE geen MRSA screening gehad, na 3 dagen opname werd een wekelijkse screening afgenomen dewelke positief was. Er werd zowel voor als na opname geen MRSA gekweekt uit een klinisch staal. De patiënte werd dus niet behandeld voor een MRSA infectie.
- ii. Deze patiënt werd opgenomen op E513 op 16/06/2017 na heelkunde voor infectie aan de grote vaten. Een week voor opname had deze patiënt een negatieve MRSA screening op zaal. Bij opname op ITE werd geen screening uitgevoerd, 7 dagen na opname was de wekelijkse screening positief. Er werd zowel voor als na opname geen MRSA gekweekt uit een klinisch staal. De patiënt werd dus niet behandeld voor een MRSA infectie. De patiënt overleed op 11/07/2017.
- iii. Deze patiënt werd opgenomen op 03/01/2017 op E516 omwille van acuut respiratoir falen en nosocomiale pneumonie. Er werd bij opname een MRSA screening aangevraagd maar het staal werd niet ontvangen. Na 6 dagen opname op ITE werd een wekelijkse MRSA screening afgenomen dewelke positief was. Er werd zowel voor als na opname geen MRSA gekweekt uit een klinisch staal. De patiënt werd dus niet behandeld voor een MRSA infectie. De patiënt overleed op 19/01/2017.
- iv. Deze patiënt werd opgenomen op 24/12/2016 op E910 omwille van cardiale problematiek en septische shock. Er werd geen MRSA opnamescreening op ITE uitgevoerd. Na 3 dagen opname werd een wekelijkse MRSA screening uitgevoerd, dewelke positief was. Er werd zowel voor als na opname geen MRSA gekweekt uit een klinisch staal. De patiënt werd dus niet behandeld voor een MRSA infectie. De patiënt overleed op 23/03/2017.

- v. Deze patiënt werd opgenomen op 21/05/2017 op E910 omwille van cardiale problematiek. Er werd geen MRSA opnamescreening uitgevoerd, de wekelijkse MRSA screening was positief na 3 dagen opname. Er werd zowel voor als na opname geen MRSA gekweekt uit een klinisch staal. De patiënt werd dus niet behandeld voor een MRSA infectie.