

Richtlijn Laboratoriumdetectie bijzonder resistente micro- organismen (BRMO)

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Vereniging

Vereniging voor Hygiëne en Infectiepreventie in de Gezondheidszorg

MET ONDERSTEUNING VAN

B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

Richtlijn Laboratoriumdetectie bijzonder resistente micro-organismen (BRMO)

© 2021

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Postbus 21020

8900 JA Leeuwarden

058 2939249

secretariaat@nvmm.nl

www.nvmm.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoud

Samenstelling van de werkgroep	6
Samenvatting	7
Hoofdstuk 1 Algemene Inleiding	17
1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn	17
1.2 Doel van de richtlijn	17
1.3 Afbakening van de richtlijn	17
1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn.....	18
1.5 Definities en begrippen	18
1.6 Verband tussen SRI richtlijn BRMO en detectierichtlijn BRMO.....	18
Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling	19
2.1 Geldigheid	19
2.2 Algemene gegevens.....	19
2.3 Doel en doelgroep.....	19
2.4 Samenstelling werkgroep.....	19
2.5 Inbreng patiëntenperspectief	27
2.6 Implementatie	27
2.7 Werkwijze.....	27
Hoofdstuk 3 MRSA.....	39
3.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van MRSA?41	
3.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van MRSA?	68
3.3 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap van MRSA uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?	72
3.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van MRSA gerapporteerd?	76
Hoofdstuk 4 <i>Enterococcus faecium</i> – vancomycine resistent	78
4.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van vancomycine resistente <i>Enterococcus faecium</i> ?	80

4.2	Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van vancomycine resistente <i>Enterococcus faecium</i> ?	119
4.3	Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?	122
4.4	Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van vancomycine resistente <i>Enterococcus faecium</i> gerapporteerd?	125
Hoofdstuk 5	Extended-spectrum beta-lactamases / plasmidaal AmpC-detectie	127
5.1	Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?	131
5.2	Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van ESBL producerende Enterobacterales?	180
5.3	Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales?	188
5.4	Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?	192
5.5	Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC - producerende Enterobacterales gerapporteerd?	194
Hoofdstuk 6	Enterobacterales – carbapenemases (CPE)	196
6.1	Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van carbapenemases-producerende Enterobacterales?	198
6.2	Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van carbapenemases-producerende Enterobacterales?	199
6.3	Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap van carbapenemases producerende Enterobacterales uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?	206
6.4	Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van CPE gerapporteerd?	208
Hoofdstuk 7	Enterobacterales– colistine resistent	209
7.1	Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van colistine resistente Enterobacterales?	211
7.2	Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van colistine resistente Enterobacterales?	212

7.3	Op welke wijze vindt gerichte detectie van dragerschap van colistine resistente Enterobacterales plaats?	215
7.4	Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van colistine resistente Enterobacterales gerapporteerd?	218
Hoofdstuk 8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - metallo beta-lactamasen	219
8.1	Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van metallo beta-lactamasen producerende <i>P. aeruginosa</i> ?	223
8.2	Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van metallo beta-lactamasen producerende <i>P. aeruginosa</i> ?	225
8.3	Op welke wijze vindt gerichte detectie van dragerschap van metallo beta-lactamasen producerende <i>P. aeruginosa</i> plaats?	230
8.4	Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van metallo beta-lactamasen producerende <i>P. aeruginosa</i> gerapporteerd?	232
Hoofdstuk 9	BRMO <i>Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex</i>	233
9.1	Wat is het beleid rondom multiresistente <i>Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex</i> organismen?	233
Hoofdstuk 10	Praktische adviezen	235
10.1	Op welke wijze zou men patiënten kunnen screenen die uit een buitenlands ziekenhuis worden overgeplaatst?	235
Hoofdstuk 11	Kennislacunes	236
Hoofdstuk 12	Implementatieplan	237
12.1	Implementatieplan	237

Samenstelling van de werkgroep

- Prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans, arts-microbioloog, Amphia Ziekenhuis Breda/Oosterhout; ElisabethTweesteden Ziekenhuis , Tilburg; Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Drs. W. van den Bijllaardt, arts-microbioloog, Amphia Ziekenhuis Breda/Oosterhout
- Dr. E. Bathoorn, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. J. Cohen Stuart, arts-microbioloog, Noordwest Ziekenhuis Alkmaar
- Dr. J. J. Verweij, medisch moleculair microbioloog/parasitoloog, ElisabethTweesteden Ziekenhuis, Tilburg
- Dr. W. H.F. Goessens, microbioloog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Dr. N. al Naiemi, arts-microbioloog, Labmicta, Hengelo
- Prof. Dr. M.C. Vos, arts-microbioloog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. L. van Dommelen, arts-microbioloog, PAMM, Veldhoven
- Dr. P. Croughs, arts-microbioloog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum, Rotterdam
- Drs. A. Klak, arts-microbioloog in opleiding, Universitair Medisch Centrum Groningen

Meelezers:

- Dr. M.K. Bomers, internist-infectioloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc
- Mv. M. Molenaar, deskundige infectiepreventie, OLVG Amsterdam
- Mv. S. Cremers-Pijpers, deskundige infectiepreventie, Radboudumc, Nijmegen

Met ondersteuning van:

- Mw. B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer

Samenvatting

De belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de eerdere richtlijn zijn:

Hoofdstuk 3 MRSA

- Bij personeelsleden zijn kweken van het perineum 'eventueel' gemaakt.
- Er wordt geen uitspraak meer gedaan over poolen van materialen.
- Stuart medium is ondergeschikt aan Amies medium.
- De overweging om een flocked swab te gebruiken is toegevoegd.
- De groeicontrolle is optioneel geworden.
- Er wordt geen uitspraak meer gedaan om identificatie en gevoeligheidsbepalingen bij voorkeur van conventionele media uit te voeren en niet van chromogene selectieve agar media.
- Oxacilline is niet meer aanbevolen als indicator beta-lactam in de screening voor methicillin-resistentie. Dit is cefoxitine disk diffusie geworden.
- Het bepalen en daarop reageren van Laboratorium "turn around time" worden niet meer aanbevolen doordat dit in andere richtlijnen reeds is opgenomen.

Hoofdstuk 4 *Enterococcus faecium* – vancomycine resistent

- Een perirectale uitstrijk wordt als een alternatief voor rectale uitstrijk of faeces geduid.
- Gebruik van vancomycine in selectieve ophopingsmedia wordt afgeraden.
- Gebruik van maldi-TOF of PCR voor species determinatie van *E. faecium* wordt aanbevolen.
- Rapportage van het VanA of VanB resistentie gen wordt aanbevolen. Verder wordt aanbevolen om op basis van het resistentiegen, ongeacht de uitkomst van de gevoeligheidsbepaling, vancomycine resistent te rapporteren bij VanB-positieve VRE, en zowel vancomycine als teicoplanine bij VanA-positieve VRE.

Hoofdstuk 5 Extended-spectrum beta-lactamases / plasmidaal AmpC-detectie

- Kweek daarnaast voor de follow-up van patiënten met gekende kolonisatie met resistente Enterobacterales ook de anatomische locatie waar de resistente Enterobacterales eerder werd geïsoleerd als dat relevant is.
- Indien een ESBL producerende stam gevoelig (S) is voor een niet-carbapenem beta-lactam antibioticum dan is het rapporteren als resistent (R) optioneel.
- Het beschrijven van pAmpC detectie

Hoofdstuk 6 Enterobacterales – carbapenemases (CPE)

- Confirmatie van de carbapenem MIC met een Etest is optioneel
- De Modified Hodge Test en de Carbapenemase Inhibitie Testen (met combinatiediscs) worden niet meer geadviseerd als fenotypische confirmatietest.
- De volgende testen worden geadviseerd als fenotypische confirmatie test:
 - (gemodificeerde) Carbapenem Inactivatie Methode (CIM) of
 - Lateral Flow test of
 - Colorimetrische test of
 - Detectie van carbapenem hydrolyse d.m.v. maldi-TOF
- Indien een carbapenemase producerende stam gevoelig (S) is voor een carbapenem antibioticum dan is het rapporteren als resistent (R) optioneel.

Nieuwe onderwerpen ten opzichte van de eerdere richtlijn zijn:

Hoofdstuk 7 Enterobacterales– colistine resistent

Hoofdstuk 8 *Pseudomonas aeruginosa* - metallo beta-lactamasen
Hoofdstuk 9 BRMO *Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex*
Hoofdstuk 10 Praktische adviezen

Hoofdstuk 3 MRSA

3.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van MRSA?

- Neem bij patiënten kweken af van de neus, keel en perineum/rectum voor de detectie van dragerschap van MRSA.
- Neem bij personeelsleden kweken af van de neus, keel en eventueel perineum.
- Neem op indicatie ook materiaal af van andere anatomische locaties, zoals bij niet intacte huid, uitgezonderd waar steriele wondbedekking aanwezig is.
- Gebruik voor een uitstrijk voor MRSA detectie een swab met een adequaat transportmedium (Amies). Overweeg om een flocked swab te gebruiken.

3.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van MRSA?

Screening op MRSA (niet gericht)

- Gebruik cefoxitine disk diffusie als indicator voor MRSA conform de EUCAST methodiek.

Genotypische confirmatie

- Bevestig op basis van PCR de aanwezigheid van *mecA* en, indien negatief, de aanwezigheid van *mecC*.

Kwaliteitscontrole

- Suggesties voor stammen te gebruiken voor kwaliteitscontrole zijn conform EUCAST de volgende stammen: ATCC 29213, NTCT 12493; lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde stammen zijn ook bruikbaar.
- Stuur het eerste isolaat van de drager op naar het RIVM ter bevestiging van species, *mecA/C* en typering.

3.3 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap van MRSA uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?

- Ga bij contactonderzoek na of de indexstam detecteerbaar is in de detectiemethode.
- Overweeg het enten van swabs afkomstig van niet-steriele locaties op een conventionele agar als groei controle. Beschouw materiaal als onbetrouwbaar indien geen groei.
- Gebruik een ophopingsbouillon met minimale zoutconcentratie. Incubeer deze 18 tot 24 uur.
- Ent de bouillon vervolgens af op een MRSA screenings agar of voer een PCR uit op de bouillon.
 - Incubeer de MRSA screeningsagar 48 uur;
 - Bevestig positieve PCR resultaten middels afenting van de bouillon op agar, waarna het gegroeide *S. aureus* isolaat wordt bevestigd als MRSA (zie 3.2).

Bij noodzaak tot snelle diagnostiek

- Gebruik een directe moleculaire test of ent de swab direct af op een MRSA screening agar.
- Gebruik de swab daarnaast om een niet selectieve (zout) ophopingsbouillon te beënten (zie boven) en volg verder de gangbare procedure.

3.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van MRSA gerapporteerd?

- Rapporteer in het patiënt informatie systeem het volgende:

Ten aanzien van groeiconrole

- Rapporteer bij geen groei in de groei controle: “resultaat niet betrouwbaar, herhaal kweekafname”.

Ten aanzien van directe genotypisch test op direct afnamemateriaal

- Rapporteer een negatieve uitslag van de directe moleculaire test als voorlopige uitslag en vermeld “definitieve uitslag volgt”.
- Rapporteer de positieve uitslag van de directe moleculaire test als voorlopige uitslag: “Verdacht voor MRSA, bevestiging volgt”.

Ten aanzien van directe fenotypische diagnostiek

- Rapporteer de positieve uitslag van de directe afenting op MRSA screening agar, na confirmatie, als definitieve uitslag: “MRSA aangetoond”.

Ten aanzien van PCR op ophopingsbouillon

- Rapporteer een negatieve uitslag van de moleculaire test op de ophoping als “geen MRSA aangetoond”.

Ten aanzien van confirmatietest

- Rapporteer geconfirmeerde MRSA-negatieve testresultaten als ‘geen MRSA aangetoond’.
- Rapporteer geconfirmeerde MRSA-positieve testresultaten als ‘MRSA aangetoond’. Rapporteer hierbij resistentie tegen alle beta-lactam antibiotica met uitzondering van anti-MRSA betalactams (ceftobiprole en ceftaroline), ongeacht de gemeten MICs. Voeg een opmerking toe dat het advies is om te overleggen met een arts-microbioloog of een consulent infectieziekten in het geval van eventuele behandeling van infectie of dragerschap”.

Hoofdstuk 4 Enterococcus faecium – vancomycine resistent

4.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van vancomycine resistente Enterococcus faecium?

- Gebruik minimaal feces of een rectale uitstrijk voor de detectie van dragerschap van VRE. In situaties waarin dit niet kan worden afgenomen is een perirectale uitstrijk een alternatief.
- Gebruik voor een rectale of perirectale uitstrijk een swab met een adequaat transportmedium (bijvoorbeeld Stuart of Amies).

4.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van vancomycine resistente Enterococcus faecium?

Enterococcus faecium uit klinische kweken

- Overweeg uit primair steriel materiaal routinematig met een 5µg vancomycine diskmethode te screenen, ook als de vancomycine MIC waarde met automatische gevoeligheidsbepaling gevoelig is gemeten.

4.3 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?

Screening op VRE

- Gebruik voor gerichte VRE screening een selectief ophopingsmedium.

- Verricht na incubatie overnacht een PCR op *vanA* en *vanB* op dit medium, of ent af op een selectieve VRE-screeningsagar.
- Indien de PCR positief is bevestig deze middels kweek.
- Gebruik amoxicilline in selectieve ophopingsmedia om de groei van Gram-positieven en anaëroben te onderdrukken. Gebruik hiervoor geen vancomycine.
- Incubeer de selectieve VRE-screeningsagar minstens 48 uur.
- Indien de PCR op aankweek positief is, maar het niet gelukt is de VRE te isoleren bij menggroei: selecteer meerdere kolonies bij groei op een selectieve VRE-agar.
- Gebruik bij voorkeur maldi-TOF of PCR voor species determinatie van *E. faecium*.
- Verricht moleculaire typering van de index stam als het contactonderzoek nieuwe isolaten oplevert.

4.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van vancomycine resistente *Enterococcus faecium* gerapporteerd?

- Rapporteer de uitslag van de VRE confirmatie in het laboratorium informatiesysteem als 'VRE-positief' of 'VRE-negatief' met hierbij het gedetecteerde resistentiegen.
- Rapporteer het antibiogram in het patiënten informatiesysteem overeenkomstig de EUCAST klinische breekpunten met uitzondering van de glycopeptide antibiotica.
- Rapporteer vancomycine en teicoplanine altijd als resistent in geval van *vanA*.
- Rapporteer vancomycine als resistent in geval van *vanB* ongeacht de MIC. Rapporteer teicoplanine op basis van de uitkomst van de fenotypisch bepaalde MIC.

Hoofdstuk 5 Extended-spectrum beta-lactamases / plasmidaal AmpC-detectie

5.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC- producerende Enterobacterales bij patiënten?

- Gebruik minimaal feces of een rectale uitstrijk voor de detectie van dragerschap van resistente Enterobacterales. In situaties waarin dit niet kan worden afgenomen is een perirectale uitstrijk een alternatief.
- Kweek daarnaast voor de follow-up van patiënten met gekende kolonisatie met resistente Enterobacterales ook de anatomische locatie waar de resistente Enterobacterales eerder werd geïsoleerd als dat relevant is.
- Gebruik voor een rectale of perirectale uitstrijk een swab met een adequaat transportmedium (Stuart of Amies).

5.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van ESBL-producerende Enterobacterales?

Screening op ESBL-E (niet gericht)

- Bepaal de antimicrobiële gevoeligheid van Enterobacterales door middel van bouillon dilutie, agar dilutie, agar diffusie of een geautomatiseerd systeem.
- Gebruik de gevoeligheid voor cefotaxim (or ceftriaxon) en ceftazidim als indicator voor de aanwezigheid van ESBL.
- Hanteer voor zowel cefotaxim (ceftriaxon) als ceftazidim een screeningsbreekpunt van > 1 mg/L.

Fenotypische confirmatie

- Gebruik de combinatie disk diffusiemethode, de antibiotica gradiënt methode of de bouillon microdilutie voor de fenotypische confirmatie van ESBL.
- Gebruik zowel cefotaxim (of ceftriaxon) als ceftazidim voor de fenotypische ESBL

confirmatie voor groep I Enterobacterales.

- Voer voor groep I Enterobacterales een additionele ESBL confirmatie uit met cefepime indien de testresultaten voor cefotaxim (of ceftriaxon) of ceftazidim onbepaald zijn of bij een cefoxitine MIC > 8 mg/L.
- Gebruik cefepime + claculanzuur voor de fenotypische ESBL confirmatie in groep II Enterobacterales.

Genotypische confirmatie

- Bevestig de aanwezigheid van ESBL genen door middel van moleculaire detectie om fout-positieve uitslagen te voorkomen of op epidemiologische indicatie.

Kwaliteitscontrole

- Suggesties voor stammen te gebruiken voor kwaliteitscontrole zijn: *K. pneumoniae* ATCC 700603 (ESBL-positief); en *E. coli* ATCC 25922 (ESBL-negatief); lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde stammen zijn ook bruikbaar.

5.3 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales?

Screening op pAmpC in groep I Enterobacterales

- Bepaal de antimicrobiële gevoeligheid van Enterobacterales door middel van bouillon dilutie, agar dilutie, agar diffusie of een geautomatiseerd systeem.
- Gebruik de (on)gevoeligheid voor cefoxitine in combinatie met cefotaxim (of ceftriaxon) en ceftazidim als indicators voor de aanwezigheid van plasmidaal AmpC (pAmpC).
- Hanteer voor cefoxitine een MIC > 8 mg/L en zowel voor cefotaxim (ceftriaxon) als ceftazidim een MIC > 1 mg/L als screeningsbreekpunt.

Fenotypische confirmatie in groep I Enterobacterales

- Gebruik de combinatie disk diffusiemethode of de antibiotica gradiënt methode voor de fenotypische confirmatie van pAmpC.
- Gebruik een derde generatie cefalosporine in combinatie met cloxacilline voor de fenotypische pAmpC confirmatie voor groep I Enterobacterales.

Genotypische confirmatie

- Bevestig de aanwezigheid van pAmpC genen bij *E. coli* door middel van moleculaire detectie om fout-positieve uitslagen te voorkomen.
- Bevestig bij diagnostische of epidemiologische indicatie de aanwezigheid van pAmpC genen door middel van moleculaire detectie.

Kwaliteitscontrole

- Suggesties voor stammen te gebruiken voor kwaliteitscontrole, zijn: *E. coli* CCUG 58543 (CMY-2 AmpC positief), *E. coli* CCUG 62975 (CMY AmpC and CTX-M-1group ESBL positief), *K. pneumoniae* CCUG 58545 (DHA AmpC positief), *E. coli* ATCC 25922 (AmpC and ESBL negatief); lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde stammen zijn ook bruikbaar.

5.4 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?

Directe moleculaire detectie

- Overweeg in de volgende situaties direct moleculaire detectie:
 - Gerichte detectie van dragerschap bij uitbraken

- Gerichte detectie van dragerschap in patiënten die in het buitenland opgenomen zijn geweest

Vaste voedingsbodem

- Gebruik een screeningsagar met derde generatie cefalosporine.

Ophoping

- Overweeg het gebruik van een ophopingsmedium.

5.5 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC - producerende Enterobacterales gerapporteerd?

- Rapporteer de uitslag van de ESBL en optioneel pAmpC confirmatie in het laboratorium informatiesysteem als 'ESBL/pAmpC-positief' of 'ESBL/pAmpC-negatief'.
 - Indien een ESBL/pAmpC producerende stam gevoelig (S) is voor een niet-carbapenem beta-lactam antibioticum:
 - uitslag voor niet-carbapenem beta-lactam antibioticum blokkeren en waarschuwen voor een onduidelijk therapeutisch effect van niet-carbapenems beta-lactam antibiotica en adviseren te overleggen met arts-microbioloog of consulent infectieziekten
- of
- rapporteren als R.

Hoofdstuk 6 Enterobacterales – carbapenemases (CPE)

6.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van carbapenemases producerende Enterobacterales?

- Zie uitgangsvraag "Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?".

6.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van carbapenemases producerende Enterobacterales?

Screening op CPE

- Bepaal de antimicrobiële gevoeligheid van Enterobacterales door middel van bouillon dilutie, agar dilutie, agar diffusie, gradient methode of een geautomatiseerd systeem.
- Gebruik de gevoeligheid voor meropenem en imipenem als indicator voor de aanwezigheid van carbapenemase productie.
- Hanteer een meropenem MIC screeningsbreekpunt van > 0.25 mg/L of een zonediameter van < 24 mm.
- Hanteer een imipenem MIC screeningsbreekpunt van > 1.0 mg/L of een zonediameter van < 22 mm, behoudens voor Morganellaceae (*Morganella*, *Providencia*, *Proteus*) en *Serratia*.

Genotypische confirmatie

- Confirmeer carbapenemase productie met een PCR-gebaseerde test bij het eerste isolaat met een positieve screeningstest, per species, per patiënt.

Fenotypische confirmatie

- Gebruik voor de fenotypische confirmatie de (gemodificeerde) CIM, een lateral flow test, een colorimetrische test, of detectie van carbapenem hydrolyse met maldi-TOF.

Kwaliteitscontrole

- Suggesties voor kwaliteitscontrole zijn de volgende stammen: *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705 (KPC positief), *E. coli* ATCC 25922 (carbapenemase negatief), *K. pneumoniae* ATCC BAA-1706 (carbapenem-resistent op basis van een ander mechanisme dan carbapenemase). Voor de CIM test kan de set van stammen gebruikt worden die door het RIVM is rondgestuurd (zie https://secure.rivm.nl/mpf/database/cpe/documentatie/cim_protocol_en_brief). Ook lokaal fenotypisch en genotypisch geconfirmeerde stammen kunnen gebruikt worden.

6.3 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap van carbapenemases producerende Enterobacterales uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?

Directe moleculaire detectie

- Overweeg in de volgende situaties direct moleculaire detectie:
 - Gerichte detectie van dragerschap bij uitbraken (bron- en contactonderzoek)
 - Gerichte detectie van dragerschap bij patiënten die in het buitenland opgenomen zijn geweest

Vaste voedingsbodem

- Gebruik bij voorkeur een CPE screenings-agar.

Ophoping

- Overweeg gebruik van een ophopingsmedium.

6.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van carbapenemases producerende Enterobacterales gerapporteerd?

- Rapporteer de uitslag van de confirmatietest in het laboratorium informatiesysteem als wel/geen carbapenemasegen aangetoond of wel/geen carbapenemaseproductie aangetoond.
- Indien een carbapenemase producerende stam gevoelig (S) is voor een carbapenem:
 - uitslag voor carbapenem blokkeren en waarschuwen voor een onduidelijk therapeutisch effect van carbapenems en adviseren te overleggen met arts-microbioloog of consulent infectieziekten.
- of
- rapporteren als R

Hoofdstuk 7 Enterobacterales– colistine resistent

7.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van colistine resistente Enterobacterales?

- Zie uitgangsvraag “Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?”

7.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van colistine resistente Enterobacterales?

- Wanneer een gevoeligheidsbepaling van Enterobacterales voor colistine geïndiceerd is, bepaal dan de gevoeligheid voor colistine alleen door middel van bouillon microdilutie.
- Voor het te hanteren breekpunt voor colistine wordt naar de meest recente versie van de EUCAST clinical breakpoints verwezen (www.eucast.org).

Genotypische confirmatie

- Bevestig, indien gewenst, de aanwezigheid van colistine resistentie genen door middel van moleculaire technieken.

Kwaliteitscontrole

- Suggesties voor stammen te gebruiken voor kwaliteitscontrole, zijn: *E. coli* NCTC 13846 (colistine resistent, *mcr-1* positief); en *E. coli* ATCC 25922 (colistine gevoelig); lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde stammen zijn ook bruikbaar .

7.3 Op welke wijze vindt gerichte detectie van dragerschap van colistine resistente Enterobacterales plaats?

Directe moleculaire detectie

- De werkgroep doet geen uitspraak over het gebruik van directe moleculaire detectie voor het aantonen van colistine resistente Enterobacterales.

Vaste voedingsbodem

- De werkgroep doet geen uitspraak over het gebruik van een colistine resistentie screeningsagar.

Ophoping

- De werkgroep doet geen uitspraak over het gebruik van een ophopingsmedium.

7.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van colistine resistente Enterobacterales gerapporteerd?

- Rapporteer de uitslag van de gevoeligheidsbepaling voor colistine zoals gemeten met bouillon microdilutie.

Hoofdstuk 8 *Pseudomonas aeruginosa* - metallo beta-lactamasen

8.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa*?

- Gebruik bij voorkeur feces of een rectale uitstrijk voor de detectie van dragerschap van MBL-producerende *P. aeruginosa* (MBL-P). Een perirectale uitstrijk is minder geschikt.
- Neem, indien geïndiceerd, ook materiaal van andere anatomische locaties af.
- Gebruik voor een rectale uitstrijk een swab met een adequaat transportmedium (Stuart or Amies).

8.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa*?

Screening op metallo beta-lactamasen producerende P. aeruginosa

- Bepaal de antimicrobiële gevoeligheid van *P. aeruginosa* door middel van bouillon dilutie, agar dilutie, gradiënt methode of een geautomatiseerd systeem.
- Gebruik de resistentie tegen imipenem in combinatie met resistentie tegen tobramycine als indicator voor de aanwezigheid van metallo beta-lactamasen.
- Hanteer als screeningsbreekpunt > 4 mg/L voor imipenem en eventueel > 2 mg/L voor meropenem.

Fenotypische confirmatie

- Gebruik bij voorkeur de aangepaste Carbapenem Inactivation Method (CIM) ter confirmatie van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa*.

Genotypische confirmatie

- Bevestig bij positieve fenotypische test de aanwezigheid van carbapenemasegenen door middel van moleculaire detectie om fout-positieve uitslagen te voorkomen. Om tijd te besparen kan er uiteraard ook een directe genotypische confirmatie worden uitgevoerd.

Kwaliteitscontrole

- Suggesties voor stammen te gebruiken voor kwaliteitscontrole, zijn: *P. aeruginosa* NCTC 13437; lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde stammen zijn ook bruikbaar.

8.3 Op welke wijze vindt gerichte detectie van dragerschap van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa* plaats?

Directe moleculaire detectie

- Overweeg in de volgende situatie directe moleculaire detectie:
 - Gerichte detectie van dragerschap bij uitbraken

Ophoping

- Overweeg het gebruik van een selectief ophopingsmedium.

8.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa* gerapporteerd?

- Rapporteer de uitslag van de metallo beta-lactamasen confirmatie in het patiënten informatiesysteem als 'metallo beta-lactamase-positief' of 'geen metallo beta-lactamase-aangetoond'.
- Rapporteer het antibiogram in het patiënten informatiesysteem overeenkomstig de EUCAST klinische breekpunten.
- Indien MICs voor een carbapenem alsnog in de S-range terecht komen:
 - uitslag voor carbapenem blokkeren
of
 - rapporteren als I of R
of
 - waarschuwen voor een onduidelijk therapeutisch effect
of
 - adviseren te overleggen met arts-microbioloog/consulent infectieziekten.

Hoofdstuk 9 BRMO *Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex*

9.1 Wat is het beleid rondom multiresistente *Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex* organismen?

- Zie voor de resistentiebepalingen van *Acinetobacter* spp. de EUCAST-methodiek.

Hoofdstuk 10 Praktische adviezen

10.1 Op welke wijze zou men patiënten kunnen screenen die uit een buitenlands ziekenhuis worden overgeplaatst?

MRSA

- Afnamelocatie: neus, keel en rectum en evt andere locaties op indicatie
- Ophoping: ophopingsbouillon met zout
- Afenting conform richtlijn

ESBL, CPE en VRE

- Afnamelocatie: rectum en eventueel andere locaties op indicatie
- Ophoping: één niet selectieve bouillon
- Selectieve afenting conform richtlijn

Hoofdstuk 1 Algemene Inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) zijn in opkomst over de gehele wereld. Ook in Nederland zien wij een toename. Dit betreft meerdere bacteriesoorten, waaronder de Gram-negatieve staven die een zogenaamd extended-spectrum beta-lactamase (ESBL), een AmpC beta-lactamases en/of een carbapenemase bevatten, de Methicilline Resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en Vancomycine Resistente Enterokokken (VRE). Deze detectie richtlijn moet in samenhang gezien worden met de nationale infectiepreventie richtlijnen waarin de BRMO worden gedefinieerd. De richtlijn beoogt de huidige stand van zaken weer te geven ten aanzien van de laboratoriumdetectie van deze micro-organismen en aanwijzingen te geven hoe met de beschikbare diagnostische methoden het beste kan worden omgegaan in verschillende situaties. Een richtlijn die de meest aangewezen diagnostische methode, afhankelijk van de situatie weergeeft, zal de uniformiteit en, in de meeste gevallen, ook de kosten- effectiviteit van het bestrijdingsbeleid bevorderen. Er hebben sinds de richtlijn uit 2012 ontwikkelingen plaatsgevonden betreffende de beschikbare diagnostische technieken en de inzichten over het gebruik daarvan, die een herziening rechtvaardigen. Dit betreft onder andere de toegenomen mogelijkheden om plasmidaal AmpC betrouwbaar aan te tonen met behulp van fenotypische testen waardoor dit in de routinematige, klinische diagnostiek kan worden herkend en de detectie van Carbapenemase producerende-Enterobacteriaceae (CPE).

1.2 Doel van de richtlijn

Het doel van het project is het herzien van de huidige richtlijn Laboratoriumdiagnostiek van BRMO die dateert uit 2012. Afgezien van het verstrijken van de reguliere termijn voor herziening zijn er nieuwe inzichten en methoden beschikbaar gekomen die de diagnostiek kunnen optimaliseren.

1.3 Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn omvat de pre-analytische (afname, transport en bewaaromstandigheden) en de analytische fase van de laboratorium detectie van BRMO inclusief de rapportage naar de aanvrager danwel naar het patiëntendossier. In deze richtlijn worden zowel aanbevelingen gedaan voor de gerichte detectie van BRMO (screening) als voor de ongerichte detectie van BRMO in patiëntmateriaal dat voor klinische diagnostiek wordt aangeboden.

Deze richtlijn gaat niet over de volgende aspecten:

- Wat de kliniek doet met de uitslag. Bijvoorbeeld: is er een indicatie voor hernieuwde kweek? Is er een indicatie voor isolatiemaatregelen? Hoe is de follow-up nadat een patiënt voor de eerste keer BRMO positief bevonden is? Wat is de beste behandeling?
- Surveillance
- De voorspellende waarde voor afwezigheid voor dragerschap (negatief voorspellende waarde)

De richtlijn sluit aan op

- WIP-richtlijn Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) (2012)
- WIP-richtlijn MRSA
- LCI-richtlijn MRSA

- LCI-richtlijn BRMO
- EUCAST-richtlijnen

1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is met name bedoeld voor artsen-microbioloog, deskundigen infectiepreventie, internisten-infectioloog en medisch moleculair microbiologen.

1.5 Definities en begrippen

Perianale swab	Zie perirectale uitstrijk
Perineumuitstrijk	Een swab van de huid van het perineum
Perirectale uitstrijk	Een swab van de huid rondom de anus zonder insertie in het rectale kanaal
Rectale uitstrijk	Een swab met insertie in de anale holte, waarbij zichtbare bevuilding met feces als kwaliteitscriterium wordt gehanteerd
Resistente Enterobacterales	Alle Enterobacterales met verworven resistenties. Deze richtlijn is beperkt tot detectie van carbapenemases in de orde van Enterobacterales. Binnen deze orde beperkt de detectie zich tot de familie van Enterobacteriaceae (o.a. Escherichia, Citrobacter, Enterobacter, Klebsiella, Raoultella, Salmonella, Shigella) en de familie van Morganellaceae (Morganella, Proteus, Providencia), en tot de Genera Serratia (familie Yersiniaceae) en Hafnia (familie Hafniaceae). Verworven resistentie in overige Genera en families binnen de orde van Enterobacterales vallen buiten het bestek van deze richtlijn gezien de zeldzaamheid ervan.

1.6 Verband tussen SRI richtlijn BRMO en detectierichtlijn BRMO

Vooruitlopend op de aanstaande SRI* richtlijn over BRMO waarin de definitie BRMO wordt vastgesteld, is er in de NVMM BRMO detectierichtlijn o.a. reeds een paragraaf gewijd aan de detectie van AmpC. Tevens zijn detectiemethoden van resistentiemechanismen beschreven, die van belang kunnen zijn bij uitbraken in een specifieke setting. Indien nodig zal de BRMO detectierichtlijn worden aangepast zodra kaders van de SRI richtlijn over BRMO bekend zijn.

* Samenwerkingsverband Richtlijnen Infectiepreventie (SRI)

Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling

2.1 Geldigheid

Uiterlijk in 2025 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. De Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

2.2 Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog, en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

2.3 Doel en doelgroep

Doel

Het doel van het project is het herzien van de huidige richtlijn Laboratoriumdiagnostiek van BRMO die dateert uit 2012. Afgezien van het verstrijken van de reguliere termijn voor herziening zijn er nieuwe inzichten en methoden beschikbaar gekomen die de diagnostiek kunnen optimaliseren.

Doelgroep

De richtlijn is met name bedoeld voor artsen-microbioloog, deskundigen infectiepreventie, internisten-infectioloog en medisch moleculair microbiologen.

2.4 Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2018 een werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de pre-analytische (afname, transport en bewaaromstandigheden) en de analytische fase van de laboratorium detectie van BRMO inclusief de rapportage naar de aanvrager danwel naar het patiëntendossier (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 2 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Werkgroep:

- Prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans, arts-microbioloog, Amphia Ziekenhuis Breda/Oosterhout; Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg; Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Drs. W. van den Bijllaardt, arts-microbioloog, Amphia Ziekenhuis Breda
- Dr. E. Bathoorn, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. J. Cohen Stuart, arts-microbioloog, Noordwest Ziekenhuis Alkmaar
- Dr. J. J. Verweij, medisch moleculair microbioloog/parasitoloog, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg

- Dr. W. H.F. Goessens, microbioloog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Dr. N. al Naiemi, arts-microbioloog, Labmicta, Hengelo
- Prof. Dr. M.C. Vos, arts-microbioloog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. L. van Dommelen, arts-microbioloog, PAMM, Veldhoven
- Dr. P. Croughs, arts-microbioloog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum, Rotterdam
- Drs. A. Klak, arts-microbioloog in opleiding, Universitair Medisch Centrum Groningen

Meelezers:

- Dr. M.K. Bomers, internist-infectioloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc
- Mv. M. Molenaar, deskundige infectiepreventie, OLVG Amsterdam
- Mv. S. Cremers-Pijpers, deskundige infectiepreventie, Radboudumc, Nijmegen

Met ondersteuning van:

- Mw. B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v. reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, een overzicht vindt u hieronder:

<i>Werkgroeplid</i>	<i>Functie</i>	<i>Nevenfuncties</i>	<i>Persoonlijke financiële belangen</i>	<i>Persoonlijke relaties</i>	<i>Extern gefinancierd onderzoek</i>	<i>Intellectuele belangen en reputatie</i>	<i>Overige belangen</i>
Jan Kluytmans	- Arts-Microbioloog en hoofd afdeling infectiepreventie Amphia Ziekenhuis 0,5 fte - Arts-Microbioloog en opleider medische microbiologie ETZ ziekenhuis 0,1 fte - Hoogleraar Epidemiologie van Zorg-gerelateerde Infecties UMC Utrecht 0,4 fte	- Lid OMT - Lid begeleidings commissie Coronamelder App (Betaald) - Voorzitter werkgroep zelftesten (Ministerie VWS) (onbetaald)	Geen	Geen	Subsidiegevers zijn Europese commissie, Nederlandse overheid en provincies. Geen belangen bij deze richtlijn	Geen	Geen
Erik Bathoorn	Arts-microbioloog, UMCG Groningen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Wouter van den Bijllaardt	Arts-microbioloog Amphia ziekenhuis Breda	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
James Cohen Stuart	Arts-microbioloog Noordwest Ziekenhuisgroep	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Jaco Verweij	Medisch moleculair microbioloog, ETZ	- Lid commissie wetenschap	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

	Ziekenhuis, Tilburg	NVMM (onbetaald) - Lid werkgroep Klinische Parasitologie (onbetaald) - Lid KNVM sectie Microbial Genomics (onbetaald) - Secretaris Nederlandse Vereniging Tropen-geneeskunde (onbetaald)					
Wil Goessens	Medisch microbioloog Erasmus Medisch Centrum Rotterdam	Geen	Patent: detectie van carbapenemase middels maldi-TOF	Geen	Geen	Geen	Geen
Nashwan al Naiemi	Arts-microbioloog LabMicTA Bestuurder LabMicTA	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Greet Vos	Arts-microbioloog MC Rotterdam	- Voorzitter infectiecommissie Erasmus MC - Voorzitter infectiecommissie Haven poi BVI - Member of the British Society of Antimicrobial Chemotherapy; Chair working group MRSA - Lid adviesraad PREZIES - Oprichter en voorzitter Kwaliteitsrichtlijn	Geen	Geen	Unrestricted grant 3m, Pentax	Geen	Geen

		Infectiepreventie ziekenhuizen (KRIZ) (NVMM-VHIG - Adviseur infectiepreventie aan andere ziekenhuizen - Scientific Advisory Board, control program for multi-resistant organisms, North-East of Germany. Robert-Koch-Institute, University of Greifswald - Lid SWAB-richtlijncommissie Profylaxe rondom invasieve ingrepen - Docent opleiding tot arts-microbioloog AAIDF (Amphia Academy Infectious Disease Foundation) - Member of the Steering Committee Meeting / Scientific Board Groningen - Member of					
--	--	---	--	--	--	--	--

		International Editorial Board of the Journal of Hospital Infection - Lid “Digitaal Platform”; samenwerking in preventie en communicatie van besmettelijke ziekten tussen zorginstellingen, GGD, en thuiszorg - Coördinator binnen het LDE (Leiden Delft Erasmus MC) Center of safety and Security (CSS) van het domein medical safety - Member of International Society of Infectious Diseases - Lid ESCMID study group of Stapylococcal Infections - Voorzitter European Study Group of Nosocomial Infections ESGNI - Lid Regionaal Coördinatieteam ABR Zorgnetwerk ZWN (RCT)					
--	--	--	--	--	--	--	--

		- Lid overleg artsen & medisch-microbiologen en Aios infectiepreventie regio ABR Zorgnetwerk Zuidwest Nederland - Lid Projectgroep Transmurale Werkafspraken ABR Zorgnetwerk ZWN - Lid program committee ISSI 2020					
Adrian Klak	AIOS Medische Microbiologie UMCG	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Peter Crouchs	Arts-microbioloog, Erasmus Medisch Centrum	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Laura van Dommelen	Arts-microbioloog, Stichting PAMM te Veldhoven	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Marije Bomers	Internist-infectioloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc	Geen	Financieel belang farmaceutisch bedrijf Shionogi	Geen	Subsidiegevers zijn ZonMW en Amsterdam UMC corona research fonds. Geen belangen bij deze richtlijn	Geen	Geen
Myrte Molenaar	Deskundige Infectiepreventie OLVG Amsterdam	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Suzan Cremers	Deskundige Infectiepreventie Radboudumc te	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

	Nijmegen						
--	----------	--	--	--	--	--	--



2.5 Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door in de voorbereidende fase de Patiëntenfederatie Nederland te vragen om schriftelijke input omtrent knelpunten en aandachtspunten. De Patiëntenfederatie gaf aan geen knelpunten aan te leveren vanwege het technisch karakter van de richtlijn. De werkgroep heeft de conceptrichtlijn ook tijdens de commentaarfase voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland.

2.6 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren (zie implementatiehoofdstuk).

2.7 Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'richtlijnen voor richtlijn' voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen (www.cvz.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur welke onderwerpen moesten worden herzien. Deze werden met de werkgroep besproken. Tevens werd aan de volgende organisaties gevraagd om knelpunten aan te dragen: het Zorginstituut Nederland, Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg, Patiëntenfederatie Nederland en Zorgverzekeraars Nederland.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep uitgangsvragen opgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant waren, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar relevante buitenlandse richtlijnen en naar systematische reviews. Voor (internationale) richtlijnen is gezocht in de databases van National Guideline Clearinghouse (NGC), Guidelines International Network (GIN), World Health Organisation (WHO) en Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Voor bestaande systematische reviews is gezocht in de databases Ovid Medline en Embase (zie bijlage 1).

Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte

trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kwaliteit van bewijs ('quality of evidence') werd beoordeeld met behulp van GRADE (Guyatt et al., 2008). GRADE is een methode die per uitkomstmaat van een interventie, of voor een risico- of prognostische factor, een gradering aan de kwaliteit van bewijs toekent op basis van de mate van vertrouwen in de schatting van de effectgrootte (tabel 1 en 2).

Tabel 1 Indeling van de kwaliteit van bewijs volgens GRADE

Hoog	Er is veel vertrouwen dat het werkelijke effect dicht in de buurt ligt van het geschatte effect.
Matig	Er is matig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar er is een mogelijkheid dat het hiervan substantieel afwijkt.
Laag	Er is beperkt vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillen van het geschatte effect.
Zeer laag	Er is weinig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van het geschatte effect.

Tabel 2 De kwaliteit van bewijs wordt bepaald op basis van de volgende criteria

Type bewijs	<i>Voor studies over interventies:</i> RCT start in de categorie 'hoog'. Observationale studie start in de categorie 'laag'. Alle overige studietypen starten in de categorie 'zeer laag'.	
	<i>Voor studies over een risico- of prognostische factor:</i> Prospectieve of retrospectieve cohortstudie start in de categorie 'hoog'. Voor andere studieontwerpen wordt afgewaardeerd via 'risk of bias'.	
Afwaarderen	'Risk of bias'	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Inconsistentie	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig

	Indirect bewijs	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Onnauwkeurigheid	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Publicatiebias	– 1 Waarschijnlijk – 2 Zeer waarschijnlijk
Opwaarderen	Groot effect	+ 1 Groot + 2 Zeer groot
	Dosis-respons relatie	+ 1 Bewijs voor gradiënt
	Alle plausibele 'confounding'	+ 1 zou een effect kunnen reduceren + 1 zou een tegengesteld effect kunnen suggereren terwijl de resultaten geen effect laten zien.

Formuleren van de conclusies

Een conclusie verwijst niet naar één of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence).

Overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn naast de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs over de gewenste en ongewenste effecten van een interventie, of over de effectgrootte van een risico- of prognostische factor, vaak ook nog andere factoren van belang (Alonso-Coello et al., 2016).

Genoemd kunnen worden:

- kosten,
- waarden, voorkeuren en ervaringen van patiënten en behandelaars met betrekking tot interventies en uitkomsten van zorg,
- balans van gewenste en ongewenste effecten van interventies ten opzichte van geen of andere interventies,
- aanvaardbaarheid van interventies,
- haalbaarheid van een aanbeveling.

Bij voorkeur wordt ook voor deze aspecten naar wetenschappelijk bewijs gezocht. De werkgroep die deze richtlijn heeft opgesteld, heeft hiervan afgezien omdat de hiervoor benodigde tijd in geen enkele verhouding zou staan tot de verwachte opbrengst. De werkgroep heeft, daar waar dit noodzakelijk werd geacht, op basis van eigen ervaring en expertise de hiervoor genoemde aspecten geïnventariseerd.

Deze aspecten worden besproken na de 'conclusie' onder het kopje 'overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beste beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. Dit is

afhankelijk van het gewicht dat wordt toegekend aan kosten, gewenste of ongewenste effecten en andere onder de overwegingen genoemde factoren.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek staat in het hoofdstuk Kennislacunes.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. Tevens is de richtlijn voorgelegd aan de organisaties die ook tijdens de knelpuntanalyse betrokken waren. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Literatuurlijst

- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089.
- Guyatt et al., 2008Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 336: 924-6.
- Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren: 6. Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien (2009).

Bijlage 1 Zoekstrategie oriënterende search BRMO's

Database: MEDLINE <1946 to Present, updated daily>

Search Strategy:

```

-----
1  exp Drug Resistance, Microbial/ (151498)
2  ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or
(multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw.
(32947)
3  ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or
(multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kf.
(4993)
4  Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus/ (12348)
5  Methicillin Resistance/ (10139)
6  (mrsa or (methicillin?resistant adj3 staphylo*)).tw. (20316)
7  (mrsa or (methicillin?resistant adj3 staphylo*)).kf. (2229)
8  Enterobacteriaceae Infections/ (8995)
9  enterobacteriaceae/ or carbapenem-resistant enterobacteriaceae/ (18115)
10 Vancomycin Resistance/ (3220)
11 (vancomycin adj3 resista*).tw. (7923)
12 (vancomycin adj3 resista*).kf. (377)
13 (penicillin* adj3 resista*).tw. (8235)
14 (penicillin* adj3 resista*).kf. (194)
15 (extended adj spectrum adj3 enterobac*).tw. (290)
16 (extended adj spectrum adj3 enterobac*).kf. (2)
17 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).tw. (9789)
18 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).kf. (1554)
19 "Enterobacteriaceae Infections"/ (8995)
20 (17 or 18) and 19 (1298)
21 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase? adj8 enterobact*) or (ESBL? adj8 enterobac*)).tw. (2267)
22 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase? adj8 enterobact*) or (ESBL? adj8 enterobac*)).kf. (240)
23 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).tw. (21687)
24 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).kf. (1497)
25 plasma*.ti. (226444)
26 AMPC-detection.ti. (1)
27 ampc*.ti. (857)
28 25 and 27 (2)
29 *Cyclic AMP"/ (26065)
30 25 and 29 (580)
31 1 and 30 (0)
32 1 and 27 (406)
33 from 32 keep 2 (1)
34 plasmid-mediated AmpC.tw. (341)
35 pAmpC.tw. (132)
36 plasmid-mediated AmpC.kf. (9)
37 pAmpC.kf. (19)
38 (colistin adj resistance).ti. (330)
39 limit 38 to medline (223)
40 from 39 keep 1 (1)
41 pAmpC.tw. (132)
42 Colistin/ (3656)
43 exp Quinolones/ (43947)
44 exp Aminoglycosides/ (148532)
45 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).tw. (7816)
46 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).kf. (409)
47 34 or 35 or 36 or 37 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 (195945)
48 8 or 9 (23680)
49 enterobacter*.tw. (29984)
50 enterobacter*.kf. (1828)
51 48 or 49 or 50 (43434)
52 1 or 2 or 3 or 5 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 17 or 18 or 23 or 24 (195656)
53 47 or 52 (366206)

```

54 51 and 53 (14319)
 55 4 or 6 or 7 or 15 or 16 or 21 or 22 (26789)
 56 54 or 55 (38309)
 57 exp Acinetobacter/ (8615)
 58 Acinetobacter Infections/ (4040)
 59 Pseudomonas aeruginosa/ (39522)
 60 Pseudomonas Infections/ (19292)
 61 Stenotrophomonas maltophilia/ (1124)
 62 Ceftazidime/ (3679)
 63 Piperacillin/ (2637)
 64 exp beta-Lactamases/ (21378)
 65 Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination/ (6578)
 66 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).tw. (6133)
 67 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).kf. (123)
 68 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).tw. (7067)
 69 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).kf. (228)
 70 23 or 24 or 43 or 44 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 (245844)
 71 (quinolon* or aminoglycos*).tw. (29800)
 72 (quinolon* or aminoglycos*).kf. (1208)
 73 70 or 71 or 72 (255821)
 74 (acetobacter* or (pseudomonas adj aeruginosa) or (stenotrophomonas adj malto*)).tw. (55058)
 75 (acetobacter* or (pseudomonas adj aeruginosa) or (stenotrophomonas adj malto*)).kf. (4266)
 76 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 74 or 75 (78052)
 77 73 and 76 (15512)
 78 4 or 6 or 7 (24618)
 79 (methicillin* adj3 resis*).tw. (27733)
 80 (methicillin* adj3 resis*).kf. (1562)
 81 5 or 79 or 80 (30231)
 82 78 and 81 (19625)
 83 8 or 9 or 15 or 16 or 49 or 50 (43434)
 84 Enterococcus faecium/ (3334)
 85 enterococcus.tw. (19235)
 86 enterococcus.kf. (1371)
 87 84 or 85 or 86 (19947)
 88 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (16533)
 89 87 and 88 (4164)
 90 enterobacteriace*.tw. (16034)
 91 enterobacteriace*.kf. (1369)
 92 8 or 9 or 90 or 91 (32809)
 93 17 or 18 or 23 or 24 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 (224797)
 94 92 and 93 (7685)
 95 guideline/ or practice guideline/ (31204)
 96 guideline?.ti. (68673)
 97 guideline?.kf. (10714)
 98 95 or 96 or 97 (92547)
 99 98 (92547)
 100 limit 99 to yr="2012 -Current" (37076)
101 82 and 100 (37)= mrsa guidelines
102 89 and 100 (4)enterococcus guidelines
103 94 and 100 (18) enterobacteriaceae guidelines
104 77 and 100 (7) non fermenting guidelines
 105 1 or 2 or 3 or 5 (168999)
 106 105 and 100 (291)
 107 from 101 keep 1-2 (2)
 108 from 102 keep 1-4 (4)
 109 from 103 keep 1-18 (18)
 110 from 104 keep 1-7 (7)
 111 4 or 6 or 7 or 76 or 87 or 92 (144726)
 112 106 and 111 (37)
 113 101 or 102 or 103 or 104 (63)
 114 112 not 113 (14)
 115 from 101 keep 1-37 (37)
 116 from 114 keep 1-14 (14)

117 "filter systematic reviews".ti. (0)
 118 meta analysis.pt. (94442)
 119 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (166624)
 120 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7866)
 121 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (147115)
 122 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10191)
 123 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (46)
 124 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (12600)
 125 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (56)
 126 medline.tw. and review.pt. (74036)
 127 (pooled adj3 analy*).tw. (16019)
 128 (pooled adj3 analy*).kf. (179)
 129 "cochrane\$".fc_jour. (13908)
 130 or/118-129 (297546)
 131 130 (297546)
 132 limit 131 to yr="2012 -Current" (188055)
 133 82 and 132 (180)
 134 exp Bacterial Typing Techniques/ (60030)
 135 exp microbiological techniques/ or exp bacteriological techniques/ or exp colony count, microbial/ or exp microbial
 sensitivity tests/ or molecular diagnostic techniques/ or exp specimen handling/ (623382)
 136 exp Culture Media/ (153301)
 137 exp Culture Media/ (153301)
 138 nucleic acid amplification techniques/ or exp polymerase chain reaction/ (440245)
 139 mt.fs. (3460189)
 140 di.fs. (2396891)
 141 ip.fs. (938373)
 142 mi.fs. (706420)
 143 or/134-142 (7015545)
 144 133 and 143 (102)
 145 139 or 140 or 141 or 142 (6441113)
 146 134 or 135 or 136 or 137 or 138 (1153424)
 147 145 and 146 (578992)
 148 133 and 147 (11)
 149 Mass Screening/ (95465)
 150 145 or 149 (6469862)
 151 146 and 150 (580989)
 152 laborator*.ti.kf. (86558)
 153 ((microbial or microbiol*) adj3 (techni* or test*)).tw. (6493)
 154 ((microbial or microbiol*) adj3 (techni* or test*)).kf. (130)
 155 145 or 149 or 152 or 153 or 154 (6529661)
 156 146 and 155 (583778)
 157 133 and 156 (11)
 158 133 and 155 (96)
 159 exp Gram-Negative Bacterial Infections/cl, di, mi [Classification, Diagnosis, Microbiology] (146447)
 160 exp Gram-Positive Bacterial Infections/cl, di, mi [Classification, Diagnosis, Microbiology] (142345)
 161 159 or 160 (282969)
 162 133 and 161 (53)
 163 exp Electrophoresis/ (520226)
 164 exp molecular sequence data/ (847101)
 165 exp Bacterial Proteins/ (262743)
 166 134 or 135 or 136 or 138 or 163 or 164 or 165 (2374915)
 167 133 and 166 (19)
 168 161 or 166 (2556882)
 169 133 and 168 (66)
 170 152 or 153 or 154 or 166 or 161 (2635682)
 171 **82 and 132 and 170 (68)= SR MRSA**
 172 **77 and 132 and 170 (20)=SR non fermenting**
 173 **89 and 132 and 170 (8)=SR enterococcus**
 174 **94 and 132 and 170 (28)=SR enterobacteriaceae**
 175 105 and 132 and 170 (265)
 176 171 or 172 or 173 or 174 (117)
 177 175 not 176 (224)
 178 (commercial adj3 assay?).tw. (2798)

- 179 (growth-based adj3 assay?).tw. (29)
 180 (growth-based adj3 assay?).kf. (0)
 181 (commercial adj3 assay?).kf. (4)
 182 (immunochromatographic adj3 assay?).tw. (866)
 183 ((Phenotypic or (rapid adj2 colorimetric) or (molecular adj2 based) or (polymerase adj chain adj reaction)) adj3 method*).tw. (14092)
 184 ((Antibiotic adj2 susceptibility adj2 test*) or (susceptibility adj3 pattern?) or (disc adj3 diffusion?) or (OXA-48 disk adj3 test)).tw. (11291)
 185 ((Matrix-assisted laser adj2 desorption) or (ionization* adj2 spectrometr*) or (MALDI-TOF or maldi*)).tw. (43422)
 186 Carrier State/ (20973)
 187 (carrier adj2 state?).tw. (3553)
 188 swab?.tw. (27411)
 189 swab?.kf. (372)
 190 (carrier adj2 state?).kf. (396)
 191 (culture adj3 (site? or number? or material? or timing or transport*)).tw. (4566)
 192 or/178-191 (123844)
 193 (78 and 132) not 171 (168)
 194 (82 and 132 and 192) not 171 (8)
 195 (77 and 132 and 192) not 172 (0)
 196 (89 and 132 and 192) not 173 (2)
 197 (94 and 132 and 192) not 174 (0)
198 192 and 105 and 132 (42) alg testen SR
 199 (170 and 105 and 132) not 198 (237)
 200 exp *Drug Resistance, Microbial/ (63025)
 201 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).ti. (9834)
 202 *Methicillin Resistance/ (6107)
 203 3 or 200 or 201 or 202 (70483)
 204 199 and 203 (138)
 205 exp *Bacterial Typing Techniques/ (9766)
 206 exp *microbiological techniques/ or exp *bacteriological techniques/ or exp *colony count, microbial/ or exp *microbial sensitivity tests/ or *molecular diagnostic techniques/ or exp *specimen handling/ (135875)
 207 exp *Culture Media/ (32065)
 208 *nucleic acid amplification techniques/ or exp *polymerase chain reaction/ (55856)
 209 205 or 206 or 207 or 208 (216739)
210 199 and 209 (28) alg testen met focus

Database: Embase <1974 to 2018 November 27>

Search Strategy:

- 1 antibiotic resistance/ (139125)
 2 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw. (41023)
 3 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kw. (10343)
 4 methicillin resistant Staphylococcus aureus/ (40337)
 5 (mrsa or (methicillin?resistant adj3 staphylo*)).tw. (29405)
 6 (mrsa or (methicillin?resistant adj3 staphylo*)).kw. (6252)
 7 (vancomycin adj3 resista*).tw. (10057)
 8 (vancomycin adj3 resista*).kw. (1151)
 9 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).tw. (35811)
 10 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).kw. (3765)
 11 (extended adj spectrum adj3 enterobac*).tw. (419)
 12 (extended adj spectrum adj3 enterobac*).kw. (5)
 13 extended spectrum beta lactamase/ (7520)
 14 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).tw. (13845)
 15 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).kw. (3726)
 16 Enterobacteriaceae infection/ (2232)
 17 16 and (13 or 14 or 15) (453)

18 Acinetobacter infection/ (2358)
 19 Pseudomonas infection/ (6940)
 20 (acinetobacter* adj3 infecti*).tw. (1366)
 21 (acinetobacter* adj3 infecti*).kw. (42)
 22 exp penicillin derivative/ (270768)
 23 glycopeptide/ (9152)
 24 Streptococcus pneumoniae/ (40263)
 25 enterococcus faecium/ (7698)
 26 (22 or 23) and (24 or 25) (15030)
 27 ((vancomyc* adj5 enterococc*) or (carbapenem adj5 pneumo*)).tw. (7760)
 28 ((vancomyc* adj5 enterococc*) or (carbapenem adj5 pneumo*)).kw. (833)
 29 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 26 or 27 or 28 (238997)
 30 bacterial infection/pc [Prevention] (10328)
 31 bacterial infection/dr (768)
 32 30 and 31 (237)
 33 29 or 32 (239135)
 34 exp Enterobacteriaceae/ (445115)
 35 exp Enterobacteriaceae infection/ (46288)
 36 1 or 2 or 3 (155450)
 37 **4 or 5 or 6 (48312)=MRSA**
 38 7 or 8 or 22 (277071)
 39 (enterococcus adj2 faecium).tw. (5846)
 40 (enterococcus adj2 faecium).kw. (673)
 41 25 or 39 or 40 (9235)
 42 (penicillin adj3 resist*).tw. (8407)
 43 (penicillin adj3 resist*).kw. (396)
 44 7 or 8 or 42 or 43 (18063)
 45 **41 and 44 (2978)= enteroc faecium + AB resistance**
 46 enterobacteriaceae*.tw. (18845)
 47 enterobacteriaceae*.kw. (2295)
 48 **34 or 35 or 46 or 47 (472082) enterobacteriaceae**
 49 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (50440)
 50 (Plasmid adj mediated adj AmpC).tw. (420)
 51 (Plasmid adj mediated adj AmpC).ti. (156)
 52 pAmpC.tw. (153)
 53 (Plasmid adj mediated adj AmpC).kw. (35)
 54 pAmpC.kw. (23)
 55 50 or 51 or 53 or 54 (441)
 56 "beta-lactam resistance"/ (112)
 57 (beta-lactam* adj2 resis*).tw. (4990)
 58 (beta-lactam* adj2 resis*).kw. (185)
 59 colistin/ (15370)
 60 (colistin* adj3 resist*).tw. (1663)
 61 (colistin* adj3 resist*).kw. (186)
 62 quinolone/ or exp quinoline derivative/ (254091)
 63 (quinolon* adj3 resist*).tw. (4552)
 64 (quinolon* adj3 resist*).kw. (418)
 65 aminoglycoside antibiotic agent/ (18061)
 66 (aminoglycoside adj3 resist*).tw. (2174)
 67 (aminoglycoside adj3 resist*).kw. (163)
 68 49 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 (324539)
 69 **48 and 68 (48081)= enterobacteriaceae +AB resistance**
 70 exp Acinetobacter/ (23390)
 71 Pseudomonas aeruginosa/ (86886)
 72 Pseudomonas infection/ (6940)
 73 Acinetobacter infection/ (2358)
 74 Stenotrophomonas maltophilia/ (4964)
 75 (acinetobacter* or pseudomonas or stenotrophomonas).tw. (120757)
 76 (acinetobacter* or pseudomonas or stenotrophomonas).kw. (20212)
 77 **70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 (157053) =gram neg non fermenting**
 78 "ceftazidime"/ (37894)
 79 piperacillin/ or exp piperacillin derivative/ (18515)
 80 (ceftazidim* or piperacillin*).tw. (19130)

81 (ceftazidim* or piperacillin*).kw. (1508)
 82 cotrimoxazole/ (74206)
 83 co?trimoxazole*.tw. (4290)
 84 co?trimoxazole*.kw. (246)
 85 9 or 10 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 (376978)
 86 77 and 85 (31300)= **gram neg non fermenting + AB resistance**
 87 practice guideline/ (359566)
 88 guideline?.ti. (90844)
 89 guideline?.kw. (30286)
 90 87 or 88 or 89 (394992)
 91 90 (394992)
 92 **limit 91 to yr="2012 -Current" (182650)=guidelines na 2012**
 93 37 and 92 (666)
 94 *methicillin resistant Staphylococcus aureus/ (13028)
 95 (mrsa or (methicillin?resistant adj3 staphylo*)).ti. (6701)
 96 94 or 95 or 6 (18587)
 97 96 and 92 (165)
 98 36 and 97 (48)
 99 *practice guideline/ (62442)
 100 99 or 88 or 89 (133874)
 101 100 (133874)
 102 **limit 101 to yr="2012 -Current" (60951)=guidelines focus na 2012**
 103 98 and 102 (6)
 104 45 and 92 and 36 (6)
 105 **45 and 92 (10)= enterococcus guidelines**
 106 69 and 92 (551)
 107 69 and 92 and 36 (288)
 108 107 and 102 (49)
 109 exp *Enterobacteriaceae/ (176990)
 110 exp *Enterobacteriaceae infection/ (27258)
 111 enterobacteriaceae*.ti. (5464)
 112 **47 or 109 or 110 or 111 (197824)= enterobacteriaceae focus**
 113 **112 and 68 and 102 (30)= enterobacteriaceae guidelines**
 114 86 and 92 (327)
 115 exp *Acinetobacter/ (8156)
 116 *Pseudomonas aeruginosa/ (29506)
 117 *Pseudomonas infection/ (2617)
 118 *Acinetobacter infection/ (1239)
 119 *Stenotrophomonas maltophilia/ (1370)
 120 (acinetobacter* or pseudomonas or stenotrophomonas).ti. (53037)
 121 **76 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 (68306) gram neg non fermenting focus**
 122 121 and 85 and 92 (79)
 123 **122 and 102 (12)=guidelines non fermenting**
 124 *methicillin resistant Staphylococcus aureus/ (13028)
 125 (mrsa or (methicillin?resistant adj3 staphylo*)).ti. (6701)
 126 **6 or 124 or 125 (18587)=mrsa focus**
 127 126 and 92 (165)
 128 **126 and 102 (38)= guidelines mrsa nw**
 129 from 98 keep 1-48 (48)
 130 from 105 keep 1-10 (10)
 131 from 113 keep 1-30 (30)
 132 from 123 keep 1-12 (12)
 133 from 128 keep 1-38 (38)
 134 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)
 135 meta analysis/ (153414)
 136 "systematic review"/ (186557)
 137 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (181331)
 138 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (180463)
 139 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (4537)
 140 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (341)
 141 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (23538)
 142 (pooled adj3 analy\$).tw. (24630)
 143 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (3284)

144 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1282864)
 145 review.pt. (2381473)
 146 144 and 145 (131426)
 147 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (21893)
 148 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (57)
 149 (pooled adj3 analy\$).kw. (421)
 150 or/135-143,146-149 (462526)
 151 150 (462526)
 152 limit 151 to yr="2012 -Current" (280521)
 153 (126 and 152) not 127 (153)
 154 exp bacterium examination/ (199305)
 155 exp microbiological examination/ (434682)
 156 exp "culture and transport media"/ (126801)
 157 exp laboratory technique/ (149608)
 158 genotype/ (346187)
 159 di.fs. (2914004)
 160 154 or 155 or 156 or 157 or 158 or 159 (3726381)
 161 exp electrophoresis/ (306623)
 162 exp molecular genetics/ (225746)
 163 exp bacterial protein/ (147654)
 164 160 or 161 or 162 or 163 (4292467)
 165 154 or 155 or 156 or 157 or 158 or 161 or 162 or 163 (1593311)
166 126 and 152 and 165 (31)=SR mrsa
167 45 and 152 and 165 (6)=SR enterococcus
168 69 and 112 and 152 and 165 (34)=SR enterobacteriaceae
169 86 and 121 and 152 and 165 (7)=SR gram neg non fermental
 170 36 and 165 and 152 (253)
 171 exp *bacterium examination/ (33153)
 172 exp *microbiological examination/ (76596)
 173 exp *"culture and transport media"/ (12507)
 174 exp *laboratory technique/ (6568)
 175 *genotype/ (30640)
 176 exp *electrophoresis/ (47860)
 177 exp *molecular genetics/ (38707)
 178 exp *bacterial protein/ (72276)
 179 171 or 172 or 173 or 174 or 175 or 176 or 177 or 178 (280624)
 180 55 or 179 (281010)
181 170 and 180 (25)=SR alg antibiotic resist
 182 (commercial adj3 assay?).tw. (4256)
 183 (commercial adj3 assay?).kw. (16)
 184 (growth-based adj3 assay?).tw. (33)
 185 (growth-based adj3 assay?).kw. (0)
 186 (immunochromatographic adj3 assay?).tw. (1018)
 187 (immunochromatographic adj3 assay?).kw. (201)
 188 ((Phenotypic or (rapid adj2 colorimetric) or (molecular adj2 based) or (polymerase adj chain adj reaction)) adj3 method*).tw. (17393)
 189 ((Phenotypic or (rapid adj2 colorimetric) or (molecular adj2 based) or (polymerase adj chain adj reaction)) adj3 method*).kw. (104)
 190 ((Antibiotic adj2 susceptibility adj2 test*) or (susceptibility adj3 pattern?) or (disc adj3 diffusion?) or (OXA-48 disk adj3 test)).tw. (17052)
 191 ((Antibiotic adj2 susceptibility adj2 test*) or (susceptibility adj3 pattern?) or (disc adj3 diffusion?) or (OXA-48 disk adj3 test)).kw. (861)
 192 ((Matrix-assisted laser adj2 desorption) or (ionization* adj2 spectrometr*) or (MALDI-TOF or maldi*)).tw. (49806)
 193 ((Matrix-assisted laser adj2 desorption) or (ionization* adj2 spectrometr*) or (MALDI-TOF or maldi*)).kw. (9177)
 194 Carrier State/ (58448)
 195 (carrier adj2 state?).tw. (3728)
 196 swab?.tw. (36732)
 197 swab?.kw. (912)
 198 (culture adj3 (site? or number? or material? or timing or transport*)).tw. (6327)
 199 or/182-198 (192308)
 200 (126 and 152 and 199) not 165 (11)
 201 (45 and 152 and 199) not 165 (0)
 202 (69 and 112 and 152 and 199) not 165 (4)

203 *antibiotic resistance/ (49167)

204 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).ti. (11789)

205 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kw. (10356)

206 203 or 204 or 205 (58586)

207 179 or 199 (461458)

208 152 and 206 and 207 (29) resistentie alg testen SR

Hoofdstuk 3 MRSA

Uitgangsvragen

- 3.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van MRSA?
- 3.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van MRSA?
- 3.3 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap van MRSA uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?
- 3.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van MRSA gerapporteerd?

Inleiding

Definitie

Methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) werd voor het eerst beschreven in 1961 (Jevons et al., 1961). MRSA produceert een extra penicillinebindend eiwit, PBP2a (Hartman et al., 1984; Reynolds et al., 1985) dat resistentie verleent tegen alle momenteel beschikbare beta-lactam antibiotica, waaronder cephalosporines en carbapenems. PBP2a wordt gecodeerd door het *mecA*-gen (Matsushashi et al., 1986).

Klinisch/microbiologisch belang

De expressie van methicilline-resistentie bij *S. aureus* is variabel, wat resulteert in heterogeniteit van resistentie en het detecteren van resistentie vaak moeilijk maakt (de Lencastre et al., 1994; Montanari 1990). *MecA*-gen-negatieve *S. aureus*-isolaten met lage methicillineresistentie als gevolg van veranderingen van bestaande PBP's (aangeduid als 'matig-oxacilline-resistente *S. aureus*' (MORSA)) of hyperproductie van beta-lactamase (ook wel 'borderline-oxacilline-resistente *S. aureus*' (BORSA)) zijn beschreven (Chambers et al., 1989; de Lencastre et al., 1991; McDougal et al., 1986). Ze worden echter niet vaak gerapporteerd en zijn over het algemeen gevoelig voor andere antimicrobiële middelen. Het Nederlandse 'search- and destroy beleid' voor MRSA (Vandenbroucke et al., 1998) omvat daarom geen MORSA en BORSA. Het bestrijdingsbeleid wat door de Werkgroep InfectiePreventie (WIP) is opgesteld baseert zich ook op de aanwezigheid van het *mecA*-gen. Daarom moet bij de laboratoriumdetectie van methicillineresistentie onderscheid worden gemaakt tussen MORSA en BORSA en *S. aureus* met het *mecA*-gen.

Mechanisme van resistentie

Zie definitie.

Wijzigingen t.o.v. vorige richtlijn (2012)

- Bij personeelsleden zijn kweken van het perineum 'eventueel' gemaakt.
- Er wordt geen uitspraak meer gedaan over poolen van materialen.
- Stuart medium is ondergeschikt aan Amies medium.
- De overweging om een flocked swab te gebruiken is toegevoegd.
- De groeicontrole is optioneel geworden.
- Er wordt geen uitspraak meer gedaan om identificatie en gevoelheidsbepalingen bij voorkeur van conventionele media uit te voeren en niet van chromogene selectieve agar media.
- Oxacilline is niet meer aanbevolen als indicator beta-lactam in de screening voor methicillineresistentie. Dit is cefoxitine disk diffusie geworden.
- Het bepalen en daarop reageren van Laboratorium "turn around time" worden niet meer aanbevolen doordat dit in andere richtlijnen reeds is opgenomen.

Referenties

- Chambers HF, Archer G, Matsuhashi M. Low-level methicillin resistance in strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989 Apr;33(4):424-8.
- Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1984;158:513-6.
- Jevons MP. "Celbenin"-resistant staphylococci. *Br Med J* 1961;1:124-5.
- de Lencastre H, Tomasz A. Reassessment of the number of auxiliary genes essential for expression of high-level methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2590-8.
- Matsuhashi M, Song MD, Ishino F, Wachi M, Doi M, Inoue M, Ubukata K, Yamashita N, Konno M. Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to beta-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1986;167:975-80.
- McDougal LK, Thornsberry C. The role of beta-lactamase in staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillins and cephalosporins. *J Clin Microbiol* 1986;23:832-9.
- Montanari MP, Tonin E, Biavasco F, Varaldo PE. Further characterization of borderline methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and analysis of penicillin-binding proteins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990 May;34(5):911-3.
- Reynolds PE, Brown DF. Penicillin-binding proteins of beta-lactam-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. Effect of growth conditions. *FEBS Letters* 1985;192:28-32.
- Vandenbroucke-Grauls CMJE. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in The Netherlands. *Rev Med Microbiol* 1998;9:109-16.

3.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van MRSA?

Inleiding

Voor kweekafname ter detectie van MRSA is het van belang dat de anatomische locaties waar MRSA zich kan bevinden worden getest. Anatomische locaties van dragerschap worden zodanig geselecteerd dat er een minimale kans is om dragers te missen.

Veel controles op de aanwezigheid van MRSA gebeuren in de thuissituatie. Daarbij spelen transportvoorwaarden en -condities een rol, waarbij de kwaliteit van het resultaat negatief beïnvloed kan worden. (Zelf)afname op thuislocaties en transport per reguliere post van de kweekmaterialen geeft een langere periode zonder gereguleerde temperatuur condities. De transportvoorwaarden en -condities zijn voor MRSA niet anders dan voor gevoelige *S. aureus*.

Een voordeel is dat de test op MRSA na incubatie in een ophoping gebeurt, eventuele teruggang in aantallen MRSA tijdens transport kunnen hierdoor teniet gedaan worden.

Zoeken en selecteren

Ten aanzien van anatomische locatie screening

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Ten aanzien van afnamemateriaal

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische literatuuranalyses verricht met de volgende PICO-vraagstellingen:

Wat is geschikt afnamemateriaal om dragerschap van methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) aan te tonen?

Tabel 1 Selectiecriteria PICO 1

Type studies	- systematische reviews van diagnostisch onderzoek waarin twee afnamematerialen met elkaar worden vergeleken in dezelfde populatie (cross-sectioneel onderzoek) - oorspronkelijk diagnostisch onderzoek waarin twee afnamematerialen met elkaar worden vergeleken in dezelfde populatie (cross-sectioneel onderzoek)
Type patiënten	- Alle patiënten en personeel bij wie een screening voor MRSA of <i>Staphylococcus aureus</i> (SA)* wordt uitgevoerd.
Interventietest	- Niet-flocked swabs om SA/MRSA dragerschap aan te tonen: dry swab, cotton tipped swabs, kunststof swabs (nylon, dacron, rayon,...) (+/- (Stuart) transport medium), ...
Controletest	- Flocked swabs met Amies liquid (ESwab) om SA/MRSA dragerschap aan te tonen
Type uitkomstmaten	- Verschil in detectiepercentages SA/MRSA - Percentages niet interpreteerbare tests
Type setting	- Ziekenhuis, zorginstellingen, community (bijv. contactonderzoek naar aanleiding van positieve MRSA, prevalentieonderzoek,...)
Exclusiecriteria	- Niet alle patiënten binnen één studie hebben de index- en referentietest gehad

*De werkgroep is geïnteresseerd in MRSA screening. Veel studies onderzoeken echter dragerschap van *Staphylococcus aureus* (SA). De werkgroep verwacht dat de resultaten van studies over SA ook extrapol eerbaar zijn naar MRSA, omdat niet wordt verwacht dat de recovery uit verschillende swabs gebonden is aan resistentiemechanismen. Om die reden heeft de werkgroep ook studies meegenomen die SA screening hebben onderzocht.

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is een systematische search verricht. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 1. Na ont dubbeling van de zoekresultaten leverde de literatuurzoekactie 770 treffers op. Studies die voldeden aan de selectiecriteria in tabel 1 zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur. Acht studies werden geselecteerd op basis van titel en abstract. Bijkomend werden 2 studies gevonden door middel van handmatig zoeken (referentielijsten van gevonden studies en richtlijnen). Na het lezen van de volledige artikelen werden uit een totaal van 10 studies uiteindelijk 6 studies opgenomen in de literatuuranalyse (Smismans et al., 2009; De Silva et al., 2010; Verhoeven et al., 2010; Jones et al., 2011; Saegeman et al., 2011; Beck et al., 2016). In bijlage 2 staan de redenen van exclusie van de andere 4 studies vermeld.

Samenvatting literatuur

Ad PICO-vraagstelling 1: afnamemateriaal voor MRSA screening

Ter informatie:

- Zie bijlage 3 voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie. Voor gedetailleerde informatie betreffende studiep populatie, interventie, uitkomstmaten en resultaten zie bijlage 4. Voor deze samenvatting zijn in elke studie alleen de data geëxtraheerd die betrekking hebben op de huidige PICO vraagstelling.
- De PICO-vraag is een vraag op het domein van diagnostiek maar valt niet geheel onder het paradigma diagnostisch accuraatheidsonderzoek. In dit type onderzoek is namelijk altijd zowel sensitiviteit als specificiteit van belang voor het aantonen of uitsluiten van ziekte. Hier betreft het alleen het *verschil* in gevoeligheid (sensitiviteit) tussen twee tests c.q. twee methoden voor afnamemateriaal om SA/MRSA te detecteren. Ter info: vals positieven bestaan niet in deze setting.

Onderzoeksdesign

Alle geïnc ludeerde studies zijn cross-sectionele studies. Zie bijlage 4 voor de oorspronkelijke opzet van de studies.

Land waar studie is verricht

Tabel 2: Land waar studie is verricht

Studie verricht in	Aantal studies
België	2 studies (Smismans et al., 2009; Saegeman et al., 2011)
Australië	1 studie (De Silva et al., 2010)
Frankrijk	1 studies (Verhoeven et al., 2010)
Verenigd Koninkrijk	1 studie (Jones et al., 2011)
Verenigde Staten	1 studie (Beck et al., 2016)

Studiepopulaties

Tabel 3: Studiepopulaties waarover data geëxtraheerd is

Studie referentie	Studiepopulatie
Smismans et al., 2009	Patiënten gekend met MRSA kolonisatie (n=18). Beide tests werden uitgevoerd in dezelfde populatie
De Silva et al., 2010	Gezonde vrijwilligers (n=100). Beide tests werden uitgevoerd in dezelfde populatie
Verhoeven et al., 2010	Gezonde vrijwilligers (n=90). Beide tests werden uitgevoerd in dezelfde populatie
Jones et al., 2011	Patiënten die werden opgenomen in het ziekenhuis (n=867). Beide tests werden uitgevoerd in dezelfde populatie
Saegeman et al., 2011	Een verzameling van patiënten met gekende MRSA kolonisatie en patiënten waarvan de kolonisatiestatus niet bekend was (n=137). Beide tests werden uitgevoerd in dezelfde populatie
Beck et al., 2016	Patiënten in het ziekenhuis (n=223). Beide tests werden uitgevoerd in dezelfde populatie

De studiestudiespopulaties zijn heterogeen ten aanzien van het achtergrondrisico op dragerschap van SA/MRSA. Twee studies onderzochten patiënten waarvan de kolonisatiestatus met SA/MRSA gekend was: Smismans (2009) includeerde enkel patiënten die gekend waren met MRSA kolonisatie en Saegeman (2011) maakte een selectie van patiënten met gekende MRSA kolonisatie en patiënten waarvan de kolonisatiestatus niet bekend was. Vier studies onderzochten patiënten of vrijwilligers zonder dat de kolonisatiestatus bekend was (De Silva et al., 2010; Verhoeven et al., 2010; Jones et al., 2011; Beck et al., 2016).

Afnamemateriaal

De controle test werd in elke studie uitgevoerd met een flocced swab. Vijf studies gebruikten een eSwab (Copan) (Smismans et al., 2009; De Silva et al., 2010; Jones et al., 2011; Saegeman et al., 2011; Beck et al., 2016). Verhoeven (2010) gebruikte een "regular flocced swab" (Copan). De afnamematerialen die gebruikt werden voor de interventietest zijn hieronder weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruikte interventietests

Studie referentie	Afnamemateriaal interventietest
Smismans et al., 2009	Venturi Transystem (Copan, Brescia, Italy) met Amies gel transport medium
De Silva et al., 2010	Rayon swab (Copan)
Verhoeven et al., 2010	Rayon swabs (standard swabs met Amies agar gel, reference 108C; Copan)
Jones et al., 2011	M40 charcoal-based Transystem swab (Copan Italia 408CST)
Saegeman et al., 2011	Dry cotton Copan swabs (dry swab, wooden applicator, cotton tip, 150C, Sterilin; Copan, Brescia, Italy)
Beck et al., 2016	Liquid Stuart BBL Dual CultureSwab (traditional swab) (BD Diagnostics, Sparks, MD)

Detectiemethodes

Vijf studies detecteerden SA of MRSA op basis van kweek op chromogene media (zie bijlage 5) (Smismans et al., 2009; De Silva et al., 2010; Verhoeven et al., 2010; Jones et al., 2011; Saegeman et al., 2011). Drie studies maakten gebruik van een ophopingsmedium (Smismans et al., 2009; De Silva et al., 2010; Jones et al., 2011). Een studie detecteerde SA en MRSA met moleculaire methoden: Beck (2016) gebruikte de Xpert SA Nasal Complete assay (Cepheid).

Interventietests

Alle 6 studies vergeleken afname met flocked swabs met afname met andere typen swabs om SA/MRSA dragerschap aan te tonen (zie tabel 4).

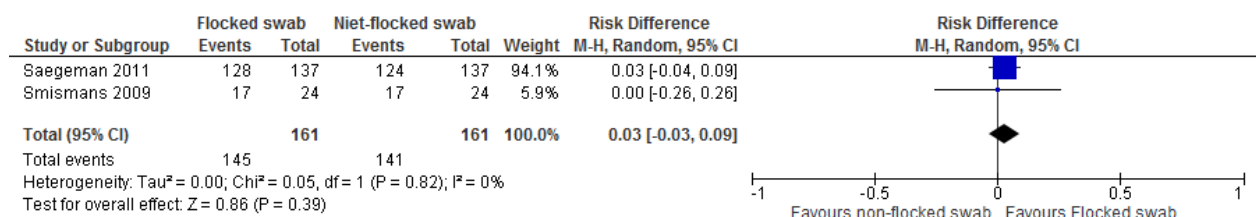
Resultaten voor de uitkomstmaat 'verschil in detectiepercentages SA/MRSA'

a) Screening in een populatie van patiënten met gekende kolonisatiestatus voor SA/MRSA

Twee studies onderzochten het effect van afnamemateriaal in een populatie waarvan de kolonisatiestatus van SA/MRSA bekend was (Saegeman et al., 2011; Smismans et al., 2009).

Pooling laat zien dat wanneer men met een flocked swab patiënten screent op SA/MRSA-dragerschap, men 30 per 1000 gekoloniseerde patiënten meer identificeert dan wanneer men met een niet-flocked swab screent. Het 95% BI geeft aan dat men met een flocked swab in het beste geval 90 per 1000 gekoloniseerde patiënten meer identificeert en in het slechtste geval 30 per 1000 patiënten minder identificeert.

