

CAT
Critically Appraised Topic

Evaluatie van de actuele toepassing van de Cepheid Xpert MRSA in de UZL

Author: Apr. Hugues Jacqmin
Supervisor: Prof. Dr. Veroniek Saegeman
Search/methodology verified by: Prof. Dr. Peter Vermeersch
Date: 21/04/2016

CLINICAL BOTTOM LINE

Op twee jaar tijd (2014-2015) werden er in de UZL 4346 patiënten (53% uit ITE en 47% uit CAH) gescreend met de Cepheid Xpert MRSA. 2225 en 2121 patiënten werden respectievelijk met de 2^{de} en 3^{de} generatie Xpert MRSA gescreend. Alle resultaten van de GeneXpert werden vergeleken met de referentiemethode (cultuur na aanrijking). De resultatenanalyse toont hogere sensitiviteit (88% Vs. 68%) maar lagere specificiteit voor de 3^{de} generatie (97,6% Vs. 98,8%) (χ^2 ; $p < 0,01$). Aangezien de lage prevalentie voor MRSA in de UZL (2,44% in de ITE en 1,53% in de CAH), is de positieve predicatieve waarde van de huidige test $< 50\%$ wat betekent dat er meer vals positieve resultaten zijn dan echte positieven. Met deze observatie wordt het screenings-beleid voor MRSA waarin GeneXpert gebruikt wordt verder onder de loep genomen met mogelijkheden tot optimalisatie. Hierbij werden onder andere volgende elementen waargenomen:

1. Het opsporen van MRSA met GeneXpert in de ITE gebeurt theoretisch enkel bij een bepaalde risicogroep. In 2015 was de prevalentie voor MRSA in deze risicogroep 2,44% tegenover 1,22% in de niet-risicogroep, die enkel gescreend wordt door middel van cultuur. Aangezien het kleine verschil in MRSA-prevalentie tussen deze twee groepen, is het beter identificeren/definiëren van de risicogroepen van essentieel belang.
2. Het actueel screenings-beleid in de cardiale heelkunde is duur en houdt geen rekening met MSSA. Een goed georganiseerde preoperatieve screeningscultuur voor MRSA en/of MSSA lijkt het best alternatief indien universele dekolonisatie geen optie is.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

De Cepheid Xpert MRSA Test is een gemakkelijk te gebruiken moleculaire sneltest die in bepaalde omstandigheden kan gebruikt worden voor het opsporen van Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA), een multiresistente bacterie die infecties kan veroorzaken die gepaard gaan met hoge morbiditeit en mortaliteit. In de UZL zijn er tegenwoordig twee indicaties voor het aanvragen van deze sneltest:

1. Het opsporen van MRSA bij risicopatiënten in de intensieve eenheden.
2. Het opsporen van MRSA bij patiënten die worden opgenomen voor cardiale heelkunde.

De vraagstelling in verband met de Xpert MRSA test is dubbel. Enerzijds loopt het aantal aanvragen sinds 2014 fors op, wat een zeer hoge kostprijs met zich meebrengt en de vraag of het verbruik van deze zeer dure test wel steeds gerechtvaardigd is. Anderzijds heeft Cepheid in maart 2014 een nieuwe generatie testen op de markt gebracht, en uit een eerste analyse blijkt dat de 3^{de} generatie meer vals positieve resultaten geeft dan de 2^{de} generatie. Deze studie is dan ook de gelegenheid om verder na te gaan wat de verschillen zijn in performantie tussen de 2^{de} en de 3^{de} generatie Cepheid Xpert MRSA Tests.

QUESTION(S)

- 1) *Wat is de performantie van de Cepheid Xpert MRSA op basis van de data van de UZL?*
- 2) *Toepassing van de GeneXpert in het actuele MRSA-beleid van de UZL : Kan het anders/beter?*

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "staphylococcus aureus", "MRSA", "surgical site infection", "decontamination", "mass screening", "mupirocin"
- 2) Pubmed (Medline; from 1966): "Xpert MRSA Gen 3" "molecular screening +MRSA +performance" "universal +decontamination +ICU" "surgical-site infections +staphylococcus aureus"
- 3) UpToDate Online version 12.2 (2004): "MRSA screening"

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

- 1) Guidelines and Recommendations (most recent topics on top)

[1] Köck, R.; Becker, K.; Cookson, B.; van Gemert-Pijnen, J.E.; Harbarth, S.; Kluytmans, J.; Mielke, M.; Peters, G.; Skov, R.L.; Struelens, M.J.; et al. Systematic literature analysis and review of targeted preventive measures to limit healthcare-associated infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eurosurveillance* 2014.

[2] Department of Health expert advisory committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection (ARHAI). Implementation of modified admission MRSA screening guidance for NHS (2014).

[3] Brown DF, Edwards DI, Hawkey PM et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1000–1018.

[4] Hoge gezondheidsraad. Groep ter Opsporing, Studie en Preventie van Infecties in de Ziekenhuizen (GOSPIZ). Richtlijnen voor de beheersing en preventie van overdracht van MRSA (2003).

- 2) Systematic Reviews and Meta-analyses

[5] Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, et al. ; Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013.

- 3) Reviews

[6] Kavanagh KT, Calderon LE, Saman DM, Abusalem SK. ; The use of surveillance and preventative measures for methicillin-resistant infections in surgical patients. *Antimicrob Resist Infect Control* 3 (2014).

[7] H. Humphreys, H. Grundmann, R. Skov, J.C. Lucet, R. Cauda Prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*, 15 (2009), pp. 120–124

- 4) Original Articles

[8] Bebeko SP, et al. Effect of a preoperative decontamination protocol on surgical site infections in patients undergoing elective orthopedic surgery with hardware implantation. *JAMA Surg*. 2015; 150 (5):390-395.

[9] S. Jonckheere, K. Van Vaerenbergh, A. Boel, A. Vankeerberghen, H. De Beenhouwer. How is the Xpert MRSA Gen 3 assay (Cepheid) performing on pooled eSwab medium? *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. Volume 83, Issue 3, November 2015, Pages 219–221.

[10] Lepointeur M, Delattre S, Cozza S, Lawrence C, Roux A-L, Rottman M. Comparative evaluation of two PCR-based methods for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Xpert MRSA Gen 3 and BD-Max MRSA XT. *J Clin Microbiol* 2015;53(6):1955–8.

