

CAT
Critically Appraised Topic

Nut van PCR voor MRSA: wanneer PCR en wanneer kweek?

Author: Dr. Lies Creemers
Supervisor: Prof. Dr. J. Van Eldere
Search/methodology verified by: Dr. P. Vermeersch
Date: 20/01/2009

Clinical bottom line

PCR met GeneXpert biedt de mogelijkheid voor een snellere bepaling van de MRSA-status. De literatuur toont dat GeneXpert een hoge negatief predictieve waarde (>95%) heeft. De positief predictieve waarde ligt echter maar rond de 75%. Om de meerwaarde van GeneXpert voor het preventiebeleid tegen MRSA in UZ Leuven te onderzoeken hebben we een evaluatie gedaan voor patiënten van de diensten intensieve zorgen (ITE), neonatologie en geriatrie. Risicopatiënten op de diensten ITE en neonatologie worden in quarantaine geplaatst tot de MRSA-status gekend is. Op de dienst geriatrie gebeurt dit niet. Gedurende 7 maanden ontvingen we stalen van 36 patiënten op ITE, 20 patiënten op neonatologie en 95 patiënten van geriatrie. Hiervan waren er respectievelijk 31, 19 en 76 eenduidig negatief met zowel PCR als kweek. Gezien de meerkost van PCR ten opzichte van de kweek (max. 46€ versus 5€) is het in financieel opzicht beter om GeneXpert slechts te gebruiken voor bepaalde risicogroepen. Van de diensten binnen UZ Leuven die werden bestudeerd (Intensieve zorgen (ITE), Neonatologie en Geriatrie) komen ITE en Neonatologie in aanmerking voor het gebruik van GeneXpert aangezien de meerkost van PCR gecompenseerd wordt door de winst uit een kortere quarantaine (ca. 53€/dag). Aangezien er geen quarantaine/isolatie gebeurt op de dienst geriatrie, lijkt de meerkost van PCR hier moeilijk te verantwoorden. Het gebruik van GeneXpert lijkt niet aangewezen om de MRSA-status tijdens decontaminatie te bepalen gezien het belangrijk aantal discordante resultaten tussen PCR en cultuur.

Clinical/Diagnostic scenario

Staphylococcus aureus is een Gram-positieve kok die de huid koloniseert en bij 25-30% van de gezonde personen voorkomt ter hoogte van het vestibulum nasi. Desondanks kan het een breed spectrum van ziekten veroorzaken. De kiem verwerft gemakkelijk resistentie tegen alle klassen van antibiotica, onder andere door mutatie. Methicilline resistentie is de klinisch meest belangrijke vorm en wordt gemedieerd door het PBP-2a, een penicilline bindend proteïne, dat gecodeerd wordt door het *mecA* gen, gelocaliseerd op de mobiele staphylococcal chromosoom cassette (SCCmec). Hierdoor verwerft *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistentie voor alle β -lactam antibiotica.

Momenteel is MRSA de meest frequent geïdentificeerde antibiotica-resistente pathogeen in verschillende werelddelen (7). Bovendien neemt het aantal infecties met MRSA wereldwijd toe zoals blijkt uit gegevens van het National Nosocomial Infection Surveillance System en het European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Deze toename wordt ook gezien in landen met een lage frequentie van antibiotica-resistentie zoals de Scandinavische landen en Nederland. In België is de proportie van oxacilline resistentie bij de *Staphylococcus aureus* uit invasieve isolaten 10-25% (17). Patiënten met een MRSA infectie hebben een hogere morbiditeit en mortaliteit, een langer ziekenhuisverblijf en hogere kosten in vergelijking met infecties door een methicilline-gevoelige *Staphylococcus aureus* (MSSA). Aangezien MRSA voornamelijk een nosocomiaal-gerelateerd probleem is, is het heden ten dage onontbeerlijk om