Figuur 1. Niet-flocked swabs vs. flocked swabs, uitkomst: verschil in detectiepercentage patiënten positief voor kolonisatie met SA/MRSA (kolonisatiestatus in onderzoekspopulatie bekend)

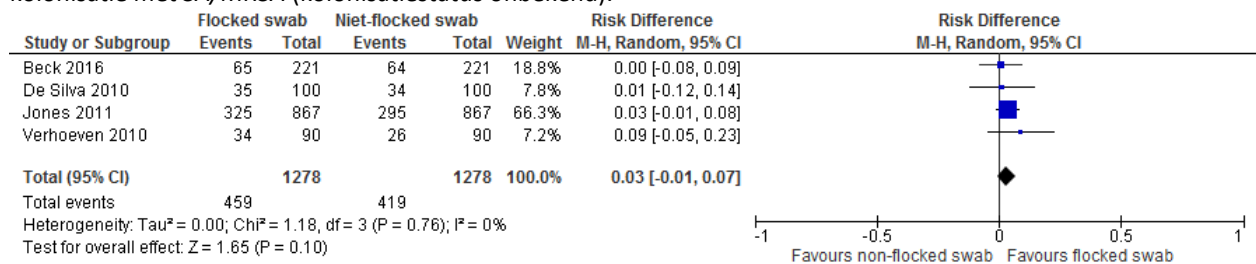


b) Screening in een populatie waarin de kolonisatiestatus voor SA/MRSA niet bekend was

Vier studies onderzochten een populatie waarin de kolonisatiestatus met SA/MRSA niet bekend was (De Silva et al., 2010; Verhoeven et al., 2010; Jones et al., 2011; Beck et al., 2016).

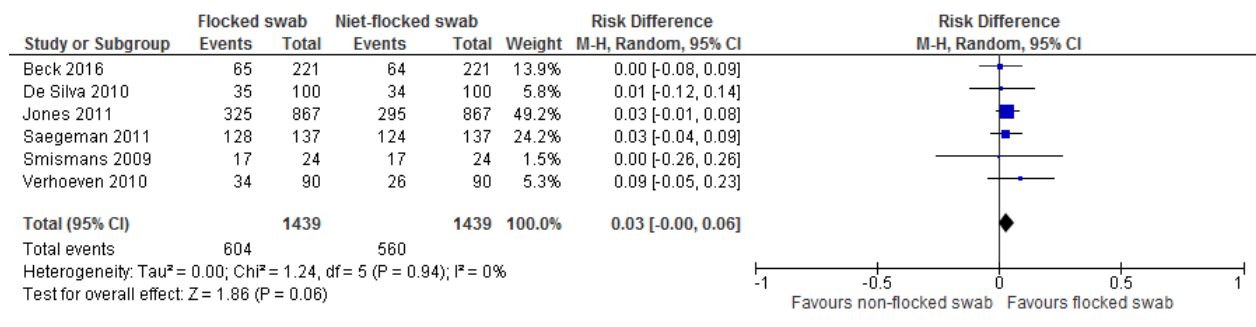
Pooling laat zien dat wanneer men met een flocked swab patiënten screent op SA/MRSA-dragerschap, men 30 per 1000 gekoloniseerde patiënten meer identificeert dan wanneer men met een niet-flocked-swab screent. Het 95% BI geeft aan dat men met een flocked swab in het beste geval 70 per 1000 gekoloniseerde patiënten meer identificeert en in het slechtste geval 10 per 1000 patiënten minder identificeert.

Figuur 2. Niet-flocked swabs vs. flocked swabs, uitkomst: verschil in detectiepercentage patiënten positief voor kolonisatie met SA/MRSA (kolonisatiestatus onbekend).



c) Screening in totale populatie

Pooling van de totale populatie (populatie van patiënten met gekende kolonisatiestatus voor SA/MRSA en een populatie waarin de kolonisatiestatus voor SA/MRSA niet bekend was) laat zien dat wanneer men met een flocked swab patiënten screent op SA/MRSA-dragerschap, men 30 per 1000 gekoloniseerde patiënten meer identificeert dan wanneer men met een niet-flocked-swab screent (95% CI: -0.00, 0.06).

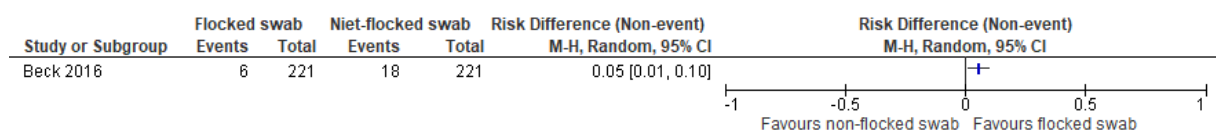


Resultaten voor de uitkomstmaat “verschil in percentage niet interpreteerbare tests”

Één studie onderzocht het aantal niet interpreteerbare tests (Beck et al., 2016).

Deze studie liet zien dat wanneer men met een flocked swab patiënten door middel van een moleculaire test screent op SA, men 50 per 1000 minder niet interpreteerbare testen heeft dan met een niet-flocked swab. Het 95% BI geeft aan dat men met een flocked swab in het beste geval 100/1000 niet interpreteerbare tests minder heeft en in het slechtste geval 10 per 1000 niet interpreteerbare tests minder heeft.

Figuur 3. Niet-flocked swabs vs. flocked swabs, uitkomst: verschil in percentage niet interpreteerbare tests (kolonisatiestatus onbekend).



Bewijskracht van de literatuur

Cross-sectionele studies over diagnostiek starten in de GRADE-methode als hoge kwaliteit van bewijs.

Verskil in detectiepercentages SA/MRSA

a) ten aanzien van screening in een populatie van patiënten met gekende kolonisatiestatus voor SA/MRSA

De bewijskracht werd afgewaardeerd van hoog naar zeer laag:

- 1) met één niveau omdat het 95% BI geen effect (RR=1) insluit (ernstige onnauwkeurigheid);
- 2) met één niveau omdat de grootste studie geen ophopingsmedium gebruikte en als interventietest een droge swab werd gebruikt hetgeen in Nederland geen gangbaar alternatief is (indirectheid);
- 3) met één niveau vanwege ernstig risico op vertekening (in de grootste van de twee studies is 30% van de geïnccludeerde patiënten niet meegenomen in de analyse).

Ter info: geen van de studies vermeldde de transporttijd en afname tot aan het inzetten (beperkingen in onderzoeksopzet). De werkgroep heeft echter het niveau van bewijs om die reden niet verder verlaagd.

b) ten aanzien van screening waarin de kolonisatiestatus niet bekend was

De bewijskracht werd afgewaardeerd van hoog naar matig:

1. met één niveau omdat de controle en interventie test in de grootste studie (Jones et al., 2011) op verschillende manieren werden verwerkt: flocked swabs werden automatisch geënt en niet-flocked swabs werden handmatig geënt (beperking in onderzoeksopzet en uitvoering).
2. Een van de drie studies die SA/MRSA op basis van kweek detecteerden gebruikte geen ophopingsmedium. Omdat de grootste twee studies wel een ophopingsmedium gebruikten (967/1050 patiënten) heeft de werkgroep het niveau van bewijs niet verlaagd omwille van indirectheid.

Ter info: geen van de studies vermeldde de transporttijd en afname tot aan het inzetten (beperkingen in onderzoeksopzet). De werkgroep heeft echter het niveau van bewijs om die reden niet verder verlaagd.

c) ten aanzien van screening totale populatie

De bewijskracht werd afgewaardeerd van hoog naar laag:

1. met één niveau vanwege ernstig risico op vertekening in de twee grootste studies: in de studie van Jones et al. (2011) werden de controle en interventie test op verschillende manieren verwerkt: flocked swabs werden automatisch geënt en niet-flocked swabs werden handmatig geënt. In de studie van Saegeman et al. (2011) werden 30% van de geïnccludeerde patiënten niet meegenomen in de analyse.
2. met één niveau omdat twee van de zes studies die SA/MRSA op basis van kweek detecteerden geen ophopingsmedium gebruikten (indirectheid).

Vershil in percentage niet interpreteerbare tests

De bewijskracht werd afgewaardeerd van hoog naar laag:

- 1) Met twee niveaus omdat enkel één studie deze uitkomstmaat bestudeert en er minder dan 300 events gerapporteerd zijn (ernstige imprecisie).

Conclusies

Ze er GRADE	<i>Populatie van patiënten met positieve kolonisatiestatus voor SA/MRSA</i>
	laag Verschil in detectiepercentages SA/MRSA In een populatie met een positieve kolonisatiestatus voor SA/MRSA lijkt screening voor SA/MRSA met een niet-flocked swab te resulteren in een lager

	detectiepercentage vergeleken met screening met een flocked swab. Het bewijs hiervoor is echter zeer onzeker. Bron: Smismans et al., 2009; Saegeman et al., 2011
Matig GRADE	<i>Populatie waarin de kolonisatiestatus voor SA/MRSA niet bekend was</i> <i>Vershil in detectiepercentages SA/MRSA</i> In een populatie waarvan de kolonisatiestatus voor SA/MRSA niet gekend was reduceert screening voor SA/MRSA met een niet-flocked swab waarschijnlijk het detectiepercentage in vergelijking tot het screening met een flocked swabs. Bron: De Silva et al., 2010; Verhoeven et al., 2010; Jones et al., 2011; Beck et al., 2016
Laag GRADE	<i>Totale populatie</i> <i>Vershil in detectiepercentages SA/MRSA</i> In de totale populatie lijkt screening met een niet-flocked swab te resulteren in een lager detectiepercentage vergeleken met een flocked swabs. Bron: Smismans et al., 2009; Saegeman et al., 2011; De Silva et al., 2010; Verhoeven et al., 2010; Jones et al., 2011; Beck et al., 2016
Laag GRADE	<i>Vershil in percentage niet interpreteerbare tests</i> In een populatie waarvan de kolonisatiestatus voor SA/MRSA niet gekend was lijkt screening voor SA/MRSA met een niet-flocked swab het percentage niet interpreteerbare moleculaire tests te verhogen in vergelijking tot het screening met een flocked swabs. Het bewijs hiervoor is echter zeer onzeker. Bron: Beck et al., 2016

Overwegingen

➤ Kwaliteit van bewijs

Ten aanzien van anatomische locatie screening

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

Ten aanzien van afnamemateriaal

Vershil in detectiepercentages SA/MRSA

a) Screening in een populatie van patiënten met gekende kolonisatiestatus voor SA/MRSA

De algehele kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege indirectheid, beperkingen in onderzoeksopzet en imprecisie.

b) Screening in een populatie waarin de kolonisatiestatus voor SA/MRSA niet bekend was

De algehele kwaliteit van het bewijs is matig vanwege beperkingen in onderzoeksopzet en uitvoering.

Verskil in percentage niet interpreteerbare tests

De algehele kwaliteit van het bewijs is laag vanwege imprecisie.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Ten aanzien van anatomische locatie screening

Op het gebied van het opsporen van patiënten met MRSA heeft een patiënt geen specifieke keuzemogelijkheid doordat er geen diversiteit aan keuzes bestaat. Zodoende is gezamenlijke besluitvorming in dit onderdeel van de medische hulpverlening niet aan de orde.

Ten aanzien van afnamemateriaal

Niet van toepassing, omdat de keuze van het afnamemateriaal geen bijkomende belasting voor de individuele persoon oplevert.

➤ *Kosten en middelen*

Ten aanzien van anatomische locatie screening

Het valt niet te verwachten dat toepassing van onderstaande aanbevelingen extra kosten met zich mee zal brengen aangezien deze grotendeels al worden toegepast in de huidige praktijk.

Ten aanzien van afnamemateriaal

Flocked swabs zijn duurder dan niet-flocked swabs. De verhouding tussen de kosten en de nettobaten zal echter sterk afhangen van de toegevoegde waarde van flocked swabs om extra gevallen van kolonisatie met MRSA te ontdekken: indien verspreiding van MRSA in een uitbraaksituatie en bijkomende screeningsrondes kunnen worden voorkomen, zou de kosten/baten verhouding in het voordeel van flocked swabs kunnen uitvallen. Op basis van het beschikbare bewijs kan de werkgroep geen uitspraak doen over de kosten/baten verhouding van screening met flocked swabs screening tegenover screening met niet-flocked swabs.

➤ *Professioneel perspectief*

Ten aanzien van anatomische locatie screening

Het advies is om per anatomische locatie een swab te gebruiken. Bij gebruik van dezelfde swab voor meerdere anatomische locaties in dezelfde persoon moet gerealiseerd worden dat daarmee ook verplaatsing van micro-organismen gebeurt. Bij patiënten is dit af te raden. Ook neemt de gevoeligheid voor detectie per swab af als meerdere locaties worden afgestreken. Bij personeel kan overwogen worden om dezelfde swab te gebruiken voor keel en neus, daar deze locaties anatomisch al in verbinding staan. Voor afname van rectum/perineum kan het zelfde principe gelden en overwogen worden om deze twee locaties met 1 swab af te nemen.

Bij grootschalige screeningsacties is het te overwegen om materialen te “poolen”: dat wil zeggen dat er een ophopingsmedium wordt gebruikt voor meerdere afnamestukken.

De keuze is om dit random bij ontvangst op het laboratorium te doen, of per persoon; personeelslid of patiënt. Het is in ieder geval altijd zo dat de sensitiviteit en kans op detectie daalt zodra er meer swabs in 1 ophopingsmedium worden samengevoegd om daarna 1 test uit te voeren op dit medium. Poolen van verschillende personen in 1 medium heeft nadelen ten opzichte van poolen van 1 persoon. Indien niet is te achterhalen vanuit het restmateriaal welke swab het positieve testresultaat heeft gegenereerd, is voor alle uitslagen van de materialen in de pool, de uitslag niet interpreteerbaar. Poolen van dezelfde personen verdient daarom de voorkeur boven poolen van verschillende personen.

Dragerschap kan zich met name manifesteren in de neus, keel en perineum/rectum. De lies, vagina, darm en oksel zijn andere locaties genoemd in de literatuur (zie richtlijn NVMM Guideline Laboratory detection of highly resistant microorganisms (2012)/ 2.1.2.1. Culture sites). De kans om op deze locaties MRSA aan te treffen is voor geen enkele locatie 100%. Dit is de reden om altijd meerdere locaties te testen.

Mertz et al. (2009) hebben voor methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) aangetoond dat 12% alleen keeldragerschap had, en 36% alleen neusdragschap. Voor gezonde vrijwilligers waren deze percentages 16 en 15% respectievelijk. Zij geven aan dat er uit de literatuur geen aanwijzingen zijn dat MSSA zich anders zou verspreiden over het lichaam dan MRSA. Zij hebben niet op rectum/perineumdragschap getest. In een studie uit Denemarken is een keel dragschap aangetoond bij 86/133 (65%), een neusdragschap bij 81/142 (57%) en een perineum dragschap bij 43/125 (34%) van de MRSA dragers die in aanmerking kwamen voor eradicatietherapie (Bagge et al., 2019).

Kolonisatie van MSSA in een gezonde controle groep (n=30) uit Zweden liet zien dat 21/30 (70%) neusdrager was, 20/30 (66%) keeldrager en 10/30 (33%) perineumdrager was. Dragschap op 1 anatomische locatie was gezien bij 13/30 (43%), en 13/30 (43%) en 3/30 (10%) waren op 2 en resp. 3 plaatsen drager (Dahlman et al., 2017).

Of de distributie van anatomische locaties voor dragschap bij zorgverleners anders is, is niet bekend. In een studie van Bitterman et al. (2010) was de neus de meest voorkomende plaats van kolonisatie van MRSA vergeleken met 45% en 38% voor perineum en keel respectievelijk. De gevoeligheid om MRSA aan te tonen was voor de neus en keel tezamen 82%, voor neus en perineum was dit 90%. 30% was alleen in de neus gekoloniseerd, 16% alleen in de keel, 9% alleen in het perineum. De toegevoegde waarde van een kweek van de lies was in de studie van Senn et al. (2012) afhankelijk van de clone: neus en keel had een sensitiviteit van 74% (68-78%) en neus, keel en lies was 99% (97-100%). In deze studie was het perineum niet meegenomen. Voor pasgeborenen was de anatomische locatie met de hoogste opbrengst de navelstomp (MSSA: 64%; MRSA: 68%) maar de combinatie van neus en navelstreng gaf nog betere resultaten: MSSA: 86%; MRSA: 91% (Cursino et al., 2012). Deze studies onderbouwen dat er van meerdere anatomische locaties materiaal afgenomen moet worden waarbij in ieder geval neus, keel en perineum geïncubeerd wordt. Op indicatie wordt ook materiaal afgenomen van andere anatomische locaties, zoals bij niet intacte huid, uitgezonderd waar steriele wondbedekking aanwezig is. Om praktische redenen kan overwogen worden om rectum/perineum bij het testen van zorgpersoneel eerstens achterwege te laten, tenzij een uitbraak onbegrepen voortgaat.

Ten aanzien van afnamemateriaal

Materiaal voor kweekafname kan onderscheiden worden in niet-flocked en flocced swabs oftewel wattenstok. Niet-flocced swabs kunnen droog zijn of met een transport medium.

Transportmedia zijn oplossingen van buffers met koolhydraten, peptonen en andere voedingsstoffen (met uitzondering van groeifactoren) die zijn ontworpen om de levensvatbaarheid van bacteriën tijdens transport te behouden zonder hun vermenigvuldiging toe te staan. Stuart Transport Medium is een niet-voedingsmedium met een klein gehalte aan agar zodat er een halfvaste consistentie ontstaat die oxidatie en uitdroging tijdens transport voorkomt.

Amies is een modificatie van Stuart's medium waarin glycerofosfaat wordt vervangen door een anorganische fosfaatbuffer (Phosphate buffered solution (PBS)). Deze wijziging verlengt de levensvatbaarheid en verhoogt dus de opbrengst (Amies, 1967). Robinson et al. (2012) toonde aan dat MRSA (en VRE) kunnen overleven in Amies transportmedia gekoeld of op kamertemperatuur. Er werd over de periode van 14 dagen geen significante afname van de

opbrengst van MRSA (of VRE) aangetoond. Amies medium is geschikt voor transport van afnamemateriaal bestemd voor MRSA.

Amies wordt toegepast in gel of agar (non-flocked) of als vloeistof (flocked eSwabs). Synthetische swabs (polyester, rayon en dacron) hebben de voorkeur boven katoenen swabs die remmende stoffen kunnen bevatten.

Flocked swabs zijn swabs bedekt met korte nylonvezels die loodrecht op de kern van de stok zijn gerangschikt. Dit verhoogt de absorptie van materiaal. Er wordt een webachtige structuur gerealiseerd, zodat het meer materiaal verzamelt en vasthoudt dan traditionele swabs. De flooded swabs hebben geen interne kern om het materiaal in te verzamelen zoals bij niet-flooded swabs. ESwab zijn een flooded swab en 1 ml gemodificeerde Amies transport medium, waarin het materiaal elueert. Voordeel is dat het monster hierdoor vloeibaar is, zodat meerdere tests uitgevoerd kunnen worden. Elutie (eSwab=Elution swab) in het vloeibare (transport)media is essentieel en is een mechanisch proces, dus aandacht voor het vortex proces is belangrijk. Het vloeibare transport medium wordt gebruikt voor verdere bewerking in bouillon agar of moleculaire testen.

Screening met flooded swabs in een populatie van patiënten met gekende kolonisatiestatus voor SA/MRSA

Saegeman et al. (2011) vonden in een kwantitatieve vergelijking van groeidichtheid tussen de eSwab en een droge katoenen swab dat er op platen beënt met eluaat van de eSwab gemiddeld 9 keer meer kolonies groeiden. Op platen beënt met de roll-plate methode groeiden gemiddeld 1,3 keer meer kolonies met de eSwab dan met een katoenen swab. Ondanks deze verschillen was er geen significant verschil tussen het aantal gedetecteerde patiënten met MRSA kolonisatie. Smismans et al. (2009) vonden in in-vitro vergelijkingen ook een 3,6 tot 6 keer hogere recovery met de elutie en roll-plate methode voor de eSwab in vergelijking met een Venturi Transystem swab (rayon swabs), maar konden geen verschil aantonen in een beperkte klinische studie.

De gunstige prestatiekenmerken voor eSwabs t.o.v non-flooded swabs in in-vitro studies hebben zich in deze studies niet vertaald naar een significant hoger detectiepercentage.

Screening met flooded swabs in een populatie waarin de kolonisatiestatus voor SA/MRSA niet bekend was

Jones et al. (2011) detecteerden significant meer SA kolonisatie met de eSwab dan met een M40 Transystem (Rayon swabs met Amies of Stuart medium), zowel met en zonder aankweekmedium. Een nadeel van deze studie was dat de verwerking van eSwabs en de M40 transystem swabs anders verliep (automatisch vs. manueel), wat tot een vertekening zou kunnen leiden. Verhoeven et al. (2010) vonden zowel in in-vitro studies als monsters van vrijwilligers een verschil tussen flooded swabs en rayon swabs voor detectie van SA kolonisatie, ten voordele van flooded swabs.

In tegenstelling tot bovenstaande studies vonden De Silva et al. (2010) en Beck et al. (2016) geen significant verschil tussen flooded swabs en rayon swabs.

Hoewel alle geïncludeerde klinische studies en in-vitro onderzoeken ten voordele van de flooded swab zijn, is het bewijs te onzeker om de flooded swab sterk aan te bevelen boven andere niet-flooded swabs.

Verskil in percentage niet interpreteerbare testen

Beck et al. (2016) hadden significant minder niet-interpreteerbare testen (Xpert SA Nasal Complete Assay) met de eSwab dan met een kunststof (rayon) swab. De interne controle (die vervat zit in de testcapsule) had lagere Ct waarden met de eSwab dan met de kunststof swab – deze bevinding is niet helemaal uitgeklaard door de auteurs. Mogelijk kan de hoeveelheid vloeistof die per swab werd gebruikt of het aantal inhibitoren in deze vloeistof een rol spelen.

Indirect

Warnke et al. gebruikten een kunstneus met een gestandaardiseerde hoeveelheid MRSA om verschillende soorten swabs te vergelijken. Copan eSwabs hadden de hoogste recovery van MRSA en de hoogste sensitiviteit (100% (15/15) zowel met en zonder Amies medium). De sensitiviteit van kunststof (rayon) swabs varieerde: de Dryswab (MWE) had een sensitiviteit van 73% (11/15) zonder Amies medium en 93% (14/15) met Amies medium; de Mastaswab (Mast Group) had een sensitiviteit van 13% (2/15) zonder Amies medium en 6/15 (40%) met Amies medium en een 'Neutral Swab' (Sarstedt) had een sensitiviteit van 0% (0/15) zonder Amies medium en 47% (7/15) met Amies medium. Een swab van polyurethaan schuim, Σ -Swab (Mast group) had een sensitiviteit van 93% (14/15) zonder Amies medium en 100% (15/15) met Amies medium.

Deze studie toont het belang van een elutie/transportmedium aan en benadrukt de betere resultaten in-vitro van flocked swabs en PU schuim swabs tegenover kunststof swabs. In deze studie werden swabs direct (of vanuit een elutiemedium) uitgeplaat. Mogelijk zijn de sensitiviteitsverschillen tussen verschillende soorten swabs kleiner als er een ophopingsmedium wordt gebruikt.

Europese en internationale richtlijnen

Aanbevelingen betreffende het type swab voor MRSA of SA screening zijn zeldzaam. De Belgische richtlijnen (HGR, 2019) raden een transportmedium (Stuart of Amies) aan en ontraden het gebruik van droge swabs. Tevens wordt vermeld dat eSwabs meer MRSA dragers zouden opsporen dan katoenen uitstrijkjes. De bron voor deze uitspraak wordt niet vermeld.

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbevelingen*

De aanbevelingen sluiten aan op de huidige klinische praktijk en de vorige NVMM richtlijnen. De werkgroep verwacht bijgevolg dat de aanbevelingen aanvaardbaar en haalbaar zijn voor alle betrokken partijen.

Rationale van de aanbeveling(en)

Ten aanzien van anatomische locatie screening

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de algemene kennis en literatuur over anatomische locaties van *S. aureus* dragerschap.

Ten aanzien van afnamemateriaal

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen was het feit dat de bewijskracht onvoldoende is om een sterke voorkeur voor flocked swabs uit te spreken.

Aanbevelingen

- Neem bij patiënten kweken af van de neus, keel en perineum/rectum voor de detectie van dragerschap van MRSA.
- Neem bij personeelsleden kweken af van de neus, keel en eventueel perineum.

- Neem op indicatie ook materiaal af van andere anatomische locaties, zoals bij niet intacte huid, uitgezonderd waar steriele wondbedekking aanwezig is.
- Gebruik voor een uitstrijk voor MRSA detectie een swab met een adequaat transportmedium (Amies). Overweeg om een flocked swab te gebruiken.

Kennishiaat

Er zijn weinig studies gevonden die verschillende soorten afnamematerialen met elkaar vergeleken voor de detectie van SA/MRSA waarbij gebruik wordt gemaakt van detectiemethoden die gangbaar zijn in de Nederlandse praktijk en waarbij de interventietest bestaat uit afnamematerialen die gangbaar zijn in de Nederlandse praktijk. Tevens zijn er geen studies gevonden die het effect van verschillende swabs en/of verschillende afnamemedia apart van elkaar bestudeerden.

Literatuurlijst

Ten aanzien van PICO 1

Geïnccludeerde studies

- Beck, E., Buchan, B., Reymann, G., & Ledebor, N. (2016). Comparison of ESwab and Wound Fiber Swab Specimen Collection Devices for Use with Xpert SA Nasal Complete Assay. *Journal Of Clinical Microbiology*, 54(7), 1904-1906. doi: 10.1128/jcm.00449-16
- De Silva, S., Wood, G., Quek, T., Parrott, C., & Bennett, C. (2010). Comparison of Flocked and Rayon Swabs for Detection of Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* among Pathology Staff Members. *Journal Of Clinical Microbiology*, 48(8), 2963-2964. doi: 10.1128/jcm.01617-09
- Jones, G., Matthews, R., Cunningham, R., & Jenks, P. (2011). Comparison of Automated Processing of Flocked Swabs with Manual Processing of Fiber Swabs for Detection of Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus*. *Journal Of Clinical Microbiology*, 49(7), 2717-2718. doi: 10.1128/jcm.00504-11
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (2012). Guideline Laboratory detection of highly resistant microorganisms
- Saegeman, V., Flamaing, J., Muller, J., Peetermans, W., Stuyck, J., & Verhaegen, J. (2011). Clinical evaluation of the Copan ESwab for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* detection and culture of wounds. *European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 30(8), 943-949. doi: 10.1007/s10096-011-1178-1
- Smismans, A., Verhaegen, J., Schuermans, A., & Frans, J. (2009). Evaluation of the Copan ESwab transport system for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a laboratory and clinical study. *Diagnostic Microbiology And Infectious Disease*, 65(2), 108-111. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.015
- Verhoeven, P., Grattard, F., Carricajo, A., Pozzetto, B., & Berthelot, P. (2010). Better Detection of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage by Use of Nylon Flocked Swabs. *Journal Of Clinical Microbiology*, 48(11), 4242-4244. doi: 10.1128/jcm.01425-10

Geëxcludeerde studies

- Bowen, A., Tong, S., Chatfield, M., Andrews, R., & Carapetis, J. (2013). Comparison of three methods for the recovery of skin pathogens from impetigo swabs collected in a remote community of Northern Territory, Australia. *Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene*, 107(6), 384-389. doi: 10.1093/trstmh/trt032
- Dalpe, A., Hofko, M., Stock, C., & Zimmermann, S. (2014). Evaluation of the BD Max MRSA XT Assay for Use with Different Swab Types. *Journal Of Clinical Microbiology*, 52(12), 4343-4346. doi: 10.1128/jcm.02306-14
- Hohenwarter, K., Prammer, W., Steger, B., & Aichinger, W. (2017). The importance of pre-analytic in the detection of nasal colonization. *Journal Of Cystic Fibrosis*, 16, S103-S104. doi: 10.1016/s1569-1993(17)30512-x
- Silbert, S., Kubasek, C., Uy, D., & Widen, R. (2014). Comparison of ESwab with Traditional Swabs for Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Using Two Different Walk-Away Commercial Real-Time PCR Methods. *Journal Of Clinical Microbiology*, 52(7), 2641-2643. doi: 10.1128/jcm.00315-14

Overige

- Amies C R. A modified formula for the preparation of Stuart's Transport Medium. *Can J Public Health*. 1967 Jul;58(7):296-300.
- Bagge K, Benfield T, Westh H, Bartels MD. Eradicating MRSA carriage: the impact of throat carriage and Panton-Valentine leukocidin genes on success rates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Apr;38(4):683-688.
- Bitterman Y, Laor A, Itzhaki S, Weber G. Characterization of the best anatomical sites in screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Apr;29(4):391-7.
- Cursino MA, Garcia CP, Lobo RD, Salomão MC, Gobara S, Raymundo GF, Kespers T, Soares RE, Mollaco CH, Keil KG, Malieno PB, Krebs VL, Gibelli MA, Kondo MM, Zugaib M, Costa SF, Levin AS. Performance of surveillance cultures at different

- body sites to identify asymptomatic *Staphylococcus aureus* carriers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Dec;74(4):343-8.
- Dahlman D, Jalalvand F, Blomé MA, Håkansson A, Janson H, Quick S, Nilsson AC. High Perineal and Overall Frequency of *Staphylococcus aureus* in People Who Inject Drugs, Compared to Non-Injectors. *Curr Microbiol*. 2017 Feb;74(2):159-167.
- Mertz D, Frei R, Periat N, Zimmerli M, Battegay M, Flückiger U, Widmer AF. Exclusive *Staphylococcus aureus* throat carriage: at-risk populations. *Arch Intern Med*. 2009 Jan 26;169(2):172-8.
- Nicholas P. Vitko and Anthony R. Richardson. Laboratory Maintenance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Curr Protoc Microbiol*. 2013 February, 0 9: Unit–9C.2. doi:10.1002/9780471729259.mc09c02s28.
- Robinson Gwen L, Anthony D Harris, Daniel J Morgan, Lisa Pineles, Beverly M Belton, J Kristie Johnson, Benefits of Universal Gloving and Gowning (BUGG) Study Group. Survival of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. for an extended period of transport. *J Clin Microbiol*. 2012 Jul;50(7):2466-8. doi: 10.1128/JCM.00911-12. Epub 2012 Apr 25.
- Warnke, P., Frickmann, H., Ottl, P., & Podbielski, A. (2014). Nasal Screening for MRSA: Different Swabs – Different Results!. *Plos ONE*, 9(10), e111627. doi: 10.1371/journal.pone.0111627

Richtlijnen

- Hoge Gezondheidsraad (HGR). 2019. Aanbevelingen inzake preventie, beheersing en aanpak van patiënten die drager zijn van tegen antibiotica multiresistente organismen (mdro) in zorginstellingen. België.

Bijlage 1 Zoekverantwoording PICO 1

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (Ovid) <1946 to July 02, 2020>	1 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw. (39961) 2 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kf. (7929) 3 Methicillin Resistance/ (10277) 4 (methicillin* adj3 resis*).tw. (30957) 5 (methicillin* adj3 resis*).kf. (2192) 6 exp Staphylococcal Infections/ (65421) 7 Feces/ (91310) 8 (feces or faeces or stool).tw. (77144) 9 (feces or faeces or stool).kf. (3747) 10 Feces/mi (34920) 11 mi.fs. (761888) 12 surveillance cultur*.tw. (1095) 13 surveillance cultur*.kf. (30) 14 "Public Health Surveillance"/ (3587) 15 Carrier State/ (21624) 16 (carrier adj2 state*).tw. (3678) 17 (carrier adj2 state*).kf. (407) 18 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (40335) 19 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (45217) 20 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kf. (349) 21 exp Bodily Secretions/ (252113) 22 exp Specimen Handling/ (347602) 23 or/19-22 (637407) 24 "filter systematic reviews".ti. (0) 25 meta analysis.pt. (116701) 26 (meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (176852) 27 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (9413) 28 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (193057) 29 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (11942) 30 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (75) 31 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (19866) 32 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (75) 33 medline.tw. and review.pt. (78982) 34 (pooled adj3 analy*).tw. (19893) 35 (pooled adj3 analy*).kf. (266) 36 "cochrane\$".fc_jour. (14887) 37 or/25-36 (358198) 38 "diagnose filter".ti. (0) 39 exp "Sensitivity and Specificity"/ (582698) 40 sensitivity.tw. (796343) 41 sensitivity.kf. (17130) 42 specificity.tw. (461128) 43 specificity.kf. (7528) 44 ((pre-test or pretest) adj probability).tw. (2219) 45 ((pre-test or pretest) adj probability).kf. (65) 46 ((post-test or posttest) adj probability).tw. (878) 47 ((post-test or posttest) adj probability).kf. (16) 48 predictive value\$.tw. (108289) 49 predictive value\$.kf. (1275) 50 likelihood ratio\$.tw. (15510) 51 likelihood ratio\$.kf. (573) 52 or/39-51 (1476037) 53 "Filter observationele studies".ti. (0)	279 studies

54	epidemiologic studies/ (8347)	
55	exp case-control studies/ (1087760)	
56	exp cohort studies/ (2006522)	
57	cross-sectional studies/ (331033)	
58	(case adj3 control).tw,kf. (132381)	
59	(cohort adj5 (study or studies or analy\$)).tw,kf. (270335)	
60	(follow-up adj5 (study or studies)).tw,kf. (90519)	
61	(longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).tw,kf. (1575563)	
62	(observational adj5 (study or studies)).tw,kf. (145327)	
63	or/54-62 (3202576)	
64	(dutch or english or german or french).la. (28164467)	
65	comparative study/ (1865036)	
66	mi.fs. (761888)	
67	exp Bodily Secretions/mi (30379)	
68	exp Respiratory System/mi [Microbiology] (30423)	
69	exp Digestive System/mi [Microbiology] (66936)	
70	67 or 68 or 69 (118462)	
71	exp Clinical Laboratory Techniques/ (2581186)	
72	((amies adj3 liquid) or ((nylon?flocked or nylon) adj3 flocked)).tw. (61)	
73	((amies adj3 liquid) or ((nylon?flocked or nylon) adj3 flocked)).kf. (3)	
74	((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).tw. (1344)	
75	((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).kf. (21)	
76	(transport adj3 (medi?? or system?)).tw. (25356)	
77	(transport adj3 (medi?? or system?)).kf. (233)	
78	((Liquid adj2 Stuart) or (rayon adj2 fiber) or (wrapped adj3 swab?) or (collection adj3 device?)).tw. (1119)	
79	((Liquid adj2 Stuart) or (rayon adj2 fiber) or (wrapped adj3 swab?) or (collection adj3 device?)).kf. (20)	
80	(swab? or (transport* adj2 medium)).tw. (32313)	
81	(swab? or (transport* adj2 medium)).kf. (599)	
82	data accuracy/ (2442)	
83	exp Quality Control/ (49065)	
84	accuracy.tw,kf. (401569)	
85	(quality adj3 control*).tw,kf. (57839)	
86	71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 (2626992)	
87	or/72-81 (57678)	
88	82 or 83 or 84 or 85 (488680)	
89	mt.fs. (3800065)	
90	exp Clinical Laboratory Techniques/mt (303057)	
91	exp *Clinical Laboratory Techniques/mt (162704)	
92	exp Clinical Laboratory Techniques/is (45241)	
93	exp *Clinical Laboratory Techniques/is (23006)	
94	exp Specimen Handling/is, mt, st, td [Instrumentation, Methods, Standards, Trends] (68649)	
95	Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus/ (14394)	
96	(methicillin adj2 resistant adj2 staphylococcus adj2 aureus).tw,kw. (21997)	
97	(methicillin?resistant adj2 staphylococcus adj2 aureus).tw,kw. (19)	
98	"antibiotic resistance".kw. (5807)	
99	*"Staphylococcal Infections"/ (41665)	
100	Methicillin Resistance/ (10277)	
101	(staphylococc* adj3 resist* adj5 methicil*).tw,kw. (24674)	
102	95 or 96 or 97 or (99 and (100 or 98)) or 101 (31241)	
103	86 and 102 (11859)	
104	87 and 88 and 102 (16)	
105	70 and 102 (1845)	
106	105 and 64 and 52 (232)	
107	37 or 63 or 65 (4915751)	
108	52 and 102 and 107 (888)	
109	86 and 108 (572)	
110	88 and 109 (33)	
111	64 and 94 and 102 (60)	
112	64 and 86 and 102 (11298)	
113	52 and 112 (1158)	
114	37 and 113 (9) SR	

	115 "20504992".an. (1) 116 102 and 115 (0) 117 15 or 16 or 17 (23724) 118 99 and 117 (2535) 119 102 or 118 (32278) 120 64 and 88 and 119 (274) 121 86 and 120 (142) 122 94 and 119 (68) 123 86 or 94 (2626992) 124 119 and 123 (12243) 125 52 and 124 (1302) 126 125 and 64 and 37 (9) 127 63 and 119 and 123 (2077) 128 127 and 52 and 125 (295) 129 (63 or 65) and 119 and 123 and 52 and 64 (537)= observat of comp + P breed + swabs , culture media + diagnose filter + talen 130 88 and 129 (31) 131 evaluation study/ (252479) 132 from 110 keep 1-33 (33) 133 from 114 keep 1-9 (9) 134 from 126 keep 1-9 (9) 135 129 and 131 (159)= diagnose dragerschap observat comparative, evaluation studies 136 119 and 23 and 52 and 131 and 64 (23) 137 136 not 135 (10) extra evaluation studies 138 129 and 88 (31) 139 138 not 131 (18) diagnose accuracy 140 Staphylococcus aureus/ (61989) 141 Staphylococcus aureus/ip (13721) 142 (staphylococc* adj1 aureus).ti,kw. (39149) 143 140 or 141 or 142 (76070) 144 143 and 19 (235) 145 143 and (90 or 94) (2536) 146 143 and 86 (26788) 147 144 or 145 or 146 (26885) 148 99 or 143 (96328) 149 148 and (19 or 90 or 94 or 86) (30132) 150 149 and 64 and 37 and 52 (13) 151 150 not 114 (4)= extra sr 152 148 and (63 or 65) and 123 and 52 and 64 (912) 153 148 and (63 or 65) and 87 and 88 and 52 and 64 (9) 154 148 and (63 or 65) and (87 or 88) and 52 and 64 (303) 155 154 not (135 or 136) (236) 156 154 and 131 (86)= nw extra diagnose evaluatie studie 157 154 and 88 (97) 158 157 not 138 (75)=nw extra accuracy	
Embase <1974 to 2020 July 02>	1 exp antibiotic resistance/ (164573) 2 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw. (50029) 3 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kw. (13354) 4 (methicillin* adj3 resis*).tw. (39220) 5 (methicillin* adj3 resis*).kw. (5519) 6 exp Enterobacteriaceae/ (485632) 7 enterobacter*.tw. (41227) 8 enterobacter*.kw. (4791) 9 (dutch or english or german or french).la. (31142357) 10 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (59253) 11 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (623) 12 exp Bodily Secretions/ (305159)	458 studies

13	exp Specimen Handling/ (1535)	
14	exp microbiological examination/ (479252)	
15	or/10-14 (815569)	
16	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase ".ti. (0)	
17	meta analysis/ (189956)	
18	"systematic review"/ (250680)	
19	(meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (229287)	
20	(meta-analy\$ or metaanaly\$).kw. (55400)	
21	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (236697)	
22	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (29750)	
23	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw,kw. (5426)	
24	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw,kw. (375)	
25	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw,kw. (28228)	
26	(pooled adj3 analy\$).tw,kw. (30620)	
27	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw,kw. (3758)	
28	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw,kw. (1467219)	
29	review.pt. (2586302)	
30	28 and 29 (161105)	
31	or/17-27,30 (570055)	
32	"diagnose filter embase".ti. (0)	
33	"sensitivity and specificity"/ (360299)	
34	exp "prediction and forecasting"/ (1310909)	
35	reproducibility/ (215906)	
36	evaluation/ (170320)	
37	feasibility study/ (130654)	
38	validation study/ (83814)	
39	(diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).ti,ab. (20699942)	
40	(diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).kw. (869541)	
41	or/33-40 (21046740)	
42	"filter observationele studies emb sign".ti. (0)	
43	Clinical study/ (155384)	
44	Case control study/ (157193)	
45	Family study/ (26048)	
46	Longitudinal study/ (140932)	
47	Retrospective study/ (930967)	
48	Prospective study/ (609576)	
49	Randomized controlled trials/ (181566)	
50	48 not 49 (603075)	
51	Cohort analysis/ (591119)	
52	(Cohort adj (study or studies)).tw,kw. (307071)	
53	(Case control adj (study or studies)).tw,kw. (136078)	
54	(follow up adj (study or studies)).tw,kw. (66633)	
55	(observational adj (study or studies)).tw,kw. (169058)	
56	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw,kw. (108911)	
57	(cross sectional adj (study or studies)).tw,kw. (221311)	
58	43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 (2729100)	
59	exp comparative study/ (1403983)	
60	Major Clinical Study/ (3784505)	
61	exp *Bodily Secretions/ (123175)	
62	exp *Specimen Handling/ (231)	
63	exp *microbiological examination/ (84220)	
64	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).ti. (4178)	
65	11 or 61 or 62 or 63 or 64 (210586)	
66	((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (539)	
67	((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (3)	
68	66 or 67 (539)	