[11] Hetem DJ, Bootsma MCJ, Bonten MJM. Prevention of surgical site infections: decontamination with mupirocin based on pre-operative screening for *Staphylococcus aureus* carriers or universal decontamination? *Clin Infect Dis* 2015.

[12] E. Septimus, R.A. Weinstein, T.M. Perl, D.A. Goldmann, D.S. Yokoe. Approaches for preventing healthcare-associated infections: go long or go wide? *Infect Control Hosp Epidemiol*, 35 (2014), pp. 797–801

[13] Roisin S, Laurent C, Denis O, Dramaix M, Nonhoff C, et al. Impact of Rapid Molecular Screening at Hospital Admission on Nosocomial Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Cluster Randomised Trial. *PLoS One*. 2014

[14] Huang SS, Septimus E, Kleinman K et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 2255–2265.

[15] Kalra, L., Camacho, F., Whitener, C.J., Du, P., Miller, M., Zalonis, C. and Julian, K.G. (2013) Risk of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Surgical Site Infection in Patients with Nasal MRSA Colonization. American Journal of Infection Control, 41, 1253-1257.

[16] Wassenberg M. , Kluytmans J. , Erdkamp S. , Bosboom R. , Buiting A. , van Elzakker E. , Melchers W. , Thijsen S. , Troelstra A. & other authors (2012). Costs and benefits of rapid screening of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage in intensive care units: a prospective multicenter study. Crit Care 16, R22

[17] Blanc DS, Basset P, Nahimana-Tessema I, Jaton K, Greub G, Zanetti G. High proportion of wrongly identified methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriers by use of a rapid commercial PCR assay due to presence of staphylococcal cassette chromosome element lacking the mecA gene. J Clin Microbiol 2011.

[18] Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2010;362(1):9–17.

[19] Wenzel R. P. Minimizing surgical-site infections. N. Engl. J. Med. 2010. 362:75–77

[20] Shukla, S., Nixon, M., Acharya, M. et al. Incidence of MRSA surgical-site infection in MRSA carriers in an orthopaedic trauma unit. J Bone Joint Surg Br 2009;

[21] Wolk DM, Picton E, Johnson D, et al. Multicenter evaluation of the Cepheid Xpert methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) test as a rapid screening method for detection of MRSA in nares. J Clin Microbiol 2009;47:758-764

[22] Buhlmann M, Bogli-Stuber K, Droz S et al. Rapid screening for carriage of MRSA by PCR and associated costs. J Clin Microbiol 2008; 46: 2151–2154.

5) *Reference Works, Handbooks and Databases*

[23] B. Jansl, Y. Glupczynski, H. Goossens, O. Denis. Surveillance van antibioticaresistente bacteriën In Belgische ziekenhuizen: Jaarrapport 2014. Volksgezondheid en Surveillance. December 2015

6) *Posters, “grey literature”, presentations*

[24] Ellen van Even. Haalbaarheidsstudie ‘Praktische implementatie en evaluatie van de moleculaire snelscreening voor detectie van MRSA in het H-Hartziekenhuis Lier’. Masterproef Ziekenhuishygiëne. 2014.

[25] Prof. Dr. Youri Glupczynski. Stratégies de dépistage des bactéries multi- résistantes à l’hôpital et en MRS: Qui? Pourquoi? Comment? Après? L’exemple des MRSA. 2013.