binnen het ziekenhuis een beleid toe te passen om het risico op transmissie en infectie te beperken. In het UZLeuven wordt er naast de standaard hygiënemaatregelen een ‘Search and Destroy’-beleid gehanteerd. Deze strategie behelst het actief opsporen van kiemdragerschap (screenen) en het eradiceren van MRSA in geval van dragerschap (decontaminatie). Systematische screening gebeurt onder andere bij opname op intensieve eenheden en op geriatrie. Op neonatologie worden die patiënten gescreend die tenminste 48 uur elders opgenomen zijn geweest. Momenteel bestaat een screening uit de afname van een wisser vanuit de neus en het perineum waarop een microbiologische kweek gebeurt. De geschatte kost hiervan bedraagt ongeveer 5 euro (21). Op de intensieve eenheden en op neonatologie worden risicogroepen bij opname direct in quarantaine geplaatst tot het resultaat van de kweek gekend is. De quarantaine duurt gemiddeld 48 uur, De gemiddelde kost volgens het eindwerk van E. Ophals (promotor Prof. A. Schuermans) van een quarantaineplaatsing of isolatie op ITE bedraagt ongeveer 53 euro/dag (21). Deze berekening is sterk vereenvoudigd en waarschijnlijk onderschat. Voor neonatologie zijn er geen exacte kostendata en gaan we ervan uit dat de kost minimaal gelijk is aan de kost op ITE. Op geriatrie verschilt het beleid in die zin dat er geen quarantaine/isolatie gebeurt, maar dat MRSA-positieve patiënten gedecontamineerd worden volgens een specifiek schema (cfr. Attachment 1). De kost hiervan bedraagt 26.08 euro/dag voor beschermkledij en omkleedtijd en 66.75 euro/5 dagen voor de decontaminatie (21). Gezien de toegenomen interesse in moleculaire technieken om MRSA op te sporen en de weinige data betreffende de financiële impact van snellere diagnostiek hebben we besloten hierop nader in te gaan.

Question(s)

- 1) Wat is de logistieke haalbaarheid en financiële impact van snelle MRSA detectie met de GeneXpert op het beleid (quarantaine/isolatie/decontaminatie) van patiënten op intensieve eenheden, neonatologie en geriatrie binnen UZLeuven.
- 2) Heeft het zin om PCR aan te bieden na de decontaminatieprocedure (vals-+ door aanwezigheid van DNA)?

Search terms

- 1) MeSH Database (PubMed): "Staphylococcus aureus"[Mesh]; "Staphylococcus aureus/pathogenicity"[Mesh]
- 2) Pubmed, SUMSearch, National Guideline Clearinghouse, Cochrane Library, UpToDate Online

Relevant evidence/References

Guidelines and Recommendations

- 1) GOSPIZ: RICHTLIJNEN VOOR DE BEHEERSING EN PREVENTIE VAN OVERDRACHT VAN METHICILLINE-RESISTENTE STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) IN BELGISCHE ZIEKENHUIZEN. 2003.

Reviews and Meta-analyses

- 3) McGingile et al. The Use of Active Surveillance Cultures in Adult Intensive Care Units to Reduce Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus-Related Morbidity, Mortality, and Costs: A Systematic Review. CID 2008; 46:1717–25.
- 4) Carroll. Rapid diagnostics for methicillin-resistant Staphylococcus aureus: current status. Mol Diagn Ther. 2008;12(1):15-24.
- 5) Palavecino. Clinical, epidemiological, and laboratory aspects of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections. Methods Mol Biol. 2007.
- 6) Humphreys. National guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant Staphylococcus aureus—what do they tell us? CMI 2007;13:846-853.
- 7) Grundmann et al. Emergence and resurgence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a public-health threat. www.thelancet.com Vol 368 September 2, 2006.
- 8) Brown et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). JAC 2005; 56:1000-1018.