69	bacterium examination/ or feces culture/ or strain identification/ or throat culture/ or urine culture/ (35189)	
70	(rectal adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (6090)	
71	((amies adj3 liquid) or ((nylon?flocked or nylon) adj3 flocced)).tw. (117)	
72	((amies adj3 liquid) or ((nylon?flocked or nylon) adj3 flocced)).kw. (6)	
73	((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).tw. (1864)	
74	((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).kw. (56)	
75	(transport adj3 (medi?? or system?)).tw. (26836)	
76	(transport adj3 (medi?? or system?)).kw. (670)	
77	((Liquid adj2 Stuart) or (rayon adj2 fiber) or (wrapped adj3 swab?) or (collection adj3 device?)).tw. (1601)	
78	((Liquid adj2 Stuart) or (rayon adj2 fiber) or (wrapped adj3 swab?) or (collection adj3 device?)).kw. (52)	
79	*"assay"/ (16349)	
80	*"bacterium detection"/ (8984)	
81	"intermethod comparison"/ (261008)	
82	accuracy/ (165941)	
83	accuracy.tw,kw. (513957)	
84	exp quality control/ (405632)	
85	(quality adj3 control*).tw,kw. (88636)	
86	or/82-85 (1005201)	
87	71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 (30488)	
88	or/71-80 (55619)= swabs of media	
89	specimen handling/ (1535)	
90	dr.fs. (99510)	
91	exp *microbiological examination/ (84220)	
92	exp *Specimen Handling/ (231)	
93	11 or 91 or 92 (84953)	
94	swab?.tw. (43064)	
95	swab?.kw. (1130)	
96	94 or 95 (43182)	
97	exp methicillin resistant Staphylococcus aureus/ (44773)	
98	(methicillin adj2 resistant adj2 staphylococcus adj2 aureus).tw,kw. (28250)	
99	(methicillin?resistant adj2 staphylococcus adj2 aureus).tw,kw. (420)	
100	mrsa.ti. (7295)	
101	Staphylococcus aureus/ (131431)	
102	97 or 98 or 99 or 100 (53081)	
103	"comparison of flocced".fc_titl. and "2010".fc_pubyr. (1)	
104	*"e swab"/ (1)	
105	*"rayon swab"/ (7)	
106	"intermethod comparison"/ (261008)	
107	101 or 102 (170720)	
108	41 and 93 and 106 and 107 (360)	
109	107 and 41 and 31 (1664)	
110	107 and 41 and 9 and 31 and 87 (0)	
111	107 and 41 and 31 and 9 and 106 (12)	
112	107 and 41 and 87 and 9 and 58 (37)	
113	(carrier adj2 state*).tw,kw. (4042)	
114	carriage.tw,kw. (18929)	
115	107 and (113 or 114) (3694)= P = carrier	
116	115 and (15 or 65) and 9 and 41 (1112)	
117	115 and (15 or 65) and 9 and 41 and 87 (12)= carriage materialen + swabs	
118	115 and 9 and 41 and 88 (58)=P + carrier + diagnose +swabs of media	
119	115 and 9 and 41 and (58 or 59) (749)=)=P + carrier + diagnose +observat of comp	
120	exp comparative study/ or exp controlled study/ or exp validation study/ (8597643)	
121	119 and 120 (398)= diagnose breed comp observat	
122	106 and 119 (34)= P + carrier + diagnose +observat of comp + intermethod comparion	
123	staphylococcus infection/ or exp staphylococcus aureus infection/ (38265)	
124	101 or 123 (158866)	
125	(staphylococcus adj1 aureus).ti,kw. (50274)	
126	124 or 125 (170135)	
127	126 and (65 or 68) and 87 (32)	

	128 126 and 96 and 88 (273) 129 128 and (58 or 59) (74) 130 129 not 121 (61)= swab diagnose extra observat 131 128 and 106 (28) 132 131 not 122 (20)= swab diagnose extra intramethod comp 133 126 and (113 or 114) and (15 or 65) and 9 and 87 (12)=extra method carriage 134 from 130 keep 1-61 (61) 135 from 132 keep 1-20 (20) 136 from 133 keep 1-12 (12) 137 126 and 31 and 9 (1869) 138 126 and 31 and 9 and 106 (17)= swab diagnose extra SR	
Cochrane Library (CENTRAL) < to 03/07/2020 >	#1 MeSH descriptor: [Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus] explode all trees #2 staphylococcus infections #3 MeSH descriptor: [Staphylococcal Infections] explode all trees #4 mrsa:ti,ab #5 #1 or #2 or #3 or #4 #6 screening:ti,ab #7 MeSH descriptor: [Staphylococcal Infections] explode all trees and with qualifier(s): [diagnosis - DI] #8 (carrier or carriage):ti,ab #9 MeSH descriptor: [Clinical Laboratory Techniques] explode all trees #10 MeSH descriptor: [Mass Screening] this term only #11 #6 or #7 or #8 or #9 or #10 #12 #5 and #11 #13 (swab* or sampl* or isolat* or cultur*):ti,ab,kw #14 #12 and #13 #15 (swab* or eswab* or e-swab*):ti,ab,kw #16 #12 and (#13 or #15) #17 MeSH descriptor: [Specimen Handling] explode all trees #18 #17 and (#13 or #15) #19 #12 and #18 #20 (detect* or diag* or isolat*) near/4 (carriage* or carrier*):ti,ab #21 #12 and #2	33 studies

Bijlage 2 Redenen van exclusie PICO 1**Tabel exclusie na het lezen van het volledige artikel**

Auteur	Redenen van exclusie
Bowen et al. 2013	Geen test voor dragerschap SA/MRSA, maar swabs gebruikt bij klinische infectie (impetigo)
Dalpke et al. 2014	Geen patiëntmonsters gebruikt, maar gespikede monsters.
Hohenwarter et al. 2017	Poster, geen publicatie
Silbert et al. 2014	Geen patiëntmonsters gebruikt, maar gespikede monsters.

Bijlage 3 Risk of bias table PICO 1

Study	Alternate or random first use of swab (type)?	Were the results interpreted without knowing what sampling method was used?	Were inconclusive test results reported?	All patients in the analysis?	Applicability (indirectness in GRADE)
Smismans et al., 2009	Yes: Alternate (except for 6 patients) (Low Risk)	Unclear (Unclear risk)	N/A	Yes (Low Risk)	Low Risk.
Saegeman et al., 2011	Yes: alternate (Low Risk)	Unclear (Unclear risk)	N/A	No (High Risk) (Only 137 from the 200 patients analyzed)	No enrichment broth: High risk.
De Silva et al., 2010	Yes: random (Low Risk)	Yes (Low Risk) (Laboratory staff involved in isolating <i>S. aureus</i> were blinded to the swabbing sequence)	N/A	Yes (Low Risk)	Low Risk.
Verhoeven et al., 2010	Yes: random (one swab per nostril, randomly allocated) (Low Risk)	Unclear (Unclear risk)	N/A	Yes (Low Risk)	No enrichment broth: High risk.
Jones et al., 2011	Unclear (Unclear risk)	No (High risk) (Flocked swabs and non-flocked swabs were processed differently)	N/A	Yes (Low Risk)	Low Risk
Beck et al., 2016	Yes: random (Low risk)	Unclear (Unclear risk)	Yes (Low Risk)	Yes (Low Risk)	Low Risk

Bijlage 4 Evidence tabel PICO 1

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention test (I)	Control test (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Smismans 2009	Type of study: Cross-sectional Setting: Not specified Country: Belgium Source of funding: NR	<u>Inclusion criteria:</u> Patients known with previous MRSA colonisation <u>Exclusion criteria:</u> NR <u>N total at baseline:</u> Intervention/Control: 18 (Intervention and comparison test were carried out in the same group) <u>Important prognostic factors</u> ² : NA Groups comparable at baseline? NA	Venturi Transystem (Copan, Brescia, Italy) with Amies gel transport medium screening of nares MRSA Isolation with MRSA-ID plate and use of BHI with 6,5 NaCl enrichment broth. Enrichment broth was used.	Copan eSwab (with Amies medium) screening of nares. MRSA Isolation with MRSA-ID plate and use of BHI with 6,5 NaCl enrichment broth. Enrichment broth was used.	N/A	MRSA+ patients detected: I: 17/24 C: 17/24	In vitro testing showed more recovery of viable MRSA bacteria from eSwab, but in vivo testing did not show any difference in MRSA detection rates in previously MRSA+ patients.
De Silva 2010	Type of study: Cross-sectional Setting: Pathology laboratory staff Country: Australia Source of funding:	<u>Inclusion criteria:</u> Healthy volunteers receiving screening for <i>S. aureus</i> carriage <u>Exclusion criteria:</u> NR <u>N total at baseline:</u> Intervention/Control: 100 (Intervention and comparison test were carried out in the same group)	Rayon swab (Copan) screening of nares MRSA isolation with CHROMID <i>S. aureus</i> (bioMerieux). Enrichment broth was used.	Copan eSwab screening of nares MRSA isolation with CHROMID <i>S. aureus</i> (bioMerieux). Enrichment broth was used.	N/A	<i>S. aureus</i> + volunteers detected: I: 34/100 C: 35/100	

	National Health and Medical Research Council as part of the Community Onset <i>S. aureus</i> Household Cohort (COAHHC) study	<u>Important prognostic factors²:</u>					
Verhoeven 2010	Type of study: Cross-sectional (data extracted) Setting: Health care workers in University Hospital of Saint-Etienne Country: France Source of funding: University Hospital of Saint-Etienne	<u>Inclusion criteria:</u> Healthy volunteers receiving screening for <i>S. aureus</i> carriage <u>Exclusion criteria:</u> NR <u>N total at baseline:</u> Intervention/Control: 90 (Intervention and comparison test were carried out in the same group) <u>Important prognostic factors²:</u>	Rayon swabs (standard swabs with Amies agar gel, reference 108C; Copan) No enrichment broth.	Regular flocked swabs, (reference 552C; Copan, Brescia, Italy). No enrichment broth.	N/A	<i>S. aureus</i> + volunteers detected: I: 26/90 C: 34/90	Testing occurred in a five-week period; a total of 628 paired swabs were taken. A <i>S. aureus</i> + volunteer is defined as having at least one positive swab for MRSA.
Jones 2011	Type of study: Cross-sectional Setting: Medical	<u>Inclusion criteria:</u> Patients undergoing <i>S. aureus</i> screening <u>Exclusion criteria:</u> NR	M40 charcoal-based Transystem swab (Copan Italia 408CST). Inoculated and quad-streaked manually on	ESwab (Copan Italia 480CE) Inoculated and streaked with WASP on Staphylococcus	N/A	<i>S. aureus</i> + patients detected: Direct method (no EB): I: 237/867 C: 268/867	Funded by Copan. Difference between intervention and control: intervention was streaked manually, and control was processed

	Assessment Unit of Derriford Hospital, Plymouth, between January and September 2009 Country: United Kingdom Source of funding: Copan Italia, Brescia, Italy	N total at baseline: 867 (Intervention and comparison test were carried out in the same group) Important prognostic factors:	Staphylococcus selective medium plate (Columbia blood agar with aztreonam and polymyxin [CAP]; Oxoid PB0122A) and an MRSA selective agar plate (ChromID MRSA agar; bioMérieux 43451). Enrichment broth was used and evaluated separately	selective medium plate (Columbia blood agar with aztreonam and polymyxin [CAP]; Oxoid PB0122A) and an MRSA selective agar plate (ChromID MRSA agar; bioMérieux 43451). Enrichment broth was used and evaluated separately		With use of EB: I: 295/867 C: 325/867 Only the results with use of EB were extracted for the review.	automatically with WASP. MRSA plates were also streaked, these results were included in <i>S. aureus</i> carriage and were not reported separately.
Saegeman 2011	Type of study: Cross-sectional Setting: Geriatric and internal medicine wards, University Hospitals Leuven Country: Belgium Source of funding: ESwab MRSA Collection Kits and the conventional ESwabs were provided by Copan	Inclusion criteria: Patients known with previous MRSA colonisation And patients undergoing MRSA screening Exclusion criteria: NR N total at baseline: 200 (Intervention and comparison test were carried out in the same group) Important prognostic factors:	dry cotton Copan swabs (dry swab, wooden applicator, cotton tip, 150C, Sterilin; Copan, Brescia, Italy)34	ESwab MRSA Collection Kit (MRSA ESwab)	Analysis was performed for 137 paired swabs (n at baseline: 200 paired swabs). This discrepancy is not explained in the text.	MRA+ patients detected: I: 124/137 C: 128/137	ESwab MRSA Collection Kits and the conventional ESwabs were provided by Copan. The patient population predominantly exists of patients with known MRSA colonisation, but the exact make-up is not known.

Beck 2016	Type of study: Cross-sectional Setting: NR Country: United States Source of funding: Cepheid and Copan Diagnostics provided material support for this study	Inclusion criteria: Patients undergoing screening for MRSA Exclusion criteria: NR N total at baseline: 223 (Intervention and comparison test were carried out in the same group) Important prognostic factors:	Liquid Stuart BBL Dual CultureSwab (traditional swab) (BD Diagnostics, Sparks, MD) Xpert SA Nasal Complete assay (SA Complete) (Cepheid, Sunnyvale, CA)	ESwab collection device (ESwab) (Copan Diagnostics, Murrieta, CA) Xpert SA Nasal Complete assay (SA Complete) (Cepheid, Sunnyvale, CA)	N/A	<i>S. aureus</i>+ patients detected: I: 64/221 C: 65/221 MRSA+ patients detected: I: 13/221 C: 13/221 Inconclusive tests: I: 18/221 C: 6/221 Only results pertaining to <i>S. aureus</i> were extracted for the review.	One MRSA+ traditional swab was ruled to be a false positive by the authors (changed from 14 to 13)
-----------	---	---	---	--	-----	---	--

Bijlage 5 Kweekafname en detectiemethoden PICO 1

Study references	Collection materials	Anatomical site screened	MRSA/ <i>Staphylococcus aureus</i> isolation method	Method of identification	Method of susceptibility testing	Use of enrichment broth?
Smismans 2009	Intervention: Venturi Transystem (Copan, Brescia, Italy) with Amies gel transport medium screening of nares Control: Copan Eswab (with Amies medium) screening of nares.	Nares	MRSA-ID plate (MRSA CHROMagar; bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)	<i>S. aureus</i> ID plate (SA select; Bio-Rad)	N/A	Yes: BHI with 6.5% NaCl (Becton-Dickinson)
De Silva 2010	Intervention: Rayon swab (Copan) Control: Copan eSwab	Nares	CHROMID <i>S. aureus</i> (bioMérieux)	Gram stain; coagulase test (Staphytec Oxoid) and confirmation using DNase (with ACM 5190 for <i>S. aureus</i> and ATCC 12225 for <i>Staphylococcus epidermidis</i> used as controls)	N/A	Yes: tryptic soy broth (TSB) with 6.5% NaCl
Verhoeven 2010	Intervention: Rayon swabs (standard swabs with Amies agar gel, reference 108C; Copan) Control: Regular flocked swabs, (reference 552C; Copan, Brescia, Italy).	Nares	BBL CHROMagar Staph aureus (Becton Dickinson)	Maldi-TOF (Bruker Daltonics, Bremen, Germany)	N/A	No
Jones 2011	Intervention: M40 charcoal-based Transystem swab (Copan Italia 408CST) (streaked manually) Control: ESwab (Copan Italia 480CE) (Streaked automatically)	Nares	ChromID MRSA agar (bioMérieux 43451)	NR		Yes: 7% salt broth (Oxoid EB1040E) (Evaluated separately from direct streaking).

Saegeman 2011	Intervention: dry cotton Copan swabs (dry swab, wooden applicator, cotton tip, 150C, Sterilin; Copan, Brescia, Italy) Control: ESwab MRSA Collection Kit (MRSA ESwab)	Nares and perineum (one eSwab was used, and two separate dry swabs)	MRSA CHROMagar	Tube test, DNase and/or Maldi BioTyper® Flex series (Bruker, Germany)		No
Beck 2016	Intervention: Liquid Stuart BBL Dual CultureSwab (traditional swab) (BD Diagnostics, Sparks, MD) Control: ESwab collection device (ESwab) (Copan Diagnostics, Murrieta, CA)	Nares	N/A	Xpert SA Nasal Complete assay (SA Complete) (Cepheid, Sunnyvale, CA)	N/A	

NR: not reported

3.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van MRSA?

Inleiding

Methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) is een *S. aureus* die resistent is voor methicilline, een vertegenwoordiger van de groep beta-lactam antibiotica. Hoewel methicilline niet langer wordt geproduceerd, is de naam MRSA blijven bestaan en kan worden beschouwd als een verwijzing naar resistentie tegen vrijwel alle beta-lactam antibiotica en carbapenems met uitzondering van ceftobiprole en ceftaroline. MRSA is ontstaan door horizontale genoverdracht en daarna natuurlijke selectie. Beta-lactam antibiotica zijn een breed-spectrumgroep die penams omvat, penicillinderivaten zoals methicilline en oxacilline, en cefems zoals de cephalosporinen. Beta-lactam antibiotica binden aan de penicilline-bindende eiwitten (PBP) die essentieel zijn voor de biosynthese van de celwand en remmen de vorming van peptidoglycaan kruisverbindingen, hetgeen leidt tot bacteriële cellysis (Lowy et al., 2003; Pantosti et al., 2007). Voor de detectie en diagnose van MRSA wordt als gouden standaard de moleculaire detectie van hetzij *mecA/mecC* door PCR of PBP2a / PBP2' door agglutinatiebepalingen beschouwd. De definitie MRSA is dan ook onafhankelijk van de MIC voor oxacilline/cefoxitine of betalactams, maar wordt bepaald door aanwezigheid van Stafylokokkencassette-chromosoom *mec* (SCCmec).

Staphylococcus argenteus en *Staphylococcus schweitzeri* zijn recentelijk vastgesteld als nieuwe, moeilijk te onderscheiden, coagulase-positieve soorten binnen het *S. aureus*-complex. Ook zijn methicillineresistente stammen van *S. argenteus* bekend. Kennis van de epidemiologie, klinische betekenis en overdrachtsrisico is nog beperkt en deels tegenstrijdig, wat definitieve aanbevelingen belemmert. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat de pathogeniciteit van *S. argenteus* vergelijkbaar is met die van 'klassieke' *S. aureus*, terwijl tot nu toe geen *S. schweitzeri*-infecties zijn gemeld. Recent is door de ESGS/ESCMID in een position paper gesteld dat binnen het *S. aureus*-complex geen onderscheid wordt gemaakt totdat er bewijs is dat de pathogeniciteit aanzienlijk verschilt tussen de verschillende soorten. Wel wordt aanbevolen om in het laboratorium onderscheid te maken tussen *S. argenteus* en *S. schweitzeri*. Voor rapportage naar de kliniek wordt aanbevolen om deze nieuwe soorten als zodanig te benoemen met de opmerking 'lid van het *S. aureus*-complex' om verwarring met andere (CNS) stafylokokken te voorkomen.

Voor wat betreft laboratorium activiteiten als onderdeel daarvan, wordt aanbevolen om voor de methicillineresistente isolaten van dit complex, identieke maatregelen te nemen als die voor MRSA / SA. Aanbevelingen voor MRSA omvatten daarom ook *S. argenteus* en *S. schweitzeri*. Dit totdat de epidemiologie, klinische impact en implicaties voor infectiepreventie van dergelijke isolaten duidelijker is (Becker et al., 2019).

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ Kwaliteit van bewijs

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Screening van MRSA

In verband met de behandeling is het in Nederland de afspraak om de EUCAST methode te gebruiken voor breekpunten in interpretaties.

In verband met de MRSA-detectie is het nodig een gevoelige indicator te gebruiken. Hiervoor is cefoxitine disk methode gevoeliger gebleken dan een MIC bepaling (Frebourg et al., 1998). De gevoeligheid voor cefoxitine middels gebruik van geautomatiseerde systemen zoals Vitek is lager dan de cefoxitine disk methode (Felten et al., 2002).

Genotypische confirmatie van resistentie

Isolaten die op basis van cefoxitine disk als resistent worden geduid (zie EUCAST richtlijn) zullen in de meeste gevallen *mecA* bevatten en uitzonderlijk *mecC*. Het aantonen van *mecA* of *mecC* is noodzakelijk om het isolaat als MRSA te beschouwen. Er zijn ook isolaten die cefoxitine resistent zijn door hyperproductie van beta-lactamase, maar geen *mecA* of *mecC* bevatten (beta-lactamase hyperproducers (BHPs)). Deze stammen laten gevoeligheid voor beta-lactams zien in aanwezigheid van beta-lactamaseremmers. Deze isolaten worden borderline oxacillin resistent *S. aureus* (BORSA) genoemd. De zogenaamde gemodificeerde *S. aureus* (MODSA) refereren naar een wijziging van het bestaande PBP, wat verschilt van het PBP2a. PBP2a wordt gecodeerd door het *mecA* gen zoals bij de klassieke MRSA. Isolaten met resistentie tegen methicilline maar zonder *mecA* of *mecC*, worden ook wel methicillin-resistent lacking mec [MRLM] stammen genoemd en zijn geen klassieke MRSA en vallen buiten de context van deze richtlijn (Argudin et al., 2018).

SCCmec

SCCmec is een mobiel genetisch element met het antibioticumresistentiegen *mecA* of *mecC*.

MecA/mecC codeert voor een gewijzigd PBP (PBP2a/PBP2') dat een verminderde affiniteit heeft voor beta-lactam antibiotica. Momenteel zijn zes unieke SCCmec-typen geïdentificeerd, variërend in grootte van 21-67 kb; typen I-VI.

SCCmec is hoogstwaarschijnlijk afkomstig van *Staphylococcus sciuri* en middels horizontale transmissie overgebracht op *S. aureus* (Wu et al., 2001).

MecC

Bij een epidemiologische studie van mastitis bij runderen in 2007, ZW Engeland, werd een *S. aureus*, LGA251, dat fenotypisch MRSA was, maar *mecA*-gen en PBP2a (slide-agglutinatie) waren herhaaldelijk negatief (Paterson et al., 2014). De stam bleek een nieuwe *mecA*-homoloog te hebben, slechts 69% identiek aan *mecA* op DNA-niveau, en de gecodeerde PBP2a /2' was ~63% identiek op het aminozuurniveau (García-Álvarez et al., 2014). Uit retrospectief onderzoek blijkt dat het vroegst bekende isolaat een Deens bloedisolaat uit 1975 was en isolaten zijn inmiddels bij mensen en melkvee gevonden. Stammen met *mecC* zijn methicillin resistent en zullen als MRSA geïdentificeerd en gerapporteerd moeten worden.

Middels antimicrobiële gevoeligheidstesten worden *mecC*-MRSA correct geïdentificeerd als MRSA. De meerderheid van *mecC*-MRSA vertoont namelijk resistentie tegen cefoxitine, maar vertoont gevoeligheid voor oxacilline. Gelijk aan *mecA*-MRSA, is voor *mecC*-MRSA de cefoxitine

disk methode betrouwbaarder dan oxacilline diskdiffusie, bouillon-microdilutie en agar-verdunningstests (Skov et al., 2013). PCR is altijd nodig om de *mecC*-status te bevestigen. De prestaties van andere geautomatiseerde systemen voor de detectie van *mecC*-MRSA-resistentie zijn niet volledig bekend. Stammen die fenotypisch resistent blijken te zijn, maar *mecA* en / of PBP2a-negatief zijn potentieel *mecC*-MRSA en *mecC* PCR is dan aangewezen om dit te bevestigen.

Kwaliteitscontrole

Gebruik de MRSA stammen ATCC 29213 en NTCT 12493. Dit zijn internationaal erkende referentiestammen voor de kwaliteitscontrole voor MRSA-detectie. Lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde referentiestammen zijn ook bruikbaar.

Stammen worden naar het RIVM opgestuurd conform het landelijk surveillance programma.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)*

Als een lab geen mogelijkheid heeft om genotypische confirmatie te doen, dan wordt dit geborgd door het RIVM. Het RIVM confirmeert ieder ontvangen isolaat middels PCR op *mecA* en, zo nodig, *mecC*.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

Het is niet te verwachten dat de implementatie van de aanbevelingen gehinderd zullen worden. De materialen, kennis en kunde is reeds aanwezig in de MMLs.

Aanbevelingen

Screening op MRSA (niet gericht)

- Gebruik cefoxitine disk diffusie als indicator voor MRSA conform de EUCAST methodiek.

Genotypische confirmatie

- Bevestig op basis van PCR de aanwezigheid van *mecA* en, indien negatief, de aanwezigheid van *mecC*.

Kwaliteitscontrole

- Suggesties voor stammen te gebruiken voor kwaliteitscontrole zijn conform EUCAST de volgende stammen: ATCC 29213, NTCT 12493; lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde stammen zijn ook bruikbaar.
- Stuur het eerste isolaat van de drager op naar het RIVM ter bevestiging van species, *mecA/C* en typering.

Literatuurlijst

- Argudín M Angeles, S Roisin, L Nienhaus, M Dodémont, R de Mendonça, C Nonhoff, A Deplano, O Denis. Genetic Diversity among *Staphylococcus aureus* Isolates Showing Oxacillin and/or Cefoxitin Resistance Not Linked to the Presence of *mec* Genes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jun 26;62(7):e00091-18. doi: 10.1128/AAC.00091-18. Print 2018 Jul.
- Becker K, Schaumburg F, Kearns A, Larsen AR, Lindsay JA, Skov RL, Westh H. Implications of identifying the recently defined members of the *Staphylococcus aureus* complex *S. argenteus* and *S. schweitzeri*: a position paper of members of the ESCMID Study Group for Staphylococci and Staphylococcal Diseases (ESGS). *Clin Microbiol Infect*. 2019 Mar 11. pii: S1198-743X(19)30096-5. doi: 10.1016/j.cmi.2019.02.028. [Epub ahead of print]
- Felten Annie, Bernadette Grandry, Philippe Henri Lagrange, Isabelle 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 Aug;40(8):2766-71. doi: 10.1128/jcm.40.8.2766-2771.2002.

- Frebourg N B, D Nouet, L Lemée, E Martin, J F Lemeland. Comparison of ATB staph, rapid ATB staph, Vitek, and E-test methods for detection of oxacillin heteroresistance in staphylococci possessing mecA. *J Clin Microbiol.* 1998 Jan;36(1):52-7. doi: 10.1128/JCM.36.1.52-57.1998.
- García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD, Walpole E, Brooks K, Pickard DJ, Teale C, Parkhill J, Bentley SD, Edwards GF, Girvan EK, Kearns AM, Pichon B, Hill RL, Larsen AR, Skov RL, Peacock SJ, Maskell DJ, Holmes MA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2011 Aug;11(8):595-603. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70126-8.
- Lowy FD. Resistance. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest.* 2003 May;111(9):1265-73.
- Pantosti A, Sanchini A, Monaco M. Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiol.* 2007 Jun;2(3):323-34.
- Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 2014 Jan;22(1):42-7. doi: 10.1016/j.tim.2013.11.003. Epub 2013 Dec 9.
- Skov R, Larsen AR, Kearns A, Holmes M, Teale C, Edwards G, Hill R. Phenotypic detection of mecC-MRSA: ceftioxin is more reliable than oxacillin. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jan;69(1):133-5. doi: 10.1093/jac/dkt341. Epub 2013 Sep 12.
- Wu SW¹, de Lencastre H, Tomasz A. Recruitment of the mecA gene homologue of *Staphylococcus sciuri* into a resistance determinant and expression of the resistant phenotype in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 2001 Apr;183(8):2417-24.

3.3 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap van MRSA uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?

Inleiding

In Nederland hanteren wij sedert decennia voor preventie en bestrijding van MRSA het Search en Destroy beleid. Dit beleid is succesvol, mede door laagdrempelig en sensitieve detectie van MRSA door de laboratoria. Lage aantallen moeten aangetoond kunnen worden en er mogen geen dragers worden gemist. De laboratorium methode om dragers aan te tonen omvat dan ook een sensitieve screening en daarna een specifieke bevestiging.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Detecteerbaarheid indexstam

Belangrijk is dat niet iedere MRSA even goed presteert in de testen die het laboratorium voorhanden heeft. Bij het uitvoeren van een contactonderzoek is het belangrijk dat men zich vergewist dat daar waar men naar zoekt ook aantoonbaar is in de gebruikte methode. Daarom wordt de indexstam blootgesteld aan de vigerende detectiemethode.

Groeiconrole bij swabs van niet-steriele locaties

Bijna alle anatomische locaties die getest worden op MRSA, zijn locaties waar veel bacteriën aanwezig zijn. Dit geeft de mogelijkheid om na te gaan of de afname adequaat is geweest. Hiertoe is het bepalen van bacteriegroei van ieder species in het afgenomen materiaal een methode om de kwaliteit van het monster te bepalen. Ent hiertoe de swabs afkomstig van niet-steriele locaties op een conventionele agar als groei controle. Dit geeft de mogelijkheid om een monster af te keuren bij "geen groei", en hiermee de mogelijkheid voor vals negatieve uitslagen te voorkomen. Deze extra controlestap geldt met name voor MRSA, omdat hier vaak sprake is van zelfbemonstering.

Ophopingsbouillon met zout

Het niet gebruiken van ophoping geeft een lagere sensitiviteit. Een ophopingsbouillon met een geringe hoeveelheid zout geeft enige selectie wat eventuele overgroei na afenting verhindert. De concentratie van zout moet echter beperkt blijven tot 2,5% (Bruins et al., 2006; Jones et al., 1997). Aangetoond is dat zoutconcentraties van de bouillon in een reeks van 2.5-4-6.5-7.5 % de

groei oplopend remden (Pang et al., 2015). Deze laatste studie is door inoculatie van MRSA stammen, geïsoleerd middels een 6,5% ophoping, in de zoutbouillons. Het nadelinge effect op overgroei door andere species is daarmee niet bepaald.

Afenten bouillon na 18 tot 24 uur

De te gebruiken ophopingsbouillon wordt na incubatie gebruikt om op een selectieve agar af te enten. De MRSA screeningsagars zijn daarvoor zeer geschikt. Dodémont et al (2013) bestudeerden de verschillen in detectie van MRSA uit klinische samples (Antwerpen, Breda), met gebruik van bioMérieux chromID MRSA SMART (SMART) agar, bioMérieux chromID MRSA first generation (chromID) en de Oxoid Brilliance MRSA version 2 agar (OX2) zonder en met ophoping. De sensitiviteit voor detectie van MRSA na directe afenting, 24 uur incuberen was 66,4% met de SMART-agar, 60,7% met de OX2 agar en 50,5% voor de chromID agar. Na 48 uur was dit 78,5% (SMART), 72,9% (OX2) en 71% (chromID) en werd > 85% na 24 uur ophoping en daarna afenting. De combinatie ophoping en 48 uur incubatie van de screeningsagar gaf het meest sensitieve resultaat.

Bij contactonderzoek waarbij bevestigd is dat de stam door de PCR gedetecteerd wordt kan er besloten worden om een PCR op de ophopingsbouillon te doen om zodoende een selectie te maken van samples voor afentingen op solide media. Negatieve PCR uitslagen hebben een voldoende gevoeligheid om de uitslag als negatief te rapporteren (Soderquist et al. 2011; Wagenvoort et al. 2007). Positieve uitslagen worden gebruikt als indicatie om af te enten. Het resultaat van eventuele groei op de solide media leidt dan tot de uiteindelijke uitslag.

Fout positieve uitslagen van een PCR op beente en geïncubeerde ophopingsbouillon kunnen voorkomen door combinatie van MSSA en MRSE. Positieve uitslagen van de PCR dienen daarom nog niet gerapporteerd te worden, maar dienen als indicatie tot afenten.

Bij noodzaak tot snelle diagnostiek

Snelle detectie van MRSA in klinische monsters kan het aantal preventieve isolatiedagen aanzienlijk reduceren (Aldeyab et al., 2009; Harbarth et al., 2006; Jeyaratnam et al., 2008; Wassenberg et al., 2010; Uçkay et al., 2008). Een Nederlands multicenter onderzoek naar snelle moleculaire diagnostische tests voor MRSA (n=1764 patiënten) omvatte een evaluatie van twee MRSA PCR-assays, de BD GeneOhm MRSA-assay (BD Diagnostics) en de Xpert MRSA-test (Cepheid) (Wassenberg et al., 2010). De gevoeligheid om MRSA direct te detecteren in klinische samples betrof 85% voor de BD GeneOhm MRSA en 75% voor de Xpert MRSA. De referentie methode was kweek na ophoping. Voor vee-gerelateerde MRSA was de gevoeligheid lager, respectievelijk 70% en 68%. De specificiteit was 97% voor BD GeneOhm MRSA en 95% voor Xpert MRSA. Andere studies hebben vergelijkbare resultaten gerapporteerd (Jeyaratnam et al., 2008; Kelley et al., 2009; Rossney et al., 2008; Wolk et al., 2009). De gerapporteerde testkenmerken in combinatie met de lage MRSA prevalentie in Nederland resulteerden in een negatief voorspellende waarde van 99% voor beide tests en een positief voorspellende waarde van 44% en 33%. Het wordt aanbevolen om een directe moleculaire detectie alleen te gebruiken voor het voorlopig aantonen en uitsluiten van MRSA-dragerschap. Zowel positieve als negatieve testresultaten moeten worden bevestigd door kweek op reguliere wijze gebruik makend van ophoping.

Directe afenting van swabs op MRSA screeningsagar is een alternatieve methode voor snelle detectie van MRSA in klinische monsters. De gevoeligheid van het gebruik van chromogene MRSA screeningsagars (direct afenten en na overnacht incubatie aflezen) is vergelijkbaar met directe PCR op klinische samples waarbij conventionele kweek inclusief bouillonverrijking als referentiemethode geldt (Wassenberg et al., 2011). Verkrijgbare screeningsagars verschillen in het gebruik van chromogene substraten en antibiocaformuleringen en/of concentraties

waardoor de gevoeligheid en specificiteit voor detectie van MRSA kan verschillen (Malhotra et al., 2008; Verkade et al., 2011). Over het algemeen is de specificiteit na 24u incubatie hoog terwijl de gevoeligheid sterk uiteen loopt. De gevoeligheid neemt toe bij langere incubatie (48u) (Luteijn et al., 2011). Het wordt aanbevolen om een directe afenting op MRSA screeningsagar alleen te gebruiken voor het voorlopig uitsluiten van MRSA-dragerschap. Negatieve testresultaten moeten worden bevestigd door kweek op reguliere wijze. Positieve resultaten worden na moleculaire bevestiging als definitief beschouwd.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbevelingen*

De aanbevelingen sluiten aan op de huidige klinische praktijk en de vorige NVMM richtlijnen. De werkgroep verwacht bijgevolg dat de aanbevelingen aanvaardbaar en haalbaar zijn voor alle betrokken partijen.

Aanbevelingen

- Ga bij contactonderzoek na of de indexstam detecteerbaar is in de detectiemethode.
- Overweeg het enten van swabs afkomstig van niet-steriele locaties op een conventionele agar als groei controle. Beschouw materiaal als onbetrouwbaar indien geen groei.
- Gebruik een ophopingsbouillon met minimale zoutconcentratie. Incubeer deze 18 tot 24 uur.
- Ent de bouillon vervolgens af op een MRSA screenings agar of voer een PCR uit op de bouillon.
 - Incubeer de MRSA screeningsagar 48 uur;
 - Bevestig positieve PCR resultaten middels afenting van de bouillon op agar, waarna het gegroeide *S. aureus* isolaat wordt bevestigd als MRSA (zie 3.2).

Bij noodzaak tot snelle diagnostiek

- Gebruik een directe moleculaire test of ent de swab direct af op een MRSA screening agar.
- Gebruik de swab daarnaast om een niet selectieve (zout) ophopingsbouillon te beenten (zie boven) en volg verder de gangbare procedure.

Literatuurlijst

- Aldeyab MA, Kearney MP, Hughes CM, Scott MG, Tunney MM, Gilpin DF, Devine MJ, Watson JD, Gardiner A, Funston C, Savage K, McElroy JC. Can the use of a rapid polymerase chain screening method decrease the incidence of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? J Hosp Infect. 2009 Jan;71(1):22-8.
- Bruins, M.J., P. Juffer, M.J.H.M. Wolfhagen, and G.J.H.M. Ruijs. 2006. Salt tolerance of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Microbiol. 45:682–683.
- Dodémont M, Verhulst C, Nonhoff C, Nagant C, Denis O, Kluytmans J. Prospective Two-Center Comparison of Three Chromogenic Agars for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Screening in Hospitalized Patients. J Clin Microbiol. 2015 Sep;53(9):3014-6.
- Harbarth S, Masuet-Aumatell C, Schrenzel J, Francois P, Akakpo C, Renzi G, Pugin J, Ricou B, Pittet D. 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 Feb;10(1):R25.
- Jeyaratnam D, Whitty CJ, Phillips K, Liu D, Orezzi C, Ajoku U, French GL. Impact of rapid screening tests on acquisition of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: cluster randomised crossover trial. BMJ. 2008 Apr 26;336(7650):927-30.
- Jones, E.M., K.E. Bowker, R. Cooke, R.J. Marshall, D.S. Reeves, and A.P. MacGowan. 1997. Salt tolerance of EMRSA-16 and its effect on the sensitivity of screening cultures. J. Hosp. Infect. 35:59–62.
- Kelley PG, Grabsch EA, Howden BP, Gao W, Grayson ML. Comparison of the Xpert methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) assay, BD GeneOhm MRSA assay, and culture for detection of nasal and cutaneous groin colonization by MRSA. J Clin Microbiol. 2009 Nov;47(11):3769-72.
- Lu Pang, Yanping Luo, Yihai Gu, Xiao Xu, Jin Xu, Fenglan Zhang, Shenghui Cui. Recovery method development of sodium chloride-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from ground pork samples. Microb Drug Resist. 2015 Feb;21(1):1-6.
- Luteijn JM, Hubben GA, Pechlivanoglou P, Bonten MJ, Postma MJ. Diagnostic accuracy of culture-based and PCR-based detection tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2011 Feb;17(2):146-54. Malhotra-Kumar S, Abrahantes JC, Sabiiti W, Lammens C, Vercauteren G, Ieven M, Molenberghs

- G, Aerts M, Goossens H; MOSAR WP2 Study Team. Evaluation of chromogenic media for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2010 Apr;48(4):1040-6.
- Rossney AS, Herra CM, Brennan GI, Morgan PM, O'Connell B. Evaluation of the Xpert methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) assay using the GeneXpert real-time PCR platform for rapid detection of MRSA from screening specimens. *J Clin Microbiol*. 2008 Oct;46(10):3285-90.
- Söderquist B, Neander M, Dienus O, Zimmermann J, Berglund C, Matussek A, Mölling P. Real-time multiplex PCR for direct detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in clinical samples enriched by broth culture. *APMIS*. 2012 May;120(5):427-32.
- Uçkay I, Sax H, Iten A, Camus V, Renzi G, Schrenzel J, Perrier A, Pittet D. Effect of screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage by polymerase chain reaction on the duration of unnecessary preemptive contact isolation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Nov;29(11):1077-9.
- Verkade E, Ferket M, Kluytmans J. Clinical evaluation of Oxoid Brilliance MRSA Agar in comparison with bioMérieux MRSA ID medium for detection of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol*. 2011 Jul;60(Pt 7):905-908.
- Wagenvoort JH, van de Cruys MF, Meuwissen CT, Gronenschild JM, De Brauwier EI. Comparison of an enrichment broth-enhanced commercial PCR procedure versus bacteriological culture for separating non-colonized from suspected or colonized MRSA individuals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Mar;26(3):155-60.
- Wassenberg MW, Kluytmans JA, Box AT, Bosboom RW, Buiting AG, van Elzakker EP, Melchers WJ, van Rijen MM, Thijsen SF, Troelstra A, Vandenbroucke-Grauls CM, Visser CE, Voss A, Wolffs PF, Wulf MW, van Zwet AA, de Wit GA, Bonten MJ. Rapid screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using PCR and chromogenic agar: a prospective study to evaluate costs and effects. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Dec;16(12):1754-61.
- Wassenberg MW, Kluytmans JA, Bosboom RW, Buiting AG, van Elzakker EP, Melchers WJ, Thijsen SF, Troelstra A, Vandenbroucke-Grauls CM, Visser CE, Voss A, Wolffs PF, Wulf MW, van Zwet AA, de Wit GA, Bonten MJ. Rapid diagnostic testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at different anatomical sites: costs and benefits of less extensive screening regimens. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov;17(11):1704-10.
- Wolk DM, Picton E, Johnson D, Davis T, Pancholi P, Ginocchio CC, Finegold S, Welch DF, de Boer M, Fuller D, Solomon MC, Rogers B, Mehta MS, Peterson LR. Multicenter evaluation of the Cepheid Xpert methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) test as a rapid screening method for detection of MRSA in nares. *J Clin Microbiol*. 2009 Mar;47(3):758-64.