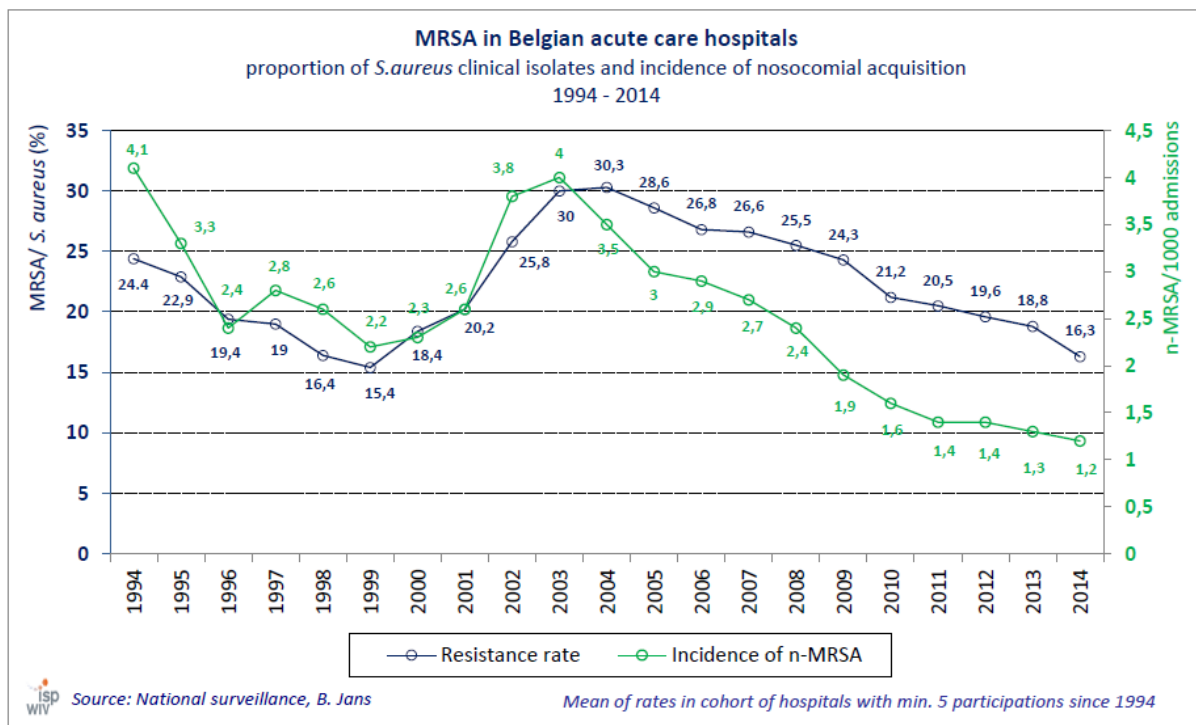
I. S. aureus en MRSA

Staphylococcus aureus (S. aureus) maakt deel uit de normale huidflora van de mens en toont een hogere affiniteit voor het neusslijmvlies, de regio rond de lies, de oksels en het perineum. 25 à 40% van de mensen zijn hiermee gekoloniseerd, maar men maakt het onderscheid tussen persistent, intermitterend en non-dragerschap. Afhankelijk van de intrinsieke virulentie en het vermogen van de drager om zich te beschermen kan S. aureus verschillende soorten infecties veroorzaken, gaande van banale furunkels naar zeer ernstige infecties zoals endocarditis en bacteriëmie. Methicillin Resistent Staphylococcus Aureus (MRSA) is een multiresistente vorm van S. aureus die (op enkele uitzonderingen na) genetisch gekarakteriseerd wordt door het dragen van het MecA gen in de staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec). Dit gen codeert voor PBP2a, een vorm van het penicillin-bindend-proteïne met een veel zwakkere affiniteit voor methicillin, die hierdoor verantwoordelijk is voor de klassieke oxacilline-resistentie, die het behandelen van infecties met betalactams zo goed als onmogelijk maakt en waarvoor de alternatieven vaak duurder zijn. Hoewel MRSA zeer gevreesd moet worden, mag de niet resistente vorm (MSSA) niet verwaarloosd worden in het algemene gezondheidszorgbeleid.

2. Epidemiologie MRSA

MRSA is een belangrijke oorzaak van healthcare associated infections(HAI) in Europa. In 2008 schatte het Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) het jaarlijkse aantal nosocomiale verworven MRSA in de EU-landen op 171,200 met 5400 extra doden, meer dan 1 miljoen extra hospitalisatie-dagen en 380 miljoen EUR extra hospitalisatie-kosten als gevolg [1].

Dankzij de inspanningen die geleverd worden ter preventie van MRSA-overdracht in België en andere Europese landen, is de incidentie van nosocomiaal verworven MRSA spectaculair gedaald sinds 2003. De proportie MRSA-stammen uit klinische S. aureus isolaten bij gehospitaliseerde patiënten daalde eveneens maar trager: van 30.3% in 2004 naar 16.3% in 2014 [23].



In de Universitaire ziekenhuizen Leuven (UZL) is de incidentie van nosocomiaal verworven MRSA zeer sterk gedaald sinds het invoeren van uitgebreide preventiemaatregelen in 2004. De algemene prevalentie voor MRSA werd in het kader van deze CAT bestudeerd op de intensieve eenheden (ITE) op basis van een risicobeoordeling (zie 3.4.). In 2015 bedroeg de prevalentie in de risicogroep 2,44% en in de niet-risicogroep 1,22%. De MRSA-prevalentie werd ook bestudeerd op de eenheid cardiale heekkunde (CAH), deze bedroeg 1,6% in 2015.

3. Preventie-strategie MRSA

Elk ziekenhuis neemt maatregelen om de verspreiding van multi-drug-resistent organisms (MDRO) tegen te gaan. Twee strategieën moeten hiervoor worden uitgewerkt. De horizontale preventie-strategie heeft als doel de verspreiding van alle MDRO te voorkomen terwijl de verticale preventie-strategie voorzorgsmaatregelen bevat die specifiek worden ingezet tegen een bepaald multiresistent organisme (MRSA, VRE, ESBL of CPE producerende Enterobacteriaceae,...) [12, 25].

De klassieke horizontale voorzorgsmaatregelen (handhygiëne, het dragen van handschoenen en overhemden, decontaminatie van de omgeving,...) zijn universeel en maken deel uit van de evidence based medicine (EBM). Andere horizontale maatregelen zijn universele dekolonisatie, universele screening of nog het antibioticabeleid [12].

De specifieke maatregelen voor MRSA die verder besproken zullen worden zijn het screeningsbeleid, het isolatiebeleid en het dekolonisatie-beleid. In het kader van deze CAT zullen we ons vooral richten op het huidige MRSA screeningsbeleid op de intensieve eenheden (ITE) en cardiale heelkunde (CAH) van de UZL, met name de voornaamste aanvragers van de MRSA Xpert assay.

3.1. Het screeningsbeleid voor MRSA

In de literatuur is er al veel inkt gevloeid over wie, wanneer en hoe er voor MRSA moet gescreend worden, maar eenduidige richtlijnen blijven uit aangezien het screeningsbeleid afhangt van de MRSA prevalentie en de beschikbare middelen in de individuele setting. Hieronder enkele suggesties [1][2][3][4] :

Wie moet er gescreend worden?

- Alle patiënten die worden opgenomen in “hoog risico eenheden”:
Vasculaire eenheden, nephro/dialyse, neurochirurgie, cardiale heelkunde, hematologie/oncologie, orthopedie/traumatologie, alle intensieve eenheden en alle andere eenheden waar het verantwoord is op basis van een lokale risicobeoordeling.
- Alle patiënten met een voorgeschiedenis van MRSA-kolonisatie of MRSA-infectie
- Personeelsleden: bij MRSA uitbraak, bij peroperatieve surgical site infections (SSI)

Wanneer moet er gescreend worden?

- Bij opname
- De frequentie van herhaling moet institutioneel beslist worden en goed worden vermeld in de lokale aanbevelingen
- Bij MRSA-uitbraak
- Preoperatief

Hoe moet er gescreend worden?

- Staalafname via wisser neus-keel-perineum en chronische wonden geeft de beste negatieve predicatieve waarde.
- De screeningsmethode hangt af van de middelen van het ziekenhuis maar cultuur na aanrijking is de gouden standaard zoals aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad [4]. Elke positieve screening voor MRSA moet geconfirmeerd worden door een andere techniek dan de screeningstechniek.

Of het screeningsbeleid voor MRSA op de ITE en CAH volgens de richtlijnen verloopt en eventueel verbeterd kan worden, zal in punt 3.3 en 3.4 verder besproken worden. Eerst zullen we dieper ingaan op de verschillende MRSA screeningsmethodes die in de UZL gebruikt worden:

a) Cultuur-screening

a)I. Afgenomen (Eswab) wissers worden op een commerciële voedingsbodem van BioMérieux geënt: de chromID MRSA. Deze heeft een door de firma geclaimde sensitiviteit en specificiteit voor MRSA van respectievelijk 93,3% en 97,2%. De voedingsbodems worden na 24 en 48 uur afgelezen. De aanwezigheid van groene-blauwe kolonies wordt als positief geïnterpreteerd. Indien deze kolonies als *S. aureus* worden geïdentificeerd door middel van massaspectrometrie (MALDI-TOF), wordt de aanwezigheid van MRSA bevestigd.