Original Articles

- 5) Wolk et al. A Multicenter Evaluation of the Cepheid Xpert™ MRSA Test as a Rapid Screening Method for Detection of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) from Nares Swabs. JCM doi:10.1128/JCM.01714-08
- 6) Diller et al. Evidence for cost reduction based on pre-admission MRSA screening in general surgery. Int. J. Hyg. Environ. Health 211 (2008) 205–212.
- 7) Tiemersma et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe, 1999-2002. Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 10, No. 9, September 2004.
- 7) Jeyaratnam et al. Impact of rapid screening tests on acquisition of methicillin resistant Staphylococcus aureus: cluster randomized crossover trial. BMJ 2008;336:927-930.
- 8) Harbarth et al. Universal Screening for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus at Hospital Admission and Nosocomial Infection in Surgical Patients. JAMA. 2008; 299(10): 1149-1157.
- 9) Hagen et al. Development of a real-time PCR assay for rapid identification of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from clinical samples. Int J Med Microbiol. 2005 Jun;295(2):77-86.
- 10) Rossney et al. Evaluation of the Xpert™ MRSA Assay on the GeneXpert Real-Time PCR Platform for Rapid Detection of MRSA from Screening Specimens. JCM 2008 Oct;46(10):3285-90.
- 11) Hardy et al. A study of the efficacy and cost-effectiveness of MRSA screening and monitoring on surgical wards using a new, rapid molecular test (EMMS). BMC Health Serv Res. 2007 Oct 3;7:160.
- 12) Struelens and Denis. Rapid molecular detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a cost-effective tool for infection control in critical care? Critical Care 2006, 10:128.
- 13) Bühlmann et al. Rapid Screening for Carriage of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus by PCR and Associated Costs. JCM, July 2008, p. 2151–2154.
- 14) Jonas et al. Rapid PCR-Based Identification of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus from Screening Swabs. JCM May 2002, p. 1821–1823.
- 15) Cosgrove et al. The impact of methicillin resistance in Staphylococcus aureus bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. Infect.Control. Hosp.Epidemiol. 2005;26:166-174.
- 16) Harbarth et al. Evaluation of rapid screening and pre-emptive contact isolation for detecting and controlling methicillin-resistant Staphylococcus aureus in critical care: an interventional cohort study. Crit Care 2006; 10:R25.
- 16) Nulens et al. Cost of the methicillin-resistant Staphylococcus aureus search and destroy policy in a Dutch university hospital. J Hosp Infect. 2008 Apr;68(4):301-7.
- 17) Huletsky et al. New Real-Time PCR Assay for Rapid Detection of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Directly from Specimens Containing a Mixture of Staphylococci. JCM 2004, p1875-1884.

Reference Works, Handbooks and Databases

- 17) EARSS 2007: Annual report
- 18) Gezondheidsraadrapport: MRSA-beleid in Nederland. 2006.
- 19) www.iph.fgov.be/nsih/download/MRSA/Rapn71_DEF.pdf Surveillance van MRSA in de Belgische acute ziekenhuizen: eerste semester 2007.

Posters, “grey literature”, presentations

- 20) Thesis: Decontaminatie van MRSA-positieve patiënten op de geriatrische afdelingen van UZLeuven: compliance aan de voorschriften en resultaat: Elly Vanzurpele, Promotor Prof. Dr. A. Schuermans; Projectthesis voor het verkrijgen van de graad Master in de Verpleegkunde en de Vroedkunde; Academiejaar 2005-2006.
- 21) Portfolio: Financiële analyse van het ‘Search en Destroy’-beleid op een eenheid voor intensieve zorgen en op een eenheid voor geriatrische zorgen in een Belgisch universitair ziekenhuis. Ophals Erik, Promotor Prof. Dr. A. Schuermans. Projectthesis voor het verkrijgen van de graad van Master in de Verpleegkunde en de Vroedkunde; Academiejaar 2006-2007.
- 22) Poster E. Nulens et al. Molecular detection of MRSA carriers in a low prevalence population.
- 23) Poster Rossney et al. Clinical evaluation of Xpert MRSA kit (Cepheid)
- 24) Poster De Beenhouwer et al. Direct detection of MRSA in surveillance samples by Xpert MRSA.
- 25) Presentatie: Tenover F. Rapid diagnosis of MRSA colonization: state of the art. IDSA2007.
- 26) Brochure Xpert MRSA (Cepheid)

