

**RICHTLIJNEN VOOR DE BEHEERSING EN PREVENTIE VAN OVERDRACHT  
VAN METHICILLINE-RESISTENTE STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)  
IN BELGISCHE ZIEKENHUIZEN**

Groupement pour le Dépistage, l'Etude et la Prévention des Infections Hospitalières  
Groep ter Opsporing, Studie en Preventie van Infecties in de Ziekenhuizen  
(GDEPIH/GOSPIZ)

## 1. Inleiding

*Staphylococcus aureus* is een belangrijke oorzaak van huid- en slijmvlieesinfecties, van postoperatieve wondinfecties, katheterinfecties, pneumonieën, bacteriëmieën en gewrichtsinfecties. De laatste 20 jaar is in vele landen van de wereld de incidentie van nosocomiale infecties, verwekt door de methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA), significant toegenomen. Recente moleculaire epidemiologische studies hebben aangetoond dat *S. aureus* zijn methicilline-resistentie heeft verworven door de integratie van een groot resistentie-eiland genoom, het zog. 'Staphylococcal Cassette Chromosome mec' (SCCmec)<sup>1</sup>. De analyse van grote hoeveelheden MRSA-stammen van wereldwijde oorsprong heeft aangetoond dat deze genetische overdracht zich slechts een beperkt aantal keer heeft voorgedaan. De wereldwijde uitbreiding van MRSA is het gevolg van de verspreiding van ongeveer een dozijn epidemische klonen<sup>2</sup>. Zo zijn bijna alle gevallen van MRSA-kolonisatie en -infectie het gevolg van een exogene overdracht van andere MRSA-dragers in verzorgingsinstellingen. Vandaar het grote belang dat gehecht wordt aan het onderbreken van de nosocomiale overdracht teneinde de MRSA-infecties onder controle te houden. Daarbij komt dat in de omgeving opgelopen MRSA-infecties onlangs werden gerapporteerd in de VS, Australië en Frankrijk: blijkbaar worden deze veroorzaakt door nieuwe klonen van hypervirulente methicilline-gevoelige *S. aureus* stammen die onlangs het SCCmec-gen hebben verworven.

Men heeft aangetoond dat epidemische MRSA-stammen gevallen van kruisinfecties hebben veroorzaakt in ziekenhuizen en zich tussen de verschillende verzorgingsinstellingen over grote geografische gebieden via gekoloniseerde en/of geïnfecteerde patiënten<sup>3</sup> verspreiden. Ze veroorzaken een duidelijke toename van de nosocomiale infectiecijfers<sup>4</sup> en een significante en toegenomen morbiditeit<sup>5,6</sup>, mortaliteit<sup>6,7</sup> en kost<sup>8,9</sup>; ze zijn moeilijker te behandelen en reageren minder goed op therapie. Volgens recente ramingen bedragen de kosten, die aan MRSA-infectie bij gehospitaliseerde patiënten toe te schrijven zijn, tussen 10.000 en 36.000 EURO<sup>8</sup>. Een meta-analyse van studies wijst erop dat het sterftecijfer in geval van MRSA-bacteriëmieën duidelijk is toegenomen ten opzichte van MSSA-bacteriëmieën (Pooled odds ratio: 1,93)<sup>7</sup>.

In Europa varieert de prevalentie van methicilline-resistentie bij *S. aureus* sterk tussen de verschillende landen (EARSS)<sup>10</sup>. Dit gaat van > 30% (en blijft stijgen) in landen zoals het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Italië, Spanje en Portugal, naar minder dan 2% in Nederland en de Scandinavische landen, waar een strenge nationale 'quarantaine' politiek geldt voor alle patiënten die overgebracht worden uit andere landen, bestaande uit surveillance, barrière voorzorgsmaatregelen, decontaminatie van de dragers en cohortverpleging.

Ofschoon deze controlemaatregelen niet altijd correct werden geëvalueerd, lijken ze toch te hebben geleid tot een vermindering van MRSA-overdracht, zowel in een epidemische als endemische context. Het overdrachtsrisico bij een niet-geïsoleerde patiënt is 16 tot 38-maal<sup>11,12</sup> hoger dan bij een geïsoleerde patiënt. Zes kosten/baten-studies hebben aangetoond dat deze controlemaatregelen rendabel zijn in situaties waarin het dragerschappercentage bij opname tussen 0,5 en 20% varieert, de doeltreffendheid van de controlemaatregelen tussen 14 en 80% ligt en de infectiegraad bij gekoloniseerde patiënten tussen 20 en 60% ligt<sup>13,14,15,16</sup>. In 2002 werden op wereldvlak, maar ook in België<sup>17</sup>, MRSA-stammen geïsoleerd die intermediair resistent zijn aan vancomycine (VISA)<sup>18</sup> en daarnaast dook in de VS ook een *Staphylococcus aureus* op die volledig resistent is aan vancomycine door verwerving van het enterokokken *vanA*-gen: dit heeft uiteraard de therapeutische opties verder versmald. Hieruit blijkt dat de kosten/baten-verhouding van strenge maatregelen voor de controle van MRSA grof wordt onderschat.

Een Belgische multicentrische studie heeft aangetoond dat de verhouding van MRSA bij patiënten met *S. aureus* bacteriëmieën in acute ziekenhuizen, is gestegen van 10% in 1984 tot 30% in 1992<sup>20</sup>. In 1993-1994 werden er nationale richtlijnen ter controle van MRSA in ziekenhuizen opgesteld en gepubliceerd door de 'Groep ter Opsporing, Studie en Preventie van Infecties in de Ziekenhuizen' (GDEPIH / GOSPIZ)<sup>21</sup>. Er werd een nationaal MRSA-surveillanceprogramma opgestart in samenwerking met het federale Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid en het referentielaboratorium voor stafylokokken (ULB - Erasme) om de prevalentie en incidentie van MRSA in Belgische ziekenhuizen<sup>22</sup> op te volgen. De toepassing van deze nationale richtlijnen door meer dan 80% van de ziekenhuizen leidde tot een daling van de prevalentie en incidentie van MRSA. Het aandeel van MRSA in bloedisolaten verminderde tot een gemiddelde van 23% in 1999; MRSA bij klinische *S. aureus* isolaten verminderde van 24 tot 14% tussen 1994 en 1998, terwijl de incidentie van nosocomiale verwerving gelijkmatig zakte van een gemiddelde van 3,7 tot 2,0 gevallen per 1.000 opnames (Rapport van de Nationale MRSA-surveillance, B. Jans e.a.). Deze hoopvolle trend is echter sinds 1999 gekeerd: de MRSA-ratio steeg opnieuw tot 24% en de incidentie bereikte 3 gevallen per 1.000 in 2002. Moleculair epidemiologische surveillance toonde een aanzienlijke verschuiving in de epidemiologische verdeling van epidemische MRSA-stammen in België: een gentamicine gevoelige kloon B<sup>23</sup> en meer recent vier andere epidemische klonen, waaronder de Britse EMRSA-15 en 16, vervingen geleidelijk de multi-resistente, pan-Europese MRSA-kloon A, die aan de oorsprong was van de meeste gevallen in de jaren '80.

Deze recente heropflakking van MRSA evenals de frequente gevallen in de Belgische ziekenhuizen, zijn een bron van bezorgdheid bij de gezondheidswerkers en -overheden.

Deze heropflakking kan te wijten zijn aan verschillende factoren: nieuwe, waarschijnlijk gemakkelijker overdraagbare MRSA-klonen, een selectieve druk door het toenemend antibioticagebruik, het ontstaan van een groot MRSA-reservoir bij chronisch gekoloniseerde patiënten in acute en chronische verzorgingsinstellingen<sup>24,25</sup>, een toenemende 'turnover' en overbrenging van patiënten binnen en tussen de verschillende verzorgingsinstellingen, en een verminderde surveillance waardoor de implementatie van aanvullende barrièremaatregelen vertraagd worden. Tenslotte is het zeker niet onbelangrijk te vermelden dat door het tekort aan geschoold verplegend personeel en de toenemende werklust de algemene voorzorgsmaatregelen en de bijkomende barrièremaatregelen minder goed nageleefd worden.

## **2. Hoe ontstonden deze nieuwe richtlijnen "2003"**

Bekommerd om de heropflakking van MRSA in België, stelden de GDEPIH/GOSPIZ en de Hoge Gezondheidsraad (HGR) in juni 2002 voor om de nationale richtlijnen (van 1993) te herzien; er werd gevraagd de aanbevolen maatregelen te updaten aan de hand van studies over de plaatselijke epidemiologische toestand die in de laatste 10 jaar werden gepubliceerd.

De groep (die bestond uit: B. Gordts, Y. Glupczynski, P. De Mol, C. Suetens, B. Byl, B. Jans, F. De Meerleer en M. Struelens) herzag de richtlijnen van 1993, en dit op basis van eigen ervaring en de geannoteerde bibliografie van richtlijnontwikkelingsgroepen uit Nederland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten. Hij onderzocht eveneens nationale surveillancerapporten m.b.t. MRSA, en ongepubliceerde recente studies van Belgische ziekenhuizen, rust- en verzorgingstehuizen (RVT's); hij publiceerde een voorstel op de GDEPIH / GOSPIZ-webpagina in april 2003 en besprak dit voorstel tijdens het nationale GOSPIZ / GDEPIH-symposium van 29 april 2003. In juli 2003 werd door de MRSA-werkgroep van de Hoge Gezondheidsraad en het GOSPIZ/GDEPIH-bestuur de finale versie van de richtlijnen uitgebracht.

Dit document adviseert hoe het MRSA-probleem moet aangepakt worden in de Belgische ziekenhuizen anno 2003. Bepaalde aanbevelingen overstijgen de huidige praktijk in sommige ziekenhuizen. De nadruk dient echter te worden gelegd op het feit dat een tekort aan middelen geen excuus mag zijn voor het negeren van de aanbevelingen. Ziekenhuisdirecties moeten de nodige middelen voorzien en de ziekenhuishygiënist en het Comité voor Ziekenhuishygiëne stimuleren tot het implementeren van de aanbevelingen. Daarenboven moeten de ziekenhuisdirecties de ziekenhuismedewerkers correct informeren

over de aanpak van MRSA en de nodige inzet zien te verkrijgen voor de correcte implementatie van deze maatregelen.

### 3. Identificatie van MRSA en gevoeligheidsbepaling voor oxacilline-resistentie

De aanpak van MRSA begint met het toepassen van adequate microbiologische technieken. De in-vitro identificatie van MRSA omvat 3 stappen: de identificatie van *S. aureus*, de bepaling van de oxacilline-resistentie (opsporing en bevestiging), en de antimicrobiële gevoeligheidstest (AST, voor “antimicrobial susceptibility testing”) voor andere antimicrobiële agentia.