Zoals hierboven vermeld, zou de oxacilline-resistentie voor elk nieuwe patiënt minstens één keer bevestigd moeten worden met een andere methode dan de screeningsmethode zoals bijvoorbeeld *mecA* gen identificatie of een PBP2a agglutinatietest, wat in de UZL voorlopig niet gebeurt [4].

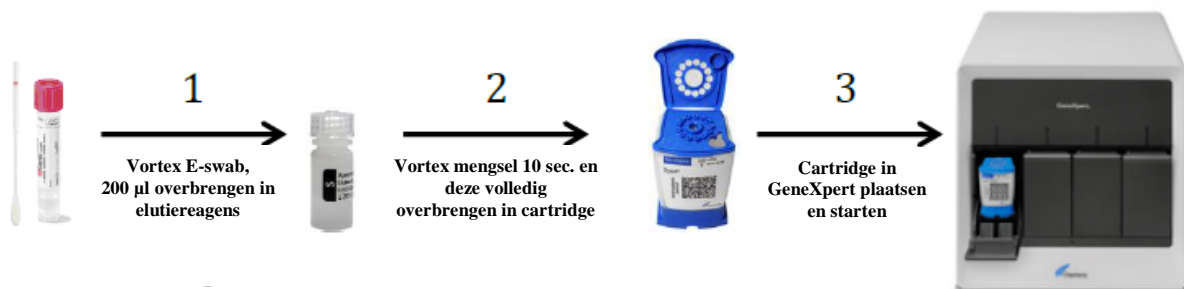
a)2. Screening met cultuur na aanrijking

Een Tryptic Soy Broth (TSB) met 6,5% NaCl wordt geïnoculeerd en overnacht geïncubeerd. Na incubatie wordt deze overgeënt op een chromID MRSA plaat van Biomérieux en volgt een screeningscultuur-.

Volgens sommige bronnen zou aanrijking 30 à 50% extra opbrengst aan MRSA geven tegenover cultuur zonder aanrijking [4].

c) Polymerase Chain Reaction (PCR) sneltest

De Xpert MRSA Gen 3 heeft sinds maart 2015 de Xpert MRSA Gen 2 vervangen. Een vergelijking van de performantie van deze twee generaties zal verder gedetailleerd besproken worden. De Xpert MRSA is een gemakkelijk te gebruiken sneltest die MRSA identificeert op basis van Real-time PCR die de aanwezigheid van SCCmec aantoonst bij *S. aureus*. 200 µl goed gevortexte E-swab Amies transportmedium wordt overgebracht in 1,5 ml elutiereagens, het mengsel wordt gevortext gedurende 10 sec en dan in de Xpert MRSA cartridge geplaatst. In de cartridge bevindt zich al het nodige voor de DNA-extractie, purificatie, amplificatie, detectie en controle. De GeneXpert geeft een positief, negatief of 'invalid' resultaat. De test is minder gevoelig en minder specifiek dan cultuur na aanrijking, maar heeft als grote voordeel een zeer snelle turn around time (TAT) van ongeveer 60 min.



In de literatuur wordt meermaals aangehaald dat als men een moleculaire sneltest gebruikt voor MRSA screening, deze gebruikt moet worden om isolatie-dagen uit te sparen bij hoog-risico patiënten [13] [16] [22]. Dit kan op twee manieren begrepen worden:

1. Hoog-risico patiënten worden preventief geïsoleerd en er wordt op een snel negatief resultaat gewacht om de patiënt uit isolatie te halen [16]. Deze werkwijze is het meest voorzichtig maar ook het meest kostelijk en arbeidsintensief. In dit geval zal de snelle PCR vooral gebruikt worden om het isolatiekwartier te ontlasten. Hoe hoger de prevalentie voor MRSA in de risicogroep, hoe interessanter deze maatregel wordt. Een negatief resultaat zal de isolatieduur verkorten en geld besparen.

2. Hoog-risico patiënten worden niet geïsoleerd en er wordt gewacht op een snel positief resultaat om de patiënt te isoleren. Voor deze werkwijze bestaat er controverse dat PCR-screnen meer MRSA-transmissies verhindert dan cultuur-screnen [13]. Deze werkwijze is veel minder arbeidsintensief maar stelt meer bloot aan MRSA-overdrachten. Deze zal vooral gebruikt worden in ziekenhuizen waar er een beperkte aantal isolatiekamers beschikbaar zijn. Hoe lager de prevalentie in de risicogroep voor MRSA, hoe interessanter deze maatregel wordt. Een positief resultaat zal de patiënt in isolatie brengen en MRSA-overdrachten besparen. Bij een lage MRSA prevalentie zou overschakeling naar screening via cultuur overwogen moeten worden gezien de verhoogde kans op vals positieve resultaten met GeneXpert.

In beide gevallen is de performantie van de moleculaire test en het correct identificeren van de hoog risicogroepen van essentieel belang. De performantie van de Xpert MRSA tests zal zo dadelijk besproken worden, het bepalen van risicogroepen zal verder besproken worden (zie 3.4.).

Onderzoeksvraag 1) Wat is de performantie van de Cepheid Xpert MRSA op basis van de data van de UZL?

Op twee jaar tijd (2014-2015) werden er in de UZL 4346 patiënten gescreend met de Cepheid Xpert MRSA, waarvan 53% in de ITE en 47% in de CAH. 2225 en 2121 patiënten werden respectievelijk met de 2de en 3de generatie Xpert MRSA gescreend. Alle resultaten van de GeneXpert werden vergeleken met de referentiemethode (cultuur na aanrijking), wat van deze studie een zeer uitgebreid performantie-studie maakt voor het Cepheid toestel, zowel voor de 2de als de 3de generatie. De resultatenanalyse toont een statistisch significant verschil tussen de twee generaties met een hogere sensitiviteit (88% Vs. 68%) maar een lagere specificiteit voor de 3de generatie (97,6% Vs. 98,8%) (χ^2 ; $p < 0,01$). Aangezien de lage prevalentie, zowel in de ITE als de CAH, toont de 3de generatie een zeer lage positief predicatieve waarde (43%), wat betekent dat er meer vals positieve dan echt positieve resultaten zijn. Deze bevindingen zijn gelijkaardig aan die van de literatuur [9] [10] [21]. De volledige resultaten zijn hieronder gedetailleerd. Deze resultaten hebben de efficiëntie van het moleculaire screenings-beleid in vraag gesteld in beide eenheden.