3.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van MRSA gerapporteerd?

Inleiding

Ingeval van een groeiconrole en deze groeiconrole “geen groei” aangeeft, terwijl het materiaal afkomstig is van een gekoloniseerd gebied, is de uitslag niet betrouwbaar; herhaling van de afname en test is dan aanbevolen. Een negatieve uitslag sluit dragerschap niet geheel uit; de uitslag zal daarom aan moeten geven dat er geen MRSA in het monster is aangetoond. Het aantonen van MRSA leidt wel tot de uitspraak dat er sprake is van dragerschap. De uitslag kan navenant zijn.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Ten aanzien van groeiconrole

Afhankelijk of de afname op professionele wijze is gebeurd, kan besloten worden tot een groeiconrole. De groeiconrole is een eenvoudige test die niet wordt meegenomen in de uitslag als de groeiconrole akkoord is bevonden. Een negatieve groeiconrole leidt tot hernieuwd aanvragen van het testmateriaal. Een repeterende negatieve groeiconrole bij dezelfde anatomische locatie kan door het gebruik van antibiotica veroorzaakt worden; een toegevoegde opmerking bij herhaald “geen groei van de groeiconrole en geen groei MRSA kweek” kan uitgeslagen worden in de trend van “resultaat niet betrouwbaar, negatieve groeiconrole”.

Ten aanzien van directe tests en de confirmatietest

Een MRSA wordt niet eerder als zodanig uitgeslagen dan dat het isolaat genetisch geconfirmeerd is en *mecA* of *mecC* is aangetoond. Een moleculaire test op direct materiaal met een positieve uitslag kan voorlopig als verdacht voor MRSA uitgedaan worden, een positieve uitslag van een fenotypische test op direct materiaal kan na moleculaire bevestiging als definitief worden beschouwd. Een negatieve test op direct materiaal echter, kan doordat er geen gebruik is gemaakt van een ophoping, een fout-negatieve uitslag hebben en dient als voorlopig uitgedaan te worden. De definitieve uitslag volgt nadat de volledige test procedure is afgehandeld.

Ten aanzien van PCR op ophopingsbouillon

Negatieve PCR uitslagen hebben een voldoende gevoeligheid om de uitslag als negatief te rapporteren. Positieve uitslagen worden gebruikt als indicatie om af te enten. Het resultaat van eventuele groei op de solide media leidt dan tot de uiteindelijke uitslag.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbevelingen*

De werkgroep verwacht dat de aanbevelingen aanvaardbaar en goed implementeerbaar zijn.

Aanbevelingen

- Rapporteer in het patiënt informatie systeem het volgende:

Ten aanzien van groeicontrol

- Rapporteer bij geen groei in de groei controle: “resultaat niet betrouwbaar, herhaal kweekafname”.

Ten aanzien van directe genotypisch test op direct afnamemateriaal

- Rapporteer een negatieve uitslag van de directe moleculaire test als voorlopige uitslag en vermeld “definitieve uitslag volgt”.
- Rapporteer de positieve uitslag van de directe moleculaire test als voorlopige uitslag: “Verdacht voor MRSA, bevestiging volgt”.

Ten aanzien van directe fenotypische diagnostiek

- Rapporteer de positieve uitslag van de directe afenting op MRSA screening agar, na confirmatie, als definitieve uitslag: “MRSA aangetoond”.

Ten aanzien van PCR op ophopingsbouillon

- Rapporteer een negatieve uitslag van de moleculaire test op de ophoping als “geen MRSA aangetoond”.

Ten aanzien van confirmatietest

- Rapporteer geconfirmeerde MRSA-negatieve testresultaten als ‘geen MRSA aangetoond’.
- Rapporteer geconfirmeerde MRSA-positieve testresultaten als ‘MRSA aangetoond’. Rapporteer hierbij resistentie tegen alle beta-lactam antibiotica met uitzondering van anti-MRSA betalactams (ceftobiprole en ceftaroline), ongeacht de gemeten MICs. Voeg een opmerking toe dat het advies is om te overleggen met een arts-microbioloog of een consulent infectieziekten in het geval van eventuele behandeling van infectie of dragerschap”.

Hoofdstuk 4 *Enterococcus faecium* – vancomycine resistent

Uitgangsvragen

- 4.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van vancomycine resistente *Enterococcus faecium*?
- 4.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van vancomycine resistente *Enterococcus faecium*?
- 4.3 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?
- 4.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van vancomycine resistente *Enterococcus faecium* gerapporteerd?

Inleiding

Definities

Vancomycine resistente enterokokken (VRE) zijn enterokokken die resistentie tegen glycopeptiden hebben verworven. Deze resistentie wordt veroorzaakt door resistentiegenen die op een transposon liggen. Dit transposon kan op plasmiden liggen of in het chromosoom van de bacterie zijn geïntegreerd. In deze richtlijn richten we ons op detectie van *Enterococcus faecium* met *vanA* of *vanB* genen, omdat deze zich frequent verspreiden in ziekenhuizen. Screeningsindicaties en het aantal kweken dat nodig is voor het aantonen dan wel uitsluiten van VRE-dragerschap valt niet binnen de scope van deze detectie richtlijn, maar worden behandeld in infectiepreventie richtlijnen.

Klinisch belang

Infecties met VRE kunnen niet met vancomycine behandeld worden, en er zijn weinig andere effectieve antibiotica-classes. VRE staat dan ook hoog op de urgentie lijst van de WHO voor bacteriën waar nieuwe antibiotica voor nodig is (https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf). Omdat patiënten in toenemende mate drager zijn van *Enterococcus faecium*, neemt ook het aantal patiënten met invasieve infecties met *Enterococcus faecium* toe (Mendes et al., 2016). In Nederland betreft dit over het algemeen nog vancomycine-gevoelige *Enterococcus faecium*. In sommige regio's van Duitsland is het percentage van VREs boven de 17% als percentage van alle *Enterococcus faecium* isolaten, en over heel Europa ligt dit al boven 20% Europa (Antibiotika Resistenz Surveillance, Robert Koch Institute [<https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>] (Mendes et al., 2016). Met name in lever transplantatie en hematologische patiënten is sepsis met VRE geassocieerd met hogere mortaliteit (Orloff et al., 1999; Papanicolaou et al., 2019). De detectie van VRE is dan ook zowel van belang voor adequate klinische behandeling, als om verspreiding tegen te gaan in het geval van dragerschap.

Resistentie mechanisme

De meest voorkomende resistentie genen zijn het *vanA* en het *vanB* gen (Arthur et al., 1993). Deze genen zorgen voor een verandering in de bouwstenen van de celwand (d-Ala-d-Lac), waardoor glycopeptiden de vorming van peptidoglycaan polymeren voor de opbouw van de celwand niet meer kunnen blokkeren. Het *vanA* gen zorgt voor resistentie tegen zowel teicoplanine als vancomycine. Het resistentieniveau tegen deze glycopeptiden is over het algemeen hoog in geval van een VRE met *vanA*. Bij een VRE met *vanB* is er geen resistentie tegen teicoplanine, en is de resistentie tegen vancomycine induceerbaar. De vancomycine resistentie

kan bij *vanB* laag zijn en onder blootstelling aan vancomycine toenemen (Courvalin, CID 2006). Dit bemoeilijkt de detectie van deze variant van VRE. Naast *vanA* en *vanB* zijn er minder vaak voorkomende vancomycine resistentie genen: *vanC*, *D*, *E*, *G*, *L*, *M*, *N*, en *O* (Cattoir, 2013). *VanD* wordt sporadisch in *Enterococcus faecium* gedetecteerd in Nederland, gelokaliseerd op mobiele genetische eilanden (Top et al., 2018). Daarnaast dragen sommige *Enterococcus species* intrinsiek een *van*-resistentie gen, zoals *E. gallinarum* en *E. casseliflavus* die het *vanC* gen dragen en van nature resistent zijn tegen vancomycine. De *vanA* en *vanB* genen kunnen ook door andere *Enterococcus species*, zoals *Enterococcus faecalis* worden verworven (Arthur et al., 1993).

Nieuwe inzichten ten opzicht van eerdere versies

In 2015 is de “NVMM richtlijn BRMO VRE” tot stand gekomen. Ten opzichte van deze richtlijn zijn in dit hoofdstuk een aantal aanbevelingen nieuw of veranderd. Voor de locatie van afname wordt een perirectaal uitstrijk als alternatief aangegeven in situaties waarin faeces of rectum uitstrijk niet kan worden afgenomen. Het wordt afgeraden om in aankweek medium vancomycine als selectief antibioticum te gebruiken. Gebruik van maldi-TOF heeft de voorkeur boven biochemische methoden voor species identificatie van *E. faecium*.

Ten slotte is de aanbeveling nieuw om vancomycine en teicoplanine altijd als resistent te rapporteren in geval van *vanA*. In geval van *vanB* dient vancomycine als resistent te worden gerapporteerd ongeacht de MIC, en teicoplanine op basis van de uitkomst van de fenotypisch bepaalde MIC.

Referenties

- Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 1993 Aug;37(8):1563-71.
- Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? J Antimicrob Chemother. 2013 Apr;68(4):731-42. doi: 10.1093/jac/dks469. Epub 2012 Dec 2.
- Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. Clin Infect Dis. 2006 Jan 1;42 Suppl 1:S25-34.
- Mendes RE, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Longitudinal (2001-14) analysis of enterococci and VRE causing invasive infections in European and US hospitals, including a contemporary (2010-13) analysis of oritavancin in vitro potency. J Antimicrob Chemother. 2016 Dec;71(12):3453-3458. Epub 2016 Sep 8.
- Orloff SL, Busch AM, Olyaei AJ, Corless CL, Benner KG, Flora KD, Rosen HR, Rabkin JM. Vancomycin-resistant *Enterococcus* in liver transplant patients. Am J Surg. 1999 May;177(5):418-22.
- Papanicolaou GA, Ustun C, Young JH, Chen M, Kim S, Woo Ahn K, Komanduri K, Lindemans C, Auletta JJ, Riches ML; CIBMTR® Infection and Immune Reconstitution Working Committee. Bloodstream Infection Due to Vancomycin-resistant *Enterococcus* Is Associated With Increased Mortality After Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2019 Oct 30;69(10):1771-1779. doi: 10.1093/cid/ciz031.
- Top J, Sinnige JC, Brouwer EC, Werner G, Corander J, Severin JA, Jansen R, Bathoorn E, Bonten MJM, Rossen JWA, Willems RJL. Identification of a Novel Genomic Island Associated with *vanD*-Type Vancomycin Resistance in Six Dutch Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Feb 23;62(3). pii: e01793-17. doi: 10.1128/AAC.01793-17. Print 2018 Mar.

4.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van vancomycine resistente *Enterococcus faecium*?

Inleiding

De gangbare monsters voor surveillancescreening van vancomycine-resistente enterokokken (VRE) zijn rectale of stoma uitstrijken, en feces. In sommige richtlijnen wordt ook de mogelijkheid vermeld om andere anatomische locaties te screenen als toevoeging op de rectale screening, zoals swabs van de huid ter hoogte van de liezen (National Health and Medical Research Council (NHMRC), 2010), het perineum (Mid Essex Hospital Services NHS trust, 2018) of klinische monsters (wonden, vasculaire katheters, urine etc.) (Healthcare Infection Society, 2006; Swisnoso, 2018; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC/CDC), 2006). Conform sommige richtlijnen (HICPAC/CDC, 2006; NHMRC, 2010) kan ook een perirectale uitstrijk worden afgenomen als alternatief voor een rectale uitstrijk.

In deze module wordt uitgezocht wat de toegevoegde waarde is van VRE screening op anatomische locaties buiten het rectum. Daarnaast wordt onderzocht of perirectale of perineumuitstrijken geschikte alternatieven zijn voor rectale uitstrijken en/of feces en wat het geschikte afnamemateriaal is om VRE dragerschap aan te tonen.

Voor de definities 'rectale uitstrijk', 'perirectale uitstrijk' en 'perineumuitstrijk': zie 1.5 Definities en begrippen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep drie systematische literatuuranalyses verricht met de volgende PICO-vraagstellingen:

1. Wat is het effect van multi-site screening* op het aantal gedetecteerde VRE patiënten in vergelijking met screening met enkel een rectale uitstrijk of feces?
** multi-site: rectale screening plus minimaal bemonstering van een andere anatomische locatie (huid, keel, urine, wonde ect.)*
1. Kan de rectale uitstrijk worden vervangen door een perirectale of een perineumuitstrijk om VRE dragerschap aan te tonen?
2. Wat is geschikt afnamemateriaal om VRE dragerschap aan te tonen?

Tabel 1 Selectiecriteria PICO 1/2/3

Type studies	<u>Review 1 over multi-site screening</u> - systematische reviews van gerandomiseerde studies en/of observationele studies met een controlegroep of ander vergelijkbaar onderzoek - oorspronkelijk onderzoek: gerandomiseerde studies en/of observationele studies met een controlegroep <u>Review 2 over vervanging rectale uitstrijk</u> <u>Review 3 over afnamemateriaal</u> - systematische reviews van diagnostisch onderzoek met acceptabele referentietest (cross-sectioneel onderzoek) - oorspronkelijk diagnostisch onderzoek met acceptabele referentietest (cross-sectioneel onderzoek)
Type patiënten	- patiënten bij wie een screening voor VRE wordt uitgevoerd.
Interventie resp. Index test	<u>Review 1 over multi-site screening</u> - multi-site screening <u>Review 2 over vervanging rectale uitstrijk</u>

	- perirectale of perineumuitstrijk <u>Review 3 over afnamemateriaal</u> - dry swab, cotton tipped swabs (+- (Stuart) transport medium) of andere afnamematerialen
Controle resp. Referentietest	<u>Review 1 over multi-site screening</u> - rectale uitstrijk of feces <u>Review 2 over vervanging rectale uitstrijk</u> - rectale uitstrijk of feces <u>Review 3 over afnamemateriaal</u> - Flocked swabs met Amies liquid (ESwab)
Type uitkomstmaten	<u>Review 1 over multi-site screening</u> - detectie van het aantal VRE-gekoloniseerde patiënten <u>Review 2 over vervanging rectale uitstrijk</u> <u>Review 3 over afnamemateriaal</u> - sensitiviteit, specificiteit, positief/negatief voorspellende waarde
Type setting	- ziekenhuis, zorginstellingen, ambulante patiënten (bijv. contactonderzoek naar aanleiding van positieve VRE)
Exclusiecriteria	- niet alle patiënten binnen één studie hebben de index- en referentietest gehad

Review 1 over multi-site screening

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is een systematische search verricht. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 1. Na ontdubbeling van de zoekresultaten leverde de literatuurzoekactie 890 treffers op. Studies die voldeden aan de selectiecriteria in tabel 1 zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur. 38 studies werden geselecteerd op basis van titel en abstract. Bijkomend werden 5 studies gevonden door middel van handmatig zoeken (referentielijsten van gevonden studies en richtlijnen). Na het lezen van de volledige artikelen werden uit een totaal van 43 studies uiteindelijk 5 studies opgenomen in de literatuuranalyse (Yamaguchi et al., 1994; Beezhold et al., 1997; Wade, 1995; Heidenreich et al., 2017; Nurse et al., 2017). In bijlage 2 staan de redenen van exclusie van de andere 38 studies vermeld.

Review 2 over vervanging rectale uitstrijk

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is een systematische search verricht. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 3. Na ontdubbeling van de zoekresultaten leverde de literatuurzoekactie 298 treffers op. Studies die voldeden aan de selectiecriteria in tabel 1 zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur. Zeven studies werden geselecteerd op basis van titel en abstract. Na het lezen van de volledige artikelen werd hiervan uiteindelijk 1 studie opgenomen in de literatuuranalyse (Weinstein et al., 1996). In bijlage 4 staan de redenen van exclusie van de andere 6 studies vermeld. Referentiecheck leverde geen extra artikelen op

Review 3 over afnamemateriaal

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is een systematische search verricht. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 5. Na ontdubbeling van de zoekresultaten leverde de literatuurzoekactie 577 treffers op. Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria.

Samenvatting literatuur

Ad PICO-vraagstelling 1: review multi-site screening *versus* enkel rectale uitstrijk of fecesmonster
Ter informatie:

- Zie bijlage 6 voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie. Voor gedetailleerde informatie betreffende studiepopulatie, interventie, uitkomstmaten en resultaten zie bijlage 7. Voor deze samenvatting zijn in elke studie alleen de data geëxtraheerd die betrekking hebben op de huidige PICO vraagstelling.
- De PICO-vraag is een interventievraag op het domein van diagnostiek en valt niet onder het paradigma diagnostisch accuraatheidsonderzoek, omdat dit laatste veronderstelt dat de referentietest onfeilbaar is.

Onderzoeksdesign

Alle geïncludeerde studies zijn observationele niet-gerandomiseerde studies. Zie bijlage 7 voor de oorspronkelijke opzet van de studies.

Land waar studie is verricht

Tabel 2: Land waar studie is verricht

Studie verricht in	Aantal studies
Duitsland	1 studie (Heidenreich et al., 2017)
Verenigd Koninkrijk	1 studie (Wade, 1995)
Verenigde staten	3 studies (Yamaguchi et al., 1994; Beezhold et al., 1997; Nurse et al., 2017)

Studiepopulaties

Tabel 3: Studiepoulaties waarover data geëxtraheerd is

Studie referentie	Studiepopulatie
Yamaguchi et al. 1994	Patiënten met VRE in een klinisch of screeningsmonster (n=20). De controle en interventie werden uitgevoerd in dezelfde populatie.
Beezhold et al. 1997	Patiënten met bacteriëmie en VRE in een klinisch of screeningsmonster (n=25). De controle en interventie werden uitgevoerd in dezelfde populatie.
Wade 1995	Patiënten met leveraandoeningen in 'high dependency beds' en gekende VRE kolonisatie (n=46). De controle en interventie werden uitgevoerd in dezelfde populatie.
Heidenreich et al. 2017	Patiënten die allogene stamceltransplantatie ondergingen (n=98). De controle en interventie werden uitgevoerd in dezelfde populatie.
Nurse et al. 2017	Patiënten die werden opgenomen in een 'long term acute care' hospital (langdurige medisch complexe zorg) (n=594). De controle en interventie werden uitgevoerd in dezelfde populatie.

De studiepoulaties zijn zeer heterogeen ten aanzien van het achtergrondrisico op VRE-positiviteit. Drie studies (Yamaguchi et al., 1994; Beezhold et al., 1997; Wade, 1995) onderzochten patiënten die al gekend waren met VRE kolonisatie. Twee studies onderzochten patiënten zonder dat de VRE kolonisatie status bekend was (Heidenreich et al. 2017, Nurse et al. 2017).

Definitie VRE

Twee studies definieerden VRE als vancomycine resistente *E. faecium* (Yamaguchi et al., 1994; Wade, 1995). Één studie hanteerde een bredere definitie en includeerde ook *E. faecalis* en intrinsiek vancomycine resistente enterokokken (deze maakten respectievelijk 20% en 3% uit van alle isolaten) (Beezhold et al., 1997). Twee studies rapporteerden de definitie van VRE niet (Heidenreich et al., 2017; Nurse et al., 2017).

Afnamemateriaal

Twee studies (Yamaguchi et al., 1994; Beezhold et al., 1997) maakten gebruik van katoenen swabs (Culturette (BD) en Culturette II (BD) systemen). Één studie gebruikte een swab set met kunststof (viscose) swabs (Nerbe Plus) (Heidenreich et al., 2017). Twee studies specificeerden het afnamemateriaal niet (Wade, 1995; Heidenreich et al., 2017).

Detectiemethodes

Alle vijf studies detecteerden VRE op basis van kweek (zie bijlage 7). Twee studies gebruikten commerciële selectieve agars (Beezhold et al., 1997; Heidenreich et al., 2017). Yamaguchi et al. gebruikten *Campylobacter* agar en Wade (1995) gebruikte MacConkey agar. Één studie maakte geen vermelding van de gebruikte agar en identificatiemethoden (Nurse et al., 2017). Geen enkele studie maakte gebruik van een ophopingsmedium.

Ter info: Geen van de studies gebruikte moleculaire methoden voor de detectie van VRE

Interventies

Alle vijf studies vergeleken multi-site screening (inclusief rectale screening) met rectale screening alleen. De anatomische locaties die deel uitmaakten van een multi-site screening verschilden tussen de studies (zie tabel 4 hieronder).

Definities

Rectale screening werd gedefinieerd als een rectale uitstrijk, feces, of een combinatie van beide.

Tabel 4: Definitie van multi-site screening in de verschillende studies

Studie referentie	Yamaguchi 1994	Beezhold 1997	Wade 1995	Heidenreich 2017	Nurse 2017
Anatomische sites die deel uitmaken van multi-site screening	- Liezen (inguinaal) - Axilla - Popliteale fossa - Neus - Mond - Oren (huid achter oren) - Feces	- Liezen (inguinaal) - Antecubitale fossa - Rectale uitstrijk	- Perineum - Keel - Neus - Mond - Rectale uitstrijk	- Urine - Urethra - Axilla - Keel - Neus - Rectale uitstrijk en/of feces	- Urine - Wonden - Drains/exit sites - Rectale uitstrijk

Resultaten voor de uitkomstmaat 'aantal patiënten positief voor VRE'

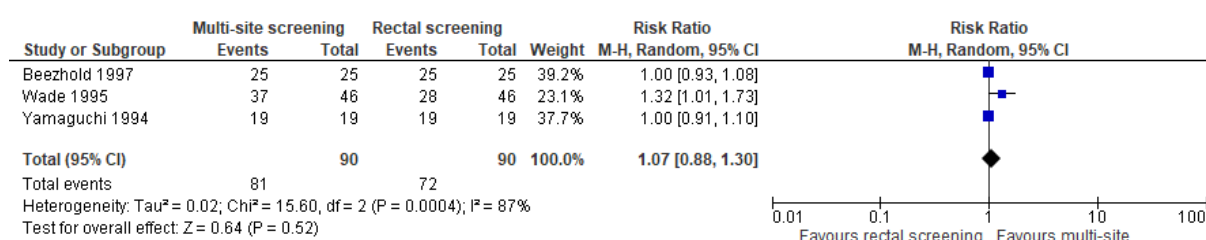
a) Multi-site screening in een populatie van VRE-positieve patiënten

Drie studies onderzochten de methode van screening in een VRE-positieve populatie. Twee studies lieten geen verschil zien tussen multi-site screening en enkel rectale screening (Yamaguchi et al., 1994; Beezhold et al., 1997). Bij één studie (Wade, 1995) waren de resultaten

in het voordeel van multi-site screening: relatief risico (RR) 1,32; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,01 tot 1,73.

Pooling van de drie studies liet een 7% toename in het aantal VRE+ gedetecteerde patiënten zien ten voordele van multi-site screening: RR 1,07; 95% BI 0,88 tot 1,30. Zeven % toename is de beste schatting van het effect van multi-site screening. De ondergrens (RR: 0,88) van het betrouwbaarheidsinterval laat echter zien dat de omvang van de studies te gering was om een gunstig effect van 'alleen rectale screening' uit te sluiten.

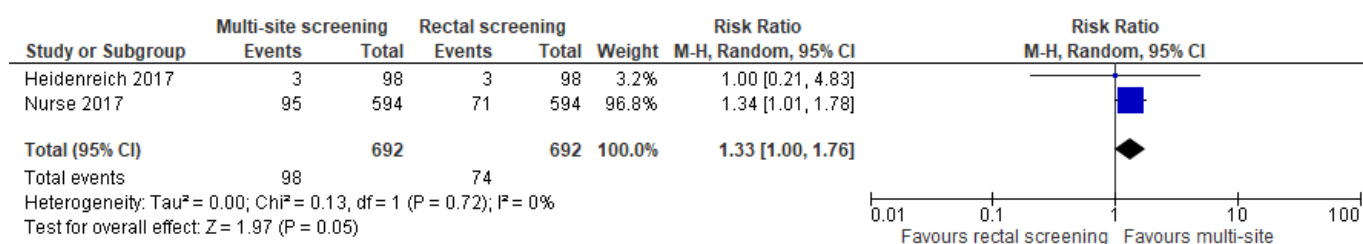
In absolute termen geformuleerd: een absolute toename van 56 per 1000 (95% BI: -0.096 tot +0.240) is de beste schatting van het effect van multi-site screening (toename van 800 per 1000 naar 856 per 1000). De ondergrens (-96 per 1000) van het betrouwbaarheidsinterval laat echter zien dat de omvang van de studies te gering was om een gunstig effect van 'alleen rectale screening' uit te sluiten. Ter info: de werkgroep zou een toename van 56 per 1000 klinisch relevant vinden.



b) Multi-site screening in een populatie waarin de VRE kolonisatie status niet bekend was

Twee studies onderzochten een populatie waarin de VRE-status niet bekend was. Pooling van de twee studies liet een 33% toename in het aantal VRE+ patiënten zien ten voordele van de multi-site screening, met een spreiding van maximaal 76% toename en minimaal geen verschil: RR 1,33; 95% BI 1,00 tot 1,76 (zie figuur hieronder).

In absolute termen betekent dat dat de detectie van het aantal VRE+ patiënten toeneemt van 107 per 1000 naar 142 per 1000 wanneer men multi-site screent in plaats van alleen rectaal (95% BI 0,000 tot 0,081). De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval laat echter zien dat de omvang van de studies te gering was om geen effect van multi-site screening uit te sluiten. Ter info: de werkgroep zou een toename van 35/1000 klinisch relevant vinden.



Bewijskracht van de literatuur

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Voor studies over interventies (multi-site screening versus rectale screening) starten gerandomiseerde onderzoeken in de categorie hoog en observationele studies in de categorie laag. De evidence werd per uitkomstmaat getoetst aan de volgende criteria: beperkingen in studie opzet (risico op bias), inconsistentie, indirectheid, onnauwkeurigheid en publicatiebias.

Aantal VRE-gekoloniseerde patiënten

d) ten aanzien van screening in een VRE+ populatie

Vanwege het observationele karakter van de onderzoeken start de kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaat laag. De bewijskracht werd afgewaardeerd van laag naar zeer laag vanwege de aanwezigheid van statistische heterogeniteit (inconsistentie) ($I^2 = 87\%$, 71%). Daarnaast is het onzeker of de studieresultaten extrapoleerbaar zijn naar de Nederlandse situatie, omdat in de klinische praktijk niet gescreend wordt in een VRE+ populatie en de detectiemethoden in Nederland niet overeenkomen met deze in de studies (indirectheid).

e) ten aanzien van screening in een populatie waarin de VRE kolonisatie status niet bekend was

Vanwege het observationele karakter van de onderzoeken start de kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaat laag. De bewijskracht werd afgewaardeerd van laag naar zeer laag, omdat het 95% BI geen effect ($RR=1$) insluit en de optimal information size niet wordt gehaald (200 – 300 events).

Conclusies

Ze GRADE laag	<i>Aantal gedetecteerde VRE+ patiënten</i> Het is heel onzeker dat multi-site screening (inclusief rectale screening) geassocieerd is met een klinisch relevant hogere detectiepercentage VRE-gekoloniseerde patiënten in vergelijking met alleen rectale screening. Bron: Wade, 1995; Yamaguchi et al., 1994; Beezhold et al., 1995; Nurse et al., 2017; Heidenreich et al., 2017
---	---

Ad PICO-vraagstelling 2: review perirectale of perineumuitstrijk versus rectale uitstrijk of fecesmonster

Ter informatie:

- Zie bijlage 8 voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie (beoordeling met QUADAS-2). Voor gedetailleerde informatie betreffende studiebevolking, interventie, uitkomstmaten en resultaten zie bijlage 9. Voor deze samenvatting zijn in elke studie alleen de data geëxtraheerd die betrekking hebben op de huidige PICO vraagstelling.

Onderzoeksdesign

De geïncludeerde studie is een cross-sectioneel onderzoek (zie bijlage 9).

Land waar studie is verricht

De studie werd uitgevoerd in de Verenigde Staten (Weinstein et al., 1996).

Studiepopulaties

Weinstein (1996) geeft geen informatie over de populatie waarin de screening is verricht.

Definitie VRE

Op basis van de vermelde gegevens over de detectiemethodes kunnen we aannemen dat enterokokken enkel tot op species niveau werden geïdentificeerd (Weinstein et al., 1996). De definitie van VRE omvat hierdoor waarschijnlijk ook *E. faecalis* en intrinsiek resistente enterokokken.

Afnamemateriaal

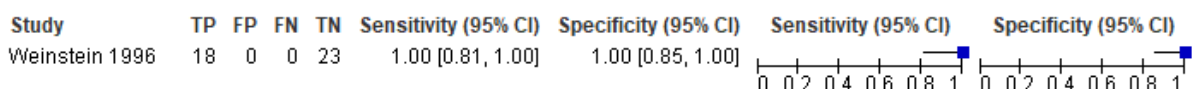
De gebruikte swabs werden niet gespecificeerd (Weinstein et al., 1996).

Detectiemethodes

Weinstein et al. maakten gebruik van *Campylobacter* agar met 10 µg/ml vancomycin (Becton Dickinson) als selectief medium voor VRE. Een vermoedelijke VRE werd geïdentificeerd op basis van Gramkleuring, gal-esculine test en de pyroglutamyl-b-naphthylamide (PYR) test. Er zijn geen gegevens over de methode van gevoeligheidsbepaling. Er werd geen ophopingsmedium gebruikt.

Resultaten

Perirectale uitstrijken hadden een sensitiviteit van 100% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 81% tot 100%) en een specificiteit van 100% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 85% tot 100%) met de rectale uitstrijk als referentietest (Weinstein et al., 1996).



Bewijskracht van de literatuur

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens een GRADE-like methodiek. Ten aanzien van diagnostisch accuratessevragen starten studies met een cross-sectioneel design in de categorie hoog. De evidence werd getoetst aan de volgende criteria: beperkingen in studie opzet (risico op bias), inconsistentie, indirectheid, onnauwkeurigheid en publicatiebias.

De bewijskracht werd afgewaardeerd van hoog naar zeer laag wegens 1) mogelijke selectiebias: een gekend aantal VRE-positieve / VRE-negatieve patiënten werd geselecteerd (beperkingen in onderzoeksoptzet); 2) de onzekerheid of de studieresultaten extrapoleerbaar zijn naar de Nederlandse situatie, omdat de detectiemethoden in Nederland niet overeenkomen met deze in de studies (indirectheid); 3) de kleine omvang van de studie (imprecisie).

Conclusies

Zeer laag	Er lijkt geen verschil te zijn tussen het gebruik van een perirectale en een rectale uitstrijk voor de diagnostiek van VRE. <i>Bron: Weinstein et al., 1996</i>
------------------	--

Ad PICO-vraagstelling 3: review - Nylon-flocked swabs met Amies liquid (ESwab) versus andere afnamematerialen

Er werden geen studies gevonden die verschillende soorten afnamemateriaal om VRE dragerschap aan te tonen, vergeleken.

Conclusies

-	Er werden geen studies gevonden die verschillende soorten afnamemateriaal om VRE dragerschap aan te tonen, vergeleken.
---	--

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Multi-site screening versus enkel rectale uitstrijk of fecesmonster

De algehele kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege het observationele karakter van de studies, de aanwezigheid van statistische heterogeniteit en de vraag of de studieresultaten extrapol eerbaar zijn naar de Nederlandse situatie.

Perirectale screening versus rectale uitstrijk of fecesmonster

De algehele kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege beperkingen in onderzoeksopzet, indirectheid en imprecisie.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Voor het opsporen van VRE+ patiënten is het afnemen van rectale uitstrijken / feces de standaard praktijk. Volgens de werkgroep is de bijkomende bemonstering van andere anatomische locaties, zoals huid, keel, urine of wonden weinig of niet belastend, omdat het voor de patiënt minder ongemakkelijk en invasief is.

➤ *Kosten en middelen*

Multi-site screening versus enkel rectale uitstrijk of fecesmonster

Structurele kosten zijn afhankelijk van detectiemethode en het aantal extra gescreende sites. De grootste kostenposten zijn verbruik van media en/of reagentia (PCR, chromogene agar, ...) en bijkomende arbeid voor analisten. De verhouding tussen de kosten en de netto-baten zal sterk afhangen van de waarde van screening van bijkomende anatomische locaties om extra VRE gevallen te ontdekken: indien verspreiding van VRE in een uitbraaksituatie en bijkomende screeningsrondes kunnen worden voorkomen, zou de kosten/baten verhouding gunstig uitvallen. Op basis van het beschikbare bewijs kan de werkgroep geen uitspraak doen over de kosten/baten verhouding van multi-site screening tegenover rectale screening.

Perirectale screening versus rectale uitstrijk of fecesmonster

Er worden geen verschillen in structurele kosten verwacht: het gebruik van afnamemateriaal en reagentia blijft gelijk. Indien het afnemen van een perirectale uitstrijk toelaat om VRE te detecteren in een patiënt bij wie geen rectale uitstrijk zou kunnen worden afgenomen kan de kosten/baten verhouding gunstig uitdraaien. Op basis van het beschikbare bewijs kan de werkgroep geen uitspraak doen over de kosten/baten verhouding van perirectale tegenover rectale screening.

➤ *Professioneel perspectief*

Multi-site screening versus enkel rectale uitstrijk of fecesmonster

De bewijskracht is zeer laag dat multi-site screening (inclusief rectale screening) geassocieerd is met een klinisch relevant hogere detectiepercentage VRE-gekoloniseerde patiënten in vergelijking met alleen rectale screening.

Bijkomend is het niet duidelijk wat de significantie is van het vinden van geïsoleerde VRE kolonisatie op de huid. Negatieve rectale uitstrijken hebben een goede negatief predictieve waarde voor het ontwikkelen van klinische VRE infectie en kunnen bijgevolg gebruikt worden als leidraad voor antibiotische therapie (Liou et al., 2014). Kolonisatie op de huid kan wel persisteren en mogelijk een bron zijn voor de verspreiding van VRE op een afdeling (Bonten et al., 1996; Jackson et al., 2019).

In bepaalde populaties kan het wel aangewezen zijn om op basis van klinische symptomen bijkomende relevante anatomische sites of monsters te screenen voor VRE (bijv. sputum bij longtransplantatie patiënten, urine (bij patiënten met een katheter), of wonden).

Toegevoegde waarde van afzonderlijke anatomische locaties

Verschillende studies rapporteerden gegevens over de waarde van screening op specifieke locaties als toevoeging op rectale screening. Voor de meest klinisch relevante locaties (perineum, liezen, urine, wonden en drains) werd onvoldoende bewijs gevonden om een toegevoegde waarde van screening op deze locaties aan te tonen (Wade, 1995; Yamaguchi et al., 1994; Beezhold et al., 1995; Nurse et al., 2017; Heidenreich et al., 2017).

Europese richtlijnen

De Ierse richtlijnen (HPSC, 2014) vermelden dat screeningsmonsters van bijkomende anatomische sites (urine en drainvloeistoffen) ook geschikt kunnen zijn voor surveillance. De Belgische richtlijnen (HGR, 2019) geven geen advies omtrent screening op bijkomende anatomische locaties en raden enkel een rectale uitstrijk of feces aan. Zwitserse richtlijnen (Swissnoso, 2018) vermelden dat screening op urine bij patiënten met urinekatheters en uitstrijken van open wonden ook kunnen worden overwogen. Duitse richtlijnen (RKI, 2018) vermelden dat VRE soms wordt gedetecteerd in de neus, keel of de mond (waarbij de studie van Wade (1995) wordt aangehaald), maar stellen dat het nut van screenen op deze locaties bedenkelijk is.

Andere richtlijnen

De HICPAC/CDC (2006) raadt aan om in een periode van geïntensiveerde interventies (bijvoorbeeld bij een niet dalende prevalentie van BRMO of een eerste uitbraak) actieve surveillance van VRE te doen doormiddel van (peri)rectale screening en screening van huidlaesies en drainerende wonden. In het Verenigd Koninkrijk vermeldt de Healthcare Infection Society (HIS) (2006) dat bijkomende VRE positieve patiënten kunnen worden gedetecteerd door middel van screening op anatomische locaties buiten het rectum, met als voorbeelden wonden en vasculaire catheters. Regionale National Health Service (NHS) richtlijnen in het Verenigd Koninkrijk (Royal Devon and Exeter NHS Trust, 2017; Mid Essex Hospital Services NHS Trust, 2018; Portsmouth Hospitals NHS Trust, 2017) vermelden urine uit een katheter en uitstrijken van centraal veneuze katheters als bijkomende mogelijkheden. Mid Essex Hospital Services raden als enige richtlijn ook het gebruik van een perineale, een mond- en een keelwab aan. De Australische richtlijnen (NHMRC, 2010) raden specifiek een screening aan op meerdere anatomische locaties. Voorbeelden van bijkomende anatomische locaties worden gegeven (bijvoorbeeld inguinaal, wonden,...) zonder specifieke aanbevelingen te doen. In dezelfde richtlijn wordt echter in een voorbeeld van een succesvolle strategie voor het voorkomen van VRE verspreiding enkel een rectale uitstrijk gebruikt. Nieuw-Zeelandse richtlijnen (ARAG, 2007) raden bijkomend screening van chronische ulcera of wonden en urine (bij gekatheteriseerde patiënten) aan.

Perirectale screening versus rectale uitstrijk of fecesmonster

De bewijskracht voor het gebruik van een perirectale uitstrijk als alternatief voor een rectale uitstrijk of fecesmonster is zeer laag. De werkgroep vindt dat de grootte van het gevonden effect klinisch relevant is. De sensitiviteit en specificiteit van perirectale uitstrijken zijn veelbelovend. Het gebruik van perirectale uitstrijken voor de detectie van VRE is in lijn met verschillende internationale richtlijnen (HICPAC/CDC, 2006; NHMRC, 2010).

In een studie van Linfield et al. (2018) werd de sensitiviteit van perirectale uitstrijken in combinatie met feces onderzocht. Een positieve VRE screening werd gedefinieerd als een positieve perirectale uitstrijk óf fecesmonster. Met deze definitie had het gebruik van enkel

perirectale uitstrijken een sensitiviteit van 95,5% (64/67) en het gebruik van enkel feces een sensitiviteit van 83,6% (56/67) (Linfield et al., 2018).

Perirectale uitstrijken zouden tevens een voordeel kunnen bieden voor de moleculaire detectie van VRE: Usacheva et al. onderzochten de diagnostische waarde van moleculaire technieken (BD GeneOhm VanR Assay) in perirectale en rectale uitstrijken, met kweek gebaseerde methoden als referentietest. De sensitiviteit van perirectale en rectale uitstrijken was gelijkaardig (95,2% en 91,6%), maar de specificiteit van de perirectale uitstrijken was hoger (87,1% vs. 74,7% ($p < 0,001$)) door minder vals-positieve vanB resultaten (Usacheva et al., 2010). Vergelijkbare resultaten werden ook gemeld door Paule et al., waarbij vals positieve vanB resultaten met een multiplex PCR enkel in rectale uitstrijken werden waargenomen (Paule et al., 2010).

Flocked swabs met Amies liquid (ESwab) versus andere afnamematerialen

Er werden geen studies gevonden die verschillende soorten afnamematerialen met elkaar vergeleken voor de detectie van VRE.