Appraisal

Aantal patiënten (neus + perineum) per maand en per dienst gedurende 7 maanden:

	n		n
jun/08	5	geriatrie	95
jul/08	10	ITE	36
aug/08	2	neonato	20
sep/08	11	pneumo	1
okt/08	34		152
nov/08	47		
dec/08	42		
	151		

Initieel was de opzet van de studie om MRSA-dragerschap te detecteren via de commerciële GeneXpert MRSA test met als doel de evaluatie van de logistieke haalbaarheid van deze snelle moleculaire diagnostiek voor MRSA en de impact op het quarantainebeleid van patiënten intensieve zorgen (eenheden E 509-513-514 en 519).

Het betreft hier enkel de screening bij opname van een risicopopulatie (voorafgaand in ander ziekenhuis of andere intensieve, heropname na heelkunde, geriatrische patiënten, na langdurige hospitalisatie (>10d), grote open wonden, vroeger MRSA+) die sowieso in quarantaine geplaatst werd tot de MRSA-status bekend was.

Vanaf oktober werden ook de screenings van neonatologie (E321, externe transfer van > 48u elders opgenomen) en die van de geriatrie (E455, systematisch bij opname en na decontaminatie (cfr. Attachment 1)) geïnccludeerd.

De screening voor deze diensten werd in duplo gedaan: PCR en kweek. Per patiënt werden 2 dubbelkoppige wissers in transportbodem afgenomen; 1 voor neus en 1 voor perineum. Een speciaal aanvraagnummer 39 werd hiervoor aangemaakt. Aanvraagnummer 38 werd in 2de instantie gecreëerd voor wissers van geriatrie die na decontaminatie werden afgenomen (cfr. Attachment 2).

In het labo werden de dubbelkoppige wissers ‘ontkoppeld’ en werd er telkens 1 gebruikt voor de PCR en 1 voor kweek (cfr. Attachment 3). De wissers van neus en perineum werden elk apart geanalyseerd (in routine worden beide wissers op dezelfde MRSA-bodem geënt).

Resultaten:

TAT:

Gemiddelde TAT (uur)	PCR	Kweek	n
jun/08	5,59	54,44	5
jul/08	14,4	63,08	10
aug/08	8,26	102,56	2
sep/08	9,94	59,67	11
okt/08	5,26	53,4	34
nov/08	4,47	51,94	47
dec/08	5,96	56,28	42
totaal	6,26	55,5	152
>17u/weekend	17,36	65,6	29
<17u/week	3,81	53,15	123

Deze tabel geeft het gemiddeld verschil in uur weer tussen kweek en PCR. Dit is een gemiddeld voor alle stalen ongeacht van welke dienst ze afkomstig zijn. Er is duidelijk te zien dat stalen die na 17.00 uur of op een zon-/feestdag aankomen een veel langere TAT hebben gezien ze slechts daags nadien verwerkt zijn. Opvallend ook is dat, ondanks een gemiddelde quarantaine-duur van 48 uur, de TAT voor kweek, steeds langer is dan 48 uur.

