

CAT: Primaire surveillance kweken ter detectie van MRSA

Author Dr. Michaël Boudewijns

Supervisor Prof. Dr. J. Verhaegen

Search verified by Dr. Johan Frans

Date 13/01/2004

Expiry date 13/01/2006

Clinical bottom line

1) De anatomische plaats van staalafname beïnvloedt in sterke mate de sensitiviteit van MRSA detectie, doch het optimale schema voor staalafname is onbekend omdat goede studies grotendeels ontbreken. Er bestaat evenwel een consensus tussen verschillende richtlijnen dat voor surveillance staalafname minstens t.h.v. neus, keel en perineum dient te gebeuren. Het belang van andere pre-analytische factoren (frequentie van staalafname, effect van antimicrobiële therapie, bevochtigen van de wisser voorafgaand aan staalafname, staalbewaring en staaltransport) is niet specifiek bestudeerd voor MRSA en is dus onduidelijk.

2) Er bestaat geen consensus over de optimale primaire cultuurbodem ter detectie van MRSA. Er is een duidelijk gebrek aan standaardisatie. Het gebruik van selectieve en differentiële cultuurbodems verhoogt de sensitiviteit. Het gebruik van aanrijkingsmedia biedt een bijkomende sensitiviteitsverhoging, doch leidt tot een verlenging van de rapportagetijd. Moleculaire technieken zijn nog onvoldoende geëvalueerd.

3) Er bestaan quasi geen gegevens over de kosteffectiviteit omtrent de staalafnameplaats en de primaire cultuurbodem in het kader van surveillancekweken ter detectie van MRSA.

Clinical / Diagnostic scenario

MRSA is een majeur nosocomiale pathogeen. Infecties met MRSA zijn geassocieerd met een verlenging van de hospitalisatieduur, een toename van de morbiditeit en de mortaliteit en een toename van de hospitalisatiekosten. Daarenboven is de behandeling van infecties met MRSA, die bij voorkeur gebeurt met glycopeptiden, moeilijker, zeker wat betreft diepe infecties, en bestaat het risico op het ontstaan van glycopeptidenresistentie (GISA of VRSA). Controle van MRSA in ziekenhuizen is bijgevolg wenselijk.

MRSA is herhaaldelijk ontstaan uit epidemisch succesvolle methicillinegevoelige *Staphylococcus aureus* stammen in ziekenhuizen. Methicillineresistentie bij *Staphylococcus aureus* ontstaat niet de novo onder therapie bij de individuele patiënt. MRSA wordt verworven door exogene transmissie. MRSA verspreidt zich door transmissie tussen patiënten, vaak via gezondheidswerkers. Infecties door MRSA worden meestal voorafgegaan door kolonisatie met MRSA. Theoretisch is de controle van MRSA bijgevolg mogelijk door het nemen van maatregelen ter voorkoming van verspreiding van MRSA (met inbegrip van surveillance en isolatie) en in mindere mate door het voeren van een restrictieve antibioticapolitiek. Voornamelijk is MRSA hoofdzakelijk een probleem in ziekenhuizen, alsook in rustoorden en rust- en verzorgingstehuizen. MRSA controle dient bijgevolg gefocust te zijn op deze instellingen (1, 2, 3, 4, 5).

Nochtans bestaat er controverse over het nut van MRSA controlemaatregelen. Echter, epidemiologische gegevens tonen aan dat landen met een strikte MRSA controle in ziekenhuizen tevens een lagere prevalentie van MRSA vertonen. Een recente systematische review bevestigt de efficiëntie van MRSA controlemaatregelen in ziekenhuizen, zelfs bij een hoge prevalentie. De kosteffectiviteit van MRSA controle blijft voornamelijk een punt van discussie aangezien goede economische evaluaties grotendeels ontbreken (6).

In België werden in 1994 nationale richtlijnen gepubliceerd door de 'Groep ter Opsporing, Studie en Preventie van de Infecties in de Ziekenhuizen' (GOSPIZ) voor de controle en preventie van MRSA transmissie in ziekenhuizen. Dit leidde tot een aanvankelijke daling van de MRSA prevalentie in Belgische ziekenhuizen. Doch, sinds 1998 wordt een continue stijging gezien van de MRSA prevalentie. Genotypisch behoren 75% van de stammen tot 7 grote clonen (B2, A20, A21, L1, G10 en C3). In 2002 heerste dezelfde hoge MRSA prevalentie als in 1994 (24,7%). Er heeft zich tevens een verschuiving voorgedaan van de dominante MRSA stammen. De A1 (= Iberische cloon) is sinds 2001 verdrongen door vooral de B2 en A20 clonen, die gevoeliger zijn aan antibiotica, in het bijzonder gentamicine. Alarmerend is de introductie in België van zeer epidemische MRSA stammen (UK EMRSA-15 en -16) (4).