#### 3.1 Identificatie van *S. aureus*

**Identificatie van het genus *Staphylococcus*:** stafylokokken zijn grampositieve kokken, die meestal in de vorm van onregelmatige druiventrossen groeien. In-vitro gedragen ze zich als onbeweeglijke, niet-sporenvormende, katalase positieve, facultatieve anaëroben. Stafylokokken groeien op agar die 6,5% NaCl bevat en op bloedagar en dit binnen de 18 tot 24 uur; ze zien eruit als witte tot gele, gladde, cirkelvormige, vaak haemolytische kolonies van 1 - 3 mm diameter en van boterachtige consistentie. Haemolysis van het medium door MRSA-stammen kan langzaam optreden en moeilijk waar te nemen zijn.

**Identificatie van *S. aureus*:** gestandaardiseerde identificatie van *S. aureus* kan gebeuren door het vaststellen van klontering van het plasma, te wijten aan de productie van coagulase. De tubetest voor vrije coagulase is bewijzend, terwijl de coagulase glijtest kan gelden als een snelle screeningstechniek.

Een snelle, “waarschijnlijke” identificatie kan uitgevoerd worden met één van de laatste generatie latex-agglutinatietests; deze combineren de detectie van een agglutinatiefactor en van het proteïne A met antilichamen tegen *S. aureus* specifieke kapselpolysaccharides of groepsspecifieke oppervlakte celantigenen<sup>26</sup> (Staphaurex Plus / Murex Diagnostics: Pastorex Staph Plus / Sanofi Diagnostics Pasteur; Staphytest Plus / Oxoid; Slidex Staph-Plus / bioMérieux). In sommige reeksen zijn deze tests betrouwbaar voor het screenen van *S. aureus* (accuratesse > 98%), maar vanwege verschillen tussen de loten (vals-positieve en vals-negatieve resultaten, specificiteit van 73 tot 82% bij sommige reeksen), is het waarschijnlijk beter de identificatie van *Staphylococcus aureus* te bevestigen aan de hand van de tubetest voor coagulase, ten minste voor het eerste isolaat bij elke patiënt.

### 3.2 Gevoeligheidstest voor oxacilline-resistentie

De oxacilline-resistentie bij *S. aureus* wordt bepaald door de aanwezigheid van het *mecA*-gen; dit gen codeert voor de expressie van een bijkomend penicillinebindend proteïne, het PBP2a, waaraan het  $\beta$ -lactam antibioticum met een lagere affiniteit kan binden dan aan het PBP2, het belangrijkste doeleiwit van dit antibioticum. Naast het *mecA*-gen spelen er nog verschillende andere factoren een rol in de expressie van de oxacilline-resistentie, wat een verklaring is voor het bestaan van homogene en heterogene MRSA-populaties. Sommige MRSA-stammen tonen zich enkel resistent wanneer ze blootgesteld worden aan antibiotica. Dus, niettegenstaande dat het detecteren van oxacilline-resistentie éénduidig is voor de meeste MRSA-isolaten, kan de opsporing van 'low-level' of heterogeen resistente stammen zeer moeilijk zijn.

#### 3.2.1 *Opsporing van oxacilline-resistentie*

Niet alle verdunningsmethoden (agar, bouillon of geautomatiseerde methoden) kunnen op een adequate wijze de oxacilline-resistentie in alle omstandigheden opsporen<sup>27</sup>.

De gangbare opsporingsmethode naar oxacilline-resistentie kan worden uitgevoerd door agardiffusie (oxa-1 disk) of oxa-screen agar. Alle fenotypische tests moeten zorgvuldig worden geïjkt (medium, inoculum, temperatuur en incubatietijd) en worden gecontroleerd op kwaliteit. Vals-negatieve resultaten kunnen occasioneel worden gezien wanneer de test niet strikt wordt uitgevoerd volgens de NCCLS-richtlijnen<sup>27,28</sup>. Het is een absolute vereiste dat een koloniesuspensie met een standaard 0,5 McFarland turbiditeit wordt geënt op een Mueller-Hinton-agar, geïncubeerd in een omgevingstemperatuur van  $\pm 35$  °C gedurende een volle 24 uur.

Recente rapporten wijzen erop dat de cefoxitinschijf-diffusiemethode gevoeliger en specifiek kan zijn dan deze standaardmethoden voor de opsporing van 'low-level' oxacilline-resistentie bij heterogene MRSA-stammen en dit door het induceren van de expressie van het *mecA*-gen<sup>29</sup>. Een cefoxitinschijfje van 30  $\mu$ g met een inhibitiezone-diameter kleiner dan 20 mm is indicatief voor MRSA. In afwachting dat deze resultaten door uitgebreidere studies van Belgische MRSA-isolaten worden bevestigd, kan een praktische optie zijn een cefoxitinschijfje aan de standaardschijf-diffusieplaat toe te voegen.

Veel van de eerste generatie geautomatiseerde AST-methoden voor de opsporing van MRSA werden als onbetrouwbaar gerapporteerd. De recentere versies hebben adequate prestaties bewezen (gevoeligheid > 97%), waaronder het Vitek II-systeem (bioMérieux) en de Micro Scan Rapid (Dade Behring). De evaluatie van het Phoenix-systeem (Becton-

Dickinson) loopt nog. Het moet wel nog aangetoond worden hoe precies de werking van deze methodes is voor het opsporen van heterogene en 'low-level' resistente MRSA-populaties.

Voor elk *S. aureus*-isolaat dat gevoelig lijkt voor oxacilline volgens de standaardprocedures, maar dat resistent is aan ten minste één van de 4-fluoroquinolones, aan de aminoglycosides of de tetracyclines, dient de gevoeligheid voor oxacilline toch nog te worden bevestigd.

### 3.2.2 *Bevestiging van oxacilline-resistentie*

Oxacilline-resistentie moet bevestigd worden aan de hand van een andere methode dan de screeningsmethode, en dit ten minste éénmaal per patiënt, en ook wanneer er atypische resultaten optreden of er discrepantie is tussen de hierboven vermelde methoden.

De gouden standaard voor de bevestiging van oxacilline-resistentie is het aantonen van het *mecA*-gen door PCR. Deze test wordt uitgevoerd in alle Belgische Centra voor Moleculaire Diagnostiek (CMD). In de toekomst kunnen andere technieken om *mecA* aan te tonen, eventueel in België beschikbaar worden (Evigene / Staten Serum Institute; Velogene snelle MRSA-identificatietest/ID Biomedical Corp.).

De aanwezigheid van PBP2a kan eveneens aangetoond worden met een latex-agglutinatie test (Denka Senken, Oxoid) met een specificiteit van 100% en een gevoeligheid van > 97%<sup>30</sup>. Deze snelle test biedt een snel alternatief ter bevestiging van oxacilline-resistentie.

Wanneer de hierboven vermelde confirmatietests niet beschikbaar zijn, kan men de oxa-screen gebruiken (Mueller-Hinton II medium aangevuld met 4% NaCl en 6 mg/L oxacilline). Er dient echter benadrukt te worden dat gedegenererde varianten (kleine kolonievarianten) van MRSA niet kunnen groeien op een oxa-screen agar, wat bijgevolg tot een vals-negatieve interpretatie leidt.

### 3.3 Testen van andere antibiotica tegen MRSA

Alle MRSA-isolaten dienen gerapporteerd te worden als resistent tegen alle  $\beta$ -lactam antibiotica, inclusief de  $\beta$ -lactam /  $\beta$ -lactamase inhibitor combinaties, de cefalosporines en de carbapenems. Resistentie tegen  $\beta$ -lactams kan afgeleid worden uit het testen voor oxacilline alleen. Er wordt niet aangeraden andere penicillines,  $\beta$ -lactam inhibitor combinaties, cefalosporines of carbapenems in vitro<sup>27</sup> te testen omdat deze antibiotica in vitro actief kunnen zijn tegen MRSA en aldus de clinicus gevaarlijk kunnen misleiden.

Zowel mupirocine als vancomycine en / of teicoplanine dienen getest te worden. Het testen van de gevoeligheid voor gentamicine, rifampine, fusidinezuur en linezolid wordt aanbevolen in geval van klinische infectie, niet bij kolonisatie.

### 3.3.1 *Bepaling van de gevoeligheid voor mupirocine*

Er bestaan twee vormen van resistentie tegen mupirocine: 'high-level' (MIC  $\geq$  512 mg/L) en 'low-level' (MIC: 8 - 256 mg/L). De klinische betekenis van 'low-level' mupirocine-resistentie is onbetrouwbaar, omdat de concentratie van mupirocine in de 2% zalf 20.000 mg / L overstijgt. In één studie<sup>31</sup> werd echter een verhoogd risico van klinisch falen bij nasale behandeling van verspreide MRSA-kolonisatie geassocieerd met 'low-level' resistentie. Het faalrisico van de mupirocine-behandeling wegens een 'high-level' resistentie werd anderzijds wel erkend. Het percentage 'high-level' resistentie is gestegen tot ongeveer 3% van MRSA-stammen in België. Sommige stammen hebben lokale epidemieën veroorzaakt.

Gevoeligheid voor mupirocine kan adequaat worden getest met de Kirby Bauer disk diffusiemethode: men gebruikt een papieren disk / tablet die 5 of 10  $\mu$ g mupirocine bevat (Oxoid / Rosco) om 'low-level' resistentie op te sporen en/of een disk van 200  $\mu$ g (Oxoid) om 'high-level' resistentie op te sporen. De MIC kan worden bepaald door gebruik te maken van de E-test (AB Biodisk) of de verdunningstest. De bevestiging van deze 'high-level' resistentie kan men laten uitvoeren in het referentielaboratorium voor stafylokokken door middel van een PCR voor het *mupA*-gen.

### 3.3.2 *Bepaling van de gevoeligheid voor vancomycine*

Homogene glycopeptide intermediair resistente stammen (vancomycine MIC van 8 mg / L of teicoplanine 16 mg / L) worden gerelateerd aan het klinisch falen van de glycopeptide-behandeling. Deze stammen zijn zeldzaam en zijn afkomstig van MRSA-stammen bij patiënten die gedurende langere perioden werden behandeld met een glycopeptide. Ze worden GISA, VISA, of TISA genoemd naargelang de antibiotica waartegen ze resistentie vertonen<sup>32</sup>. De gevoeligheidsbepaling van stafylokokken voor glycopeptiden (vancomycine en teicoplanine) aan de hand van de disk diffusiemethode of door de eerste-generatie geautomatiseerde verdunningsmethoden, is onbetrouwbaar.