Testuitslagen:

- Geriatrie
 - voor decontaminatie: 81 patiënten
 - 72 negatief met kweek & PCR
 - 9 positief met PCR
 - 8 positief met kweek (waarvan 1 wissers slechts na aanrijking) → decontaminatie
 - 1 negatief met kweek (op 21/11, ervoor steeds MRSA-negatief; op 19/12 MRSA-positieve kweek) → ofwel kweek vals-negatief (te laag aantal CFU voor kweek) ofwel PCR vals-positief (DNA-resten die nog gedetecteerd werden door de PCR).
 - na decontaminatie: 14 patiënten
 - 4 negatief met kweek & PCR → stop decontaminatie
 - 10 positief met PCR
 - 7 positief met kweek (waarvan 1 slechts na aanrijking) → verdere decontaminatie
 - 3 negatief met kweek: bij nazicht naar alle kweken voor deze 3 patiënten is het moeilijk om te concluderen of de PCR vals-positief is alswel de kweek vals-negatief. De MRSA-status van deze 3 fluctueert in de opeenvolgende screeningen van positief naar negatief en omgekeerd.
 - 1 negatief met PCR en positief met kweek: bij nazicht naar alle kweken zijn deze steeds als positief gerapporteerd (6 afzonderlijke keren, zowel neus als perineum met MIC oxacilline >4mg/l) en PCR negatief (2 afzonderlijke keren, zowel neus als perineum)

- ITE
 - 36 patiënten (=69 wissers (3 wissers niet ontvangen) (= neus + perineum))
 - 31 patiënten negatief met kweek & PCR → >1 dag sneller uit quarantaine
 - 3 patiënten waren positief met PCR
 - 1 positief met kweek (na aanrijking)
 - 2 negatief met kweek
 - 1: opname na hersentrauma waarvoor chirurgie en revalidatie. Geen infecties. Noch klinische stalen noch volgende screeningen werden positief met MRSA.
 - 1: positief met kweek op 16/9; op 29/9 (na decontaminatie?) kweek negatief en PCR positief. Patiënt zat vermoedelijk in decontaminatieschema waarbij kweek mogelijks vals-negatief (te laag aantal CFU voor kweek) of PCR vals-positief (DNA-resten).
 - 2 patiënten wissers zijn geïnhibeerd met PCR. Reden?

- Neonatologie
 - 20 patiënten (=40 wissers (= neus + perineum))
 - 19 negatief met kweek & PCR → >1 dag sneller uit quarantaine
 - 1 positief met PCR en negatief met kweek (nooit positieve kweek gehad) → vals+??: neonat met congenitale chromosoomafwijking. Opname vanuit Nederland voor ductusclipping wegens open d. botali. Pneumonie met E. coli waarvoor Tazocin. Wondinfectie thv peritoneaalkatheter waarvoor Floxapen. Cultuur toont MRSE gevoelig aan Vancomycine, ongevoelig aan Floxapen. Switch naar Vancomycine. PCR werd als vals-positief beschouwd op de afdeling Neonatologie.

Besluit:

PCR (GeneXpert):

- Pro: valabel en snel detectiemiddel met hoge NPV
 - Contra: meerkost tov kweek (=ca. 5€) vs. 46€ (max prijs) (= ifv aantal uitgevoerde testen) (= incl. BTW)
 - Probleem: wat te doen met positief resultaat? De literatuur zegt dat dit geverifieerd moet worden met de kweek. Maar is de kweek (3 patiënten gemist, slechts positief na aanrijking) juist of de PCR?
 - → beperken tot risicogroepen op risicodiensten
- ITE & Neonato:** financieel wordt de meerkost van PCR t.o.v. cultuur (max. 41€) gecompenseerd door de winst op quarantaine (53 €/dag). Er dient opgemerkt dat beide kosten vermoedelijk onderschat zijn. Van deze risicogroep die gescreend wordt is een hoog percentage MRSA-negatief. Gezien de hoge NPV van de PCR kunnen deze patiënten dus veel sneller uit quarantaine bij een negatief resultaat.