Surveillance naar MRSA is een hoeksteen van de MRSA controlepolitiek. Surveillance laat immers een vroegtijdige detectie toe van het reservoir en potentiële bronnen. Surveillance laat een snel ingrijpen toe om transmissie van MRSA te voorkomen en te beperken, wat met klinische stalen niet het geval is (1). De methode en in het bijzonder het primair medium dat het laboratorium gebruikt voor de verwerking van de surveillancestalen, dient voldoende gevoelig te zijn. Gelet de kosten van de specifieke MRSA controlemaatregelen (o.a. isolatie) dient ook met de snelheid van de methode rekening te worden gehouden. De specificiteit is van minder belang gelet het gebruik van zeer specifieke confirmatietesten (3, 17).

Questions

1. Welke pre-analytische factoren hebben een significante invloed op de sensitiviteit van de detectie van MRSA op surveillance stalen in het laboratorium?
2. Welke primaire cultuurbodem in het laboratorium is de meest optimale ter detectie van MRSA op surveillancestalen, wat betreft sensitiviteit en snelheid?
3. Welke staalafnameplaats en primaire cultuurbodem is het meest kosteffectief ter detectie van MRSA op surveillancestalen?

Search terms

Zoektermen: "*Staphylococcus aureus*" [MESH], "methicillin resistance" [MESH], "laboratory techniques and procedures" [MESH], "diagnosis (subheadings)" [MESH], MRSA, surveillance, screening, medium, culture, screening culture(s), surveillance culture(s), primary medium, screening medium, sampling, cost-analysis, cost-effectiveness, cost(s)

Databases: Pubmed, National Guideline Clearinghouse, Cochrane Library, Sumsearch, HTA: Health Technology Assessment Database (incl. DARE, NHS EED en HTA), Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Agency for Healthcare Research and quality (AHRQ)

Beroepsorganisaties: The Hospital Infection Society (www.his.org.uk), Groep ter Opsporing, Studie en Preventie van de Infecties in de Ziekenhuizen (GOSPIZ)(www.gospiz-gdepil.be), Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie (SBIMC/BVIKM) (www.sbimc-bvikm.org), Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) (www.nvmm.nl), Stichting werkgroep Infectie Preventie (WIP) (www.wip.nl), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (www.escmid.org/sites/index.asp), Infectious Disease Society of America (IDSA) (www.idsociety.org), The Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC) (www.apic.org), Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) (www.shea-online.org), Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) (www.cdc.gov/ncidod/hip/HICPAC/Hicpac.htm), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (www.cdc.gov), World Health Organization (WHO) (www.who.int)

Tekstboeken: Uptodate (www.uptodate.com), Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. (Murray PR, ASM Press, 2003), Clinical Microbiology Procedures Handbook (Isenberg HD, ASM Press, 1995), Prevention and Control of nosocomial infections, 4th ed. (Wenzel RP, LWW, 2003), Hospital Epidemiology and Infection Control, 2th ed. (Mayhall CG, LWW, 1999)

Relevant Article(s) / References

1. GUIDELINE: SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 362-386
2. GUIDELINE: Report of a combined working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, the Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. Revised methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection control guidelines for hospitals. J Infect Control 1998; 39: 253-290
3. GUIDELINE: Richtlijnen detectie van methicillineresistente *Staphylococcus aureus* in Nederland: conclusies en aanbevelingen door de commissie kwaliteit van de NVMM. 2002
4. GUIDELINE: Guidelines for control and prevention of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* transmission in Belgian hospitals door GDEPIH-GOSPIZ. 2003
5. GUIDELINE: Recommendations for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). WHO/EMC/LTS/96.1. <http://www.who.int/emc>
6. SYSTEMATIC REVIEW: Cooper BS, et al. Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modelling. Health Techn Ass 2003; 7 (39)
7. REVIEW: Solberg CO. Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. Scan J infect Dis 2000; 32: 587-595
8. ORIGINAL: Blanc DS, et al. Evaluation of a novel medium for screening specimens from hospitalized patients to detect methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2003; 41 (8): 3499-3502
9. ORIGINAL: Fang H, et al. Rapid screening and identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical samples by selective-broth and real-time PCR assay. J Clin Microbiol 2003; 41 (7): 2894-2899
10. LETTER: Sautter RL. Selective staphylococcal broth. J Clin Microbiol 1990; 28: 2380-2381
11. ORIGINAL: Levi K, et al. Evaluation of an isothermal signal amplification method for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* for patient-screening swabs. J Clin Microbiol 2003; 41 (7): 3187-3191
12. ORIGINAL: Monsen T, et al. A preliminary evaluation of a new selective agar supplemented with desferrioxamine for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 2003; 54: 216-221