Screenen voor GISA moet gebeuren aan de hand van de agar screentechniek op klinische MRSA-isolaten, zeker bij patiënten die niet reageren op een glycopeptide-behandeling<sup>33,34</sup>. Een zuivere cultuur moet geënt worden op een Brain Heart Infusion agar die 6 mg / L vancomycine bevat en het groeiproces wordt geëvalueerd na een volle 24 uur incubatie. De bevestiging van deze resistentie moet verkregen worden door middel van een populatie-



analyseprofiel en / of elektronenmicroscopie (verdikte celwand) in het referentielaboratorium voor stafylokokken (Erasmus - ULB – Prof. M. Struelens).

De klinische betekenis van heterogene glycopeptide intermediair *S. aureus* (hGISA; borderline gevoelige stammen) is niet duidelijk; ofschoon recente data suggereren dat de respons op glycopeptidebehandeling van patiënten, die met deze varianten geïnfecteerd zijn, laag kan zijn. Bovendien kan hGISA gemakkelijk GISA-varianten selecteren bij patiënten onder langdurige glycopeptidetherapie. Deze stammen zijn echter zeldzaam in België<sup>35</sup>. Screenen voor hGISA kan gebeuren door het gebruik van een lage concentratie screenplaat, of bij voorkeur, met de E-test 'macro-method'<sup>36</sup> (hoger inoculum van 2 McFarland geïncubeerd op een rijker medium zoals Brain Heart Infusion agar en geëvalueerd na 48 uur incubatie; breekpunt voor vancomycine of teicoplanine  $\geq 8$  mg / L). De bevestiging vereist een populatie-analyseprofiel.

#### 4. Epidemiologisch onderzoek en opvolging van MRSA in de instelling

Vooraleer het lokale beleid inzake controle van MRSA-infecties te bepalen, is het belangrijk de epidemiologie van deze infecties in te schatten en regelmatig opnieuw in te schatten. De incidentie van nosocomiale MRSA-verwerving en zijn klinische gevolgen kan grote verschillen vertonen tussen ziekenhuizen onderling, en tussen verschillende perioden binnen een zelfde instelling.

Om de uitgebreidheid van MRSA te bepalen, zou elke verzorgingsinstelling een continue MRSA-surveillance moeten uitbouwen; dit proces moet gebaseerd zijn op de gegevens van het microbiologisch laboratorium, vervolledigd met informatie die uit een continue of periodieke deelname aan de nationale MRSA-surveillance verworven wordt.

We onderscheiden 2 niveaus van activiteiten in de MRSA-surveillance:

- een systeem voor snelle opvolging en feedback van de MRSA-incidentie
- een grondigere opvolging van de MRSA-indicatoren en -kenmerken

##### 4.1 Snelle (real time) surveillance en feedback (gebaseerd op ET, Curran et al.<sup>37</sup>)

De ziekenhuissurveillance moet in staat zijn snel op de bal te spelen wanneer er een toename is van de incidentie van MRSA in bepaalde afdelingen. Dit proces omvat niet alleen gegevensinzameling, maar ook maandelijkse analyse en bespreking van de resultaten en de te implementeren maatregelen met de betrokken afdelingen.

De **inzameling van de gegevens** dient te resulteren in een maandelijkse rapportering van het aantal nieuwe patiënten die gekoloniseerd en / of geïnfecteerd werden met MRSA, per afdeling / verpleegeenheid. Voor elk nieuw MRSA-geval moeten volgende gegevens (variabelen) worden verzameld:

- a. unieke identificatie van de patiënt
- b. datum van opname in het ziekenhuis
- c. verpleegeenheid waar de patiënt was opgenomen op het ogenblik van de vaststelling
- d. datum van opname in die afdeling / verpleegeenheid
- e. datum van de MRSA-isolatie (datum staalname)
- f. verworven tijdens de huidige opname: ja / neen

Uitsluitingcriteria:

- positieve screening bij opname
- gekende kolonisatie of infectie bij voorgaande opname in het ziekenhuis of in een ander ziekenhuis of een andere afdeling. Indien geen andere gegevens beschikbaar zijn, wordt een arbitraire grens van 48 uur gebruikt, d.w.z. dat de nosocomiale

verwerving wordt gedefinieerd als een MRSA-stam uit een eerste isolaat bij een patiënt die meer dan 48 uur in het ziekenhuis was opgenomen.

g. de afdeling / verpleegeenheid waar de patiënt MRSA verwierf (indien verschillend van c) Teneinde een regelmatige en tijdige rapportering toe te laten, kunnen deze gegevens worden ingegeven in een computer (zoveel mogelijk door automatische download van bestaande gegevens). De input van de gegevens kan bv. gebeuren in het laboratoriuminformatiesysteem, of in een database die speciaal voor dit doel werd ontwikkeld (bv. NSIHwin-module met de mogelijkheid gegevens te importeren en automatische feedback te geven per afdeling).

De feedback zal bestaan uit een maandelijkse rapportering van het aantal nieuwe, gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënten, per verpleegeenheid, per afdeling, en voor het hele ziekenhuis. Dit kan op verschillende manieren worden voorgesteld.

- De lijst en het totale aantal nieuwe MRSA-patiënten voor die maand.
- Een grafische voorstelling van de evolutie van het aantal nieuwe gevallen per maand.
  - Eenvoudige grafiek: histogram of lijngrafiek van het aantal gevallen per maand.
  - Statistical Process Control (SPC-kaart)<sup>37,38,39</sup>; lijngrafiek van het aantal nieuwe gevallen per maand, samen met 5 horizontale referentielijnen:
    - centrale lijn: gemiddelde (te verwachten waarde).
    - waarschuwingsgrens: + 2 x standaardafwijking.
    - 'out-of-control'-grens: + 3 x standaardafwijking.
    - gemiddelde - 2 x standaardafwijking en - 3 x standaardafwijking.
  - Een lijngrafiek ter voorstelling van de maandelijkse incidentie per verpleegeenheid en het gemiddelde voor het hele ziekenhuis of gelijkaardige eenheden (chirurgie, IZ, ...). De incidentie in de verpleegeenheid in het vorig jaar.
- Andere methodes: bv. Quesenberry<sup>40</sup>.

Deze feedback wordt maandelijks gepubliceerd en bezorgd aan de hoofden van de verpleegeenheid / afdeling en de hoofdgeneesheer. Daarna volgt een bespreking van de resultaten met het betrokken personeel van de afdeling / verpleegeenheid om de mogelijke oorzaken van een stijging te bepalen of de staf te stimuleren (bv. door aansporingen) om hun inspanningen ter infectiepreventie verder te zetten indien een stabiel laag cijfer of een daling wordt vastgesteld.

#### 4.2 Grondige MRSA-surveillance

Een grondigere epidemiologische analyse van het MRSA-probleem moet een betere interpretatie van de surveillance-resultaten mogelijk maken.

De gegevens die hiervoor kunnen worden ingezameld, zijn:

- a. aanvullende gegevens over de MRSA-gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënten (teller)
  - leeftijd en geslacht van de patiënt
  - screening of klinisch isolaat
  - voor een geïnfecteerde patiënt: infectieplaats(en) en infectiedatum(s)
  - antibiogram, genotype
- b. noemergegevens:
  - aantal patiënten opgenomen in het ziekenhuis / afdeling / verpleegeenheid in die maand
  - aantal patiëntendagen in het ziekenhuis / afdeling / verpleegeenheid in die maand
  - totaal aantal *S. aureus* geïsoleerd in klinische stalen, bij voorkeur éénmaal geteld per patiëntenopname

Er kunnen 4 indicatoren worden berekend voor de gegeven periode:

1. Het aandeel van methicilline-resistentie in de totale *S. aureus* populatie (soms “resistentiegraad” genoemd) =  $\frac{\text{het aantal MRSA} \times 100}{\text{aantal SA}}$ , waar bij voorkeur de patiënten slechts éénmaal worden geteld tijdens de hospitalisatie en screeningsstalen worden uitgesloten.
2. Incidentiecijfer: aantal nieuwe nosocomiale MRSA-gevallen / 1.000 opnames in het ziekenhuis en per afdeling / verpleegeenheid.
3. Incidentiedichtheid: aantal nieuwe nosocomiale MRSA-gevallen / 1.000 patiëntendagen in het ziekenhuis en per afdeling / verpleegeenheid.
4. Verhouding nieuwe nosocomiale MRSA-gevallen / nieuwe geïmporteerde MRSA-gevallen.

Deze verhouding wijst op het belang van de nosocomiale overdracht door de invoer van MRSA vanuit de bevolking, via heropnames, vanuit rust- en verzorgingstehuizen en andere instellingen. Indien deze verhouding lager is dan 1, betekent dit dat meer dan de helft van de MRSA-gevallen in het ziekenhuis van buiten komen.

Deze verhouding wordt beïnvloed door de screeningspolitiek bij opname, maar blijft toch een goede indicator voor nosocomiale overdracht in het ziekenhuis en de verpleegeenheden. Er zijn nog andere methodes om het probleem van de MRSA-overdracht in ziekenhuizen te bestuderen<sup>41</sup>.

De incidentie van nosocomiale MRSA-bacteriëmieën is een belangrijke en degelijke indicator voor de ‘attack-rate’ van de MRSA-infectie en geeft een idee over de klinische impact van MRSA.

Om het relatieve belang van nosocomiale MRSA-infecties in te schatten, dient de prevalentie van specifieke MRSA-infecties te worden bepaald per plaats op het lichaam (bv. % postoperatieve wondinfecties, bacteriëmieën).

Benchmarking van het MRSA-probleem kan verwezenlijkt worden door deelname aan het nationaal MRSA-surveillanceproject dat sinds juli 1994 georganiseerd wordt door GDEPIH / GOSPIZ, het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid en het referentielaboratorium voor stafylokokken (ULB, M. Struelens). Het geeft de deelnemers de mogelijkheid om:

1. hun eigen incidentie en resistentieindicatoren te vergelijken ofwel met die van andere deelnemende vergelijkbaar grote ziekenhuizen ofwel per streek.
2. hun eigen MRSA-detectiemethoden te valideren en tot een stamtypering te komen door de MRSA-stammen door te sturen naar het referentielaboratorium (ULB).

## 5. Identificatie van MRSA-reservoirs

### 5.1 Wanneer zoeken naar MRSA-reservoirs?

De belangrijkste reservoirs van MRSA in het ziekenhuis zijn gekoloniseerde en geïnficeerde patiënten, chronische MRSA-dragers tussen het personeel en in zekere mate ook de omgeving. De identificatie van MRSA-reservoirs in ziekenhuizen heeft een drievoudig doel: (1) de overdrachtwijzen beter begrijpen; (2) potentiële bronpatiënten snel identificeren en isoleren; (3) de reservoirs dekoloniseren.