939 patiënten werden in de CAH gescreend met de 2^{de} generatie Xpert MRSA

2 ^{de} generatie GeneXpert	Positieve cultuur	Negatieve cultuur
Positieve PCR	12	9
Negatieve PCR	6	912

1286 patiënten werden in de ITE gescreend met de 2^{de} generatie Xpert MRSA

2 ^{de} generatie GeneXpert	Positieve cultuur	Negatieve cultuur
Positieve PCR	29	18
Negatieve PCR	13	1226

916 patiënten werden in de CAH gescreend met de 3^{de} generatie Xpert MRSA

3 ^{de} generatie GeneXpert	Positieve cultuur	Negatieve cultuur
Positieve PCR	12	19
Negatieve PCR	2	883

1205 patiënten werden in de ITE gescreend met de 3^{de} generatie Xpert MRSA

3 ^{de} generatie GeneXpert	Positieve cultuur	Negatieve cultuur
Positieve PCR	25	30
Negatieve PCR	3	1147

In totaal werden 2255 patiënten gescreend met de 2^{de} generatie Xpert MRSA

2 ^{de} generatie GeneXpert	Positieve cultuur	Negatieve cultuur
Positieve PCR	41	27
Negatieve PCR	19	2138

In totaal werden 2121 patiënten gescreend met de 3^{de} generatie Xpert MRSA

3 ^{de} generatie GeneXpert	Positieve cultuur	Negatieve cultuur
Positieve PCR	37	49
Negatieve PCR	5	2030

Statistieken van de 2^{de} generatie Xpert MRSA (n=2255)

Statistic	Formula	Value	95% CI
Sensitivity	$\frac{a}{a+b}$	68.33%	55.04% to 79.74%
Specificity	$\frac{d}{c+d}$	98.75 %	98.19% to 99.18%
Positive Likelihood Ratio	$\frac{Sensitivity}{100 - Specificity}$	54.79	36.27 to 82.77
Negative Likelihood Ratio	$\frac{100 - Sensitivity}{Specificity}$	0.32	0.22 to 0.47
Disease prevalence	$\frac{a+b}{a+b+c+d}$	2.70% (*)	2.06% to 3.46%
Positive Predictive Value	$\frac{a}{a+c}$	60.29% (*)	47.70% to 71.97%
Negative Predictive Value	$\frac{d}{b+d}$	99.12 % (*)	98.63% to 99.47%

Statistieken van de 3^{de} generatie Xpert MRSA (n=2121)

Statistic	Formula	Value	95% CI
Sensitivity	$\frac{a}{a+b}$	88.10%	74.37% to 96.02%
Specificity	$\frac{d}{c+d}$	97.64 %	96.90% to 98.25%
Positive Likelihood Ratio	$\frac{Sensitivity}{100 - Specificity}$	37.38	27.74 to 50.36
Negative Likelihood Ratio	$\frac{100 - Sensitivity}{Specificity}$	0.12	0.05 to 0.28
Disease prevalence	$\frac{a+b}{a+b+c+d}$	1.98% (*)	1.43% to 2.67%
Positive Predictive Value	$\frac{a}{a+c}$	43.02% (*)	32.39% to 54.15%
Negative Predictive Value	$\frac{d}{b+d}$	99.75 % (*)	99.43% to 99.92%

Alhoewel cultuur na aanrijking algemeen erkend wordt als de referentiemethode hebben we deze toch in vraag gesteld: zijn de discordanties te wijten aan valse PCR resultaten of valse cultuur resultaten?

- MRSA PCR +/- cultuur na aanrijking -

Bij de 76 discordanties (PCR+/cultuur-) werden de patiëntendossiers in LWS en KWS bestudeerd en ook de Ct-waarden en eindpunten van de MRSA Xpert assay. Bij 93% (71/76) van de patiënten werd nooit een MRSA vastgesteld (van september 1996 tot december 2016). MRSA-kolonisatie lijkt bij deze patiënten zeer onwaarschijnlijk op basis van dit ene positieve PCR resultaat. Een vals positief resultaat lijkt hier meer waarschijnlijk, aangezien cultuur na aanrijking de gouden standaard blijft.

Bij 7% (5/76) van de patiënten werd voorafgaandelijk aan de discordantie reeds een MRSA gekweekt. Bij deze patiënten kan de discordantie meerdere betekenissen hebben: een vals positief resultaat, de aanwezigheid van een zeer lage load MRSA of de aanwezigheid van DNA-resten van MRSA. Indien er een dekolonisatie voor MRSA heeft plaatsgevonden lijkt deze laatste optie het meest waarschijnlijk. Dit was het geval bij 2/5 patiënten.

Sinds de implementatie van de 3de generatie Xpert MRSA worden de discordante resultaten ook verder bestudeerd: bij positieve PCR en negatieve kweek wordt een NAC (Nalidixic Acid Colistine)-plaat en een MSA (Mannitol Salt Agar)-plaat geënt. Indien er groei is van *S. aureus*, wordt er een gevoeligheidsbepaling gedaan voor cefoxitine. Bij de 49 discordanties (PCR+/cultuur-) werd *S. aureus* 18 keer teruggevonden. Deze stammen bleken steeds gevoelig te zijn voor cefoxitine, en dus geen MRSA. De 18 stammen werden ook bijgehouden en opgestuurd naar het referentielaboratorium voor verdere moleculaire identificatie. Nooit werd hierbij het *mecA* gen geïdentificeerd.

- MRSA PCR -/ cultuur na aanrijking +

Van de 24 discordanties (PCR-/cultuur+) werd er bij 13 patiënten meermaals MRSA gekweekt wat wijst op het falen van de PCR. Bij 11 patiënten werd MRSA maar 1 keer gekweekt met cultuur na aanrijking. Aangezien bij deze patiënten MRSA niet bevestigd werd met een andere techniek dan de screeningstechniek, kan een vals positieve cultuur niet uitgesloten worden. Een interne studie op 100 positieve MRSA cultuurscreening heeft aangetoond dat 3 daarvan vals positieve culturen waren, wat overeenkomt met de geclaimde specificiteit van de firma BioMérieux (97,2%).