13. ORIGINAL: Wertheim H, et al. Improved detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using phenyl mannitol broth containing aztreonam and ceftizoxime. J Clin Infect 2003; 39 (7): 2660-2662
14. ORIGINAL: Brown DFJ, et al. Evaluation of the Mastalex latex agglutination test for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* grown on different screening media. JAC 2001; 47: 187-189
15. ORIGINAL: Mir N, et al. Soft salt-mannitol agar-cloxacillin test: a highly specific bedside screening test for detection of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1998; 36 (4): 986-989
16. ORIGINAL: Gurran C, et al. A novel selective medium for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* enabling result reporting in under 24h. J Hosp Infect 2002; 52: 148-151
17. ORIGINAL: Gosbell IB, et al. Evaluation of the MRSA-screen test in detecting oxacillin resistance in community and hospital isolates of *Staphylococcus aureus*. Pathology 2001; 33: 493-495
18. ORIGINAL: Apfalter P, et al. Performance of a new chromogenic oxacillin resistance screen medium (Oxoid) in the detection and presumptive identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44: 209-211
19. ORIGINAL: Cookson B, et al. Staff carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1989; 27 (7): 1471-1476
20. ORIGINAL: Van Enk RA, et al. Use of a primary isolation medium for recovery of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Microbiol 1992; 30 (2): 504-505
21. ORIGINAL: Lally RT, et al. Evaluation of mannitol salt agar with oxacillin as a screening medium for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1985; 22 (4): 501-504
22. ORIGINAL: Merlino J, et al. Application of lipovitellin-salt-mannitol agar for screening, isolation, and presumptive identification of *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital. J Clin Microbiol 1996; 43 (12): 3012-3015
23. ORIGINAL: Zonby JG, et al. Screening method for recovery of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from primary plates. J Clin Microbiol 1986; 24 (2): 186-188
24. ORIGINAL: Javaratne P, et al. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from growth on mannitol salt oxacillin agar using PCR for nosocomial surveillance. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 35: 13-18
25. LETTER: Simor AE, et al. Evaluation of a new medium, oxacillin resistance screening agar base, for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical specimens. J Clin Microbiol 2001; 39 (9): 3422
26. LETTER: Becker A, et al. Oxacillin resistance screening agar base for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2002; 40 (11): 4400-4401
27. ORIGINAL: Merlino J, et al. New screening medium for detection and identification of methicillin/oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* for nosocomial surveillance. Eur J Microbiol Infect Dis 2002; 21: 414-416
28. ORIGINAL: Lawrence C, et al. Use of the coagulase gene typing method for detection of carriers of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrobiol Chemother 1996; 37: 687-696
29. ORIGINAL: Martinez OV, et al. Evaluation of a mannitol-salt-oxacillin-tellurite medium for the isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from contaminated sources. Diagn Microbiol Infect Dis 1992; 15: 207-211
30. ORIGINAL: Perry PL, et al. A rapid (20h) solid screening medium for detecting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 1998; 40: 67-72
31. ORIGINAL: Jones EM, et al. Salt tolerance of EMRSA-16 and its effect on the sensitivity of screening cultures. J Hosp Infect 1997; 35: 59-62
32. ORIGINAL: Allen JL, et al. A comparison of three semi-selective media for the isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol 1994; 40: 98-1011
33. ORIGINAL: Davies S, et al. Comparison of methods for the isolation of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Pathol 1997; 50: 257-258
34. LETTER: Hussain Z, et al. Failure of a PCR screening method to detect MRSA. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21 (10): 627-628
35. ORIGINAL: Gardam M, et al. A blinded comparison of three laboratory protocols for the identification of patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22 (3): 152-156
36. ORIGINAL: Francois P, et al. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from sterile or nonsterile clinical samples by a new molecular assay. J Clin Microbiol 2003; 41 (1): 254-260
37. ORIGINAL: Ford M, et al. Evaluation of tube coagulase and fluorogenic substrate for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from selective enrichment broth in an outbreak of EMRSA 15. J Hosp Infect 1999; 44: 133-135
38. ORIGINAL: Brayshaw DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: evaluation of detection techniques on laboratory-passaged organisms. Br J Biomed Sci 1999; 56 (3): 170-176