Wanneer de incidentie van MRSA-infectie en / of -kolonisatie in clusters in één of meerdere verpleegeenheden aanmerkelijk toeneemt, moet een 'outbreak'-onderzoek uitgevoerd worden om de bron(nen) en wijze(n) van overdracht te ontleden.

Eenzijds moet het ziekenhuishygiëne-team een beschrijvende epidemiologische studie van de 'epidemische' gevallen opstellen door de klinische dossiers van de met MRSA gekoloniseerde en / of geïnficeerde patiënten en hun karakteristieke variabelen: persoon, tijd en plaats na te kijken. Hoofdzakelijk moeten het type pathologie, verpleegeenheid, en diagnostische en therapeutische procedures, die aan het verwerven van MRSA voorafgingen, onderzocht worden.

Anderzijds is het raadzaam dat het laboratorium een set (van minimum 10) MRSA-isolaten van verschillende patiënten bijhoudt en deze doorstuurt naar een referentielaboratorium voor epidemiologische typering (genotypering door 'pulsed-field gel elektroforese' en aanvullende methoden indien aangewezen). Als de meerderheid van deze isolaten identiek lijkt, of heel nauw verwant, kan men vermoeden dat de epidemie klonaal is en dat nosocomiale overdracht waarschijnlijk is. In geval van verschillende types (meerdere klonen), is het meer waarschijnlijk dat tenminste een deel van de MRSA-patiënten werd gekoloniseerd in andere verzorgingsinstellingen vóór opname in het betreffende ziekenhuis. Het is echter moeilijk het klonaal karakter van een epidemie te bepalen omdat er zich maar een beperkt aantal epidemische klonen in ons land verspreiden.

Het kan nuttig zijn MRSA-stammen van een belangrijke epidemische kloon te sub-typeren door middel van bepaalde markers die geen verband houden met het DNA (bv. faagtypering), om zo nationale of lokale epidemische sub-types te herkennen die kleinschalige ontwikkelingen weergeven.

Wanneer case-studie en typering op een lokale overdracht van een epidemische kloon wijzen, kan continue screening (bv. wekelijks) van de MRSA-gekoloniseerde patiënten

bruikbaar zijn om zowel de dragers als de geïnficeerde patiënten in die verpleegeenheid of instelling snel te isoleren en / of te decontamineren.

Screening van de MRSA-status van patiënten bij opname kan aangewezen zijn in specifieke omstandigheden:

1. Wanneer de epidemiologische analyse erop wijst dat een aanzienlijk aantal MRSA-gevallen regelmatig in het ziekenhuis worden overgebracht vanuit andere instellingen waar MRSA-infecties (vermoedelijk) endemisch zijn, kunnen, veiligheidshalve, de binnenkomende patiënten systematisch gescreend worden teneinde de MRSA-kolonisatie zo vlug mogelijk te detecteren en de patiënten dus te verzorgen.
2. In geval van een MRSA-‘outbreak’ kan d.m.v. screening een onderscheid gemaakt worden tussen de “geïmporteerde gevallen” of heropgenomen gekoloniseerde patiënten (positieve cultuur binnen de 48 uur na opname) en de nieuwe gevallen van nosocomiale kolonisatie of infectie (positieve cultuur na meer dan 48 uur opname). Dit onderscheid maakt een betere beoordeling van de doeltreffendheid van de controlemaatregelen mogelijk.
3. Indien case-studie en typering erop wijzen dat gekoloniseerde patiënten worden geïmporteerd in een verpleegeenheid, zal screening bij opname in die afdeling de isolatie en / of de decontaminatie van deze patiënten mogelijk maken. Een dergelijke systematische screening is bijzonder aanbevolen in verpleegeenheden waar patiënten een hoog risico lopen van ernstige MRSA-infecties (intensieve zorgen eenheden, hartchirurgie, belangrijke operaties zoals orgaantransplantatie).
4. Indien de incidentie van ernstige MRSA-infecties in een verpleegeenheid en / of een chirurgische dienst hoog is, en niet onder controle kan worden gebracht door isolatie en / of decontaminatie, kan een analytische, epidemiologische studie (type case-control of cohort) nuttig zijn om een mogelijke, gemeenschappelijke bron te identificeren (ziekenhuiswerkers of omgeving). In dat geval is het noodzakelijk een microbiologische bevestiging (door cultuur en typering) te verkrijgen over welke dragers / verspreiders en / of besmet materiaal als bron fungeren om de decontaminatie doelgericht uit te voeren.

## 5.2 Opsporing van met MRSA gekoloniseerde en / of geïnficeerde patiënten en gezondheidswerkers

Identificatie van gekoloniseerde en / of geïnficeerde patiënten en gezondheidswerkers is een zeer belangrijke stap in het opsporen en controleren van MRSA-epidemieën. Het screenen van patiënten leidt tot een vroegtijdige identificatie van ongekende dragers en zal het risico van blootstelling verminderen door vroegtijdige isolatie en decontaminatie. Het is misschien minder essentieel, maar toch nuttig om in specifieke omstandigheden chronische

MRSA-dragers onder de gezondheidswerkers te identificeren, om zo epidemieën die door 'menselijke verspreiders' veroorzaakt worden, uit te roeien. In elk geval is screening voor MRSA-dragerschap moeilijk, tijdrovend en duur; vandaar de noodzaak van een betrouwbare strategie voor de MRSA-screening met notie van tijdstip, plaats, doel en methode.

### 5.2.1 *Algemene technische beschouwingen*

Screening van MRSA-dragers gebeurt meestal door het nemen van een uitstrijkje van het verdachte lichaamsdeel en het uitvoeren van een selectieve cultuur in het microbiologisch laboratorium. Steriele katoenen of Dacron deppers kunnen worden gebruikt. Indien katoenen deppers worden gebruikt, gaat de voorkeur naar met koolstof doordrenkte deppers<sup>42</sup>. Het is niet helemaal duidelijk of het bevochtigen van de depper vóór het nemen van het uitstrijkje de opsporingsgevoeligheid verhoogt alhoewel dit jarenlang werd aangeraden.

Ofschoon hiervoor nog geen bewijs bestaat, kan het gebruik van een Stuart's transportmedium en de bewaring op  $\pm 4$  °C tot de inoculatie het opnieuw groeien van MRSA<sup>42</sup> verhogen. Om het rendement met 30 tot 50% te doen toenemen, kan een verrijkt medium worden gebruikt.

### 5.2.2 *Opsporen van MRSA-dragers onder de patiënten*

De noodzaak om ziekenhuispatiënten te screenen op MRSA (aantal te screenen plaatsen, techniek) hangt grotendeels af van de doelstellingen en de beschikbare middelen. De eenvoudigste, de snelste en de meest rendabele techniek is het nemen van een neusuitstrijkje van het voorste deel van beide neusgangen<sup>43,44</sup>; maar neusuitstrijkjes, zelfs bij correcte uitvoering, detecteren slechts 78 tot 85% van de dragers<sup>45,46</sup>. Bij nasaal screenen moet de depper in het voorste deel van de beide neusgangen worden gerold.

Een bijkomend uitstrijkje van de keel verhoogt de detectiegraad tot 86%<sup>46</sup>. Gecombineerde uitstrijkjes van neus, keel en perineum brengen de gevoeligheid op meer dan 98%.

Aanvullende uitstrijkjes zijn aangewezen in specifieke situaties:

- sputum van patiënten met productieve hoest, tracheotomie of indien geventileerd;
- urine wanneer een blaaskatheter aanwezig is;
- alle wonden of huidletsels;
- gastrostomie en suprapubische insteekplaatsen van blaaspunctie;
- katheterinsteekplaatsen.



### *5.2.3 Aantonen van MRSA-uitroeiing bij gekende dragers*

Staalname dient te gebeuren ten minste 48 uur na toediening van de laatste antibioticumdosis of na decontaminatie.

Al de volgende lichaamsdelen moeten gekweekt worden:

- alle vroegere besmette of geïnfecteerde plaatsen,
- het voorste deel van de neusgangen,
- de keel,
- het sputum van patiënten met productieve hoest, tracheotomie of indien geventileerd,
- de urine wanneer er een blaaskatheter aanwezig is,
- alle wonden of huidletsels,
- alle katheterinsteekplaatsen.

Om de uitroeiing van het MRSA-dragerschap aan te tonen dienen de screeningsprocedures drie maal herhaald te worden<sup>47</sup>.

### *5.2.4 Opsporing van MRSA-kolonisatie onder het personeel*

Bij een epidemie of bij het opduiken van een lokale cluster van gevallen, die door de hierboven beschreven preventieve maatregelen niet onder controle kunnen worden gehouden, dient een blijvende MRSA-kolonisatie onder de gezondheidswerkers onderzocht te worden. Dit is vooral belangrijk in geval van postoperatieve wondinfecties na peroperatieve besmetting. Het is dan aanbevolen de klinische staf van deze afdelingen zo vlug mogelijk te screenen (neus en keel). Wanneer blijvende kolonisatie wordt aangetoond, dient een vertrouwelijk medisch gesprek gehouden te worden om chronische ontstekingstoestanden die kolonisatie en aëroge verspreiding van MRSA bevorderen, uit te sluiten. Deze toestanden, zoals chronische dermatitis, bronchitis of sinusitis, zijn vroeger betrokken geweest bij 'common-source outbreaks'.

Sommige gezondheidswerkers lopen een hoger risico van MRSA-dragerschap en meer bepaald zijn dit de dokters en verpleegkundigen die MRSA-patiënten of risicopatiënten (open wonden, geriatrische patiënten enz.) verzorgen. De nadruk moet erop gelegd worden dat niet alleen geneesheren en verpleegkundigen maar ook andere gezondheidswerkers en paramedici zoals studenten, ergotherapeuten, kinesitherapeuten / fysiotherapeuten, radiologietechniekers enz. nauwe contacten hebben met patiënten en daarom moeten betrokken worden, indien aangewezen, in de screeningsprocedures.

In ziekenhuizen waar zich uitgebreide MRSA-overdracht voordoet gedurende lange periodes in meerdere verpleegeenheden, is het screenen en behandelen van gezondheidswerkers

minder “doeltreffend” als men dit gaat relateren naar de aanzienlijke financiële kost en werklust. In dit geval moeten de kost en doeltreffendheid van deze benadering regelmatig opnieuw worden geëvalueerd.