- Conclusies

Onze analyse toont aan dat de meeste discordanties MRSA PCR+/cultuur- hoogstwaarschijnlijk vals positieve PCR-resultaten zijn. Deze vals positieve resultaten kunnen deels verklaard worden door het bestaan van stammen *S. aureus* met een lege SSCmec, dit wil zeggen een SSCmec zonder het *mecA* gen [17].

Alle MRSA Xpert bruto-parameters (CT-waarden en eindpunten) van de cultuur-bevestigde positieve resultaten werden vergeleken met die van de discordante resultaten. Spijtig genoeg leverde deze analyse geen overtuigende resultaten op.

Wat betreft de discordanties MRSA PCR-/cultuur+ raden wij aan om elk nieuw diagnose MRSA-kolonisatie te bevestigen met een andere techniek dan de screeningstechniek zoals dit is aanbevolen in de richtlijnen van de hoge gezondheidsraad [4]. Hiervoor bestaan er verschillende mogelijkheden zoals een cefoxitine-screen of een PBP2a sneltest.

Nu we een beter zicht hebben op de situatie en de verschillende screeningsmogelijkheden, kunnen we ons kort even buigen over het isolatie en dekolonisatie-beleid.

3.2 het Isolatie-beleid voor MRSA

Dat niet MRSA-patiënten moeten beschermd worden van een MRSA-overdracht staat vast, maar er zijn verschillende aanpakken mogelijk voor het isolatie-beleid: MRSA-patiënten kunnen getransfereerd worden naar een gespecialiseerde isolatie-afdeling, éénpersoonskamers of meerdere persoons-kamers kunnen gebruikt worden, specifieke MRSA-zorgverleners kunnen aangesteld worden of er kan ook niet geïsoleerd worden en gewoon meer voorzorgsmaatregelen genomen worden [1]. Net zoals bij het screeningsbeleid spelen vooral de financiële hulpmiddelen hier een limiterende rol. Eenduidige richtlijnen blijven uit.

Een vraag waarop nog geen antwoord is te vinden in de literatuur is de meerwaarde van preventief isoleren (quarantaine) in vergelijking met het snel isoleren dankzij moleculaire testen. Het lijkt evident dat deze maatregel MRSA-transmissies zal besparen op basis van het voorzorgsprincipe. Het kwantificeren van de toegevoegde waarde hiervan is essentieel aangezien het zeer kostelijk en arbeidsintensief is. Zoals voor het moleculaire screenen, is een belangrijk element hierbij het bepalen van de risicogroepen (= hoge prevalentie-groepen). Noch het moleculair screenen, noch het preventief isoleren kan universeel worden toegepast.

3.3 Het dekolonisatie-beleid voor MRSA

Gekoloniseerde MRSA patiënten zijn een belangrijk reservoir voor MRSA in het ziekenhuis en brengen extra kosten en logistieke acties met zich mee omwille van de nodige te treffen maatregelen. Meer nog, MRSA-kolonisatie is ook geassocieerd met een verhoogd risico op MRSA-infecties en dus hogere morbiditeit en mortaliteit. Het is dus belangrijk MRSA-dragers indien mogelijk te dekoloniseren [4] [15] [20].

De gemakkelijkste, meest doeltreffende en veiligste manier voor de dekolonisatie is het nasaal gebruik van mupirocine (2-3x/dag) gecombineerd met een body-wash 1x/dag met antiseptische zeep (chlorhexidine of povidonjodium) gedurende 5 dagen [4].

MRSA-dekolonisatie uitbreiden naar *S. aureus* dekolonisatie zou overwogen moeten worden bij patiënten met hoog risico op nosocomiale *S. aureus* infecties. De meeste evidentie hiervoor bestaat voor patiënten die cardio-thoracale of orthopedische operaties moeten ondergaan [1] [5] [7] [8] [18].

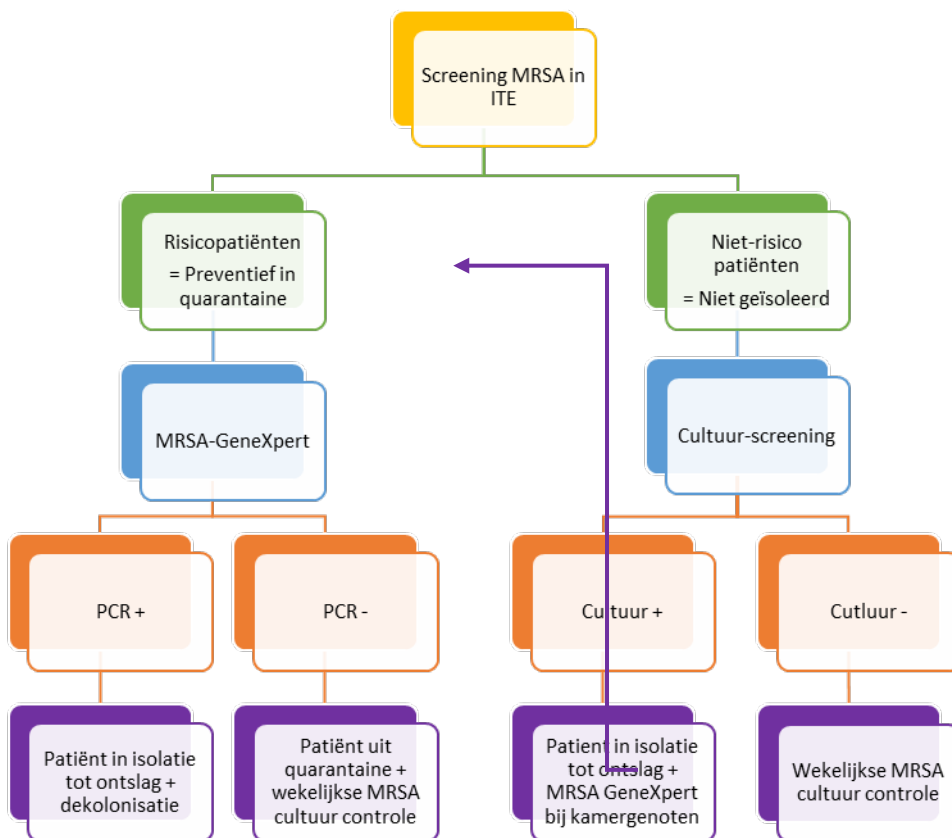
Universele dekolonisatie, dit wil zeggen dekolonisatie ongeacht de kennis van de (MR)SA-status, is in bepaalde risicogroepen zoals kritisch zieke patiënten, of patiënten die cardio-thoracale / orthopedische operaties moeten ondergaan meermaals bestudeerd en blijkt ook het meest kosten-efficiënt te zijn. Bovendien is deze werkwijze effectief gebleken in de protectie tegen surgical site infections (SSI) en andere infecties met hoge morbiditeit en mortaliteit [6] [11] [14]. De voornaamste reden waarom deze maatregel niet overal geïmplementeerd wordt, is het risico voor het ontstaan van uitgebreide mupirocine-resistentie [1].