39. ORIGINAL: Davies S, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: evaluation of five selective media. Br J Biomed Sci 2000; 57 (4): 269-272
40. ORIGINAL: Bowers KM, et al. Screening for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci: an evaluation of three selective media and Mastalex-MRSA latex agglutination. Br J Biomed Sci 2003; 60 (2): 71-74
41. ORIGINAL: Zadik PM, et al. Evaluation of a new selective medium for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol 2001; 50 (5): 476-479
42. ORIGINAL: Towner KJ, et al. Development and evaluation of a PCR-based immunoassay for the rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol 1998; 47 (7): 607-613
43. ORIGINAL: Jonas D, et al. Rapid PCR-based identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from screening swabs. J Clin Microbiol 2002; 40 (5): 1821-1823
44. ORIGINAL: Wanten GJA, et al. Optimizing screening procedures for *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients on haemodialysis. Nephrol Dial transplant 1998; 13: 1256-1258
45. ORIGINAL: Coello R, et al. Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outbreak affecting 990 patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13 (1): 74-81
46. ORIGINAL: Hicks NR, et al. Carriage and community treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: what happens after discharge? J Hosp Infect 1991; 19: 17 – 24
47. ORIGINAL: Brady LM, et al. Successful control of endemic MRSA in a cardiothoracic surgical unit. Med J Aust 1990; 152: 240-245
48. ORIGINAL: Harbarth S, et al. Randomize, Placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of MRSA. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1413-1416
49. ORIGINAL: Manjan FA, et al. Routine screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients newly admitted to an acute rehabilitation unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 516-519
50. ORIGINAL: Forward KR, et al. Cumulative yield from patient surveillance cultures for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* during a hospital outbreak. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18: 776-778
51. LETTER: Ballemans C, et al. Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): one hour versus twenty-four hours sampling interval. J Hosp Infect 1999; 43: 315-323
52. ORIGINAL: Sanford MD, et al. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1994; 19: 1123-1128
53. ORIGINAL: Girou E, et al. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. Clin Infect Dis 1998; 27: 543-550
54. ORIGINAL: Samad A, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in surgical patients, on admission to a Welsh hospital. J Hosp Infect 2002; 51: 43-46
55. ORIGINAL: Singh K, et al. Microbiologic surveillance using nasal cultures alone is sufficient for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in neonates. J Clin Microbiol 2003; 41 (6): 2755-2757
56. ORIGINAL: Roberts S, et al. Value of broth cultures in detecting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. NZMJ 2002; 115 (1162)
57. ORIGINAL: Sewell DL, et al. Sensitivity of surveillance cultures for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a nursing-home-care unit. Diagn Microbiol infect Dis 1993; 17: 53-56
58. ORIGINAL: Walsh TJ, et al. Prospective microbiologic surveillance in control of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infect Control 1987; 8 (1): 7-14
59. ORIGINAL: Riewerts Eriksen NH, et al. Evaluation of methods for detection of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. APMIS 1994; 102: 407-412
60. ORIGINAL: Safdar N, et al. Comparison of culture screening methods for detection of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a prospective study comparing 32 methods. J Clin Infect 2003; 41 (7): 3163-3166
61. ORIGINAL: Kunori T, et al. Cost-effectiveness of different MRSA screening methods. J Hosp Infect 2002; 51: 189-200
62. LETTER: Cookson BD. Selective Staphylococcal broth. J Clin Microbiol 1990; 28: 2381.
63. TEXTBOOK: Prospective, Focused Surveillance for Oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical Microbiology Procedures Handbook, 11.15.1-11.15.2

Critical Appraisal

1. Welke pre-analytische factoren zijn kritisch voor de optimale laboratoriumdetectie van MRSA op surveillancestalen?

a) anatomische plaats van staalafname:

Uitgebreide studies omtrent kolonisatie door methicillinegevoelige *Staphylococcus aureus* (MSSA) werden in de jaren '50 en '60 verricht, omwille van het probleem van de penicillineresistentie. De belangrijkste plaats van kolonisatie is het vestibulum nasi (anterieure nares), gevolgd door het perineum. Ongeveer 50% à 70% perineaal gekoloniseerd zijn ook nasale dragers. Perineale dragers zijn vaak belangrijke strooiers. Andere plaatsen zoals de keel en de oksel zijn minder frequent gekoloniseerd. Er bestaan geen redenen om aan te nemen dat MRSA zich überhaupt anders gedraagt dan MSSA, maar verschillen in predilectieplaats tussen MRSA stammen zijn beschreven (7).

De optimale plaats voor staalname bij patiënten in het kader van surveillancetekenen voor MRSA werd in meerdere studies onderzocht. De plaats die in de meeste studies het frequentst positief is voor MRSA is de neus, met name de anterieure nares (sensitiviteit: 50% - 97%) (45, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 57). Alle richtlijnen bevelen minstens staalname t.h.v. beide anterieure nares aan. Een studie, waarin staalname t.h.v. het rechter met het linker neusgat werd vergeleken, kon geen significant verschil aantonen in opbrengst (59). De opbrengst van staalname op andere plaatsen (i.e. haren, vingers, handen, keel, oksel, lies, perineum) ligt lager dan voor de anterieure nares. Echter, enkele studies beschrijven het perineum of de keel als meest frequent gekoloniseerde plaats (46, 47). De exacte sensitiviteit van staalafname t.h.v. deze verschillende plaatsen is onduidelijk omwille van het grotendeels ontbreken van goede studies en van talrijke mogelijke interfererende factoren, zoals de karakteristieken van de patiëntenpopulatie, de karakteristieken van de MRSA stam en de gebruikte laboratoriummethode. Voor neonati is de waarde van staalname t.h.v. de navel onduidelijk omwille van contradictoire resultaten in verschillende studies (55).

De kans op detectie van MRSA verhoogt indien de staalname gebeurt op meerdere plaatsen. De hoogste opbrengst (sensitiviteit tot 98,3%) werd in enkele studies bekomen bij staalafname t.h.v. neus, keel en perineum (45, 56). Additionele afnames t.h.v. oksel of lies brachten in verschillende studies geen significante meeropbrengst op (50, 52, 53). De NVMM-, HIS-, WHO- en de SHEA-richtlijn raden afname t.h.v. minstens neus, keel en perineum aan. De GOSPIZ-richtlijn raadt de afname aan t.h.v. minstens neus en keel en in specifieke situaties het perineum.