MRSA-screening van ziekenhuiswerkers streeft ernaar blijvend nasaal dragerschap en kolonisatie van huidletsels op te sporen. Ter opsporing van nasaal dragerschap wordt bij de aanvang van het werk een uitstrijkje van het voorste deel van beide neusgangen genomen, om opsporing van voorbijgaand dragerschap te voorkomen. Permanent nasaal dragerschap wordt vastgesteld door twee positieve culturen verkregen met een interval van 24 uur of meer.

Standaardpraktijk zou moeten zijn een staal te nemen van neus en keel. De screeningsprocedure kan vereenvoudigd worden door slechts één depper te gebruiken: men neemt eerst een uitstrijkje van de keel, en vervolgens wordt met dezelfde depper een uitstrijkje van de neus genomen. Een uitstrijkje van het perineum is aangewezen bij gezondheidswerkers die terugkerende MRSA-dragerschap vertonen. Elk huidletsel, zelfs het kleinste aan de handen, wordt onderzocht via een uitstrijkje en gekweekt in een verrijkt medium.

De Belgische regelgeving is onduidelijk met betrekking tot de verantwoordelijkheid van de ziekenhuishygiënist en de arbeidsgeneesheren. Het screenen voor MRSA van ziekenhuiswerkers kan georganiseerd worden door ofwel de arbeidsgeneesheer ofwel door de geneesheer-ziekenhuishygiënist, maar strikte betrouwbaarheid met betrekking tot de resultaten moet gewaarborgd worden.

### 5.2.5 *In-vitro cultuurmethode*

Om tot een gevoelige opsporing van MRSA-dragerschap te komen wordt aanrijking sterk aanbevolen<sup>48,49</sup> vermits hierdoor het opnieuw groeien met 30 tot 50% kan verhoogd worden in vergelijking tot het gebruik van een vast kweekmedium alleen. Een aanvaardbare methode is een (trypton soja) bouillon te inoculeren aangevuld met 7,5% NaCl en minimaal 18 uur op  $\pm 37$  °C te incuberen. Vervolgens ondergaat het geïnoculeerde bouillon een subcultuur op een vast medium: bloedagarplaat en (optioneel) een phenol-mannitol agar.

Men kan enerzijds gebruik maken van een selectieve aanrijking (met zout en / of antibiotica) en vervolgens van een niet-selectief vast medium; of anderzijds van een niet-selectieve aanrijking gevolgd door inoculatie op een selectief vast medium (bv. mannitol zout agar aangevuld met 4 tot 6 mg / L oxacilline). Noteer dat een selectief vast kweekmedium minimum 48 uur<sup>50</sup> dient geïncubeerd te worden.

In het algemeen geeft een vloeibaar kweekmedium betere resultaten (grotere gevoeligheid) dan een vast medium<sup>48,49</sup>.

De zoutconcentratie die dient gebruikt te worden in een vloeibaar medium blijft controversieel. Ofschoon een NaCl-concentratie van > 2,5% de kweek van sommige endemische MRSA-stammen<sup>51</sup> kan inhiberen, wordt door de HIS<sup>52</sup> (Hospital Infection Society) en de ASM<sup>49</sup> (American Society for Microbiology) 7,5% NaCl aanbevolen (in respectievelijk Brain Heart Infusion en MSA).

Selectieve groei kan tot stand worden gebracht met antibiotica. Oxacilline of de combinatie van 75 mg / L aztreonam en 5 mg / L ceftizoxime<sup>53</sup> kan gebruikt worden. Deze laatste combinatie versterkt de uiting van oxacilline-resistentie van *S. aureus*.

De belangrijkste beperking van met vloeibare bouillon verrijkte MRSA-screeningsculturen is de termijn tussen het nemen van het uitstrijkje en de eindrapportering (van 4 tot 5 dagen). PCR-opsporing van MRSA in een selectieve verrijkte vloeibare bouillon of direct op klinische stalen, beperkt deze termijn tot 12 - 36 uur. De kosten/baten-verhouding van deze benadering wordt onderzocht.

## 6. Decontaminatie van reservoirs

### 6.1 Decontaminatie van gehospitaliseerde patiënten

Gekoloniseerde patiënten vormen het belangrijkste MRSA-reservoir in het ziekenhuis en zijn een frequente bron van contaminatie van de ziekenhuiswerkers. Bovendien moeten MRSA-patiënten bij voorkeur geïsoleerd worden verpleegd, wat een ernstige belasting is zowel voor de patiënt als voor het ziekenhuis en de gezondheidswerkers. Vandaar dat het belangrijk is de nodige inspanningen te doen om MRSA-patiënten te decontamineren.

Topische behandeling van gekoloniseerde of geïnficeerde patiënten op mucocutane plaatsen (beh. bronchiaal slijmvlies) resulteert ofwel in uitroeiing (neusdragerschap), of reductie in intensiteit (andere plaatsen). De eenvoudigste, meest doeltreffende en veiligste behandeling combineert de toepassing van mupirocine neuszalf (3x / dag in het voorste deel van de neusgangen) met het wassen van het lichaam (incl. huidwonden) met een ontsmettende zeep (op basis van chloorhexidine of polyvidone jodium) éénmaal per dag gedurende 5 dagen. Ondanks het feit dat deze kuur zeer succesvol is voor de uitroeiing van MRSA in > 98% van de gezondheidswerkers, is decontaminatie van patiënten vaak moeilijk of onmogelijk. Meer bepaald blijken geriatrische patiënten met gecontamineerde wonden of kolonisatie van de ademhalingswegen, of patiënten met blijvende katheters of gastrostomie veel moeilijker te decontamineren. Zelfs zonder chronisch respiratoir dragerschap resulteert mupirocine neuszalf in combinatie met ontsmettende zeep slechts bij een minderheid van de patiënten (25%) met kolonisatie op verschillende plaatsen<sup>31</sup> in een uitroeiing van MRSA. Sommige andere patiënten kunnen - wellicht als gevolg van blijvend intestinaal dragerschap - opnieuw met MRSA gekoloniseerd worden. Dergelijke gevallen moeten opnieuw met dezelfde kuur worden behandeld. Niettegenstaande dat orale toediening van vancomycine doeltreffend bleek voor het beëindigen van een MRSA-outbreak in een intensieve zorgen eenheid<sup>54</sup>, wordt dit in het algemeen toch niet aanvaard vanwege het risico van optreden van vancomycine-resistentie bij enterokokken en *S. aureus*.

Binnen het ziekenhuis dient het gebruik van huidzalf op basis van mupirocine beperkt te blijven, meer bepaald bij chronische wonden of wonden geassocieerd met vreemde voorwerpen om de kans op het optreden en de verspreiding van mupirocine-resistentie te beperken.

Dekolonisatie van mupirocine-resistente stammen kan in ongeveer de helft van de gevallen bereikt worden met mupirocine.

Andere dekolonisatiekuren werden beschreven met beperkt succes, maar kunnen een alternatief zijn: plaatselijke dekolonisatie met polyvidone-jodium<sup>55</sup>, theeboomolie<sup>56</sup> of nitrofurazone (Furacine<sup>®</sup>) gaven succesvolle resultaten<sup>57,58</sup>. Orale toediening van novobiocin-rifampine<sup>59</sup>, systemische toediening van co-trimoxazole en fusidinezuur<sup>60</sup> of minocycline en rifampine bleken doeltreffend in sommige gevallen. Een globaal systemisch gebruik van antibiotica is slechts van beperkte waarde vanwege de lage succesgraad en het snel optreden van resistentie; een dergelijke kuur kan in aanmerking worden genomen in uitzonderlijke situaties, zoals na herhaaldelijk falen van de standaard dekolonisatieprocedure.

## 6.2 Decontaminatie van ziekenhuismedewerkers

Epidemiologisch onderzoek en typering van de stammen kunnen, in uitzonderlijke gevallen, een ziekenhuismedewerker als vermoedelijke gemeenschappelijke bron van de MRSA-infecties aanduiden. Blijvende MRSA-dragers onder de medewerkers moeten worden geïnformeerd en gedecontamineerd volgens een identieke kuur. In geval van falen van de topische behandeling, kan orale antibiotische behandeling worden gebruikt. Huidaandoeningen (eczeem, contactdermatitis, ...), die chronisch dragerschap en verspreiding van MRSA bevorderen, moeten worden opgezocht en behandeld indien aanwezig.

## 6.3 Ontsmetten van de ziekenhuisomgeving

In verzorgingseenheden waar met MRSA gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënten worden behandeld, gelden de algemene richtlijnen voor het schoonmaken en ontsmetten van ruimten en medisch materiaal. De standaardmethoden volstaan over het algemeen om de overdracht van deze bacteriën via de omgeving te voorkomen. Schoonmaken gebeurt elke dag en na ontslag van deze patiënten. Er kan een checklist aan de schoonmaakploeg ter beschikking worden gesteld om zeker te zijn dat alle oppervlakten die gemanipuleerd of in direct contact kwamen met besmet materiaal zorgvuldig worden schoongemaakt. In uitzonderlijke gevallen, wanneer een epidemiologisch onderzoek inerte voorwerpen of medisch materiaal (beademingstoestel, röntgentafel, ...) identificeert als de gemeenschappelijke bron van een MRSA-infectie, kan specifiek ontsmetten van dit materiaal vereist worden.

## **7. Aanvullende barrière voorzorgsmaatregelen**

### **7.1 Algemene beschouwingen.**

De overdracht van MRSA kan beperkt worden door middel van algemene (of standaard) voorzorgsmaatregelen en specifieke aanvullende voorzorgsmaatregelen (individuele kamer en gebruik van handschoenen, schort en masker).

Wat de standaardprocedures betreft, dient een strikte handhygiëne actief te worden gepromoot en geïmplementeerd, de naleving ervan te worden geëvalueerd en de feedback van de observatie te worden bezorgd aan de gezondheidszorgwerkers<sup>61</sup>.

Een geschreven document moet beschikbaar zijn voor het hele ziekenhuispersoneel waarin de te nemen bijkomende voorzorgsmaatregelen worden duidelijk vermeld wanneer men bij met MRSA gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënten komt. Een actief informatie- en surveillanceprogramma, dat de volgzzaamheid van de aanbevolen voorzorgsmaatregelen controleert, zou geïmplementeerd moeten worden.

Tot het resultaat van de screeningstests negatief blijkt te zijn dient het toepassen van aanvullende MRSA-maatregelen overwogen worden wanneer men ex-MRSA-dragers verzorgt, patiënten met risico van MRSA-kolonisatie, of patiënten die overgebracht werden uit een verpleegeenheid of elke andere verzorgingsinstelling met een gekende of vermoedelijke hoge incidentie van MRSA-infectie.