Geriatric: geen duidelijk financieel voordeel aantoonbaar, wel een mogelijke reductie in het aantal secundaire gevallen en op deze manier toch een besparing. Namelijk hoe sneller de MRSA-status gekend is, hoe sneller de gepaste maatregelen kunnen opgestart worden waardoor de kans op spreiding gereduceerd wordt. De impact van snelle diagnostiek op het aantal gevallen van secundaire MRSA is echter niet gekend. Aangezien het gebruik van GeneXpert niet leidt tot een besparing van de kosten van quarantaine, lijkt de meerkost van PCR hier moeilijk te verantwoorden.

Wat betreft de resultaten tijdens decontaminatie valt het belangrijk aantal discordante resultaten op tussen PCR en kweek. Mogelijks is de kweek vals-negatief door een te laag aantal kiemen op de wisser, mogelijks is de PCR vals-positief door DNA-resten van dode kiemen.

To do/Actions

- 1) Het uitvoeren van de PCR voor screening bij een bepaalde risicopopulatie op risicodiensten (bv. ITE en Neonatologie) is zeker zinvol gezien het snel verkrijgen van een resultaat vergeleken met de kweek (cfr TAT). Financieel is het te verwachten dat de meerkost van PCR gecompenseerd zal worden door de winst tgv minder lange quarantaineplaatsing, tenminste als de PCR voor perineum en neus samen gebeurt. Als de PCR apart gebeurt voor neus en perineum bedraagt de kost uiteraard 2 x (max.) 46€.
- 2) Financieel gezien lijkt het niet interessant om de screenings voor geriatric (zowel voor als tijdens decontaminatie) met PCR uit te voeren. Er dient ook opgemerkt dat er opvallend meer discrepantie is tussen de kweek en PCR bij stalen die afgenomen werden tijdens de decontaminatie-procedure.
- 3) Het inzetten van de PCR door de permanentie zou interessant kunnen zijn omdat het resultaat dan opmerkelijk sneller gekend is. Een belangrijke vraag is of, indien het resultaat binnen de 3 à 4 uur gekend is, er gewacht zal worden op dit resultaat voor het al dan niet opstarten van quarantaine? Indien er toch reeds quarantaine wordt gestart kan er maximaal 1 dag uitgespaard worden en hoeft de PCR niet 's nachts te gebeuren.
- 4) Zowel uit de literatuur als uit onze eigen resultaten blijkt dat een positief resultaat met PCR moet worden geverifieerd met de kweek.

Evaluatie PCR MRSA

E 509/513/514/519/321/455

Aanvang 02/06/2008

Aanvraagnummer = 39

Aanvraagnummer = 38 (na decontaminatie) E 455

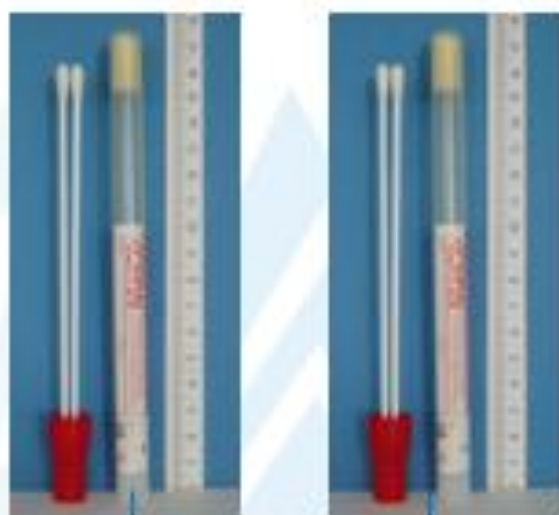
2 etiketten worden afgedrukt:

- één met staalsoort MRSA en staalsoortextensie neus
- een met staalsoort MRSA en staalsoortextensie perineum



Neus

Perineum



Afnamewisser = tweekoppige
wisser in transportagar

Eén tweekoppige wisser
gebruiken voor neus

Eén tweekoppige wisser
gebruiken voor perineum

Label met juiste etiket

Stuur beide tweekoppige wissers samen op naar labo

Attachment 3: Flowchart wissers