De richtlijnen stellen dat staalafnames op andere plaatsen nuttig kunnen zijn bij specifieke patiënten. Enkele studies tonen aan dat bij patiënten met wonden, huidlesies, tracheostomies of gastrostomies deze plaatsen frequent positief zijn voor MRSA en soms zelfs frequenter dan de neus (45, 49, 52, 57, 58). Alle richtlijnen raden aan om bijkomende stalen af te nemen in specifieke situaties: wonden en huidlesies (inclusief insteekplaatsen voor catheters), sputum bij productieve hoest en tracheostomie, urine bij catheterisatie. Studies over de sensitiviteit van staalafname op bepaalde van deze plaatsen ontbreken echter grotendeels (61). In het UZ-Leuven gebeuren geen afnames van surveillancestalen voor deze plaatsen.

Het aantal kweken dat moet worden afgenomen en de tussenliggende tijdsduur is een onderwerp van discussie. De NVMM-richtlijn meldt dat ook hier goede studies ontbreken. De frequentie van staalafname beïnvloedt althans de sensitiviteit van detectie van MRSA: in enkele studies leverde consecutieve staalnames een hogere opbrengst op aan MRSA dragers (44, 50, 51, 57). In een studie over de detectie van MSSA werd geen significant verschil gevonden tussen een interval van minstens 1 uur en een interval van minstens 24 uur, voor 3 consecutieve staalnames (44). Deze studie werd door dezelfde groep herhaald in het kader van MRSA surveillance en leverde wederom geen significant verschil op (51). De NVMM-richtlijn stelt dat bij het gebruik van een aanrijkingsmedium 1 afname i.p.v. 3 afnames op 3 consecutieve dagen, zoals de WIP-richtlijn voorstelde, kan volstaan. Maar de studie die wordt geciteerd laat deze conclusie niet toe aangezien zelfs met het gebruik van een aanrijkingsmedium bij 3 consecutieve afnames een significant hoger percentage MRSA dragers werd gedetecteerd in vergelijking met 1 afname (44). De GOSPIZ-richtlijn citeert hetzelfde artikel bij de aanbeveling om 3 consecutieve staalnames te doen ter demonstratie van MRSA eradicatie.

Opgemerkt dient te worden dat er geen gecontroleerde studies bestaan die de invloed van de afnameplaats op MRSA controle hebben nagegaan. Echter, MRSA uitbraken zijn beschreven, die na het herbekijken van de surveillance strategie en het introduceren van perineale staalafnames, naast nasale

afnames, onder controle kwamen (47).

De NVMM-richtlijn stelt dat men met één wisser een staalafname mag doen van meerdere plaatsen, of, als alternatief, indien men meerdere wissers heeft afgenomen, men al de wissers op of in hetzelfde medium mag enten. Dit laatste wordt ook aangeraden in de SHEA-, WHO- en HIS-richtlijnen. De motivering is dat het niet uitmaakt waar, maar wel of er überhaupt MRSA aanwezig is en dat deze werkwijze kostenbesparend is (62). Er zijn geen specifieke prospectieve studies die deze werkwijzen vergeleken hebben. Maar in studies die het effect van MRSA controlemaatregelen hebben beschreven, werd ook van deze werkwijze gebruik gemaakt. Indien een drager wordt gevonden, kan een gedifferentieerde kweek op nieuwe wissers worden uitgevoerd. De GOSPIZ-richtlijn doet hieromtrent geen uitspraak.

b) andere pre-analytische factoren:

De invloed van andere pre-analytische factoren is weinig of niet bestudeerd voor MRSA.

De richtlijnen van de GOSPIZ en NVMM laten het gebruik van een katoenen of dacron wisser toe. Men verwijst naar een studie die een hogere opbrengst vond van MSSA met katoenen wissers die geïmpregneerd waren met koolstof en men geeft de voorkeur aan dit type wisser (59). Een recente studie kon echter geen significante verschillen in opbrengst van MRSA aantonen bij het gebruik van een katoenen wisser, een met koolstof geïmpregneerde katoenen wisser en een dacron wisser (60).

Het bevochtigen van de wisser voorafgaande aan de staalname in een steriele zout- of peptonoplossing wordt in sommige richtlijnen sterk aangeraden (HIS-richtlijn), doch in andere richtlijnen niet nodig geacht (NVMM-richtlijn). De ASM raadt aan de wisser te bevochtigen bij afname t.h.v. een droge plaats. Er zijn geen studies die het effect van bevochtiging op de MRSA opbrengst hebben bekeken.

Het gebruik van een transportmedium wordt in de NVMM-richtlijn aangeraden, in de HIS-richtlijn enkel indien het transport naar het laboratorium niet onmiddellijk kan gebeuren. Er is slechts 1 studie die het effect van een transportmedium (Stuart's medium) heeft nagegaan, doch de stalen werden gedurende 7 dagen op 4°C bewaard vooraleer ze uit te platen en dit leverde een hogere opbrengst op (59). Een recente studie vond geen significante meeropbrengst van MRSA na Stuart's preincubatie voor 3 dagen (60).