Swabs verschillen onderling in het aantal bacteriën dat ze kunnen opnemen en afgeven bij het enten. Kunststof swabs hebben een verbeterd afgifteprofiel en bevatten geen inhiberende substanties in vergelijking met katoenen swabs. Bepaalde soorten kunststof swabs, flocked swabs, hebben een verbeterd afgifteprofiel en kunnen zorgen voor een betere diagnostiek van verschillende soorten bacteriën (Warnke et al. 2014; Tan et al. 2014). In de huidige Nederlandse setting worden flocked swabs veelvuldig gebruikt voor microbiologische diagnostiek. De werkgroep acht het waarschijnlijk dat deze algemene prestatiekenmerken te extrapoleren zijn naar de specifieke detectie van VRE, maar maakt wegens gebrek aan relevante studies geen aanbevelingen voor wat betreft het soort swab.

Verschiedende transportmedia beïnvloeden de overleving van bacteriën. De flocked swab wordt in de Nederlandse setting meestal in combinatie met vloeibaar Amies medium gebruikt (Copan Eswab).

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbevelingen*

De aanbevelingen sluiten aan op de huidige klinische praktijk en de vorige NVMM richtlijnen. De werkgroep verwacht bijgevolg dat de aanbevelingen aanvaardbaar en haalbaar zijn voor alle betrokken partijen.

Rationale van de aanbeveling(en)

Multi-site screening versus enkel rectale uitstrijk of fecesmonster

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat het heel onzeker is dat multi-site screening de detectie van het aantal VRE+ patiënten relevant kan verhogen. De aanbeveling sluit aan bij de Nederlandse praktijk en is in lijn met internationale richtlijnen.

Perirectale screening versus rectale uitstrijk of fecesmonster

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen was het feit dat het gebruik van perirectale uitstrijken een veelbelovende sensitiviteit en specificiteit kent en in lijn is met internationale richtlijnen. Omdat de kwaliteit van bewijs zeer laag is de werkgroep van mening dat perirectale uitstrijken echter niet als eerste keus kunnen worden aangeraden.

Flocked swabs met Amies liquid (ESwab) versus andere afnamematerialen

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen was het feit dat er geen studies werden gevonden die verschillende soorten afnamematerialen met elkaar vergeleken voor de detectie van VRE.

Aanbevelingen

- Gebruik minimaal feces of een rectale uitstrijk voor de detectie van dragerschap van VRE. In situaties waarin dit niet kan worden afgenomen is een perirectale uitstrijk een alternatief.
- Gebruik voor een rectale of perirectale uitstrijk een swab met een adequaat transportmedium (bijvoorbeeld Stuart of Amies).

Kennishiaat

Multi-site screening versus enkel rectale uitstrijk of fecesmonster

Er zijn geen studies waarin multi-site screening wordt vergeleken met enkel rectale screening waarbij gebruik gemaakt wordt van methoden die aansluiten bij de Nederlandse setting (bijv. het gebruik van ophopingsmedia en moleculaire diagnostiek).

Perirectale screening versus rectale uitstrijk of fecesmonster

Er zijn geen studies waarin perirectale uitstrijken worden vergeleken met rectale uitstrijken of feces waarbij gebruik gemaakt wordt van methoden die aansluiten bij de Nederlandse setting (bijv. het gebruik van ophopingsmedia en moleculaire diagnostiek).

Flocked swabs met Amies liquid (ESwab) versus andere afnamematerialen

Er werden geen studies gevonden die verschillende soorten afnamematerialen met elkaar vergeleken voor de detectie van VRE.

Literatuurlijst

Ten aanzien van PICO 1

Geïnccludeerde studies

- Beezhold DW, Slaughter S, Hayden MK, Matushek M, Nathan C, Trenholme GM, Weinstein RA. 1997. Skin colonization with vancomycin-resistant enterococci among hospitalized patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 24:704–706.
- Heidenreich D, Kreil S, Nolte F, Hofmann WK, Miethke T, Klein SA. 2017. Multidrug-resistant organisms in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 98:485–492.
- Nurse BA, Barton RW, Larose DT. 2017. The Role of Patient History and Body Site Surveillance Cultures as Predictors of Colonization in a Long-Term Acute Care Hospital Setting. *Conn Med* 81:81–85.
- Wade JJ. 1995. The emergence of *Enterococcus faecium* resistant to glycopeptides and other standard agents-a preliminary report. *J Hosp Infect* 30:483–493.
- Yamaguchi E, Valens F, Smith SM, Simmons A, Eng RHK. 1994. Colonization pattern of resistant enterococcus faecium. *Am J Infect Control* 21:101.

Geëxcludeerde studies

- Bonten MJM, Hayden MK, Nathan C, Van Voorhis J, Matushek M, Slaughter S, Rice T, Weinstein RA. 1996. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 348:1615–1619.

Overige studies

- Jackson SS, Harris AD, Magder LS, Stafford KA, Johnson JK, Miller LG, Calfee DP, Thom KA. 2019. Bacterial burden is associated with increased transmission to health care workers from patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Am J Infect Control* 47:13–17.
- Liou DZ, Barmparas G, Ley EJ, Salim A, Tareen A, Casas T, Lee D, Bukur M. 2014. To swab or not to swab? A prospective analysis of 341 SICU VRE screens. *J Trauma Acute Care Surg* 76:1192–200.

Richtlijnen

- Antibiotic Resistance Advisory Group (ARAG). 2007. Guidelines for the Control of Multidrug-resistant Organisms in New Zealand. New Zealand.

- Health Protection Surveillance Centre (HPSC). 2014. Guidelines for the Prevention and Control of Multi-drug resistant organisms (MDRO) excluding MRSA in the healthcare setting. Ireland.
- Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). 2006. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings. United States of America.
- Healthcare Infection Society (HIS)/ Infection Control Nurses Association (ICNA). 2006. Guidelines for the control of glycopeptide-resistant enterococci in hospitals. United Kingdom.
- Hoge Gezondheidsraad (HGR). 2019. Aanbevelingen inzake preventie, beheersing en aanpak van patiënten die drager zijn van tegen antibiotica multiresistente organismen (mdro) in zorginstellingen. België.
- Mid Essex Hospital Services (UK). 2017. Glycopeptide resistant enterococci (GRE) Clinical Guideline. United Kingdom.
- National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2010. Australian Guidelines for the Prevention and Control of Infection in Healthcare. Australia
- Portsmouth Hospitals NHS Foundation Trust. 2017. Prevention & management of Glycopeptide-resistant enterococci (GRE). United Kingdom
- Robert Koch-Institut (RKI). 2018. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Deutschland
- Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust. 2017. Glycopeptide/Vancomycin Resistant Enterococci (GRE/VRE) Policy. United Kingdom.
- Swissnoso. 2018. Temporary expert guidance for healthcare institutions to contain the spread of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in Switzerland. Switzerland.

Ten aanzien van PICO 2

Geïnccludeerde studies

- Weinstein JW, Tallapragada S, Farrel P, Dembry LM, Linfield RY, Campeau S, Injean P, Gregson A, Kaldas F, Rubin Z, Kim T, Kunz D, Chan A, Lee DJ, Humphries RM, McKinnell JA. 2018. Comparison of rectal and perirectal swabs for detection of colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:210–212.

Geëxcludeerde studies

- Linfield RY, Campeau S, Injean P, Gregson A, Kaldas F, Rubin Z, Kim T, Kunz D, Chan A, Lee DJ, Humphries RM, McKinnell JA. 2018. Practical methods for effective vancomycin-resistant enterococci (VRE) surveillance: Experience in a liver transplant surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39:1178–1182.
- Usacheva EA, Ginocchio CC, Morgan M, Maglanoc G, Mehta MS, Tremblay S, Karchmer TB, Peterson LR. 2010. Prospective, Multicenter Evaluation of the BD GeneOhm VanR Assay for Direct, Rapid Detection of Vancomycin-Resistant Enterococcus Species in Perianal and Rectal Specimens. *Am J Clin Pathol* 134:219–226.

Overige studies

- Paule SM, Trick WE, Tenover FC, Lankford M, Cunningham S, Stosor V, Cordell RL, Peterson LR. 2003. Comparison of PCR assay to culture for surveillance detection of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 41:4805–7.

Richtlijnen

- Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). 2006. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings. United States of America.
- National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2010. Australian Guidelines for the Prevention and Control of Infection in Healthcare. Australia

Ten aanzien van PICO 3

- Warnke P, Warning L, Podbielski A. 2014. Some Are More Equal - A Comparative Study on Swab Uptake and Release of Bacterial Suspensions. *PLoS One* 9:e102215.
- Tan TY, Yong Ng LS, Fang Sim DM, Cheng Y, Hui Min MO. 2014. Evaluation of bacterial recovery and viability from three different swab transport systems. *Pathology* 46:230–233.

Bijlage 1 Zoekverantwoording PICO 1

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (Ovid) <1946 to April 03, 2019>	1 exp Drug Resistance, Microbial/ (153956) 2 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw. (34242) 3 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kf. (5542) 4 Methicillin Resistance/ (10171) 5 Vancomycin Resistance/ (3235) 6 (vancomycin adj3 resista*).tw. (8069) 7 (vancomycin adj3 resista*).kf. (401) 8 (penicillin* adj3 resista*).tw. (8289) 9 (penicillin* adj3 resista*).kf. (191) 10 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).tw. (10131) 11 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).kf. (1693) 12 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).tw. (22335) 13 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).kf. (1634) 14 plasmid-mediated AmpC.tw. (348) 15 plasmid-mediated AmpC.kf. (11) 16 pAmpC.tw. (144) 17 pAmpC.kf. (21) 18 (colistin adj resistance).tw. (765) 19 (colistin adj resistance).kf. (186) 20 Colistin/ (3788) 21 exp Quinolones/ (44661) 22 exp Aminoglycosides/ (150238) 23 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).tw. (8036) 24 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).kf. (452) 25 (methicillin* adj3 resis*).tw. (28328) 26 (methicillin* adj3 resis*).kf. (1686) 27 or/1-26 (384752) 28 Ceftazidime/ (3733) 29 Piperacillin/ (2653) 30 exp beta-Lactamases/ (21829) 31 Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination/ (6655) 32 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).tw. (6196) 33 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).kf. (127) 34 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).tw. (7187) 35 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).kf. (237) 36 (quinolon* or aminoglycos*).tw. (30199) 37 (quinolon* or aminoglycos*).kf. (1282) 38 or/28-37 (69263) 39 27 or 38 (410022) 40 Enterobacteriaceae Infections/ (9185) 41 Enterobacteriaceae/ (18155) 42 enterobacter*.tw. (30764) 43 enterobacter*.kf. (1995) 44 or/40-43 (44333) 45 exp Staphylococcal Infections/ (62774) 46 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).tw. (4563) 47 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).kf. (263) 48 from 47 keep 8 (1) 49 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).tw. (649) 50 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).kf. (26) 51 40 or 41 or 42 or 43 or 45 or 46 or 47 or 49 or 50 (110558) 52 Feces/ (86577) 53 (feces or faeces or stool).tw. (71112) 54 (feces or faeces or stool).kf. (3358) 55 Feces/mi (32731) 56 mi.fs. (719524) 57 surveillance cultur*.tw. (1037) 58 surveillance cultur*.kf. (22)	444 studies

59	"Public Health Surveillance"/ (2450)	
60	Carrier State/ (21095)	
61	(carrier adj2 state*).tw. (3582)	
62	(carrier adj2 state*).kf. (401)	
63	or/52-62 (819383)	
64	51 and 63 (54729)	
65	"diagnose filter".ti. (0)	
66	exp "Sensitivity and Specificity"/ (548607)	
67	sensitivity.tw. (733208)	
68	sensitivity.kf. (13309)	
69	specificity.tw. (428522)	
70	specificity.kf. (6033)	
71	((pre-test or pretest) adj probability).tw. (2017)	
72	((pre-test or pretest) adj probability).kf. (49)	
73	((post-test or posttest) adj probability).tw. (791)	
74	((post-test or posttest) adj probability).kf. (14)	
75	predictive value\$.tw. (98848)	
76	predictive value\$.kf. (1010)	
77	likelihood ratio\$.tw. (14073)	
78	likelihood ratio\$.kf. (460)	
79	or/66-78 (1375170)	
80	64 and 79 (3826)	
81	80 and 39 (2206)	
82	Urine/mi [Microbiology] (5350)	
83	exp Specimen Handling/ (331435)	
84	exp Bodily Secretions/mi [Microbiology] (29002)	
85	(urine or saliva or secre*).tw. (782755)	
86	(urine or saliva or secre*).kf. (37541)	
87	or/82-86 (1147286)	
88	81 and 87 (212)	
89	"Filter observationele studies".ti. (0)	
90	epidemiologic studies/ (7921)	
91	exp case-control studies/ (981749)	
92	exp cohort studies/ (1840742)	
93	cross-sectional studies/ (289884)	
94	(case adj3 control).tw,kf. (120612)	
95	(cohort adj5 (study or studies or analy\$)).tw,kf. (227817)	
96	(follow-up adj5 (study or studies)).tw,kf. (83469)	
97	(longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).tw,kf. (1397045)	
98	(observational adj5 (study or studies)).tw,kf. (122281)	
99	or/90-98 (2904849)	
100	88 and 99 (61)	
101	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).tw. (2699)	
102	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).kf. (10)	
103	Specimen Handling/ (26808)	
104	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).kf. (19)	
105	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).tw. (6613)	
106	or/101-105 (35765)	
107	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (35934)	
108	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kf. (241)	
109	Vancomycin-Resistant Enterococci/ (458)	
110	5 or 6 or 7 or 46 or 47 or 109 (8893)=P	
111	"filter systematic reviews".ti. (0)	
112	meta analysis.pt. (99079)	
113	(meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (146228)	
114	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8163)	
115	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (155788)	
116	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10546)	
117	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (53)	

	118 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (13988) 119 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (62) 120 medline.tw. and review.pt. (74910) 121 (pooled adj3 analy*).tw. (16779) 122 (pooled adj3 analy*).kf. (194) 123 "cochrane\$.fc_jour. (14104) 124 or/112-123 (303787) 125 110 and 124 (116) 126 110 (8893) 127 106 or 107 or 108 (69931) 128 110 and 127 and 99 (172) 129 (dutch or english or german or french).la. (26437628) 130 125 and 129 (112) SR 131 110 and 127 and 99 and 79 (19) 132 110 and 129 and 99 (1303) 133 110 and 129 and 79 (573) 134 comparative study/ (1825714) 135 from 130 keep 1-112 (112) 136 110 and 129 and 127 and (99 or 134) (204) P + talen + testen + observat of comp= med pico1 20190404 test observat of comp 137 (110 and 129 and 79) not (136 or 130) (522) 138 137 and (99 or 134) (176)= P + talen + diagn filter + observat of comp= med pico1 20190404 diagn observat of comp. 139 130 and (79 or 63 or 87 or 106 or 107 or 108) (64)= med pico1 20190404 SR	
Embase <1974 to 2019 April 03>	1 vancomycin resistance/ (191) 2 (vancomycin adj3 resista*).tw. (10275) 3 (vancomycin adj3 resista*).kw. (1173) 4 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).tw. (5703) 5 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).kw. (742) 6 vancomycin resistant enterococcus/ (5073) 7 or/1-6 (12169) 8 sampling/ or microdialysis/ or sample/ or sample size/ or specimen handling/ or urine sampling/ (187750) 9 exp bodily secretions/ (283987) 10 exp microbiology/ (395713) 11 exp laboratory technique/ (152224) 12 or/8-11 (994677) 13 7 and 12 (1303) 14 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase ".ti. (0) 15 meta analysis/ (159302) 16 "systematic review"/ (198110) 17 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (189651) 18 (meta-analy\$ or metaanaly\$).kw. (45413) 19 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (190506) 20 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (23243) 21 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw,kw. (4723) 22 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw,kw. (350) 23 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw,kw. (24390) 24 (pooled adj3 analy\$).tw,kw. (25754) 25 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw,kw. (3369) 26 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw,kw. (1332964) 27 review.pt. (2420534) 28 26 and 27 (138907) 29 or/15-25,28 (484013) 30 13 and 29 (15) 31 ((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).tw. (3651) 32 ((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).kw. (21) 33 ((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).kw. (46) 34 ((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).tw. (9014) 35 8 or 9 or 31 or 32 or 33 or 34 (479620) 36 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl*	417 studies

	or cultur*).tw. (46066) 37 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*).kw. (502) 38 35 or 36 or 37 (520996) 39 "filter observationele studies emb sign".ti. (0) 40 Clinical study/ (153600) 41 Case control study/ (137947) 42 Family study/ (25937) 43 Longitudinal study/ (123172) 44 Retrospective study/ (751171) 45 Prospective study/ (507023) 46 Randomized controlled trials/ (156989) 47 45 not 46 (501899) 48 Cohort analysis/ (450583) 49 (Cohort adj (study or studies)).tw,kw. (255001) 50 (Case control adj (study or studies)).tw,kw. (122841) 51 (follow up adj (study or studies)).tw,kw. (62257) 52 (observational adj (study or studies)).tw,kw. (142136) 53 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw,kw. (101214) 54 (cross sectional adj (study or studies)).tw,kw. (185685) 55 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 (2316652) 56 "diagnose filter embase".ti. (0) 57 "sensitivity and specificity"/ (319189) 58 exp "prediction and forecasting"/ (1171653) 59 reproducibility/ (201345) 60 evaluation/ (163976) 61 feasibility study/ (106764) 62 validation study/ (75627) 63 (diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).ti,ab. (18460263) 64 (diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).kw. (773261) 65 or/57-64 (18807832) 66 ((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).tw. (3651) 67 ((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).kw. (21) 68 ((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).kw. (46) 69 ((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).tw. (9014) 70 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*).tw. (46066) 71 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*).kw. (502) 72 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*).tw. (51731) 73 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*).kw. (519) 74 7 and 29 (288) 75 sampling/ or microdialysis/ or sample/ or sample size/ or specimen handling/ or urine sampling/ (187750) 76 exp bodily secretions/ (283987) 77 exp microbiology/ (395713) 78 exp laboratory technique/ (152224) 79 or/75-78 (994677) 80 ((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).tw. (3651) 81 ((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).kw. (21) 82 ((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).kw. (46) 83 ((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).tw. (9014) 84 75 or 76 or 80 or 81 or 82 or 83 (479620)	
--	--	--

	85 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (46066) 86 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (502) 87 84 or 85 or 86 (520996) 88 "isolation and purification"/ (243382) 89 microbiology/ (254449) 90 sampling/ or microdialysis/ or sample/ or sample size/ or specimen handling/ or urine sampling/ (187750) 91 exp bodily secretions/ (283987) 92 exp microbiology/ (395713) 93 exp laboratory technique/ (152224) 94 or/90-93 (994677) 95 79 or 87 or 88 or 89 or 94 (1162849) 96 7 and 95 and 29 (19) 97 (dutch or english or german or french).la. (28875921) 98 96 and 97 (17) 99 38 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 75 or 76 or 77 or 78 or 80 or 81 or 82 or 83 or 85 or 86 (1043757) 100 7 and 97 and 99 (1819) = P + talen + alle sampling 101 100 and 29 (17)= PICO 1 SR = emb 20190404 pico 1 VRE SR 102 100 and 55 and 65 (227) = PICO 1 observat= emb 20190404 pico 1 VRE observat 103 (100 and 65 and 99) not 102 (1100) 104 (100 and 65 and 87) not 102 (590)= sampling ingeperkt 105 from 98 keep 1-17 (17) 106 from 101 keep 1-17 (17) 107 from 102 keep 1-227 (227) 108 exp comparative study/ or exp controlled study/ (7543337) 109 104 and 108 (194)= comparative study =emb 20190404 pico 1 VRE comparative diagn.	
Cochrane Library (CENTRAL) < to 05/04/2019> screening swabs detection techniques pico 1 en 2	ID Search #23 MeSH descriptor: [Vancomycin Resistance] explode all trees #24 (vancomycin NEAR/3 resista*):ti,ab #25 (vancomycin NEAR/3 resista*):kw #26 Vancomycin-Resistant NEAR/2 Enterococc*:ti,ab #27 Vancomycin-Resistant NEAR/2 Enterococc*:kw #28 MeSH descriptor: [Vancomycin-Resistant Enterococci] explode all trees #29 #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 #30 MeSH descriptor: [Specimen Handling] explode all trees #31 MeSH descriptor: [Bodily Secretions] explode all trees #32 swab* or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*:ti,ab #33 #30 or #31 or #32 #34 #29 and #33 #35 rectal or stool:ti,ab,kw #36 #34 and #35	29 studies

Bijlage 2: Redenen van exclusie PICO 1**Tabel exclusie na het lezen van het volledige artikel**

Auteur	Redenen van exclusie
Akgun Karapinar et al. 2013	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle .
Altoparlak et al. 2011	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Bonten et al. 1996	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Brasg et al. 2017	Enkel rectale screening
Chadwick et al. 1996	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle .
D'Agata 2002	Multi-site screening enkel uitgevoerd bij patiënten met positieve rectale screening.
Dumford et al. 2011	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle .
Esposito et al. 2003	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle .
Ferstl et al. 2018	Enkel rectale screening
Gardiner et al. 2002	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle .
Geraud de Galassus et al. 2017	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle .
Gozdowska et al. 2016	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle .
Heidenreich et al. 2016	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle .
Hendrix et al. 2001	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle .
Hermann et al. 2011	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle .
Lee et al. 2018	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Mahida et al. 2014;	Multi-site screening enkel uitgevoerd bij patiënten met positieve rectale screening.
March et al. 2010	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle .
March et al. 2017	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle .
Matar et al. 2006	Enkel rectale screening
McDermott et al. 2018	Enkel rectale screening
Ndubuisi et al. 2017	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Nucleo et al. 2018	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Papathanasiou et al. 2018	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Patel et al. 2001	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Patel et al. 2001	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Rossini et al. 2010	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Schoevaerdt et al. 2011	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Shenoy et al. 2014	Enkel rectale screening
Sirkhazi et al. 2014	Geen rectale screening
Takata et al. 2013	Enkel rectale screening
Tellis et al. 2012	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle

Ulrich et al. 2017	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Yameen et al. 2013	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Young et al. 2014	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Zacharioudakis et al. 2015	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Ziakas et al. 2014	Enkel rectale screening
Zuckerman et al. 1999	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle

Bijlage 3 Zoekverantwoording PICO 2

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (Ovid) <1946 to April 04, 2019>	1 exp Drug Resistance, Microbial/ (154021) 2 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw. (34275) 3 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kf. (5557) 4 Methicillin Resistance/ (10172) 5 Vancomycin Resistance/ (3235) 6 (vancomycin adj3 resista*).tw. (8071) 7 (vancomycin adj3 resista*).kf. (401) 8 (penicillin* adj3 resista*).tw. (8290) 9 (penicillin* adj3 resista*).kf. (191) 10 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).tw. (10139) 11 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).kf. (1695) 12 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).tw. (22350) 13 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).kf. (1640) 14 plasmid-mediated AmpC.tw. (349) 15 plasmid-mediated AmpC.kf. (11) 16 pAmpC.tw. (145) 17 pAmpC.kf. (21) 18 (colistin adj resistance).tw. (765) 19 (colistin adj resistance).kf. (186) 20 Colistin/ (3791) 21 exp Quinolones/ (44685) 22 exp Aminoglycosides/ (150282) 23 ((colistin* or colimycin or colistin* or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).tw. (8042) 24 ((colistin* or colimycin or colistin* or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).kf. (452) 25 (methicillin* adj3 resis*).tw. (28344) 26 (methicillin* adj3 resis*).kf. (1691) 27 or/1-26 (384923) 28 Ceftazidime/ (3733) 29 Piperacillin/ (2653) 30 exp beta-Lactamases/ (21838) 31 Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination/ (6656) 32 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).tw. (6200) 33 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).kf. (128) 34 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).tw. (7193) 35 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).kf. (237) 36 (quinolon* or aminoglycos*).tw. (30216) 37 (quinolon* or aminoglycos*).kf. (1283) 38 or/28-37 (69301) 39 27 or 38 (410206) 40 Enterobacteriaceae Infections/ (9187) 41 Enterobacteriaceae/ (18159) 42 enterobacter*.tw. (30780) 43 enterobacter*.kf. (1999) 44 or/40-43 (44351) 45 exp Staphylococcal Infections/ (62782) 46 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).tw. (4565) 47 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).kf. (263) 48 from 47 keep 8 (1) 49 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).tw. (649) 50 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).kf. (26) 51 40 or 41 or 42 or 43 or 45 or 46 or 47 or 49 or 50 (110586) 52 Feces/ (86607) 53 (feces or faeces or stool).tw. (71159) 54 (feces or faeces or stool).kf. (3360) 55 Feces/mi (32743) 56 mi.fs. (719833) 57 surveillance cultur*.tw. (1037)	217 studies

58	surveillance cultur*.kf. (22)	
59	"Public Health Surveillance"/ (2457)	
60	Carrier State/ (21099)	
61	(carrier adj2 state*).tw. (3582)	
62	(carrier adj2 state*).kf. (401)	
63	or/52-62 (819748)	
64	51 and 63 (54743)	
65	"diagnose filter".ti. (0)	
66	exp "Sensitivity and Specificity"/ (548809)	
67	sensitivity.tw. (733609)	
68	sensitivity.kf. (13325)	
69	specificity.tw. (428757)	
70	specificity.kf. (6038)	
71	((pre-test or pretest) adj probability).tw. (2018)	
72	((pre-test or pretest) adj probability).kf. (49)	
73	((post-test or posttest) adj probability).tw. (791)	
74	((post-test or posttest) adj probability).kf. (14)	
75	predictive value\$.tw. (98921)	
76	predictive value\$.kf. (1012)	
77	likelihood ratio\$.tw. (14089)	
78	likelihood ratio\$.kf. (460)	
79	or/66-78 (1375785)	
80	64 and 79 (3827)	
81	80 and 39 (2207)	
82	Urine/mi [Microbiology] (5350)	
83	exp Specimen Handling/ (331552)	
84	exp Bodily Secretions/mi [Microbiology] (29017)	
85	(urine or saliva or secre*).tw. (783043)	
86	(urine or saliva or secre*).kf. (37566)	
87	or/82-86 (1147704)	
88	81 and 87 (212)	
89	"Filter observationele studies".ti. (0)	
90	epidemiologic studies/ (7921)	
91	exp case-control studies/ (982445)	
92	exp cohort studies/ (1841756)	
93	cross-sectional studies/ (290112)	
94	(case adj3 control).tw,kf. (120687)	
95	(cohort adj5 (study or studies or analy\$)).tw,kf. (228083)	
96	(follow-up adj5 (study or studies)).tw,kf. (83505)	
97	(longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).tw,kf. (1398096)	
98	(observational adj5 (study or studies)).tw,kf. (122417)	
99	or/90-98 (2906690)	
100	88 and 99 (61)	
101	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).tw. (2699)	
102	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).kf. (10)	
103	Specimen Handling/ (26816)	
104	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).kf. (19)	
105	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).tw. (6618)	
106	or/101-105 (35778)	
107	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (35965)	
108	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kf. (241)	
109	Vancomycin-Resistant Enterococci/ (460)	
110	5 or 6 or 7 or 46 or 47 or 109 (8895)	
111	"filter systematic reviews".ti. (0)	
112	meta analysis.pt. (99199)	
113	(meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (146436)	
114	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8169)	
115	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (155993)	
116	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10558)	

	117 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (53) 118 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (14016) 119 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (61) 120 medline.tw. and review.pt. (74940) 121 (pooled adj3 analy*).tw. (16802) 122 (pooled adj3 analy*).kf. (195) 123 "cochrane\$.fc_jour. (14105) 124 or/112-123 (304130) 125 110 and 124 (116) 126 110 (8895) 127 106 or 107 or 108 (69971) 128 110 and 127 and 99 (172) 129 (dutch or english or german or french).la. (26447469) 130 125 and 129 (112) 131 110 and 127 and 99 and 79 (19) 132 110 and 129 and 99 (1303) 133 110 and 129 and 79 (573) 134 comparative study/ (1825974) 135 from 130 keep 1-112 (112) 136 110 and 129 and 127 and (99 or 134) (204) 137 (110 and 129 and 79) not (136 or 130) (522) 138 137 and (99 or 134) (176) 139 ((rectal or stool or faec* or fec* or perian* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (40735) 140 ((rectal or stool or faec* or fec* or perian* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kf. (257) 141 ((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (341) 142 ((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kf. (1) 143 141 or 142 (342) 144 110 and 129 and 143 (24) 145 110 and 129 and (140 or 139) and (99 or 134) (208)	
Embase <1974 to 2019 April 04>	1 vancomycin resistance/ (192) 2 (vancomycin adj3 resista*).tw. (10277) 3 (vancomycin adj3 resista*).kw. (1173) 4 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).tw. (5704) 5 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).kw. (742) 6 vancomycin resistant enterococcus/ (5074) 7 or/1-6 (12171) 8 sampling/ or microdialysis/ or sample/ or sample size/ or specimen handling/ or urine sampling/ (187818) 9 exp bodily secretions/ (284033) 10 exp microbiology/ (395754) 11 exp laboratory technique/ (152238) 12 or/8-11 (994846) 13 7 and 12 (1303) 14 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase ".ti. (0) 15 meta analysis/ (159387) 16 "systematic review"/ (198288) 17 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (189749) 18 (meta-analy\$ or metaanaly\$).kw. (45443) 19 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (190623) 20 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (23263) 21 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw,kw. (4724) 22 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw,kw. (350) 23 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw,kw. (24400) 24 (pooled adj3 analy\$).tw,kw. (25763) 25 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw,kw. (3369) 26 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw,kw. (1333245) 27 review.pt. (2420973) 28 26 and 27 (138960)	52 studies

29	or/15-25,28 (484235)	
30	13 and 29 (15)	
31	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).tw. (3653)	
32	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).kw. (21)	
33	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).kw. (46)	
34	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).tw. (9015)	
35	8 or 9 or 31 or 32 or 33 or 34 (479737)	
36	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (46081)	
37	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (502)	
38	35 or 36 or 37 (521126)	
39	"filter observationele studies emb sign".ti. (0)	
40	Clinical study/ (153600)	
41	Case control study/ (137986)	
42	Family study/ (25937)	
43	Longitudinal study/ (123198)	
44	Retrospective study/ (751461)	
45	Prospective study/ (507190)	
46	Randomized controlled trials/ (157043)	
47	45 not 46 (502065)	
48	Cohort analysis/ (450803)	
49	(Cohort adj (study or studies)).tw,kw. (255102)	
50	(Case control adj (study or studies)).tw,kw. (122879)	
51	(follow up adj (study or studies)).tw,kw. (62265)	
52	(observational adj (study or studies)).tw,kw. (142176)	
53	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw,kw. (101222)	
54	(cross sectional adj (study or studies)).tw,kw. (185748)	
55	40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 (2317344)	
56	"diagnose filter embase".ti. (0)	
57	"sensitivity and specificity"/ (319274)	
58	exp "prediction and forecasting"/ (1171937)	
59	reproducibility/ (201381)	
60	evaluation/ (163986)	
61	feasibility study/ (106828)	
62	validation study/ (75638)	
63	(diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).ti,ab. (18464267)	
64	(diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).kw. (773566)	
65	or/57-64 (18811863)	
66	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).tw. (3653)	
67	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).kw. (21)	
68	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).kw. (46)	
69	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).tw. (9015)	
70	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (46081)	
71	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (502)	
72	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (51748)	
73	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (519)	
74	7 and 29 (288)	
75	sampling/ or microdialysis/ or sample/ or sample size/ or specimen handling/ or urine sampling/ (187818)	
76	exp bodily secretions/ (284033)	

	77 exp microbiology/ (395754) 78 exp laboratory technique/ (152238) 79 or/75-78 (994846) 80 ((colonization adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).tw. (3653) 81 ((colonization adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).kw. (21) 82 ((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).kw. (46) 83 ((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).tw. (9015) 84 75 or 76 or 80 or 81 or 82 or 83 (479737) 85 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (46081) 86 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (502) 87 84 or 85 or 86 (521126) 88 "isolation and purification"/ (243395) 89 microbiology/ (254466) 90 sampling/ or microdialysis/ or sample/ or sample size/ or specimen handling/ or urine sampling/ (187818) 91 exp bodily secretions/ (284033) 92 exp microbiology/ (395754) 93 exp laboratory technique/ (152238) 94 or/90-93 (994846) 95 79 or 87 or 88 or 89 or 94 (1163037) 96 7 and 95 and 29 (19) 97 (dutch or english or german or french).la. (28881217) 98 96 and 97 (17) 99 38 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 75 or 76 or 77 or 78 or 80 or 81 or 82 or 83 or 85 or 86 (1043942) 100 7 and 97 and 99 (1820) 101 100 and 29 (17) 102 100 and 55 and 65 (227) 103 (100 and 65 and 99) not 102 (1101) 104 (100 and 65 and 87) not 102 (591) 105 from 98 keep 1-17 (17) 106 from 101 keep 1-17 (17) 107 from 102 keep 1-227 (227) 108 exp comparative study/ or exp controlled study/ (7546146) 109 104 and 108 (195) 110 ((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (485) 111 ((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (2) 112 110 or 111 (485) 113 7 and 97 and 112 (33)= VRE test spec 114 7 and (112 or 36 or 37) and 97 and (108 or 55) (371) 115 114 and 65 (283) 116 7 and (8 or 9) and (112 or 36 or 37) and 97 and (108 or 55) (20)=VRE test breed	
Cochrane Library (CENTRAL) < to 05/04/2019> screening swabs detection techniques pico 1 en 2	The Cochrane search for PICO 1 and PICO 2 used the same criteria. See search criteria PICO 1	29 studies

Bijlage 4: Redenen van exclusie PICO 2**Tabel exclusie na het lezen van het volledige artikel**

Auteur	Redenen van exclusie
Cohen et al. 2009	Niet elke patiënt heeft de index- en referentietest gehad
Linfield et al. 2018	De referentietest in deze studie is de combinatie van een perirectale uitstrijk en feces
Monsalvo et al. 2018	Geen informatie over de prestatie van perirectale uitstrijk tegenover rectale uitstrijk en/of feces
Shone et al. 2012	Geen informatie over de prestatie van perirectale uitstrijk tegenover rectale uitstrijk en/of feces
Usacheva et al. 2010	Geen informatie over de prestatie van perirectale uitstrijk tegenover rectale uitstrijk en/of feces
Werner et al. 2011	Niet elke patiënt heeft de index- en referentietest gehad

Bijlage 5 Zoekverantwoording PICO 3

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (Ovid) <1946 to April 08, 2019>	1 exp Drug Resistance, Microbial/ (154061) 2 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw. (34322) 3 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kf. (5583) 4 Methicillin Resistance/ (10172) 5 Vancomycin Resistance/ (3235) 6 (vancomycin adj3 resista*).tw. (8074) 7 (vancomycin adj3 resista*).kf. (401) 8 (penicillin* adj3 resista*).tw. (8293) 9 (penicillin* adj3 resista*).kf. (191) 10 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESB?l?).tw. (10153) 11 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESB?l?).kf. (1698) 12 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).tw. (22384) 13 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).kf. (1647) 14 plasmid-mediated AmpC.tw. (349) 15 plasmid-mediated AmpC.kf. (11) 16 pAmpC.tw. (146) 17 pAmpC.kf. (22) 18 (colistin adj resistance).tw. (766) 19 (colistin adj resistance).kf. (189) 20 Colistin/ (3792) 21 exp Quinolones/ (44694) 22 exp Aminoglycosides/ (150308) 23 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).tw. (8050) 24 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).kf. (455) 25 (methicillin* adj3 resis*).tw. (28374) 26 (methicillin* adj3 resis*).kf. (1694) 27 or/1-26 (385101) 28 Ceftazidime/ (3734) 29 Piperacillin/ (2653) 30 exp beta-Lactamases/ (21846) 31 Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination/ (6656) 32 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).tw. (6201) 33 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).kf. (128) 34 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).tw. (7195) 35 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).kf. (236) 36 (quinolon* or aminoglycos*).tw. (30230) 37 (quinolon* or aminoglycos*).kf. (1287) 38 or/28-37 (69326) 39 27 or 38 (410391) 40 Enterobacteriaceae Infections/ (9193) 41 Enterobacteriaceae/ (18168) 42 enterobacter*.tw. (30816) 43 enterobacter*.kf. (2008) 44 or/40-43 (44394) 45 exp Staphylococcal Infections/ (62797) 46 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).tw. (4565) 47 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).kf. (263) 48 from 47 keep 8 (1) 49 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).tw. (651) 50 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).kf. (26) 51 40 or 41 or 42 or 43 or 45 or 46 or 47 or 49 or 50 (110644) 52 Feces/ (86626) 53 (feces or faeces or stool).tw. (71209) 54 (feces or faeces or stool).kf. (3367) 55 Feces/mi (32756) 56 mi.fs. (720069) 57 surveillance cultur*.tw. (1037)	241 studies

58	surveillance cultur*.kf. (22)	
59	"Public Health Surveillance"/ (2459)	
60	Carrier State/ (21103)	
61	(carrier adj2 state*).tw. (3582)	
62	(carrier adj2 state*).kf. (401)	
63	or/52-62 (820032)	
64	51 and 63 (54767)	
65	"diagnose filter".ti. (0)	
66	exp "Sensitivity and Specificity"/ (548963)	
67	sensitivity.tw. (734248)	
68	sensitivity.kf. (13362)	
69	specificity.tw. (429078)	
70	specificity.kf. (6054)	
71	((pre-test or pretest) adj probability).tw. (2018)	
72	((pre-test or pretest) adj probability).kf. (49)	
73	((post-test or posttest) adj probability).tw. (791)	
74	((post-test or posttest) adj probability).kf. (14)	
75	predictive value\$.tw. (99013)	
76	predictive value\$.kf. (1018)	
77	likelihood ratio\$.tw. (14103)	
78	likelihood ratio\$.kf. (460)	
79	or/66-78 (1376692)	
80	64 and 79 (3830)	
81	80 and 39 (2210)	
82	Urine/mi [Microbiology] (5350)	
83	exp Specimen Handling/ (331653)	
84	exp Bodily Secretions/mi [Microbiology] (29026)	
85	(urine or saliva or secre*).tw. (783485)	
86	(urine or saliva or secre*).kf. (37631)	
87	or/82-86 (1148255)	
88	81 and 87 (212)	
89	"Filter observationele studies".ti. (0)	
90	epidemiologic studies/ (7921)	
91	exp case-control studies/ (983035)	
92	exp cohort studies/ (1842602)	
93	cross-sectional studies/ (290276)	
94	(case adj3 control).tw,kf. (120831)	
95	(cohort adj5 (study or studies or analy\$)).tw,kf. (228474)	
96	(follow-up adj5 (study or studies)).tw,kf. (83573)	
97	(longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).tw,kf. (1399842)	
98	(observational adj5 (study or studies)).tw,kf. (122639)	
99	or/90-98 (2909234)	
100	88 and 99 (61)	
101	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).tw. (2700)	
102	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).kf. (10)	
103	Specimen Handling/ (26816)	
104	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).kf. (19)	
105	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).tw. (6621)	
106	or/101-105 (35782)	
107	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (36014)	
108	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kf. (243)	
109	Vancomycin-Resistant Enterococci/ (462)	
110	5 or 6 or 7 or 46 or 47 or 109 (8899)	
111	"filter systematic reviews".ti. (0)	
112	meta analysis.pt. (99262)	
113	(meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (146732)	
114	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8179)	
115	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (156360)	
116	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10571)	