### **7.2 Verpleegkundige voorzorgsmaatregelen**

Idealiter dienen alle MRSA-patiënten, met uitzondering van neusdragerschap (omdat dit beperkt dragerschap succesvol kan uitgeroeid worden met nasale mupirocine), te worden verzorgd in een individuele kamer voorzien van sanitaire en medische uitrusting (thermometer, stethoscoop) specifiek voor de patiënt. Een fiche met de te nemen voorzorgsmaatregelen moet duidelijk zichtbaar zijn vooraleer men de kamer binnenkomt. Telkens als de patiënt de kamer verlaat dienen barrière voorzorgsmaatregelen te worden toegepast.

Het is moeilijk precies te bepalen op welk tijdstip deze bijkomende maatregelen kunnen opgeheven worden. In de praktijk kan isolatie opgeheven worden na drie sets van achtereenvolgende negatieve culturen, uitgevoerd met een tussentijd van enkele dagen.

Indien verschillende patiënten als MRSA-dragers werden geïdentificeerd en individuele kamers niet beschikbaar zijn, kunnen de betrokken patiënten gegroepeerd worden in een gemeenschappelijke kamer (bij voorkeur in een afgescheiden zone van de verpleegeenheid).

Indien mogelijk, dient een beperkt aantal gezondheidswerkers deze patiënten te verzorgen om het aantal blootgestelde ziekenhuiswerkers te beperken (cohortverpleging).

'Cohorting' van dragers in een toegewezen verpleegeenheid beperkt de MRSA-overdracht effectief, en dient overwogen te worden wanneer andere maatregelen er niet in slagen om de situatie te verbeteren.

Gezondheidswerkers dienen altijd handschoenen en schorten te dragen bij het binnengaan van de kamer indien contact met de patiënt of de omgeving wordt verwacht. Handschoenen en schorten moeten verwijderd worden bij het verlaten van de kamer of tussen de procedures in. In ieder geval moeten de gezondheidswerkers de handen ontsmetten na het uittrekken van de handschoenen.

Gezondheidswerkers dienen altijd maskers te dragen wanneer ze handelingen uitvoeren die potentieel aërosol genereren (bv. tracheale of bronchiale aspiratie, verbandwisseling van een geïnfecteerde wonde, verversen van de lakens). Deze voorzorgsmaatregel vermindert eveneens het risico van contact tussen de handen en de neus. Sommige epidemiologische gegevens wijzen erop dat het dragen van een masker ook nuttig kan zijn in andere omstandigheden en dus absolute aanbeveling verdient.

De bezoekers dienen ertoe aangezet te worden hun handen te ontsmetten na elk patiëntencontact en bij het verlaten van de kamer en ertoe aangemoedigd te worden de voorzorgsmaatregelen van de gezondheidswerkers doorgaans toe te passen.

Bezoekers, die meer dan één patiënt bezoeken, dienen de bijkomende MRSA-maatregelen (die gelden voor de gezondheidswerkers) toe te passen.

Linnen en afval besmet met MRSA vormen geen medisch gevaar, op voorwaarde dat het linnen wordt behandeld en de afval wordt verwijderd volgens de geldende standaardvoorschriften.

Aan het reinigen en ontsmetten van "high touch" oppervlakten in de verpleegzones dient een bijzondere aandacht te worden besteed.

Het wordt aanbevolen na ontslag van de MRSA-patiënt de vloer en alle horizontale oppervlakken in de kamer te ontsmetten (zie 6.3).

## **8. Opvolging van patiënten en communicatie binnen en tussen de verzorgingsinstellingen**

### **8.1 Algemene beschouwingen**

Communicatie van gegevens rond de MRSA-status van de patiënt moet gebeuren in overeenstemming met de bescherming van confidentialiteit en privacy van de patiënt. Een praktisch bruikbare maatregel hierbij kan de snelle identificatie van MRSA-patiënten zijn door middel van een etiket (bv. gekleurd etiket met een specifiek logo) dat op het medisch en verpleegkundig dossier wordt aangebracht.

### **8.2 Inlichten van het personeel binnen de verzorgingsinstelling**

Het is noodzakelijk de bezoeken en de consultaties van de MRSA-patiënten in de verschillende afdelingen of technische eenheden (bv. endoscopie, röntgenstraling, operatiekwartier) te plannen. Alle diagnostische procedures die buiten de eenheid waar de patiënt is opgenomen uitgevoerd worden, dienen georganiseerd te worden door het verplegend personeel van de eenheid die hem verzorgt.

Het medisch en paramedisch personeel van de technische eenheden, inclusief het operatiekwartier, dient op de hoogte te worden gebracht van de MRSA-status van de patiënt. Geschreven procedures met betrekking tot de voorzorgsmaatregelen, die tijdens een bezoek en / of bij onderzoek van de MRSA-patiënt op te volgen zijn, dienen beschikbaar te zijn. Er moet sterk aangedrongen worden op het belang van het dragen van handschoenen en een beschermingskledij bij elk direct contact met de patiënt en op de noodzaak om de handen te ontsmetten met een ontsmettende oplossing na contact met de patiënt.

De niet-medische personeelsleden van de vervoersdienst en de welzijnswerkers dienen eveneens te worden geïnformeerd over de te nemen voorzorgsmaatregelen indien een MRSA-patiënt naar een andere eenheid wordt overgebracht.

### **8.3 Identificatie en opvolging van patiënten bij opname**

Sommige personen kunnen gedurende een lange periode MRSA-drager zijn (maanden en zelfs jaren). Deze patiënten vormen een belangrijke bron voor het opnieuw binnenbrengen van dit micro-organisme in het ziekenhuis bij heropname en het is dan ook belangrijk deze patiënten zo vlug mogelijk te identificeren.



De volgende methoden dienen te worden toegepast:

- beheer van een (elektronisch) register van MRSA-dragers via het laboratorium-informatiesysteem (LIS);
- systematisch printen of elektronisch rapporteren van het laboratoriumprotocol van elke nieuwe patiënt met MRSA als een 'alert' (aandachtspunt) dat in het medisch dossier genoteerd wordt. Een kopie ervan wordt aan het ziekenhuishygiëne-team doorgestuurd;
- identificatie van de MRSA-dragers in het ziekenhuisinformatiesysteem (ZIS) teneinde speciale voorzorgsmaatregelen mogelijk te maken bij heropname.

Preventieve isolatiemaatregelen kunnen ook bij de opname overwogen worden voor patiënten gekend als vroegere MRSA-dragers, alsook voor deze die specifieke risicofactoren voor MRSA-dragerschap vertonen. Deze doelgroep omvat patiënten die de laatste 6 maanden gedurende meer dan 24 uur in het ziekenhuis werden opgenomen en meer bepaald patiënten met open wonden, een recente chirurgische ingreep, langdurige aanwezigheid van een katheter of drainage, geïntubeerde patiënten, en patiënten die werden overgebracht uit hyperendemische instellingen.

#### 8.4 Overbrenging tussen verzorgingsinstellingen en opvolging na ontslag

Elke overbrenging van een MRSA-patiënt naar een ander ziekenhuis moet vooraf aan de verantwoordelijke geneesheer hetzij telefonisch of schriftelijk gemeld worden, met uitleg over dit overbrengen. Daarenboven is het aan te bevelen dat er een standaard overbrengingsdocument beschikbaar is in elk ziekenhuis. Dit document moet ingevuld worden wanneer de patiënt het ziekenhuis verlaat en wordt gericht (samen met de patiënt) aan de betrokken geneesheer van de ontvangende verzorgingsinstelling. Er wordt voorgesteld om dit standaarddocument in samenwerking met de verschillende acute ziekenhuizen en verzorgingsinstellingen via de Regionale Platforms voor ziekenhuishygiëne te ontwikkelen. Dit document moet tenminste een overzicht van de gekoloniseerde plaatsen, de behandeling, die lokaal en / of systemisch aan de patiënt werd toegediend, en de microbiologische toestand van de patiënt bij ontslag bevatten. Bij overbrenging naar een rust- of verzorgingstehuis wordt aanbevolen de verantwoordelijke geneesheer te verwittigen van de komst van een met MRSA gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënt.

Om het risico van overdracht van MRSA door contacten met patiënten of hun familie tijdens het overbrengen tussen verzorgingsinstellingen te minimaliseren, is het aanbevolen de patiënt en zijn familie duidelijk in te lichten over de betekenis van MRSA-dragerschap en de voorzorgsmaatregelen die dienen genomen te worden om de verspreiding te beperken. Het

uitdelen van een geschreven document hierover kan de communicatie met de patiënten en hun familie vergemakkelijken.

Wanneer een met MRSA-gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënt het ziekenhuis verlaat om ambulant verder verzorgd te worden, is het aanbevolen de huisarts volledig in te lichten over de opvolging van deze MRSA-kolonisatie of -infectie via het medisch ontslagrapport en een aanvullend standaarddocument.

**Legende : I :Aanbevolen voor alle ziekenhuizen ; II : Waarschijnlijk nuttig voor alle ziekenhuizen ; III. Aanbevolen in specifieke omstandigheden ; IV : Waarschijnlijk niet nuttig**

### Lijst van aanbevelingen

De tabel recapituleert de aanbevelingen die in de tekst werden voorgesteld en kent een categorie van toepassingsprioriteit toe:

- I. Aanbevolen voor alle ziekenhuizen
- II. Waarschijnlijk nuttig voor alle ziekenhuizen
- III. Aanbevolen in specifieke omstandigheden
- IV. Waarschijnlijk niet nuttig