De GOSPIZ-richtlijn vermeldt dat minstens 48 uur gewacht moet worden na de laatste systemische of topische toediening van antibiotica voor staalname ter demonstratie van MRSA decontaminatie, doch geeft geen referenties. Er zijn geen studies die het effect van antimicrobiële therapie op de sensitiviteit van de laboratoriummethode ter detectie van MRSA hebben bestudeerd.

2. Welke primaire cultuurbodem in het laboratorium is de meest optimale ter detectie van MRSA op surveillancetalen, wat betreft sensitiviteit en snelheid?

In de literatuur worden verschillende, specifieke methoden beschreven voor de detectie van MRSA op surveillancetalen. In regel worden kweekmethoden gebruikt. De aandacht gaat uit naar de primaire cultuurbodem die gebruikt wordt voor de detectie van MRSA, in bijzonder de samenstelling van de cultuurbodem en de incubatieduur. Qua samenstelling maakt men een onderscheid tussen niet-selectieve media en media die selectief worden gemaakt voor stafylokokken (o.a. toevoegen van NaCl%) of voor methicillineresistente stafylokokken (o.a. toevoegen van methicilline of oxacilline). Verder wordt er een onderscheid gemaakt tussen vaste cultuurbodems (agarplaten) en vloeibare aanrijkingsmedia.

Zeer uiteenlopende vaste cultuurbodems zijn gebruikt voor de detectie van MRSA: mannitol-salt agar (MSA) met 2,5% tot 7,5% NaCl, MSA met een antibioticum (meestal oxacilline, soms methicilline), in verschillende concentraties (2, 4, 5 of 6 µg/ml), MSA met lipovitelline, MSA met lipovitelline en een oxacillineschijfje of oxacilline, MSA met lipovitelline, telluriet en desferrioxamine, MSA met telluriet en oxacilline, MSA met 4 µg/ml methicilline en 8 µg/ml aztreonam, Columbia-colsitine-nalidixine-5% schapen bloedagar, Mueller-hinton-agar (MHA) met oxacilline (6 µg/ml) en/of met NaCl (4%), Baird-Parker medium met ciprofloxacine, bromocresol-purple agar, CHROMagar met ciprofloxacine, Halifax mRSA-medium, Columbia bloedagar met 8 µg/ml ciprofloxacine, Columbia bloedagar met desferrioxamine, polymyxine B, amfotericine en 2 µg/ml methicillin of 0.5 µg/ml oxacilline, milkagar met 4 µg/ml methicilline, Methicilline-bloedagar met 4 µg/ml methicilline, Oxacilline-resistance-screening-agar (ORSA) met 2 µg/ml oxacilline, polymycine B, mannitol en anilineblauw (12, 14, 15, 18, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 29, 30, 32, 35, 38, 39, 40, 41, 60)

Er zijn slechts enkele studies voorhanden die op systematische en prospectieve wijze meerdere primaire cultuurbodems hebben vergeleken (12, 27, 33, 39, 60). De resultaten van deze studies suggereren dat het gebruik van een selectieve en differentiële cultuurbodem de sensitiviteit, alsook de specificiteit, verhoogt in vergelijking met een universele en minder differentiële cultuurbodem (vb. bloedagar). Geen enkele selectieve cultuurbodem is echter duidelijk superieur te noemen, maar goede studies die de best presterende selectieve en differentiële cultuurbodems onderling vergeleken hebben, ontbreken grotendeels (27, 39). Het is ook niet duidelijk welke de optimale concentraties van zout en methicilline/oxacilline zijn voor deze cultuurbodems. Het voorkomen van MRSA-stammen (vb. EMRSA-16) met een verminderde zouttolerantie is beschreven (31). De betekenis voor de detectie in het laboratorium is evenwel onbekend, omdat prospectieve studies in het laboratorium ontbreken. Een invloed van de staalafnameplaats op de primaire cultuurbodem wordt beschreven (vb. van perineale wissers met talrijke gramnegatieven), maar in de meeste studies is de impact van de afnameplaats van de wissers niet te achterhalen (32). Er zijn geen studies die systematisch geëvalueerd hebben of bepaalde primaire cultuurbodems meer geschikt zijn voor wissers van welbepaalde afnameplaatsen.

De incubatietijd van de cultuurbodems beïnvloedt de opbrengst aan MRSA. Naarmate men media langer incubeert (overnacht tot > 96 uur) verhoogt de opbrengst. In de meeste studies werden de cultuurbodems minstens 48 uur geïncubeerd. Tot ongeveer de helft van de platen kan incubatie gedurende 48 uur vereisen ter detectie van MRSA (62). In 1 studie werden MSA-platen tot 7 dagen geïncubeerd en was er een winst van 16,7% t.o.v. 2 daagse incubatie (59). De GOSPIZ-richtlijn merkt op dat selectieve vaste cultuurbodems minstens 48 uur geïncubeerd dienen te worden. De ASM raadt aan vaste media 72 uur te incuberen.