117	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (53)	
118	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (14075)	
119	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (61)	
120	medline.tw. and review.pt. (74994)	
121	(pooled adj3 analy*).tw. (16832)	
122	(pooled adj3 analy*).kf. (197)	
123	"cochrane\$.fc_jour. (14108)	
124	or/112-123 (304645)	
125	110 and 124 (116)	
126	110 (8899)	
127	106 or 107 or 108 (70023)	
128	110 and 127 and 99 (172)	
129	(dutch or english or german or french).la. (26464193)	
130	125 and 129 (112)	
131	110 and 127 and 99 and 79 (19)	
132	110 and 129 and 99 (1304)	
133	110 and 129 and 79 (574)	
134	comparative study/ (1826171)	
135	from 130 keep 1-112 (112)	
136	110 and 129 and 127 and (99 or 134) (204)	
137	(110 and 129 and 79) not (136 or 130) (523)	
138	137 and (99 or 134) (177)	
139	((rectal or stool or faec* or fec* or perian* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (40786)	
140	((rectal or stool or faec* or fec* or perian* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kf. (259)	
141	((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (341)	
142	((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kf. (1)	
143	141 or 142 (342)	
144	110 and 129 and 143 (24)	
145	110 and 129 and (140 or 139) and (99 or 134) (208)	
146	exp Clinical Laboratory Techniques/ (2497899)	
147	exp Clinical Laboratory Techniques/is (43304)	
148	((amies adj3 liquid) or ((nylon?flocked or nylon) adj3 flocked)).tw. (57)	
149	((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).tw. (1243)	
150	((amies adj3 liquid) or ((nylon?flocked or nylon) adj3 flocked)).kf. (3)	
151	((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).kf. (15)	
152	(transport adj3 (medi?? or system?)).tw. (24435)	
153	(transport adj3 (medi?? or system?)).kf. (195)	
154	((Liquid adj2 Stuart) or (rayon adj2 fiber) or (wrapped adj3 swab?) or (collection adj3 device?)).tw. (1018)	
155	((Liquid adj2 Stuart) or (rayon adj2 fiber) or (wrapped adj3 swab?) or (collection adj3 device?)).kf. (15)	
156	(swab? or (transport* adj2 medium)).tw. (28947)	
157	(swab? or (transport* adj2 medium)).kf. (406)	
158	data accuracy/ (1517)	
159	exp Quality Control/ (47284)	
160	accuracy.tw,kf. (357880)	
161	(quality adj3 control*).tw,kf. (52416)	
162	158 or 159 or 160 or 161 (438560)	
163	148 or 149 or 150 or 151 or 152 or 153 or 154 or 155 or 156 or 157 (53342)	
164	110 and 129 and 163 (387)	
165	162 and 164 (6) accuracy	
166	164 and (99 or 124 or 134) (169)	
167	164 and 79 (75)=diagnose NB er is een file met zowel resultaten van accuracy als diagnose	
168	(166 and (99 or 124 or 134)) not 167 (131)= pico5 sr observat comp.txt	
169	mt.fs. (3541476)	
170	164 and 169 (89)	
171	170 not (167 or 79) (55)=swab methodology	

Embase <1974 to 2019 April 08>	1 vancomycin resistance/ (187) 2 (vancomycin adj3 resista*).tw. (10285) 3 (vancomycin adj3 resista*).kw. (1173) 4 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).tw. (5710) 5 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).kw. (742) 6 vancomycin resistant enterococcus/ (5086) 7 or/1-6 (12189) 8 sampling/ or microdialysis/ or sample/ or sample size/ or specimen handling/ or urine sampling/ (187787) 9 exp bodily secretions/ (284198) 10 exp microbiology/ (396026) 11 exp laboratory technique/ (152373) 12 or/8-11 (995361) 13 7 and 12 (1305) 14 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase ".ti. (0) 15 meta analysis/ (159470) 16 "systematic review"/ (198370) 17 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (189952) 18 (meta-analy\$ or metaanaly\$).kw. (45515) 19 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (190867) 20 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (23313) 21 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw,kw. (4730) 22 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw,kw. (350) 23 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw,kw. (24427) 24 (pooled adj3 analy\$).tw,kw. (25773) 25 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw,kw. (3370) 26 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw,kw. (1334053) 27 review.pt. (2422561) 28 26 and 27 (139165) 29 or/15-25,28 (484677) 30 13 and 29 (15) 31 ((colonization adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).tw. (3655) 32 ((colonization adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).kw. (21) 33 ((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).kw. (46) 34 ((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).tw. (9020) 35 8 or 9 or 31 or 32 or 33 or 34 (479877) 36 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (46108) 37 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (502) 38 35 or 36 or 37 (521289) 39 "filter observationele studies emb sign".ti. (0) 40 Clinical study/ (153650) 41 Case control study/ (138140) 42 Family study/ (25945) 43 Longitudinal study/ (123426) 44 Retrospective study/ (752716) 45 Prospective study/ (507753) 46 Randomized controlled trials/ (157250) 47 45 not 46 (502624) 48 Cohort analysis/ (451593) 49 (Cohort adj (study or studies)).tw,kw. (255329) 50 (Case control adj (study or studies)).tw,kw. (122942) 51 (follow up adj (study or studies)).tw,kw. (62287) 52 (observational adj (study or studies)).tw,kw. (142289) 53 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw,kw. (101257) 54 (cross sectional adj (study or studies)).tw,kw. (185927) 55 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 (2320000) 56 "diagnose filter embase".ti. (0) 57 "sensitivity and specificity"/ (319670) 58 exp "prediction and forecasting"/ (1172705)	209 studies
---	---	----------------

59	reproducibility/ (201533)	
60	evaluation/ (163965)	
61	feasibility study/ (106844)	
62	validation study/ (75771)	
63	(diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).ti,ab. (18474614)	
64	(diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).kw. (774350)	
65	or/57-64 (18822528)	
66	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).tw. (3655)	
67	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).kw. (21)	
68	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).kw. (46)	
69	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).tw. (9020)	
70	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (46108)	
71	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (502)	
72	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (51777)	
73	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (519)	
74	7 and 29 (288)	
75	sampling/ or microdialysis/ or sample/ or sample size/ or specimen handling/ or urine sampling/ (187787)	
76	exp bodily secretions/ (284198)	
77	exp microbiology/ (396026)	
78	exp laboratory technique/ (152373)	
79	or/75-78 (995361)	
80	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).tw. (3655)	
81	((coloni?ation adj3 (site? or skin)) or (mucosal adj3 (sample? or specimen))).kw. (21)	
82	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).kw. (46)	
83	((inguinal or rectal or axillary or umbilical or throat or nasopharynx or (upper adj respiratory adj tract) or vaginal) adj3 (specimen? or collection? or sample?)).tw. (9020)	
84	75 or 76 or 80 or 81 or 82 or 83 (479877)	
85	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (46108)	
86	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (502)	
87	84 or 85 or 86 (521289)	
88	"isolation and purification"/ (243529)	
89	microbiology/ (254606)	
90	sampling/ or microdialysis/ or sample/ or sample size/ or specimen handling/ or urine sampling/ (187787)	
91	exp bodily secretions/ (284198)	
92	exp microbiology/ (396026)	
93	exp laboratory technique/ (152373)	
94	or/90-93 (995361)	
95	79 or 87 or 88 or 89 or 94 (1163635)	
96	7 and 95 and 29 (19)	
97	(dutch or english or german or french).la. (28895308)	
98	96 and 97 (17)	
99	38 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 75 or 76 or 77 or 78 or 80 or 81 or 82 or 83 or 85 or 86 (1044476)	
100	7 and 97 and 99 (1822)	
101	100 and 29 (17)	
102	100 and 55 and 65 (228)	
103	(100 and 65 and 99) not 102 (1102)	
104	(100 and 65 and 87) not 102 (591)	

	105 from 98 keep 1-17 (17) 106 from 101 keep 1-17 (17) 107 from 102 keep 1-227 (227) 108 exp comparative study/ or exp controlled study/ (7547406) 109 104 and 108 (195) 110 ((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (485) 111 ((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (2) 112 110 or 111 (485) 113 7 and 97 and 112 (33) 114 7 and (112 or 36 or 37) and 97 and (108 or 55) (371) 115 114 and 65 (284) 116 7 and (8 or 9) and (112 or 36 or 37) and 97 and (108 or 55) (20) 117 "BD Max GBS assay"/ (3) 118 *"assay"/ (16056) 119 *"bacterium detection"/ (8311) 120 ESwab.tw. (116) 121 ESwab.kw. (7) 122 from 121 keep 7 (1) 123 "device"/ (141268) 124 "laboratory diagnosis"/ (40698) 125 ((amies adj3 liquid) or ((nylon?flocked or nylon) adj3 flocked)).tw. (107) 126 ((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).tw. (1698) 127 ((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).kw. (48) 128 (transport adj3 (medi?? or system?)).tw. (25653) 129 (transport adj3 (medi?? or system?)).kw. (625) 130 stuart.tw. and 124 (5) 131 "intermethod comparison"/ (245911) 132 ((Liquid adj2 Stuart) or (rayon adj2 fiber) or (wrapped adj3 swab?) or (collection adj3 device?)).tw. (1448) 133 117 or 118 or 120 or 121 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 132 (44993) 134 123 or 133 (185599) 135 7 and 131 and 134 (5) 136 exp laboratory technique/ (152373) 137 exp laboratory diagnosis/ (204685) 138 dr.fs. (94287) 139 119 or 124 or 136 or 137 (213517) 140 139 and (131 or 138) (7920) 141 7 and 140 (39) = swab comparison 142 (swab? or (transport* adj2 medium)).tw. (38729) 143 (swab? or (transport* adj2 medium)).kw. (973) 144 134 or 142 or 143 (220770) 145 7 and 65 and 144 (576) 146 accuracy/ (161734) 147 from 141 keep 1-39 (39) 148 accuracy.tw. (447971) 149 accuracy.kw. (10325) 150 exp quality control/ (365790) 151 (quality adj3 control*).tw. (76657) 152 (quality adj3 control*).kw. (9152) 153 146 or 148 or 149 or 150 or 151 or 152 (900442) 154 145 and 153 (24)= diagnose accuracy quality 155 145 and (108 or 55 or 29) (269)=pico5 swab testing ST observat comp	
Cochrane Library	Adrian voegt nog in.	127 studies

Bijlage 6 : Risk of bias table PICO 1

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?⁴ (unlikely/likely/unclear)
Yamaguchi 1994	Unlikely	Unlikely	Unclear (No information about blinding)	Unlikely (multi-site screening and rectal screening were carried out in the same group)
Wade 1995	Unlikely	Unlikely	Unclear (No information about blinding)	Unlikely (multi-site screening and rectal screening were carried out in the same group)
Beezhold 1997	Unlikely	Unlikely	Unclear (No information about blinding)	Unlikely (multi-site screening and rectal screening were carried out in the same group)
Heidenreich 2017	Unlikely	Unlikely	Unclear (No information about blinding)	Unlikely (multi-site screening and rectal screening were carried out in the same group)
Nurse 2017	Unlikely	Unlikely	Unclear (No information about blinding)	Unlikely (multi-site screening and rectal screening were carried out in the same group)

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

Bijlage 7: Evidence tabel PICO 1

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Yamaguchi 1994	Type of study: Cross-sectional (period prevalence) Setting: East Orange Department of Veterans Affairs Medical Center, April 1992 to February 1993. Country: United States Source of funding: NR	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with VRE in any clinical or screening sample and receiving multi-site screening <u>Exclusion criteria:</u> NR <u>N total at baseline (total 20):</u> I: 20 C: 20 Patients in the control- and intervention group were the same. <u>Important prognostic factors</u>²: NA Groups comparable at baseline?	VRE screening at all of the following anatomical sites: • Inguinal • Axilla • Popliteal fossa • Nose • Mouth • Ears • Feces Samples taken with a Twin cotton applicator Culturette II (BD) and VRE isolated with Campylobacter agar (10 µg/ml vancomycin). Identification and susceptibility testing of VRE with API 205 system (Analytab Products) and API 205 system (Analytab Products).	VRE screening in only a feces sample Isolation of VRE with Campylobacter agar. Identification and susceptibility testing of VRE with API 205 system (Analytab Products) and API 205 system (Analytab Products).	<u>Length of follow-up:</u> NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA <u>Incomplete outcome data:</u> 1 patient was excluded from the analysis in this review due to not receiving VRE screening in a feces sample	VRE+ patients detected: I: 18/19 C: 18/19	

Beezhold 1997	Type of study: Cross-sectional (Original study design was a case-control design. Cross-sectional data were extracted) Setting: Cook County Hospital and Rush-Presbyterian St. Luke's Medical Center August 1994 and July 1995 Country: United States Source of funding: NR	NA <u>Inclusion criteria:</u> Patients with bacteremia and VRE in any clinical or screening sample and receiving multi-site screening <u>Exclusion criteria:</u> NR <u>N total at baseline (total 25):</u> I: 25 C: 25 Patients in the control- and intervention group were the same Important prognostic factors: NA Groups comparable at baseline? NA	VRE screening during hospital stay at all of the following anatomical sites: • Inguinal • Antecubital fossa • RS Samples taken with Sterile cotton swab with modified Stuart's medium (Culturette System BD). Isolation of VRE with Enterococcosel agar (6 µg/mL vancomycin). Method of identification and susceptibility testing not reported.	VRE screening in only a rectal swab Samples taken with Sterile cotton swab with modified Stuart's medium (Culturette System BD). Isolation of VRE with Enterococcosel agar (6 µg/mL vancomycin). Method of identification and susceptibility testing not reported.	<u>Length of follow-up:</u> NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA <u>Incomplete outcome data:</u> NR	VRE+ patients detected: I: 25/25 C: 25/25	(Original study design was a case-control design matching patients with VRE bacteremia with patients with non-VRE bacteremia. Cross-sectional data were extracted for all patients with VRE in a clinical or screening sample (a population of VRE+ patients similar to Yamaguchi 1994 and Wade 1995, so that they can be analyzed in the same subpopulation)
Wade 1995	Type of study: Cross-sectional (period prevalence) Setting: High-dependency beds	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with VRE in any clinical or screening	VRE screening during hospital stay at all of the following anatomical sites: • Perineal	VRE screening in only a rectal swab. Samples taken with screening swabs (not	<u>Length of follow-up:</u> NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA	VRE+ patients detected: I: 37/46 C: 28/46	Approx. 840 screened patients were screened in this study. However, data about multi-site screening was only reported for a

	at The Institute of Liver studies January 1991 to April 1993 Country: United Kingdom Source of funding: NR	sample and receiving multi-site screening <u>Exclusion criteria:</u> NR <u>N total at baseline (total 46):</u> I: 46 C: 46 Patients in the control- and intervention group were the same Important prognostic factors: NA Groups comparable at baseline? NA	• Throat • Nose • Mouth • RS Samples taken with screening swabs (not further identified). Isolation of VRE with MacConkey agar plates (Oxoid) and identification and susceptibility testing with API STREP (BioMerieux), Disk diffusion on DST Agar (Oxoid) and Broth dilution testing in Mueller-Hinton broth	further identified). Isolation of VRE with MacConkey agar plates (Oxoid) and identification and susceptibility testing with API STREP (BioMerieux), Disk diffusion on DST Agar (Oxoid) and Broth dilution testing in Mueller-Hinton broth	<u>Incomplete outcome data:</u> NR		subpopulation of 46 patients. This data were extracted for our review.
Heidenreich 2017	Type of study: Cross-sectional (period prevalence) (Originally retrospective cohort) Setting: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsmedizin	<u>Inclusion criteria:</u> Patients receiving multi-site screening for VRE <u>Exclusion criteria:</u> NR <u>N total at baseline (total 98):</u>	VRE admission screening at all of the following anatomical sites: • Urine • Urethra • Axilla • Throat • Nose • RS and/or feces Samples taken with	VRE screening in only a rectal swab or feces sample. Samples taken with	<u>Length of follow-up:</u> NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA <u>Incomplete outcome data:</u> NR	VRE+ patients detected: I: 3/98 C: 3/98	

	Mannheim June 2010 to December 2014 Country: Germany Source of funding: supported by the Alfred & Angelika Gutermuth-Stiftung.	I: 98 C: 98 Patients in the control- and intervention group were the same Important prognostic factors: NA Groups comparable at baseline? NA	swab set containing Amies transport medium (Nerbe plus). Isolation of VRE with VRESelect agar (8 µg/ml vancomycin) (BIORAD) and identification and susceptibility testing with maldi-TOF and VITEK-II.	swab set containing Amies transport medium (Nerbe plus). Isolation of VRE with VRESelect agar (8 µg/ml vancomycin) (BIORAD) and identification and susceptibility testing with maldi-TOF and VITEK-II.			
Nurse 2017	Type of study: Cross-sectional (period prevalence) Setting: Long-term acute care hospital; randomly chosen time periods in 2011 and 2013 Country: United States Source of funding: NR	<u>Inclusion criteria:</u> Patients receiving multi-site screening for VRE <u>Exclusion criteria:</u> NR <u>N total at baseline (total 594):</u> I: 594 C: 594 Patients in the control- and intervention group were the same Important prognostic factors:	VRE admission screening at all of the following anatomical sites: • Urine • Wounds • Drains/exit sites • RS Methods of VRE identification, isolation and susceptibility testing not reported (carried out in an external laboratory)	VRE screening in only a rectal swab Methods of VRE identification, isolation and susceptibility testing not reported (carried out in an external laboratory)	<u>Length of follow-up:</u> NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA <u>Incomplete outcome data:</u> NR	VRE+ patients detected: I: 95/594 C: 71/594	

		NA Groups comparable at baseline? NA					
--	--	--	--	--	--	--	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Bijlage 8: Risk of bias table PICO 2

Kwaliteit van bewijs met QUADAS-2

	RISK OF BIAS				APPLICABILITY CONCERNS		
	Patient selection	Index Test	Reference standard	Flow and Timing	Patient selection	Index Test	Reference standard
Weinstein 1996	H	L	L	L	H	?	?

L = laag risico; H = hoog risico; ? = onduidelijk risico

Comments regarding high and unclear bias and applicability concerns:

High bias and concerns regarding applicability in patient selection: A case-control design was not avoided and only patients that were likely to remain hospitalized were included. Results may not be applicable to a broader population.

Unclear applicability regarding index test and reference standard: The results of the VRE isolation and culture methods used in this study differ from the methods used in the Netherlands.

Bijlage 9: Evidence tabel PICO 2

First author, year of publication	Type of study	Population (setting); study size	Inclusion criteria	Diagnostic test (index test)	Controle (reference test/gold standard)	Outcome	Results	Comments
Weinstein 1996	Cross-sectional (extracted data)	Hospitalized patients; n=13 (82 paired rectal and perirectal swabs (41 pairs of two swabs))	Paired swabs must include index and reference test (Original inclusion criteria of study: patients likely to remain hospitalized, previously known colonization status)	Perirectal swab (type of swab not specified)	Rectal swab (type of swab not specified)	Sensitivity and specificity	Sensitivity: 82/82 Specificity: 82/82 100%	Analysis with rectal swab as gold standard (differs from main outcome original study)

4.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van vancomycine resistente *Enterococcus faecium*?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

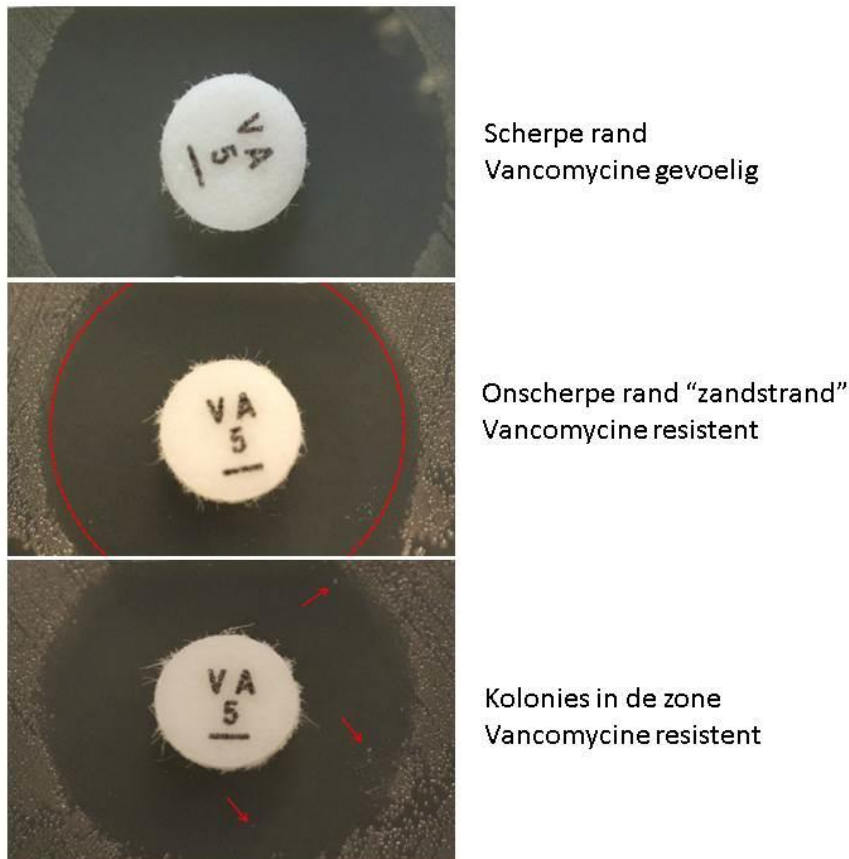
Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Screening op VRE

Enterococcus faecium isolaten met een vancomycine MIC ≥ 4 mg/l zijn vancomycine resistent. Aangezien de resistentie voor vancomycine bij *vanB* induceerbaar is, worden vanB positieve VREs door geautomatiseerde systemen echter vaak als gevoelig gemeten (Zhou et al., 2017). Deze induceerbare resistentie kan wel worden gedetecteerd door middel van gradiënt diffusie test of disk diffusie, of incubatie op VRE-platen. Voor de methoden geldt dat de incubatie duur minimaal 24 uur moet zijn om induceerbare resistentie te detecteren (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2013. Antimicrobial susceptibility testing: EUCAST disk diffusion method, version 3.0, 2013. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/Manual_v_3.0_EUCAST_Disk_Test.pdf).

De gradiënt diffusie methode dient te worden verricht volgens de instructies van de fabrikant. Bij het aflezen moet mede gelet worden op heterogene groei en kolonies in de ring, hetgeen verdacht is voor vancomycine resistentie. De disk diffusie methode moet worden verricht volgens de EUCAST instructies voor “non-fastidious” micro-organismen. De methode maakt gebruik van vancomycine tabletten van 5 µg. Een isolaat is gevoelig als de randen scherp begrensd zijn met een zone diameter ≥ 12 mm. Een kleinere zone duidt op vancomycine resistentie. Daarnaast duidt ook, ongeacht de omvang van de zone diameter, een wazige begrenzing, of kolonies in de ring op vancomycine resistentie (zie figuur 1). Deze methode is betrouwbaar, maar vergt training en ervaring om de test juist af te lezen (Kristin Hegstad et al., 2014). Het wordt aanbevolen om fenotypisch verdachte isolaten genotypisch te bevestigen middels een *vanA/vanB* PCR op het isolaat.



Figuur 1: Detectie van induceerbare vancomycine resistentie door middel van vancomycine disk zones

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

Enterococcus faecium uit klinische kweken

- Overweeg uit primair steriel materiaal routinematig met een 5µg vancomycine diskmethode te screenen, ook als de vancomycine MIC waarde met automatische gevoeligheidsbepaling gevoelig is gemeten.

Referenties

- Anderson NW, Buchan BW, Young CL, Newton DW, Brenke C, Lapsley L, Granato PA, Ledebor NA. Multicenter clinical evaluation of VREselect agar for identification of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. J Clin Microbiol. 2013 Aug;51(8):2758-60. doi: 10.1128/JCM.00979-13. Epub 2013 Jun 12.
- Ballard SA, Grabsch EA, Johnson PD, Grayson ML. Comparison of three PCR primer sets for identification of vanB gene carriage in feces and correlation with carriage of vancomycin-resistant enterococci: interference by vanB-containing anaerobic bacilli. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jan;49(1):77-81.
- Fang H, Ohlsson AK, Ullberg M, Ozenci V. Evaluation of species-specific PCR, Bruker MS, VITEK MS and the VITEK 2 system for the identification of clinical *Enterococcus* isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Nov;31(11):3073-7. doi: 10.1007/s10096-012-1667-x. Epub 2012 Jun 17.
- Fonville JM, van Herk CMC, Das PHAC, van de Bovenkamp JHB, van Dommelen L. A Single Negative Result for van Quantitative PCR on Enrichment Broth Can Replace Five Rectal Swab Cultures in Screening for Vancomycin-Resistant Enterococci. J Clin Microbiol. 2017 Jul;55(7):2261-2267.

- Frakking FNJ, Bril WS, Sinnige JC, Klooster JEV, de Jong BAW, van Hannen EJ, Tersmette M. Recommendations for the successful control of a large outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a non-endemic hospital setting. *J Hosp Infect.* 2018 Dec;100(4):e216-e225. doi: 10.1016/j.jhin.2018.02.016. Epub 2018 Feb 21.
- Jenkins SG, Raskoshina L, Schuetz AN. Comparison of performance of the novel chromogenic spectra VRE agar to that of bile esculin azide and *Campylobacter* agars for detection of vancomycin-resistant enterococci in fecal samples. *J Clin Microbiol.* 2011 Nov;49(11):3947-9. doi: 10.1128/JCM.00180-11. Epub 2011 Aug 31.
- Klare I1 Fleige C, Geringer U, Witte W, Werner G. Performance of three chromogenic VRE screening agars, two Etest(®) vancomycin protocols, and different microdilution methods in detecting vanB genotype *Enterococcus faecium* with varying vancomycin MICs. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 Oct;74(2):171-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.020. Epub 2012 Aug 15.
- Kristin Hegstad, Christian G Giske, Bjørg Haldorsen, Erika Matuschek, Kristian Schønning, Truls M Leegaard, Gunnar Kahlmeter, Arnfinn Sundsfjord, NordicAST VRE Detection Study Group. Performance of the EUCAST disk diffusion method, the CLSI agar screen method, and the Vitek 2 automated antimicrobial susceptibility testing system for detection of clinical isolates of *Enterococci* with low- and medium-level VanB-type vancomycin resistance: a multicenter study. *Clin Microbiol.* 2014 May;52(5):1582-9. doi: 10.1128/JCM.03544-13. Epub 2014 Mar 5.
- Ledeboer NA, Tibbetts RJ, Dunne WM. A new chromogenic agar medium, chromID VRE, to screen for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Dec;59(4):477-9. Epub 2007 Sep 21.
- Nguyen TD, Evans KD, Goh RA, Tan GL, Peterson EM. Comparison of medium, temperature, and length of incubation for detection of vancomycin-resistant *Enterococcus*. *J Clin Microbiol.* 2012 Jul;50(7):2503-5. doi: 10.1128/JCM.00479-12. Epub 2012 Apr 25.
- Peterson JF, Doern CD, Kallstrom G, Riebe KM, Sander T, Dunne WM Jr, Ledebøer NA. Evaluation of Spectra VRE, a new chromogenic agar medium designed to screen for vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol.* 2010 Dec;48(12):4627-9. doi: 10.1128/JCM.01676-10. Epub 2010 Oct 13.
- Zhou X, Arends JP, Kampinga GA, Ahmad HM, Dijkhuizen B, van Barneveld P, Rossen JW, Friedrich AW. Evaluation of the Xpert vanA/vanB assay using enriched inoculated broths for direct detection of vanB vancomycin-resistant *Enterococci*. *J Clin Microbiol.* 2014 Dec;52(12):4293-7. doi: 10.1128/JCM.01125-14. Epub 2014 Oct 8.
- Zhou X, Friedrich AW, Bathoorn E. Diagnostic Evasion of Highly-Resistant Microorganisms: A Critical Factor in Nosocomial Outbreaks. *Front Microbiol.* 2017 Nov 3;8:2128. doi: 10.3389/fmicb.2017.02128. eCollection 2017.

4.3 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat er geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Gerichte screening

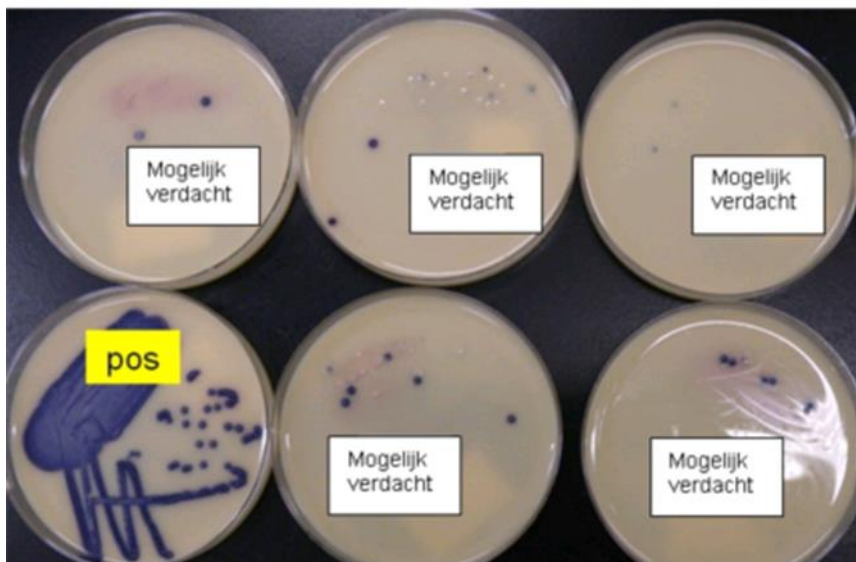
Detectie resultaten van VRE kweken zijn relatief vaak fout-negatief (Frakking et al., 2018). Het analyseren van 1 sample sluit VRE dragerschap dan ook niet uit. De sensitiviteit van de kweek wordt verhoogd door het sample overnacht te incuberen in een selectief aankweek medium. Het heeft de voorkeur om in het selectieve medium amoxicilline (over het algemeen 16mg/L) voor onderdrukking van Gram-positieve bacteriën te gebruiken, en geen vancomycine, aangezien VREs een lage vancomycine MIC kunnen hebben (Zhou et al., 2014). Verder kunnen in het medium antimicrobiële middelen worden toegevoegd om de groei van Gram-negatieve staven, schimmels en eventueel anaerobe bacteriën te remmen.

Na incubatie overnacht kan een vanA/vanB gendetectie en eventueel een *Enterococcus faecium* PCR op het aankweekmedium worden verricht, of meteen worden afgeënt op een VRE-screeningsagar. Het voordeel van gendetectie op aankweekmedium is dat de detectie van VRE wordt versneld, en de sensitiviteit van de diagnostiek toeneemt. Hierdoor is de negatieve voorspellende waarde hoger (Fonville et al., 2017). De nadelen zijn het frequent voorkomen van fout-positieve uitslagen, en het vergt extra capaciteit voor moleculaire diagnostiek. Samples met negatieve PCR uitslagen hoeven niet te worden gekweekt. Een positief vanA signaal kan bijna altijd worden bevestigd met een positieve VRE kweek. VanB kan met name bij hogere Ct-waarden fout-positief zijn, waarschijnlijk door anaeroben die vanB bij zich dragen (Ballard et al., 2005). Per centrum kan de methode variëren bij welke CT-afkapwaarde het zinvol is kweken in te zetten.

Voor de kweek op vast medium adviseren we specifieke chromogene agars voor VRE-detectie. De specificiteit van kweek van VRE van chromogene agars is hoger dan bile esculin azide vancomycin (BEAV) agar- of campylobacter-agars (Ledeboer et al., 2007; Jenkins et al., 2011). Verschillende chromogene agars zijn hier voor geschikt en commercieel verkrijgbaar (Ledeboer et al., 2007; Anderson et al., 2013; Peterson et al., 2010; Klare et al., 2012). De screeningsagar

platen worden op dag 1 en dag 2 na incubatie bij een temperatuur van 35 graden afgelezen. Incubatie bij 42 graden heeft geen toegevoegde waarde (Nguyen et al., 2012). In principe is een incubatie duur van 48 uur voldoende, maar langere incubatieduur kan worden overwogen indien VREs met afwijkende groei in een centrum voorkomen (eigen data, to be published). Op VRE screeningsagars kunnen verschillende species groeien. Ook kunnen vancomycine-gevoelige *Enterococcus faecium* doorgroeien op de VRE-agar. Bij groei van kolonies dient een species determinatie te worden verricht. Species determinatie met behulp van maldi-TOF of PCR-gebaseerde methoden zijn hiervoor het meest betrouwbaar, VITEK2 is minder geschikt (Fang et al., 2012).

Indien de PCR op de aankweek positief was, maar er geen VRE is geïsoleerd, kunnen als vervolg stap meerdere isolaten worden geanalyseerd. De reden hier voor is dat een patiënt zowel VRE en vancomycine-gevoelige *E. faecium* bij zich kan dragen. Op basis van kolonie morfologie kan soms hier geen onderscheid tussen gemaakt worden, waardoor de kans bestaat dat in eerste instantie de verkeerde kolonie was uitgewerkt (zie figuur 1).



Figuur 1: Bij een mogelijke verdenking op VRE is onderscheid tussen VRE en vancomycine-gevoelige *Enterococcus faecium* op basis van kolonie morfologie niet te maken.

In het geval van een contact onderzoek is het van belang om de index stam fenotypisch en genotypisch te karakteriseren. VREs kunnen afwijkende groei-eigenschappen tonen, het glycopeptide resistentie gen wisselend tot expressie brengen (silenced) of een lage MIC hebben voor vancomycine, waardoor ze niet binnen 48 uur op VRE-platen groeien. De kweekstrategie kan worden aangepast op deze eigenschappen. Om verspreiding aan te tonen, is typering noodzakelijk. Er zijn talrijke gevallen bekend dat de typering laat zien dat een stam ondanks een sterke epidemiologische link toch niet clonaal verwant blijkt te zijn. Dit kan gebaseerd zijn op een toevalsbevinding en een samenlopende uitbraak aan het licht brengen, of door in zeldzame gevallen door horizontale overdracht van een transposon met het *van*-gen naar een andere *Enterococcus faecium* stam binnen een patiënt (Zhou et al., 2018). Bij een uitbraak met veel patiënten is het niet altijd nodig ieder isolaat middels whole genome sequencing te typeren, als de epidemiologische link tussen de patiënten sterk is. Wel is het aanbevolen om VRE isolaten in te vriezen bij -80 graden, zodat de mogelijkheid voor aanvullende gevoeligheidsbepalingen en typering op een later moment blijft bestaan.

De VREs die uitbraken veroorzaken zijn ziekenhuis bacteriën die genetisch sterk op elkaar kunnen lijken. Om overdracht aan tonen zijn typeringsmethoden nodig met een hoog

discriminatief vermogen. Op basis van whole genome sequences kunnen de chromosomale genen die isolaten gezamenlijk hebben onderling worden vergeleken op verschillen (de Been et al., 2015). Identieke cluster types in combinatie met een epidemiologische link duiden op transmissie. Sommige VRE lineages zijn hyperepidemisch. In Duitsland is bijvoorbeeld over grote regio's verspreiding vastgesteld van een ST117 *vanB* clone, met op basis van cgMLST hetzelfde clustertype CT71 (Falgenhauer et al., 2019). De uitgebreide verspreiding van dergelijke hyperepidemische lineages maakt het aantonen van directe VRE transmissie tussen ziekenhuizen op basis van whole genome sequencing onmogelijk, aangezien het aanwezig zijn van VREs met hetzelfde cluster type ook verklaart kan worden op basis van onafhankelijke externe introducties.

In grote ongecontroleerde uitbraken is het ook mogelijk om unique marker PCRs in te zetten als snelle typerings methode. Op basis van whole genome sequencing data kunnen PCRs worden ontworpen die locaties in het genoom detecteren, die specifiek zijn voor de uitbraakstam. Door middel van deze methode kan de tijd tot een typeringsuitslag met enkele dagen worden bekort (Deurenberg et al., 2016).

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

Screening op VRE

- Gebruik voor gerichte VRE screening een selectief ophopingsmedium.
- Verricht na incubatie overnacht een PCR op *vanA* en *vanB* op dit medium, of ent af op een selectieve VRE-screeningsagar.
- Indien de PCR positief is bevestig deze middels kweek.
- Gebruik amoxicilline in selectieve ophopingsmedia om de groei van Gram-positieven en anaëroben te onderdrukken. Gebruik hiervoor geen vancomycine.
- Incubeer de selectieve VRE-screeningsagar minstens 48 uur.
- Indien de PCR op aankweek positief is, maar het niet gelukt is de VRE te isoleren bij menggroei: selecteer meerdere kolonies bij groei op een selectieve VRE-agar.
- Gebruik bij voorkeur maldi-TOF of PCR voor species determinatie van *E. faecium*.
- Verricht moleculaire typering van de index stam als het contactonderzoek nieuwe isolaten oplevert.

Referenties

- de Been M, Pinholt M, Top J, Bletz S, Mellmann A, van Schaik W, Brouwer E, Rogers M, Kraat Y, Bonten M, Corander J, Westh H, Harmsen D, Willems RJ. Core Genome Multilocus Sequence Typing Scheme for High- Resolution Typing of *Enterococcus faecium*. J Clin Microbiol. 2015 Dec;53(12):3788-97.
- Deurenberg RH, Bathoorn E, Chlebowicz MA, Couto N, Ferdous M, García-Cobos S, Kooistra-Smid AM, Raangs EC, Rosema S, Veloo AC, Zhou K, Friedrich AW, Rossen JW. Application of next generation sequencing in clinical microbiology and infection prevention. J Biotechnol. 2017 Feb 10;243:16-24. doi: 10.1016/j.jbiotec.2016.12.022. Epub 2016 Dec 29.
- Falgenhauer L, Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Steul K, Scherer M; Rhine-Main VREfm study group, Heudorf U, Chakraborty T. Near-ubiquitous presence of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ST117/CT71/*vanB* -clone in the Rhine-Main metropolitan area of Germany. Antimicrob Resist Infect Control. 2019 Jul 29;8:128. doi: 10.1186/s13756-019-0573-8. eCollection 2019.
- Zhou X, Chlebowicz MA, Bathoorn E, Rosema S, Couto N, Lokate M, Arends JP, Friedrich AW, Rossen JWA. Elucidating vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks: the role of clonal spread and movement of mobile genetic elements. J Antimicrob Chemother. 2018 Dec 1;73(12):3259-3267. doi: 10.1093/jac/dky349.

4.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van vancomycine resistente *Enterococcus faecium* gerapporteerd?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Het type resistentie gen is van invloed op de gevoeligheids interpretatie van de gemeten MICs voor glycopeptiden. Voor zowel VanA- als VanB-positieve VREs geldt dat vancomycine als resistent moet worden gerapporteerd, ongeacht de gemeten MIC waarde. VanA-positieve VREs hebben over het algemeen een hoge MIC voor teicoplanine. Met name in Oost-Azie zijn varianten beschreven met mutaties in het VanA-operon waarbij de MIC laag wordt gemeten (Gu et al., 2009). In sommige gevallen gaat het hier om polymorphe clonen, of heteroresistentie, hetgeen moeilijk in routine diagnostische laboratoria vast te stellen is. (Qu et al., 2009). De commissie is van mening dat daarom alle VanA-positieve VREs als resistent voor glycopeptiden moeten worden gerapporteerd.

VanB-positieve VREs zijn over het algemeen gevoelig voor teicoplanine. Teicoplanine is dan ook een behandeloptie bij infecties met *vanB*-positieve VREs. De gevoeligheids uitslag dient te worden gerapporteerd op basis van de fenotypisch bepaalde MIC. Bevestig de gevoeligheid middels een gradiënttest, microdilutie, of agardilutie methode indien behandeling met teicoplanine wordt overwogen. Pas op voor uitselectie van teicoplanine-resistente mutanten onder behandeling (Kawalec et al., 2001). Bepaal voor VanB-positieve VREs die onder teicoplanine behandeling worden gekweekt opnieuw de gevoeligheid met een fenotypische confirmatie test.

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

- Rapporteer de uitslag van de VRE confirmatie in het laboratorium informatiesysteem als 'VRE-positief' of 'VRE-negatief' met hierbij het gedetecteerde resistentiegen.
- Rapporteer het antibiogram in het patiënten informatiesysteem overeenkomstig de

EUCAST klinische breekpunten met uitzondering van de glycopeptide antibiotica.

- Rapporteer vancomycine en teicoplanine altijd als resistent in geval van *vanA*.
- Rapporteer vancomycine als resistent in geval van *vanB* ongeacht de MIC. Rapporteer teicoplanine op basis van de uitkomst van de fenotypisch bepaalde MIC.

Referenties

- Gu L, Cao B, Liu Y, Guo P, Song S, Li R, Dai H, Wang C. A new Tn1546 type of VanB phenotype-vanA genotype vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates in mainland China. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Jan;63(1):70-5. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.08.018.
- Kawalec M, Gniadkowski M, Kedzierska J, Skotnicki A, Fiett J, Hryniewicz W. Selection of a teicoplanin-resistant *Enterococcus faecium* mutant during an outbreak caused by vancomycin-resistant enterococci with the vanB phenotype. *J Clin Microbiol*. 2001 Dec;39(12):4274-82.
- Qu TT, Zhang JL, Zhou ZH, Wei ZQ, Yu YS, Chen YG, Li LJ. Heteroresistance to teicoplanin in *Enterococcus faecium* harboring the vanA gene. *J Clin Microbiol*. 2009 Dec;47(12):4194-6. doi: 10.1128/JCM.01802-09. Epub 2009 Oct 21.