3.4. Het MRSA-beleid in de ITE van de UZL

Nieuwe patiënten die op de ITE van de UZL opgenomen worden, worden onderverdeeld in risicopatiënten en niet-risicopatiënten. In UZLeuven zijn alle patiënten die behoren tot één van de volgende categorieën risicopatiënten:

- 1) Transferpatiënten die vanuit een ander binnen- of buitenlands ziekenhuis/instelling komen waar zij minimum 48u verbleven.
- 2) Patiënten langdurig opgenomen (>3 weken) in de UZ Leuven, die overgebracht worden voor upgrading van zorg.
- 3) Veeartsen en veehouders (pluimvee en varkens)
- 4) Patiënt met MRSA-antecedenten
- 5) Patiënt werkzaam in de zorgsector
- 6) Kamergenoot van een MRSA-patiënt

Risicopatiënten worden in quarantaine geplaatst tot hun MRSA-status gekend is terwijl niet risicopatiënten niet preventief geïsoleerd worden. Voor risicopatiënten wordt de Xpert MRSA gebruikt met cultuur (met en zonder aanrijking) ter confirmatie. Bij negatieve PCR kan de patiënt uit quarantaine, bij een positief PCR-resultaat wordt de patiënt als MRSA-drager beschouwd en dusdanig geïsoleerd tot ontslag. Niet-risicopatiënten worden gescreend met cultuur-screening zonder aanrijking. Indien de cultuur positief blijkt, wordt de patiënt in isolatie geplaatst en zijn kamergenoten in quarantaine. De kamergenoten worden dan gescreend met PCR om hun MRSA-status te bepalen. Indien bij de niet-risicopatiënten de cultuur negatief is, blijft de patiënt uit isolatie en volgt er een wekelijkse MRSA-controle via cultuur. Bij positieve MRSA-status wordt de patiënt gedekoloniseerd indien dit mogelijk wordt geacht.



De probleempunten die zijn waargenomen bij dit algoritme zijn de volgende:

- 1) Er worden patiënten definitief geïsoleerd tot ontslag op basis van een vals positief PCR-resultaat.
→ Op basis van onze hogervermelde analyse zou er voor patiënten met een positieve PCR-resultaat moeten gewacht worden op de resultaten van de referentiemethode alvorens ze definitief te isoleren. Dit vooral indien er geen antecedenten van MRSA zijn bij de patiënt. Indien er een MRSA-historiek is, kan eventueel het voorzorgsprincipe gehanteerd worden met afwachting op een negatieve confirmatie-cultuur.

2) In theorie gebeurt de PCR enkel bij risicopatiënten. Er kan spijtig genoeg niet nagegaan worden of dit in de praktijk ook zo gebeurt.

→ Aangezien het klein verschil in MRSA-prevalentie tussen de risicogroep (2,44%) en de niet-risicogroep (1,22%) die wij voor het jaar 2015 hebben berekend, lijkt de risicogroep niet goed genoeg gedefinieerd te zijn. Hoe lager de prevalentie, hoe meer vals positieve resultaten en hoe meer patiënten onnodig preventief geïsoleerd worden.

3) Niet risicopatiënten worden gescreend door middel van cultuur zonder aanrijking

→ Vals negatieve screenings zijn hierbij mogelijk. Aangezien de MRSA-prevalentie in de niet risicogroep bepaald is op basis van cultuur zonder aanrijking wordt deze mogelijks onderschat. In dat geval, is het verschil tussen de prevalentie van de risicogroep tegenover de niet risicogroep waarschijnlijk kleiner dan verwacht.

4) Af en toe wordt een MRSA patiënt gemist met de PCR

→ Cultuur na aanrijking is de referentie-methode en blijft het meest gevoelig. De 3^{de} generatie Xpert MRSA is meer gevoelig dan de 2^{de} generatie (88% Vs. 68%). Het is wachten op de volgende generaties moleculaire testen voor een betere performantie.

Op basis van deze gegevens zijn volgende opties mogelijk:

Indien men de PCR wil behouden:

a) Positieve PCR-resultaten worden niet meer doorgegeven tot het resultaat van de referentiemethode gekend zijn. Bij discordantie wordt er naar de antecedenten van de patiënt gekeken. Indien er geen MRSA-antecedenten zijn is een vals positief PCR-resultaat hoogstwaarschijnlijk en wordt er vertrouwd op de referentiemethode. Bij MRSA-antecedenten kan het voorzorgsprincipe gehanteerd worden en een tweede negatieve cultuur worden afgewacht voor de patiënt uit isolatie te brengen.

b) Hoog prevalentiegroepen moeten beter geïdentificeerd worden aangezien zij preventief worden geïsoleerd en beschikken over de PCR. Dit zou met behulp van een informatica-tool tijdens de aanvraag kunnen gebeuren. Er zou steeds vermeld moeten worden tot welk van de 6 risicogroepen de patiënt behoort. Dit zou ook toestaan om later retrospectief de prevalentie in elke risicogroep te bestuderen en zo de reële risicogroepen beter te identificeren. Indien dit niet kan worden geïmplementeerd, zou er overwogen moeten worden om de risicopatiënten te limiteren tot patiënten met MRSA-antecedenten (blauwe knop), kamergenoten van nieuwe gediagnosticeerde MRSA-patiënten en veeartsen / veehouders, met name de hoogste MRSA-prevalentie groepen (prevalentie >10%) [24].