De GOSPIZ- en NVMM- richtlijnen doen geen uitspraak over de exacte vaste cultuurbodem die het laboratorium dient te gebruiken. Weliswaar geeft men voorbeelden van media die men kan gebruiken. De GOSPIZ- en NVMM-richtlijn vermelden de MSA met 4 of 6 µg/ml oxacilline. De HIS-richtlijn raadt het gebruik aan van vaste media met 4 g/ml methicilline. De ASM raadt het gebruik aan van MSA met 4 tot 6 µg/ml oxacilline of een MSA met lipovitelline en een oxacilleschijfje.

Uiteenlopende aanrijkingsmedia werden beschreven: Tryptic-Soy bouillon (TSB) met 6,5% NaCl, Tryptone bouillon met 6, 7 of 7,5% NaCl en 1% mannitol, Robertson's cooked meat bouillon met 7,5% NaCl, brain-heart infusion (BHI) bouillon met 50 µg/ml aztreonam en 8 µg/ml ciprofloxacine, BHI met 10 µg/ml colistine en 2,5%NaCl, BHI, phenyl-mannitol bouillon met 75 µg/ml aztreonam en 5 µg/ml ceftizoxime, MH bouillon met 6 µg/ml oxacilline en 4,5% NaCl, nutrient bouillon met 20 µg/ml aztreonam, nutrient bouillon met mannitol, 2,5% NaCl, 20 µg/ml aztreonam, 8 mg/ml ciprofloxacine en colistine (13, 16, 18, 20, 33, 35, 37, 38, 40, 60).

Het gebruik van aanrijkingsmedia leidde in de meeste studies tot een verhoogde opbrengst van MRSA in vergelijking met de vaste cultuurbodems (10, 13, 16, 18, 19, 20, 33, 35, 37, 38, 44, 59, 60); uitzonderingen zijn echter beschreven (40). Zowel met selectieve als niet-selectieve aanrijkingsmedia (BHI) (18) werd een hogere opbrengst beschreven, maar de meeste studies gebruikten selectieve aanrijkingsmedia. Het aanrijkingsmedium werd meestal overnacht geïncubeerd. De cijfers van de meeropbrengst variëren sterk (van 9% tot 50%). Het nadeel van het gebruik van aanrijkingsmedium is een verlenging van de tijdsduur van de methode en een vertraging in het rapporteren. Alle richtlijnen raden het gebruik van een aanrijkingsmedium aan. In het UZ-Leuven wordt geen aanrijkingsmedium gebruikt.

Het is onduidelijk of bij gebruik van een aanrijkingsmedium er initieel een additioneel vaste cultuurbodem geënt moet worden. Het argument voor het tegelijk enten van een vaste cultuurbodem is de snellere antwoordtijd bij stalen met MRSA. Een vaste cultuurbodem wordt wel steeds gebruikt voor de afenting van een aanrijkingsmedium. De NVMM-richtlijn raadt aan steeds een niet-selectief vaste cultuurbodem (conventionele bloedagar en eventueel phenolmannitol agar) bij in te zetten bij gebruik van een selectief aanrijkingsmedium, omwille van een theoretisch en onbekend verlies aan sensitiviteit met het selectief aanrijkingsmedium. Bij gebruik van een niet-selectief aanrijkingsmedium kan een vaste cultuurbodem achterwege gelaten worden. De HIS-richtlijn raadt het initieel bijenten van een vaste cultuurbodem bij gebruik van een aanrijkingsmedium enkel aan wanneer snelheid essentieel is. De ASM raadt het tegelijk enten aan van een vaste cultuurbodem en een aanrijkingsmedium.

De NVMM-richtlijn vermeldt dat geen definitieve aanbevelingen gedaan kunnen worden over de samenstelling van een selectief aanrijkingsmedium omwille van het ontbreken van uitgebreide vergelijkende studies. Ook de GOSPIZ-richtlijn vermeldt dat de juiste zoutconcentratie controversieel is, alsook de te gebruiken antibiotica en hun concentratie. De HIS-richtlijn vermeldt dat indien lagere zoutconcentraties worden gebruikt, antibiotica zoals aztreonam of nalidixine dienen te worden toegevoegd aan het aanrijkingsmedium. De HIS- en WHO-richtlijn raden het gebruik van methicilline in het aanrijkingsmedium af.

De NVMM- en de GOSPIZ-richtlijn raden bij het gebruik van een selectief aanrijkingsmedium het gebruik aan van een niet-selectieve vaste cultuurbodem (bloedagar) voor afenting en bij het gebruik van een niet-selectief aanrijkingsmedium het gebruik aan van een selectieve vaste cultuurbodem voor afenting. Er zijn echter geen studies voorhanden die deze aanbeveling onderzochten.

De GOSPIZ- en NVMM-richtlijnen doen geen uitspraak over het exacte aanrijkingsmedium dat het laboratorium dient te gebruiken. Ze geven voorbeelden van media die men kan gebruiken. De GOSPIZ-richtlijn vermeldt de TSB met 7,5% NaCl. De NVMM-richtlijn vermeldt de phenyl-mannitol bouillon met aztreonam en ceftizoxim, alsook de BHI met 7,5% NaCl. De HIS-richtlijn raadt het gebruik aan van Oxoid's nutrient bouillon met extra NaCl of Robertson's cooked meat met NaCl. De ASM raadt het gebruik aan van tryptone bouillon met 7,5% NaCl. De WHO-richtlijn raadt het gebruik aan van een bouillon met 7% NaCl.