Interventie	Ref. van de tekst	Prioriteit
<b>Hoofdstuk 3. Identificatie van MRSA en gevoeligheidsbepaling voor oxacilline-resistentie</b>		
Bevestiging van oxacilline-resistentie met een andere test dan de screeningstest, ten minste éénmaal per patiënt en in geval van abnormaal resultaat of discrepantie	3.2.2	I
Bevestiging van de gevoeligheid voor oxacilline bij MSSA-resistent tegen fluoroquinolones, aminoglycosides of tetracyclines	3.2.1	I
Bepaling van de in-vitro-gevoeligheid voor vancomycine en/of teicoplanine bij MRSA.	3.3	I
Snelle waarschijnlijke identificatie met de laatste generatie latex-agglutinatietests	3.1	II
Routineopsporing van oxacilline-resistentie uitgevoerd door agardiffusie (oxa-1 disk of cefoxitinschijf ) of oxa-agar screen		II
Identificatie van <i>S. aureus</i> door coagulase-test	3.1	III
Aantonen van het <i>mecA</i> -gen door PCR	3.2.2	III
Aantonen van de aanwezigheid van PBP2a met een latex-agglutinatietest	3.2.2	III
In vitro opsporing van low-level en high-level resistentie tegen mupirocine bij MRSA.	3.3.1	III
Screenen voor GISA aan de hand van de agar screentechniek op klinische MRSA-isolaten	3.3.2	III
Screenen voor hGISA aan de hand van de agar screentechniek op klinische MRSA-isolaten	3.3.2	III
<b>Hoofdstuk 4. Epidemiologisch onderzoek en opvolging van MRSA in de instelling</b>		
Oprichten van een onafgebroken MRSA-surveillance gebaseerd op de gegevens vanuit het microbiologische laboratorium	4.1	I
Onafgebroken of periodieke deelname aan het nationaal MRSA-surveillanceproject	4.2	II
Snel antwoord op een toename van de incidentie van MRSA-gevallen in de verschillende diensten	4.1	I
Maandelijkse rapportering van het aantal nieuwe patiënten die gekoloniseerd en / of geïnfecteerd werden met MRSA, per afdeling / verpleegeenheid	4.1	II
Feedback bezorgen aan de hoofden van de verpleegeenheden en de hoofdgeneesheer	4.1	II
Bespreking van de resultaten met het betrokken personeel van de afdeling / verpleegeenheid	4.1	II
Grondige epidemiologische analyse van het MRSA-probleem	4.2	III

**Legende : I :Aanbevolen voor alle ziekenhuizen ; II : Waarschijnlijk nuttig voor alle ziekenhuizen ; III. Aanbevolen in specifieke omstandigheden ; IV : Waarschijnlijk niet nuttig**

Interventie	Ref. van de tekst	Prioriteit
<b>Hoofdstuk 5. Identificatie van MRSA-reservoirs</b>		
Het minimale uitstrijkje voor het screenen op MRSA is een selectieve cultuur van het voorste deel van beide neusgangen	5.2.2	I
Aanvullende uitstrijkjes van de keel zijn aangewezen voor het screenen op MRSA	5.2.2	I
Aanvullend uitstrijkje van sputum van patiënten met productieve hoest, tracheotomie of indien geventileerd is aangewezen voor het screenen op MRSA	5.2.2	I
Aanvullend uitstrijkje van urine, wanneer een blaaskatheter aanwezig is, is aangewezen voor het screenen op MRSA	5.2.2	I
Aanvullend uitstrijkje van eventueel aanwezige wonden of huidletsel is aangewezen voor het screenen op MRSA	5.2.2	I
Aanvullend uitstrijkje van gastrostomie en suprapubische insteekplaatsen van blaaspunctie is aangewezen voor het screenen op MRSA	5.2.2	I
Om de uitroeiing van het MRSA-dragerschap aan te tonen dienen de screeningsprocedures drie maal herhaald te worden; vóór de volgende staalname moet men eerst op het resultaat wachten	5.2.3	I
Als screening van ziekenhuiswerkers aangewezen blijkt, moet een staal van neus en keel genomen worden	5.2.4	I
Aanvullend uitstrijkje van katheterinsteekplaatsen is aangewezen voor het screenen op MRSA	5.2.2	II
Screening van de MRSA-status van de patiënten bij opname als de epidemiologische analyse aantoont dat een aanzienlijk aantal MRSA-gevallen naar het ziekenhuis worden overgebracht	5.1	II
Screening van de MRSA-status bij opname in het ziekenhuis of in een verpleegeenheid in geval van epidemie	5.1	II
Gebruik van een verrijkt medium voor het screenen op MRSA	5.2.5	II
Bijkomende uitstrijkjes van de perineum zijn aangewezen voor het screenen op MRSA	5.2.2	III
Outbreak-onderzoek uitvoeren	5.1	III
Een beschrijvende epidemiologische studie van ‘epidemische’ gevallen opstellen door de klinische dossiers van de patiënten na te kijken	5.1	III
Het laboratorium houdt een set MRSA-isolaten van verschillende patiënten bij en stuurt deze door naar een referentielaboratorium voor epidemiologische typering	5.1	III
Onafgebroken screening (bijvoorbeeld wekelijks) van met MRSA gekoloniseerde patiënten	5.1	III
Een analytische, epidemiologische studie (type case-control of cohort) uitvoeren	5.1	III
Bij een epidemie of bij het opduiken van een lokale cluster van gevallen die niet onder controle kan worden gehouden door de beschreven preventieve maatregelen, moet men zoeken naar een blijvende MRSA-kolonisatie onder de gezondheidswerkers	5.2.4	III

**Legende : I :Aanbevolen voor alle ziekenhuizen ; II : Waarschijnlijk nuttig voor alle ziekenhuizen ; III. Aanbevolen in specifieke omstandigheden ; IV : Waarschijnlijk niet nuttig**

<b>Interventie</b>		<b>Ref. van de tekst</b>	<b>Prioriteit</b>
<b>Hoofdstuk 6. Decontaminatie van reservoirs</b>			
	De standaardbehandeling duurt 5 dagen en bestaat in de intranasale toediening van een agens tegen stafylokokken en in het wassen van het lichaam met een ontsmettende zeep.	6.1	I
	Met MRSA gekoloniseerde ziekenhuismedewerkers dienen gedecontamineerd te worden	6.2	I
	De standaardmethoden voor het reinigen en ontsmetten van de zalen en medische instrumenten volstaan over het algemeen om de overdracht van deze bacteriën via de omgeving te voorkomen	6.3	I
	Met MRSA gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënten dienen gedecontamineerd te worden	6.1	III
<b>Hoofdstuk 7. Aanvullende barrière voorzorgsmaatregelen</b>			
	Een strikte handhygiëne dient actief te worden gepromoot en geïmplementeerd, de naleving ervan te worden geëvalueerd en de feedback van de observatie te worden bezorgd aan de gezondheidswerkers	7.1	I
	Een geschreven document moet voor het hele ziekenhuispersoneel beschikbaar zijn, waarin duidelijk vermeld worden bijkomende te nemen voorzorgsmaatregelen wanneer men bij met MRSA gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënten komt	7.1	I
	Gezondheidswerkers dienen altijd handschoenen en schorten te dragen bij het binnengaan van de kamer indien contact met de patiënt of de omgeving wordt verwacht	7.2	I
	De gezondheidswerkers moeten na het uittrekken van de handschoenen hun handen ontsmetten wanneer ze MRSA-patiënten verzorgen	7.2	I
	Gezondheidswerkers dienen altijd maskers te dragen wanneer ze handelingen uitvoeren die potentieel aërosol genereren	7.2	I
	Bezoekers die meer dan één patiënt bezoeken dienen alle bijkomende MRSA-maatregelen toe te passen die voor gezondheidswerkers gelden	7.2	I
	Alle MRSA-patiënten, met uitzondering van neusdragerschap, worden verzorgd in een individuele kamer voorzien van sanitaire en medische uitrusting specifiek voor de patiënt	7.2	II
	Wanneer verschillende patiënten als MRSA-dragers werden geïdentificeerd en individuele kamers niet beschikbaar zijn, kunnen deze patiënten in een gemeenschappelijke kamer gegroepeerd worden	7.2	II
	Cohorting van dragers in een toegewezen verpleegeenheid beperkt de MRSA-overdracht effectief en dient overwogen te worden wanneer andere maatregelen er niet in slagen de situatie te verbeteren	7.2	II

**Legende : I :Aanbevolen voor alle ziekenhuizen ; II : Waarschijnlijk nuttig voor alle ziekenhuizen ; III. Aanbevolen in specifieke omstandigheden ; IV : Waarschijnlijk niet nuttig**

<b>Interventie</b>	<b>Ref. van de tekst</b>	<b>Prioriteit</b>
Na ontslag van de MRSA-patiënt moet de kamer worden ontsmet	7.2	II
Aanvullende MRSA-maatregelen moeten toegepast worden tot het resultaat van de screeningstests negatief blijkt te zijn wanneer men ex-MRSA-dragers verzorgt, patiënten met risico van MRSA-kolonisatie, of patiënten die overgebracht werden uit een verpleegeenheid of een verzorgingsinstelling met een gekende of vermoedelijke hoge incidentie van MRSA-infectie	7.1	III
<b>Hoofdstuk 8. Opvolging van patiënten en communicatie binnen en tussen de verzorgingsinstellingen</b>		
De bezoeken en de consultaties van de MRSA-patiënten in de verschillende afdelingen of technische eenheden moeten worden gepland	8.2	I
Het medisch en paramedisch personeel van een technische eenheid, inclusief het operatiekwartier, dient op de hoogte te worden gebracht van de te nemen voorzorgsmaatregelen tijdens een bezoek en/of bij onderzoek van MRSA-patiënten	8.2	I
Er moet sterk aangedrongen worden op het dragen van handschoenen en een beschermingskledij bij elk direct contact met de patiënt en op de noodzaak om de handen te ontsmetten met een ontsmettende oplossing na contact met de patiënt	8.2	I
De niet-medische personeelsleden van de vervoersdienst en de welzijnswerkers dienen eveneens te worden geïnformeerd over de te nemen voorzorgsmaatregelen indien een MRSA-patiënt naar een andere eenheid wordt overgebracht	8.2	I
Elke overbrenging van een MRSA-patiënt naar een ander ziekenhuis moet vooraf aan de verantwoordelijke geneesheer hetzij telefonisch of schriftelijk gemeld worden	8.4	I
Een standaardoverbrengingsdocument moet beschikbaar zijn in elk ziekenhuis	8.4	I
De patiënt en zijn familie moeten worden ingelicht over de betekenis van MRSA-dragerschap en de te nemen voorzorgsmaatregelen om de verspreiding te beperken	8.4	I
Snelle identificatie van MRSA-patiënten door middel van een etiket (bv. gekleurd etiket met een specifiek logo) dat op het medisch en verpleegkundig dossier wordt aangebracht	8.1	II
Alle diagnostische procedures, die buiten de eenheid waar de patiënt is opgenomen uitgevoerd worden, dienen georganiseerd te worden door het verplegend personeel van de eenheid die hem verzorgt	8.2	II
Bij overbrenging naar een rust- of verzorgingstehuis moet de verantwoordelijke geneesheer verwittigd worden van de komst van een met MRSA gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënt	8.4	II

**Legende : I :Aanbevolen voor alle ziekenhuizen ; II : Waarschijnlijk nuttig voor alle ziekenhuizen ; III. Aanbevolen in specifieke omstandigheden ; IV : Waarschijnlijk niet nuttig**