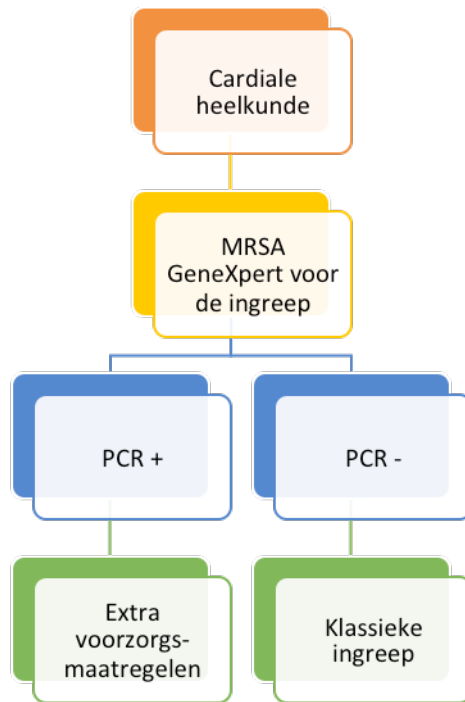
Indien men de PCR niet wil behouden:

a) Terugschakelen op cultuur-screening zonder PCR stelt meer bloot op MRSA-overdrachten dan het actuele beleid aangezien minder patiënten preventief geïsoleerd zullen worden. Of er hierbij effectief meer MRSA-overdrachten zullen zijn, is onmogelijk te voorspellen.

b) Als er een draagvlak bestaat voor universele dekolonisatie, kan deze overwogen worden. Deze werkwijze blijkt het meest effectief en kosten-efficiënt, maar moet absoluut gepaard gaan met strenge opvolging van resistentie tegen dekolonisatie-producten [14].

3.5. Het MRSA-beleid in de eenheid CAH van de UZL

Cardiale heelkunde patiënten worden in de UZL meestal opgenomen de dag voor hun operatie en worden (indien de MRSA-status niet op voorhand gekend is) gescreend via neuswisser voor MRSA doormiddel van de Xpert MRSA test en cultuur na aanrijking. Het snelle PCR-resultaat zal dan mogelijks invloed hebben op de antibioticaprofylaxe (vancomycine i.p.v. cefazoline) en op eventueel andere extra voorzorgsmaatregelen die zullen genomen worden tijdens (septische ingreep, zie bijlage) en/of na de operatie (postoperatieve dekolonisatie).



De pijnpunten die zijn waargenomen bij dit algoritme zijn de volgende:

- 1) De screening gebeurt enkel op basis van een neuswisser
→ Screenen enkel op basis van een neuswisser heeft een gevoeligheid voor MRSA van 75 à 80%. Staalafname via wisser neus-keel-perineum en eventuele chronische wonden geeft de beste negatieve predicatieve waarde [4].
- 2) Beslissingen worden soms genomen op basis van één enkel resultaat.
→ Volgens de richtlijnen moet een nieuw MRSA patiënt geconfirmereerd worden met een andere techniek dan de screeningstechniek [4]. Aangezien de lage MRSA-prevalentie in de CAH van de UZL (1,6% in 2015), zijn er meer vals positief PCR-resultaten dan echte positieve.
- 3) Positieve MRSA-patiënten worden onvolledig gedekoloniseerd voor de ingreep.
→ Ook al bestaan er geen richtlijnen over preoperatieve dekolonisatie-procedure, lijkt de klassieke 5-dagen dekolonisatie-procedure aangeraden (nasaal mupirocine (2-3x/dag) + dagelijkse chloorhexidine bodywash) [19].
- 4) Er wordt geen rekening gehouden met *S. aureus*
→ Volgens de literatuur zouden er ideaal ook voorzorgsmaatregelen genomen moeten worden voor *S. aureus*-kolonisatie bij cardio-thoracale chirurgische ingrepen [1] [5] [18].
- 5) De PCR is duur
→ Een screening op basis van cultuur na aanrijking is veel goedkoper en performanter dan de PCR maar heeft als nadeel een veel langere TAT.

Rekening houdend met deze elementen, zijn volgende opties mogelijk :

Indien men de PCR wil behouden:

- a) Overschakeling op een andere PCR die zowel MRSA al *S. aureus* identificeert lijkt het meest verantwoord in het kader van cardio-thoracale chirurgische ingrepen. Deze zou enkel moeten gebeuren indien een correcte dekolonisatie-procedure aan de patiënt kan voorgesteld worden bij een positief resultaat.

Indien men de PCR niet wil behouden:

- a) Een goede preoperatieve screening op basis van cultuur na aanrijking met correcte staalafname (neus-keel-perineum + eventuele chronische wonden) die zowel MRSA als *S. aureus* identificeert, lijkt het meest verantwoord met opzicht op een effectieve dekolonisatie bij positieve patiënten.
- b) Indien er een draagvlak zou bestaan voor preoperatief universele dekolonisatie, zou een strenge mupirocine-resistentie monitoring moeten worden ingezet.

4. Conclusie

Het MDRO-beleid, en met name het MRSA beleid, in een ziekenhuis hangt naast van de klassieke voorzorgsmaatregelen voornamelijk af van de prevalentie van de MDRO, de incidentie van nosocomiale verworven MDRO-infecties en de middelen die ervoor vrijgemaakt kunnen worden. Omwille van deze variabelen bestaat er actueel geen universele MRSA-beleid en moet elk ziekenhuis het beste beleid vinden met de eigen beschikbare middelen, de incidentie en de prevalentie aan MDRO die ze heeft.

To do/ACTIONS

- 1) Aanpassing van de SOP-39: elk nieuw diagnose van MRSA kolonisatie moet bevestigd worden met een andere techniek dan de screeningstechniek.
- 2) Validatie van de Cepheid Next Gen MRSA kit
- 3) Bekijken met de betrokkenen (ITE en CAH) of/hoe het actuele screenings-beleid in de praktijk kan aangepast worden op basis van onze voorstellen.
 - a) Kan een informatica-tool geïmplementeerd worden om de risicogroepen beter te identificeren in ITE?
 - b) Hoe kan er beter preoperatief gescreend worden in de CAH?

ATTACHMENTS

Attachment I

https://www.kuleuven.be/ziekenhuishygiene/Werkgroep/pdf/DE_SEPTISCHE_INGREEP.pdf