De meeste studies naar het effect van een aanrijkingsmedium incubeerden het medium overnacht. De GOSPIZ- en HIS-richtlijn raden een overnachtse incubatie (+/- 18 uur) aan.

Enkele studies gebruikten moleculaire technieken (PCR) ter detectie van MRSA (mecA en nuc of femA of femB of coagulase gen), ofwel rechtstreeks vanop de wisser ofwel na incubatie in een aanrijkingsmedium (11, 24, 28, 36, 42, 43). Men rapporteert vergelijkbare sensitiviteit en specificiteit, maar snellere detectie van MRSA (6-24 uur i.p.v. 48-78 uur). Echter, enkele studies rapporteren met deze moleculaire technieken ook een lagere sensitiviteit (28, 34) of specificiteit (28, 34, 36, 42). De GOSPIZ-, HIS- en SHEA-richtlijn vermelden dat moleculaire technieken onder investigatie zijn.

Er zijn geen prospectieve studies die de optimale incubatietemperatuur (30°C versus 37°C) bestudeerd hebben voor de detectie van MRSA op surveillancestalen. Beide incubatietemperaturen zijn echter gebruikt in studies ter evaluatie van de laboratoriummethode en ter evaluatie van MRSA-controlemaatregelen. De HIS-richtlijn raadt een incubatie op 30°C aan. De WHO-richtlijn vermeldt beide incubatietemperaturen. De GOSPIZ-richtlijn vermeldt incubatie op 37°C.

De NVMM-richtlijn raadt sterk aan een onderscheid te maken tussen een bekende stam en een onbekende stam. Voor een bekende stam dient het laboratorium 'maatwerk' te leveren. i.f.v. de zouttolerantie en het antibiogram. Er zijn geen prospectieve studies uitgevoerd die het effect van 'maatwerk' onderzochten.

Prospectieve, gecontroleerde studies ontbreken over de impact van een meer sensitieve laboratoriummethode op de controle van MRSA.

3. Welke staalafnameplaats en primair medium is het meest kosteffectief ter detectie van MRSA op surveillancestalen?

Alhoewel talrijke laboratoriummethoden beschreven zijn voor MRSA surveillancestalen, zijn er geen studies die de kosten vergeleken hebben tussen de verschillende methodes. Eén recente studie berekende de kosteffectiviteit van verschillende laboratoriummethoden aan de hand van een mathematisch model ontwikkeld voor patiënten op een intensieve zorgen eenheid (61). Om de kosteffectiviteit van een test te berekenen werd rekening gehouden met de sensitiviteit, specificiteit en de kost van de test zoals gepubliceerd in de literatuur en meegedeeld door communicatie met ziekenhuizen. Men berekende voor iedere test een kosteffectiviteitsratio door de verhouding te maken van de winst die surveillance opleverde bij de controle van MRSA in het ziekenhuis met de kosten van de test.

Algemeen bleek specificiteit geen majeure determinant van de kosteffectiviteit te zijn omwille van de zeer hoge specificiteit van de confirmatietesten die gebruikt worden, maar sensitiviteit wel. Sensitiviteit werd in hoge mate beïnvloed door de plaats van staalafname en het primaire medium.

Wat betreft de afnameplaats werd berekend dat de neus de meest kosteffectieve afnameplaats was bij een enkelvoudige staalafname. Maar dit werd overtroffen door een combinatie van meerdere afnameplaatsen. Optimaal was een gecombineerde afname van neus en wonden. Het dient opgemerkt dat de studie veronderstelde dat ieder staal per afnameplaats afzonderlijk werd verwerkt in het laboratorium.

Wat betreft de primaire media was een Baird-Parker medium met ciprofloxacine dat overnacht werd geïncubeerd het meest kosteffectief. Het gebruik van een MSA met of zonder methicilline was kosteffectief bij gebruik van een aanrijkingsmedium en incubatie gedurende 42 uur. Opgemerkt dient te worden dat andere primaire media niet opgenomen werden in de studie.

To do/ Actions

Evaluatie van de gehanteerde laboratoriummethode te UZ-Leuven: lopende

Modified from: Sackett DL., *Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM*, Churchill Livingstone, 2000

Addendum1:

Overzicht van positieve surveillancestalen op MRSA bij opgenomen patiënten (101) te UZ Gasthuisberg i.f.v. de afnameplaats:

Enkel neus:	28
Enkel keel:	8
Enkel perineum:	42
Neus en keel:	7
Neus en perineum:	1
Keel en perineum:	1
Neus, keel en perineum:	5
Andere:	5

Sensitiviteit:

Perineum:	52,5%
Neus:	44,5%
Keel:	20,8%
Neus en perineum:	87,1%
Neus, keel en perineum:	95%

Addendum2:

Evaluatie primaire surveillance cultuurbodems ter detectie van MRSA: lopende