<b>Interventie</b>	<b>Ref. van de tekst</b>	<b>Prioriteit</b>
Wanneer een met MRSA-gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënt het ziekenhuis verlaat om ambulant verder verzorgd te worden, is het aanbevolen de huisarts volledig in te lichten over de opvolging van deze MRSA-kolonisatie of -infectie via het medisch ontslagrapport en een aanvullend standaarddocument	8.4	II
Isolatiemaatregelen moeten genomen worden voor patiënten die onlangs gedurende meer dan 24 uur in het ziekenhuis werden opgenomen of uit een ander ziekenhuis werden overgebracht of die specifieke risicofactoren voor MRSA-kolonisatie vertonen.	8.3	III

## Referenties

- <sup>1</sup> Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C et al. Structural Comparison of Three Types of Staphylococcal Cassette Chromosome mec Integrated in the Chromosome in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(5):1323-1336.
- <sup>2</sup> Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *PNAS* 2002; 99(11):7687-7692.
- <sup>3</sup> Deplano A, Witte W, van Leeuwen WJ, Brun Y, Struelens MJ. Clonal dissemination of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Belgium and neighboring countries. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(5):239-245.
- <sup>4</sup> Wenzel RP, Reagan DR, Bertino JS, Jr., Baron EJ, Arias K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: a consensus panel's definition and management guidelines. *Am J Infect Control* 1998; 26(2):102-110.
- <sup>5</sup> Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteraemia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(6):408-411.
- <sup>6</sup> Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteraemia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002; 162(19):2229-2235.
- <sup>7</sup> Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36(1):53-59.
- <sup>8</sup> Stone PW, Larson E, Kawar LN. A systematic audit of economic evidence linking nosocomial infections and infection control interventions: 1990-2000. *Am J Infect Control* 2002; 30(3):145-152.
- <sup>9</sup> Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36(5):592-598.
- <sup>10</sup> EARSS Management Team. Susceptibility test results of *Staphylococcus aureus*. *EARSS Newsletter*, 2-3. 2000.
- <sup>11</sup> Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, Verhoef J, van der WC. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more contagious than methicillin-susceptible *S. aureus* in a surgical intensive care unit? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(9):491-494.
- <sup>12</sup> Jernigan JA, Titus MG, Groschel DH, Getchell-White S, Farr BM. Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Epidemiol* 1996; 143(5):496-504.
- <sup>13</sup> Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit *JAMA* 1999; 282(18):1745-1751.
- <sup>14</sup> Papia G, Louie M, Tralla A, Johnson C, Collins V, Simor AE. Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(7):473-477.
- <sup>15</sup> Jernigan JA, Clemence MA, Stott GA, Titus MG, Alexander CH, Palumbo CM et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital: one decade later. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16(12):686-696.
- <sup>16</sup> Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Regnier B. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163(2):181-188.
- <sup>17</sup> Denis O, Nonhoff C, Byl B, Knoop C, Bobin-Dubreux S, Struelens MJ. Emergence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a Belgian hospital: microbiological and clinical features. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(3):383-391.



- <sup>18</sup> Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2001; 1(3):147-155.
- <sup>19</sup> From the Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*--Pennsylvania, 2002 *JAMA* 2002; 288(17):2116.
- <sup>20</sup> Van der Auwera P, Godard C, Denis C, De Maeyer S, Vanhoof R. In vitro activities of new antimicrobial agents against multiresistant *Staphylococcus aureus* isolated from septicemic patients during a Belgian national survey from 1983 to 1985. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(11):2260-2262.
- <sup>21</sup> The Groupement pour le Depistage l'Etude et la Prevention des Infections Hospitalieres GDEPIH-GOSPIZ Guidelines for control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission in Belgian hospitals. *Acta Clin Belg* 1994; 49(2):108-113.
- <sup>22</sup> Struelens MJ, Ronveaux O, Jans B, Mertens R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemiology and control in Belgian hospitals, 1991 to 1995. Groupement pour le Depistage, l'Etude et la Prevention des Infections Hospitalieres. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(8):503-508.
- <sup>23</sup> Denis O, Deplano A, De Ryck R, Nonhoff C, Struelens MJ. Emergence and spread of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Belgian hospitals. *Microb Drug Resist* 2003; 9(1):61-71.
- <sup>24</sup> Hoefnagels-Schuermans A, Borremans A, Peetermans W, Van Lierde S, Reybrouck G, Van Eldere J. Origin and transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an endemic situation: differences between geriatric and intensive-care patients. *J Hosp Infect* 1997; 36(3):209-222.
- <sup>25</sup> Merrer J, Santoli F, Appere d, V, Tran B, De Jonghe B, Outin H. "Colonization pressure" and risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(11):718-723.
- <sup>26</sup> Personne P, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Brun Y, Etienne J. Comparative performances of six agglutination kits assessed by using typical and atypical strains of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1138-1140.
- <sup>27</sup> Ferraro MJ, Craig WA, Dudley MN et al. NCCLS Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standards – Seventh Edition. M2-A7 (ISBN 1-56238-393-0). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2000.
- <sup>28</sup> Ferraro MJ, Craig WA, Dudley MN et al. NCCLS Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twelfth informational supplement. M100-S12. (ISBN 1-56238-454-6), NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
- <sup>29</sup> Felten A, Grandry B, Lagrange PH and I Casin. Evaluation of Three Techniques for Detection of Low-Level Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a Disk Diffusion Method with Cefoxitin and Moxalactam, the Vitek 2 System, and the MRSA-Screen Latex Agglutination Test *J. Clin. Microbiol.* 2002 40: 2766-2771.
- <sup>30</sup> Sakoulas G, Gold HS, Venkataraman L, DeGirolami PC, Eliopoulos GM, Qian Q. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of susceptibility testing methods and analysis of mecA-positive susceptible strains. *J Clin Microbiol* 2001;39(11):3946-51.
- <sup>31</sup> Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial To Evaluate the Efficacy of mupirocin for Eradicating Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999. 43;6:1412–16.
- <sup>32</sup> Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2001; 1(3):147-155.
- <sup>33</sup> Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA et al. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides [published erratum appears in *J Clin Microbiol* 1998 Jul;36(7):2167]. *J Clin Microbiol* 1998; 36(4):1020-1027.
- <sup>34</sup> Hubert SK, Mohammed JM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE, Jr., Tenover FC. Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*: evaluation of a novel screening method and results of a survey of selected U.S. hospitals. *J Clin Microbiol* 1999; 37(11):3590-3593.

- <sup>35</sup> Denis O, Nonhoff C, Byl B, Knoop C, Bobin-Dubreux S, Struelens MJ. Emergence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a Belgian hospital: microbiological and clinical features. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(3):383-391.
- <sup>36</sup> Walsh TR, Bolmstrom A, Qwarnstrom A, Ho P, Wootton M, Howe RA et al. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol* 2001; 39(7):2439-2444.
- <sup>37</sup> Curran ET, Benneyan JC, Hood J. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a feedback approach using annotated statistical process control charts. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(1):13-18.
- <sup>38</sup> Benneyan JC. Statistical quality control methods in infection control and hospital epidemiology, part I: Introduction and basic theory. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19(3):194-214.
- <sup>39</sup> Morton AP, Whitby M, McLaws ML, Dobson A, McElwain S, Looke D et al. The application of statistical process control charts to the detection and monitoring of hospital-acquired infections. *J Qual Clin Pract* 2001; 21(4):112-117.
- <sup>40</sup> Quesenberry CP. Statistical process control geometric Q-chart for nosocomial infection surveillance. *Am J Infect Control* 2000; 28(4):314-320.
- <sup>41</sup> Bonten MJ, Austin DJ, Lipsitch M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin Infect Dis* 2001; 33(10):1739-1746.
- <sup>42</sup> Rubinovitch B, Pittet D. Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the endemic hospital: what have we learned? *J Hosp Infect* 2001;47(1):9-18.
- <sup>43</sup> Kunori T, Cookson B, Roberts JA et al. Cost-effectiveness of different MRSA screening methods. *J Hosp Infect* 2002;51:189-200.
- <sup>44</sup> Boe J, Solberg CO, Vogelsang TM, Wormes A. Perineal carriers of *Staphylococci*. *Brit Med J* 1964;2:280-281.
- <sup>45</sup> Combined Working Party of the BSAC, HIS & ICNA. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. *J Hosp Infection* 39;4:253-290).
- <sup>46</sup> Wanten GJA, Schneeberger PM, Bevers A, van Ginneken E, Koolen MI. Optimizing screening procedures for *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1256-8.
- <sup>47</sup> Van Ogtrop ML. Effect of broth enrichment cultures on ability to detect carriage of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemother* 1995; 39:2169.
- <sup>48</sup> Gardam M, Brunton J, Willey B, McGeer A, Low D, Conly J. A blinded comparison of three laboratory protocols for the identification of patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 152-6.
- <sup>49</sup> Cookson BD. Author's reply. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2380-1.
- <sup>50</sup> Jones EM, Bowker KE, Cooke R, Marshall RJ, Reeves DS, MacGowan AP. Salt tolerance of EMRSA-16 and its effect on the sensitivity of screening cultures. *J Hosp Infect* 1997; 35: 59-62.
- <sup>51</sup> Report of a combined working party of the Hospital Infection Society and the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Revised guidelines for the control of epidemic methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1990; 16: 351-377.
- <sup>52</sup> Wertheim H, Verbrugh HA, van Pelt C, de Man P, van Belkum A, Vos MC. Improved detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* using phenyl mannitol broth containing aztreonam and ceftizoxime. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2660-2.
- <sup>53</sup> Silvestri L, Milanese M, Oblach L, Fontana F, Gregori D, Guerra R, van Saene HK. Enteral vancomycin to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in mechanically ventilated patients. *Am J Infect Control* 2002; 30(7):391-9.
- <sup>54</sup> Gordon J. Clinical significance of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in UK hospitals and the relevance of povidone-iodine in their control. *Postgrad Med J* 1993;69 Suppl 3:S106-16.

- <sup>55</sup> Caelli M, Porteous J, Carson CF et al. Tea tree oil as an alternative topical decolonisation agent for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2000;46:236-237.
- <sup>56</sup> Hill R. et al. *J Hosp Infect* 2000;45:198-205.
- <sup>57</sup> Masano H. et al. *Postgrad J* 1993;69 (suppl.3):S122-S125.
- <sup>58</sup> Arathoon EG, Hamilton JR, Hench CE, Stevens DA. Efficacy of short courses of oral novobiocin-rifampin in eradicating carrier state of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and in vitro killing studies of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1990 Sep;34(9):1655-9.
- <sup>59</sup> Parras F, Guerrero MC, Bouza E, Blazquez MJ, Moreno S, Menarguez MC, Cercenado E. Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Jan;39(1):175-9.
- <sup>60</sup> Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002. 23;12 Supp. S3-S40.