Hoofdstuk 5 Extended-spectrum beta-lactamases / plasmidaal AmpC-detectie

Uitgangsvragen

- 5.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC- producerende Enterobacterales bij patiënten?
- 5.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van ESBL-producerende Enterobacterales?
- 5.3 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales?
- 5.4 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?
- 5.5 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC - producerende Enterobacterales gerapporteerd?

Inleiding

Definitie

Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBL's) zijn plasmide-gecodeerde enzymen die penicillines, cefalosporines van de 1e, 2e, 3e en 4e generatie, en aztreonam [Paterson 2005] kunnen hydrolyseren. ESBL's zijn niet in staat om cefamycines (cefotaxime) of carbapenems af te breken. De meeste ESBL's worden geremd door beta-lactamase-remmers zoals clavulaanzuur (Bradford et al., 2001).

Plasmidaal AmpC (pAmpC) enzymen hydrolyseren penicillines, 1^{ste}, 2^{de} en 3^{de} generatie cefalosporines, cefamycines en monobactam antibiotica. Over het algemeen hydrolyseren pAmpC enzymen niet de 4^{de} generatie cefalosporines. De activiteit van pAmpC enzymen wordt geremd door cloxacilline of boorzuur derivaten (Jacoby, 2009).

Klinisch/microbiologisch belang

Invasieve infecties met ESBL producerende Enterobacterales zijn geassocieerd met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Daarnaast hebben deze isolaten de potentie uitbraken te veroorzaken en zijn als BRMO gedefinieerd in de WIP-richtlijn. De meest voorkomende ESBL's behoren tot de klasse A beta-lactamases (TEM, SHV, CTX-M) (Paterson et al., 2005). De ESBL-enzymen behorend tot klasse D (OXA) ESBL's komen minder vaak voor (Naas et al., 2008) en deze worden niet geremd door clavulaanzuur. Incidenteel worden andere klassen ESBL's gedetecteerd (Lahey Clinic et al., 2011). De toename in het voorkomen van ESBL's is grotendeels te wijten aan de proliferatie van CTX-M beta-lactamases (Livermore et al., 2007; Naiemi et al., 2006; Paterson et al., 2005; D'Andrea et al., 2013).

De detectie van ESBL wordt bemoeilijkt door de eventuele aanwezigheid en expressie van AmpC beta-lactamases wat soms leidt tot fout-negatieve testresultaten (Paterson et al., 2005; Stürenburg et al., 2004). Daarom worden in deze richtlijn laboratoriummethoden voor de detectie van ESBL afzonderlijk besproken voor species waarbij induceerbare of gederepresseerde chromosomale AmpC beta-lactamases ongebruikelijk of afwezig zijn (Groep I Enterobacterales) en voor species waarbij de aanwezigheid van induceerbare chromosomale AmpC beta-lactamases meer regel is dan uitzondering (Groep II Enterobacterales) (tabel 1).

Tabel 1. Indeling van Enterobacterales op grond van de aanwezigheid en expressie van

chromosomale AmpC beta-lactamasen¹

Group I ²	Group II ³
<i>Escherichia coli</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Klebsiella</i> spp. ⁴	<i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Hafnia alvei</i>
<i>Salmonella</i> spp.	<i>Morganella morganii</i>
<i>Shigella</i> spp.	<i>Providencia</i> spp.
<i>Raoultella</i> spp.	
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Serratia marcescens</i> .

1 Deze indeling geldt ook voor niet genoemde species binnen de Enterobacterials op grond van de aanwezigheid en expressie van chromosomale AmpC

2 Groep I: Chromosomale AmpC beta-lactamasen ongebruikelijk of afwezig

3 Groep II: Chromosomale AmpC beta-lactamasen meestal aanwezig

4 Met uitzondering van *K. aerogenes*

In tabel 1 worden een aantal species weergegeven.

Belangrijk om te realiseren is dat AmpC-beta-lactamase genen tevens worden aangetroffen op plasmiden, die niet species gebonden zijn en dus in beide groepen kunnen voorkomen (Navarro et al., 2001; Voets et al., 2011; Woodford et al., 2007; Jacoby 2009; den Drijver et al., 2018).

Plasmidaal AmpC (pAmpC)-genen zijn afgeleid van chromosomale AmpC-genen van groep II Enterobacterales. pAmpC genen worden voornamelijk gevonden in Enterobacterales die geen chromosomaal gecodeerde AmpC produceren, of waarbij het chromosomaal AmpC-gen beperkt tot expressie komt. Met name in *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli* en *Shigella* spp. worden pAmpCs veelvuldig gedetecteerd (Jacoby, 2009).

Er zijn talrijke voorbeelden van grote ziekenhuis uitbraken met pAmpC-producerende isolaten. Deze resistente bacteriën hebben zich succesvol aangepast aan de omstandigheden in het ziekenhuis en zijn endemisch geworden (Arena et al., 2013; Roh et al., 2008; Matsumura et al., 2015)

ESBL en pAmpC zijn vaak gelegen op multi-resistentie plasmiden. Isolaten die ESBL en/of pAmpC produceren zijn daarom vaak ook resistent tegen meerdere antibiotica groepen, zoals aminoglycosiden, quinolonen en cotrimoxazol. Indien pAmpC productie gepaard gaat met porineverlies, dan kan dit ook leiden tot resistentie tegen carbapenems (Matsumura et al., 2015; Rodriguez-Bano et al., 2012; Dahmen et al., 2012).

Ondanks dat de pAmpC zeer vergelijkbaar is met ESBL en aan de criteria van de WIP BRMO definitie voldoet, is de pAmpC niet geclassificeerd als BRMO. De verwachting is dat de Samenwerkingsverband Richtlijnen Infectiepreventie (SRI) hierover een uitspraak gaat doen. Daarom heeft de werkgroep gekozen om de detectie van de pAmpC te beschrijven als optioneel onderdeel van deze richtlijn. Er is een eerste inschatting gemaakt om de omvang van de verspreiding van pAmpC in Nederland in kaart te brengen (Voets et al., 2012; Reuland et al., 2014; Reuland et al., 2015; Coolen et al., 2019).

Mechanisme van resistentie

Zie definitie.

Wijzigingen t.o.v. vorige richtlijn (2012)

- Kweek daarnaast voor de follow-up van patiënten met gekende kolonisatie met resistente Enterobacterales ook de anatomische locatie waar de resistente Enterobacterales eerder werd geïsoleerd als dat relevant is.
- Indien een ESBL producerende stam gevoelig (S) is voor een niet-carbapenem beta-lactam antibioticum dan is het rapporteren als resistent (R) optioneel.
- Het beschrijven van pAmpC detectie

Literatuurlijst

- al Naiemi al N, Bart A, de Jong MD, Vandenbroucke-Grauls CM, Rietra PJ, Debets-Ossenkopp YJ, Wever PC, Spanjaard L, Bos AJ, Duim B. Widely distributed and predominant CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3012-4.
- Arena F, Giani T, Becucci E, Conte V, Zanelli G, D'Andrea MM, Buonocore G, Bagnoli F, Zanchi A, Montagnani F, Rossolini GM. Large oligoclonal outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* ST14 and ST26 producing the FOX-7 AmpC β -lactamase in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2013 Dec;51(12):4067-72. doi: 10.1128/JCM.01982-13. Epub 2013 Oct 2.
- Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
- Coolen JPM, den Drijver EPM, Kluytmans JAJW, Verweij JJ, Lamberts BA, Soer JACJ, Verhulst C, Wertheim HFL and Kolwijck E. Development of an algorithm to discriminate between plasmid- and chromosomal-mediated AmpC β -lactamase production in *Escherichia coli* by elaborate phenotypic and genotypic characterization. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Dec; 74(12): 3481–3488. doi: 10.1093/jac/dkz362.
- Dahmen S, Mansour W, Charfi K, Boujaafar N, Arlet G, Bouallègue O. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated to the combination of plasmid-mediated CMY-4 AmpC β -lactamase and loss of an outer membrane protein. *Microb Drug Resist*. 2012 Oct;18(5):479-83. doi: 10.1089/mdr.2011.0214. Epub 2012 Jun 12.
- D'Andrea MM1, Arena F, Pallecchi L, Rossolini GM. CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *Int J Med Microbiol*. 2013 Aug;303(6-7):305-17.
- den Drijver E, Verweij JJ, Verhulst C, Oome S, Soer J, Willemsen I, Schrauwen EJA, Kluytmans-van den BerghMFQ, Kluytmans JAJW. Decline in AmpC β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a Dutch teaching hospital (2013-2016). *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10):e0204864.
- Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Jan;22(1):161-82, Table of Contents. doi: 10.1128/CMR.00036-08.
- Lahey Clinic. Beta-lactamase classification and amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant enzymes. 2011. Available at: www.lahey.org/studies
- Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, Ayala J, Coque TM, Kern-Zdanowicz I, Luzzaro F, Poirel L, Woodford N. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:165-74.
- Matsumura Y, Tanaka M, Yamamoto M, Nagao M, Machida K, Ito Y, Takakura S, Ogawa K, Yoshizawa A, Fujimoto Y, Okamoto S, Uemoto S, Ichiyama S. High prevalence of carbapenem resistance among plasmid-mediated AmpC β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during outbreaks in liver transplantation units. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Jan;45(1):33-40. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.08.015. Epub 2014 Oct 14.
- Naas L, Poirel P, Nordmann. Minor extended-spectrum β -lactamases. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI*, 2008 14 (Suppl. 1), 42–52. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01861.x>
- Navarro F, Perez-Trallero E, Marimon JM, Aliaga R, Gomariz M, Mirelis B. CMY-2-producing *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* strains isolated in Spain (October 1999-December 2000). *J Antimicrob Chemother* 2001;48:383-9.
- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
- Reuland EA, Hays JP, de Jongh DM, Abdelrehim E, Willemsen I, Kluytmans JA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM, al Naiemi N. Detection and occurrence of plasmid-mediated AmpC in highly resistant gram-negative rods. *PLoS One*. 2014 Mar 18;9(3):e91396. doi: 10.1371/journal.pone.0091396. eCollection 2014.
- Reuland EA, Halaby T, Hays JP, de Jongh DM, Sneltselaar HD, van Keulen M, Elders PJ, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM, Al Naiemi N. Plasmid-mediated AmpC: prevalence in community-acquired isolates in Amsterdam, the Netherlands, and risk factors for carriage. *PLoS One*. 2015 Jan 14;10(1):e0113033. doi: 10.1371/journal.pone.0113033. eCollection 2015.
- Rodríguez-Baño J, Miró E, Villar M, Coelho A, Gozalo M, Borrell N, Bou G, Conejo MC, Pomar V, Aracil B, Larrosa N, Agüero J, Oliver A, Fernández A, Oteo J, Pascual A, Navarro F. Colonisation and infection due to Enterobacteriaceae producing plasmid-mediated AmpC β -lactamases. *J Infect*. 2012 Feb;64(2):176-83. doi: 10.1016/j.jinf.2011.11.016. Epub 2011 Nov 23.
- Roh KH, Uh Y, Kim JS, Kim HS, Shin DH, Song W. First outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing both SHV-12-type extended-spectrum beta-lactamase and DHA-1-type AmpC beta-lactamase at a Korean hospital. *Yonsei Med J*. 2008 Feb 29;49(1):53-7. doi: 10.3349/ymj.2008.49.1.53.

- Stürenburg E, Sobottka I, Noor D, Laufs R, Mack D. Evaluation of a new cefepime-clavulanate ESBL Etest to detect extended-spectrum beta-lactamases in an Enterobacteriaceae strain collection. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:134-8.
- Voets GM, Fluit AC, Scharringa J, Cohen Stuart J, Leverstein-van Hall MA. A set of multiplex PCRs for genotypic detection of extended-spectrum beta-lactamases, carbapenemases, plasmid-mediated AmpC beta-lactamases and OXA-beta-lactamases. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:356-9.
- Voets GM, Platteel TN, Fluit AdC, Scharringa J, Schapendonk CM, Stuart JC, Bonten MJM, Hall MAL, on behalf of the National ESBL Surveillance Working Group. Population Distribution of Beta-Lactamase Conferring Resistance to Third-Generation Cephalosporins in Human Clinical Enterobacteriaceae in The Netherlands. *PLoS One*. 2012;7(12):e52102. doi: 10.1371/journal.pone.0052102. Epub 2012 Dec 20.
- Woodford N, Reddy S, Fagan EJ, Hill RL, Hopkins KL, Kaufmann ME, Kistler J, Palepou MF, Pike R, Ward MW, Cheesbrough J, Livermore DM. Wide geographic spread of diverse acquired AmpC beta-lactamases among *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in the UK and Ireland. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:102-5.

5.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?

Inleiding

De frequentst aanbevolen monsters voor surveillancescreening van resistente Enterobacterales (met name ESBL en carbapenemase producerende organismen) zijn rectale uitstrijken en feces. In sommige richtlijnen wordt ook de mogelijkheid vermeld om op andere anatomische locaties te screenen als toevoeging op de rectale screening, zoals uitstrijken ter hoogte van de liezen (HICPAC, 2006; ACSQHC, 2013) of klinische monsters (wonden, vasculaire katheters, urine etc.) (HICPAC, 2006; ACSQHC, 2013; HGR, 2019). Conform sommige richtlijnen (HICPAC, 2006; NHMRC, 2010) kan ook een perirectale uitstrijk worden afgenomen als alternatief voor een rectale uitstrijk.

In deze module wordt onderzocht wat de toegevoegde waarde is van screening voor resistente Enterobacterales op anatomische locaties buiten het rectum. Daarnaast wordt onderzocht of een perirectale uitstrijk of perineumuitstrijk geschikte alternatieven zijn voor rectale uitstrijken en/of feces en wat het geschikte afnamemateriaal is om dragerschap van resistente Enterobacterales aan te tonen.

Voor de definities 'rectale uitstrijk', 'perirectale uitstrijk', 'perineumuitstrijk' en 'resistente Enterobacterales' zie 1.5 Definities en begrippen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep drie systematische literatuuranalyses verricht met de volgende PICO-vraagstellingen:

1. Wat is het effect van multi-site screening* op het aantal gedetecteerde patiënten met dragerschap van resistente Enterobacterales in vergelijking met screening met enkel een rectale uitstrijk of feces?
* *multi-site: rectale screening plus minimaal bemonstering van een andere anatomische locatie (huid, keel, urine, wonde etc.)*
2. Kan de rectale uitstrijk worden vervangen door een perirectale of een perineumuitstrijk om dragerschap van resistente Enterobacterales aan te tonen?
3. Wat is geschikt afnamemateriaal om dragerschap van resistente Enterobacterales aan te tonen?

Tabel 1 Selectiecriteria PICO 1/2/3

Type studies	<u>Review 1 over multi-site screening</u> - systematische reviews van gerandomiseerde studies en/of observationele studies met een controlegroep of ander vergelijkbaar onderzoek - oorspronkelijk onderzoek: gerandomiseerde studies en/of observationele studies met een controlegroep <u>Review 2 over vervanging rectale uitstrijk, Review 3 over afnamemateriaal</u> - systematische reviews van diagnostisch onderzoek met acceptabele referentietest (cross-sectioneel onderzoek) - oorspronkelijk diagnostisch onderzoek met acceptabele referentietest (cross-sectioneel onderzoek)
Type patiënten	- patiënten bij wie een screening voor resistente Enterobacterales wordt uitgevoerd.
Interventie resp.	<u>Review 1 over multi-site screening</u>

Indextest	- multi-site screening <u>Review 2 over vervanging rectale uitstrijk</u> - a) perineumuitstrijk - b) perirectale uitstrijk <u>Review 3 over afnamemateriaal</u> - dry swab, cotton tipped swabs (+- (Stuart) transport medium) of andere afnamematerialen
Controle resp. Referentietest	<u>Review 1 over multi-site screening</u> - rectale uitstrijk / feces <u>Review 2 over vervanging rectale uitstrijk</u> - rectale uitstrijk of feces <u>Review 3 over afnamemateriaal</u> - flocced swabs met Amies liquid (ESwab)
Type uitkomstmaten	<u>Review 1 over multi-site screening</u> - detectie van het aantal patiënten gekoloniseerd met resistente Enterobacterales <u>Review 2 over vervanging rectale uitstrijk, Review 3 over afnamemateriaal</u> - sensitiviteit
Type setting	- ziekenhuis, zorginstellingen, ambulante patiënten (bijv. contactonderzoek)
Exclusiecriteria	- niet alle patiënten binnen één studie hebben de index- en referentietest gehad

Ter info (review 3): voor deze diagnostische vraagstelling wordt de sensitiviteit gerapporteerd. Voor de specificiteit geldt: in de klinische praktijk vertegenwoordigt een positieve perirectale uitstrijk en een negatieve rectale uitstrijk of feces geen 'false positive' maar een 'true positive'. De specificiteit wordt dus niet als nuttige parameter gezien in deze context.

Review 1 over multi-site screening

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is een systematische search verricht. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 1. Na ontdubbeling van de zoekresultaten leverde de literatuurzoekactie 1027 treffers op. Studies die voldeden aan de selectiecriteria in tabel 1 zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur. 16 studies werden geselecteerd op basis van titel en abstract. Bijkomend werden 3 studies gevonden door middel van handmatig zoeken (referentielijsten van gevonden studies en richtlijnen). Na het lezen van de volledige artikelen werden uit een totaal van 19 studies uiteindelijk 4 studies opgenomen in de literatuuranalyse (March et al., 2010; Rattanaumpawan et al., 2018; Thurlow et al., 2013; Tschudin-Sutter et al., 2012). In bijlage 2 staan de redenen van exclusie van de andere 15 studies vermeld.

Review 2 over vervanging rectale uitstrijk

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is een systematische search verricht. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 3. Na ontdubbeling van de zoekresultaten leverde de literatuurzoekactie 580 treffers op. Studies die voldeden aan de selectiecriteria in tabel 1 zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur. 4 studies werden geselecteerd op basis van titel en abstract. Na het lezen van de volledige artikelen werd hiervan uiteindelijk 1 studie opgenomen in de literatuuranalyse (Dyakova et al., 2017). In bijlage 4 staan de redenen van exclusie van de andere 3 studies vermeld. Referentiecheck leverde 3 extra artikelen op (Lautenbach et al., 2005; Satlin et al., 2017; Wiener-Well et al., 2010).

Review 3 over afnamemateriaal

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is een systematische search verricht. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 5. Na ontdebelling van de zoekresultaten leverde de literatuurzoekactie 701 treffers op. Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria.

Samenvatting literatuur

Ad PICO-vraagstelling 1: review multi-site screening *versus* enkel rectale uitstrijk of feces

Ter informatie:

- Zie bijlage 6 voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie. Voor gedetailleerde informatie betreffende studiepopulatie, interventie, uitkomstmaten en resultaten zie bijlage 7. Voor deze samenvatting zijn in elke studie alleen de data geëxtraheerd die betrekking hebben op de huidige PICO vraagstelling.
- De PICO-vraag is een interventievraag op het domein van diagnostiek en valt niet onder het paradigma diagnostisch accuraatheidsonderzoek, omdat dit laatste veronderstelt dat de referentietest onfeilbaar is.

Onderzoeksdesign

Alle geïnccludeerde studies zijn observationele niet-gerandomiseerde studies. Zie bijlage 7 voor de oorspronkelijke opzet van de studies.

Land waar studie is verricht

Tabel 2: Land waar studie is verricht

Studie verricht in	Aantal studies
Italië	1 studie (March et al., 2010)
Thailand	1 studie (Rattanaumpawan et al., 2018)
Verenigde staten	1 studies (Thurlow et al., 2013)
Zwitserland	1 studie (Tschudin-Sutter et al., 2012)

Studiepopulaties

Tabel 3: Studiepoulaties waarover data geëxtraheerd is

Studie referentie	Studiepopulatie
Thurlow et al., 2013	Patiënten met een gekende kolonisatiestatus voor <i>K. pneumoniae</i> carbapenemase (KPC)-producerende Enterobacterales (n=33). De controle en interventie werden uitgevoerd in dezelfde populatie.
March et al., 2010	Inwoners van een 'long term care facility' (n=111). De controle en interventie werden uitgevoerd in dezelfde populatie.
Rattanaumpawan et al., 2018	Patiënten die werden opgenomen in het ziekenhuis (n=487). De controle en interventie werden uitgevoerd in dezelfde populatie.
Tschudin-Sutter et al., 2012	Patiënten met ESBL producerende Enterobacterales in een klinische kweek (n = 133). De controle en interventie werden uitgevoerd in dezelfde populatie.

De studiepoulaties zijn heterogeen ten aanzien van het achtergrondrisico op dragerschap van resistente Enterobacterales. Twee studies onderzochten patiënten waarvan de kolonisatiestatus

met resistente Enterobacterales gekend was: Thurlow (2013) maakten een selectie van patiënten op basis van gekende kolonisatiepatronen in het rectum en klinische monsters en Tschudin-Sutter (2012) includeerden alleen patiënten waarbij ESBL-producerende Enterobacterales in klinische kweken werden gevonden. Twee studies onderzochten patiënten zonder dat de kolonisatie status bekend was (March et al., 2010; Rattanaumpawan et al., 2018).

Afnamemateriaal

Één studie maakte gebruik van kunststof (Dacron) swabs in Stuart transportmedium (Thurlow et al., 2013). Drie studies specificeerden het afnamemateriaal niet (March et al., 2010; Rattanaumpawan et al., 2018; Tschudin-Sutter et al., 2012).

Detectiemethodes

Alle vijf studies detecteerden resistente Enterobacterales op basis van kweek (zie bijlage 8). Twee studies gebruikten commerciële selectieve agars (March 2010 et al., Tschudin-Sutter et al., 2012). Thurlow et al. (2013) gebruikten een direct-ertapenem disk methode voor de detectie van KPC-producerende Enterobacterales en Rattanaumpawan et al. (2018) gebruikten MacConkey agar met ceftriaxon. Één studie maakte gebruik van een ophopingsmedium (Thurlow et al., 2013).

Interventies

Alle vier studies vergeleken multi-site screening (inclusief rectale screening) met rectale screening alleen. De anatomische locaties die deel uitmaakten van een multi-site screening verschilden tussen de studies (zie tabel 4 hieronder).

Definities

Rectale screening werd gedefinieerd als een rectale uitstrijk, feces, of een combinatie van beide.

Tabel 4: Definitie van multi-site screening in de verschillende studies

Studie referentie	Thurlow et al., 2013	March et al., 2010	Rattanaumpawan et al., 2018	Tschudin-Sutter et al., 2012
Anatomische sites die deel uitmaken van multi-site screening	• Inguinaal • Axilla • Antecubitale fossa • Bovenkant rug • Tracheostomie site (als aanwezig) • Urine • Rectale uitstrijk	• Inguinaal • Oropharyngeaal • Nasale uitstrijk • Urine (midstream or catheter) • Rectale uitstrijk	• Inguinaal • Keel • Neus • Rectale uitstrijk	• Urine • Inguinaal • Keel • Rectale uitstrijk

Definitie resistente Enterobacterales

Studie referentie	Definitie resistente Enterobacterales
Thurlow et al., 2013	KPC-producerende Enterobacterales (verificatie met PCR voor KPC)
March et al., 2010	ESBL-producerende Enterobacterales (verificatie met fenotypische methoden)
Rattanaumpawan et al., 2018	ESBL-producerende Enterobacterales (verificatie met fenotypische methoden)

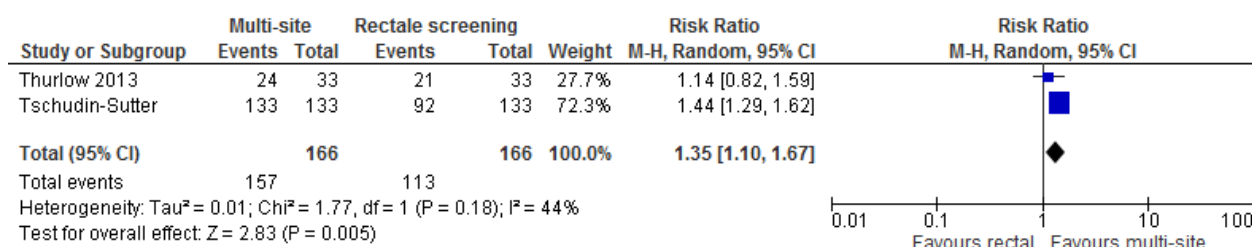
Tschudin-Sutter et al., 2012	ESBL-producerende Enterobacterales (verificatiemethode niet gerapporteerd)
------------------------------	--

Resultaten voor de uitkomstmaat 'aantal patiënten positief voor kolonisatie met resistente Enterobacterales'

a) Multi-site screening in een populatie van patiënten met gekende kolonisatiestatus voor resistente Enterobacterales

Twee studies onderzochten de methode van screening in een populatie waarvan de kolonisatiestatus van resistente Enterobacterales gekend was. Bij beide studies waren de resultaten in het voordeel van multi-site screening. Pooling van de twee studies liet een 35% toename zien in het aantal gedetecteerde patiënten met kolonisatie met resistente Enterobacterales ten voordele van multi-site screening, met een spreiding van minimaal 10% toename tot maximaal 67% toename : RR 1,35; BI 1,10 tot 1,67.

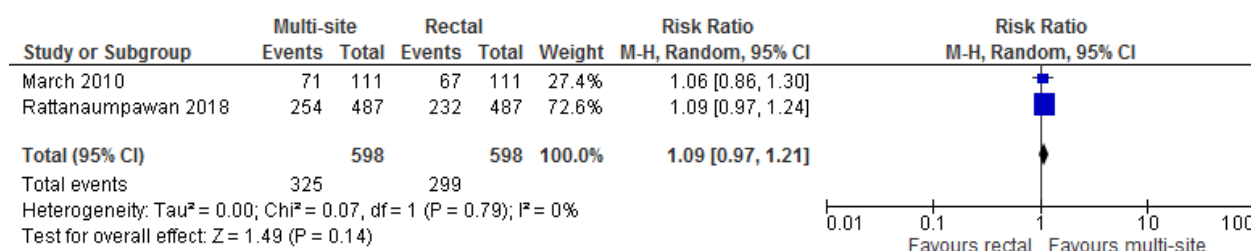
In absolute termen betekent dat dat het aantal BRMO detecties toeneemt van 680 per 1000 naar 918 per 1000 wanneer men naast rectale screening ook op andere anatomische locaties screent. Het 95% BI geeft aan dat screening op ook andere anatomische locaties in het beste geval resulteert in een toename van 456 per 1000 en in het slechtste geval in een toename van 68 per 1000. Ter informatie: de werkgroep zou een toename van 68/1000 klinisch relevant vinden.



b) Multi-site screening in een populatie waarin de kolonisatie status voor resistente Enterobacterales niet bekend was

Twee studies onderzochten een populatie waarin de kolonisatiestatus met resistente Enterobacterales niet bekend was. Pooling van de twee studies liet een 9% toename in het aantal gekoloniseerde patiënten zien ten voordele van de multi-site screening: RR 1,09; 95% BI 0,97 tot 1,21 (zie figuur hieronder). 9% reductie is de beste schatting van het effect van multisite screening. De ondergrens ((RR: 0.97) van het 95% betrouwbaarheidsinterval laat echter zien dat de omvang van de studies te gering was om een ongunstig effect van multisite screening uit te sluiten.

In absolute termen geformuleerd: een absolute reductie van 45 per 1000 (95% BI: -0.015; +0.105) is de beste schatting van het effect van multi-site screening. De ondergrens (-15 per 1000) van het betrouwbaarheidsinterval laat echter zien dat de omvang van de studies te gering was om een ongunstig effect van multi-site screening uit te sluiten. Ter info: de werkgroep zou een toename van 45/1000 klinisch relevant vinden.



Bewijskracht van de literatuur

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Voor studies over interventies (multi-site screening versus rectale screening) starten gerandomiseerde onderzoeken in de categorie hoog en observationele studies in de categorie laag. Het bewijs werd per uitkomstmaat getoetst aan de volgende criteria: beperkingen in studie opzet (risico op bias), inconsistentie, indirectheid, onnauwkeurigheid en publicatiebias.

Aantal patiënten gekoloniseerd met resistente Enterobacterales

a) ten aanzien van screening in een populatie van patiënten met gekende kolonisatiestatus voor resistente Enterobacterales

Vanwege het observationele karakter van de onderzoeken start de kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaat laag. De bewijskracht werd afgewaardeerd van laag naar zeer laag omdat men resistente Enterobacterales in Nederland op een andere manier detecteert dan in de studies (enkel in één studie werd een ophopingsmedium gebruikt). Er is sprake van matige statistische heterogeniteit ($I^2 = 44\%$). De werkgroep heeft hiervoor echter niet afgewaardeerd, omdat beide puntschatters in dezelfde richting wijzen. De studies onderzochten CPE- en ESBL-producerende Enterobacterales. De werkgroep denkt dat de studieresultaten ook extrapoleerbaar zijn naar plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales, omdat er niet wordt verwacht dat het kolonisatiepatroon gebonden is aan resistentiemechanismen.

b) ten aanzien van screening waarin de kolonisatie status niet bekend was

Vanwege het observationele karakter van de onderzoeken start de kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaat laag. De bewijskracht werd afgewaardeerd van laag naar zeer laag, omdat het 95% BI geen effect ($RR=1$) insluit en men resistente Enterobacterales in Nederland op een andere manier detecteert dan in de studies (gebruik van een ophopingsmedium) (indirectheid). De studies onderzochten CPE- en ESBL-producerende Enterobacterales. De werkgroep denkt dat de studieresultaten ook extrapoleerbaar zijn naar plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales, omdat er niet wordt verwacht dat het kolonisatiepatroon gebonden is aan resistentiemechanismen.

Conclusies

Ze GRADE	<i>Populatie van patiënten met gekende kolonisatiestatus voor resistente Enterobacterales</i>
	<i>Aantal gedetecteerde patiënten met kolonisatie met resistente Enterobacterales</i> Multisite screening lijkt de detectie van het aantal patiënten positief voor resistente Enterobacterales aanzienlijk te verhogen in vergelijking met alleen rectale screening in een populatie met een positieve kolonisatiestatus op multiresistente Enterobacterales.

	Bron: Thurlow et al., 2013; Tschudin-Sutter et al., 2012
Zeer GRADE	<i>Populatie waarin de kolonisatie status voor resistente Enterobacterales niet bekend was</i> <i>Aantal gedetecteerde patiënten met kolonisatie met resistente Enterobacterales</i> Het is heel onzeker dat multisite screening de detectie van het aantal patiënten positief voor resistente Enterobacterales verhoogt in vergelijking met alleen rectale screening in een populatie waarin de kolonisatiestatus niet gekend is. Bron: March et al., 2010; Rattanaumpawan et al., 2018

Ad PICO-vraagstelling 2: review perirectale of perineumuitstrijk *versus* rectale uitstrijk of feces

Ter informatie:

- Zie bijlage 9 voor gedetailleerde informatie over het risico op bias per studie (beoordeling met QUADAS-2). Voor gedetailleerde informatie betreffende studiepopulatie, interventie, uitkomstmaten en resultaten zie bijlage 10. Voor deze samenvatting zijn in elke studie alleen de data geëxtraheerd die betrekking hebben op de huidige PICO vraagstelling.

Onderzoeksdesign

Alle geïnccludeerde studies zijn cross-sectionele onderzoeken (of cross-sectionele data werd geëxtraheerd). Zie bijlage 10 voor de oorspronkelijke opzet van de studies.

Land waar studie is verricht

Tabel 2: Land waar studie is verricht

Studie verricht in	Aantal studies
Verenigd Koninkrijk	1 studie (Dyakova et al., 2017)
Verenigde staten	2 studies (Satlin et al., 2017; Lautenbach et al., 2005)
Israël	1 studie (Wiener-Well et al., 2010)

Studiepopulaties

Tabel 3: Studiepoulaties waarover data geëxtraheerd is

Studie referentie	Studiepopulatie
Dyakova et al. 2017	In ziekenhuis opgenomen patiënten waarbij een rectale en een perineumuitstrijk werden afgenomen (n=4006) (Prevalentie resistente Enterobacterales: 6,9%)
Lautenbach et al. 2005	In ziekenhuis opgenomen patiënten waarbij feces en een perirectale uitstrijk werden afgenomen (n=63) (Prevalentie resistente Enterobacterales: 33,3%)
Satlin et al. 2017	Patiënten met acute leukemie en stamceltransplantatiepatiënten waarbij feces en een perirectale uitstrijk werden afgenomen (n=137) (161 gepaarde monsters) (Prevalentie resistente

	Enterobacterales: 20,5%)
Wiener-Well et al., 2010	In ziekenhuis opgenomen patiënten waarbij een rectale en perirectale uitstrijk werden afgenomen (n=298) (Prevalentie resistente Enterobacterales: 5,0%)

Definitie resistente Enterobacterales

Tabel 4: Definitie van resistente Enterobacterales

Studie referentie	Definitie <i>resistente Enterobacterales</i>
Dyakova et al. 2017	ESBL-producerende Enterobacterales (fenotypisch)
Lautenbach et al. 2005	Fluoroquinolone resistente <i>E. coli</i>
Satlin et al. 2017	Fluoroquinolone resistente Enterobacterales; Ceftriaxon resistente Enterobacterales
Wiener-Well et al. 2010	Carbapenem-resistente <i>K. pneumoniae</i>

Afnamemateriaal

Twee studies maakten gebruik van flocked swabs (Becton Dickinson en Copan) (Dyakova et al. 2017; Satlin et al., 2017). Twee studies specificeerden het afnamemateriaal niet (Lautenbach et al. 2005; Wiener-Well et al., 2010).

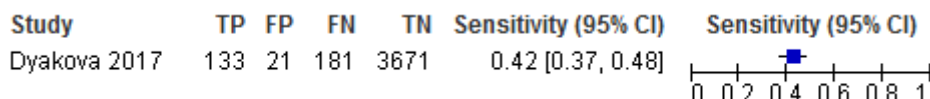
Detectiemethodes

Alle vier studies detecteerden resistente Enterobacterales op basis van kweek (zie bijlage 11). Voor de detectie van Enterobacterales met een ESBL fenotype werden commerciële chromogene media gebruikt (Dyakova et al. 2017; Satlin et al. 2017). De detectie van fluoroquinolone resistente Enterobacterales gebeurde met MacConkey agar gesupplementeerd met een fluoroquinolone (Lautenbach et al. 2005; Satlin et al. 2017). Detectie van carbapenemase producerende *K. pneumoniae* gebeurde met MacConkey agar gesupplementeerd met 1µg/ml meropenem (Wiener-Well et al., 2010). Één studie maakte gebruik van een ophopingsmedium (Wiener-Well et al., 2010).

Resultaten

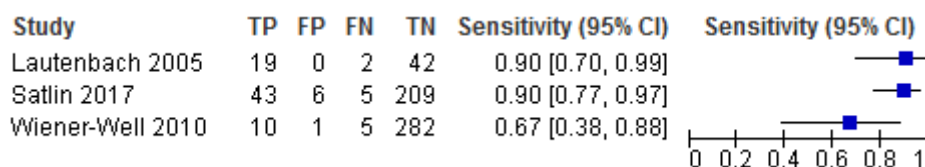
a) Resultaten voor perineumuitstrijk versus rectale uitstrijk of feces

Perineumuitstrijken hadden een sensitiviteit van 42% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 37% tot 48%). De referentietest was een rectale uitstrijk (Dyakova et al., 2017). De resistente Enterobacterales in deze studie bestonden voornamelijk uit *E. coli* (79,3%).



b) Resultaten voor perirectale uitstrijk versus rectale uitstrijk of feces

Drie studies onderzochten de diagnostische waarde van perirectale uitstrijken voor de opsporing van resistente Enterobacterales. In studies waarbij de resistente Enterobacterales voornamelijk bestonden uit *E. coli* (Lautenbach (2005): 100% *E. coli*; Satlin (2017): 70% *E. coli*) werd in beide studies een sensitiviteit gevonden van 90% (95% BI 70-77% tot 97-99%). In één studie waarbij de resistente Enterobacterales voornamelijk bestonden uit *K. pneumoniae* (Wiener-Well (2010): 100% *K. pneumoniae*) werd een sensitiviteit gevonden van 67% (95% BI 38% tot 88%).



Bewijskracht van de literatuur

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens een GRADE-like methodiek. Ten aanzien van diagnostisch accuratessevragen starten studies met een cross-sectioneel design in de categorie hoog. Het bewijs werd getoetst aan de volgende criteria: beperkingen in studie opzet (risico op bias), inconsistentie, indirectheid, onnauwkeurigheid en publicatiebias.

Perineumuitstrijk versus rectale uitstrijk of feces

De bewijskracht werd afgewaardeerd van hoog naar matig wegens de onzekerheid of de studieresultaten extrapoleerbaar zijn naar de Nederlandse situatie, omdat de detectiemethoden in Nederland niet volledig overeenkomen met deze in de studies (er werd geen ophopingsmedium gebruikt) (indirectheid).

De studies onderzochten CPE- en ESBL-producerende Enterobacterales. De werkgroep denkt dat de studieresultaten ook extrapoleerbaar zijn naar plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales, omdat er niet wordt verwacht dat het kolonisatiepatroon gebonden is aan resistentiemechanismen.

Perirectale uitstrijk versus rectale uitstrijk of feces

De bewijskracht werd afgewaardeerd van hoog naar matig wegens de onzekerheid of de studieresultaten extrapoleerbaar zijn naar de Nederlandse situatie, omdat de detectiemethoden in Nederland niet volledig overeenkomen met deze in de studies (er werd geen ophopingsmedium gebruikt in de meeste studies) (indirectheid).

De studies onderzochten CPE- en ESBL-producerende Enterobacterales. De werkgroep denkt dat de studieresultaten ook extrapoleerbaar zijn naar plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales, omdat er niet wordt verwacht dat het kolonisatiepatroon gebonden is aan resistentiemechanismen.

Conclusies

Matig	<i>Perineumuitstrijk versus rectale uitstrijk of feces</i>
	Het gebruik van een perineumuitstrijk voor de detectie van resistente Enterobacterales (voornamelijk <i>E. coli</i>) heeft waarschijnlijk een lagere sensitiviteit dan een rectale uitstrijk. Bron: Dyakova et al., 2017
Matig	<i>Perirectale uitstrijk versus rectale uitstrijk of feces</i> Het gebruik van een perirectale uitstrijk voor de diagnostiek van (voornamelijk) resistente <i>E. Coli</i> lijkt een vergelijkbare sensitiviteit te hebben als feces of een rectale uitstrijk

	<i>Bron: Lautenbach et al., 2005; Satlin et al., 2017</i> Het gebruik van een perirectale uitstrijk voor de diagnostiek van resistente <i>Klebsiella pneumoniae</i> heeft mogelijk een lagere sensitiviteit dan feces of rectale uitstrijk <i>Bron: Wiener-Well et al., 2010</i>
--	---

Ad PICO-vraagstelling 3: review - Flocked swabs met Amies liquid (ESwab) versus andere afnamematerialen

Er werden geen studies gevonden die verschillende soorten afnamemateriaal vergeleken voor de detectie van patiënten gekoloniseerd met resistente Enterobacterales

Conclusies

-	Er werden geen studies gevonden die verschillende soorten afnamemateriaal vergeleken voor de detectie van dragerschap met resistente Enterobacterales.
---	--

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Review over multi-site screening

a) Multi-site screening in een populatie van patiënten met gekende kolonisatiestatus voor resistente Enterobacterales

De algehele kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege het observationele karakter van de studies en indirectheid.

b) Multi-site screening in een populatie waarin de kolonisatie status voor resistente Enterobacterales niet bekend was

De algehele kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege het observationele karakter van de studies, de geringe omvang van de studies (imprecisie) en indirectheid.

Review over vervanging rectale uitstrijk

Perineale screening versus rectale uitstrijk of feces

De algehele kwaliteit van het bewijs is matig vanwege indirectheid.

Review 3 over afnamemateriaal

De kwaliteit van bewijs is niet te beoordelen, omdat geen studie gevonden is die deze vraag heeft onderzocht.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Voor het opsporen van patiënten met kolonisatie met resistente Enterobacterales is het afnemen van rectale uitstrijken / feces de standaard praktijk. Volgens de werkgroep is de bijkomende bemonstering van andere anatomische locaties, zoals huid, keel, urine of wonden weinig of niet belastend, omdat het voor de patiënt minder ongemakkelijk en invasief is. Ook is

perineale of perirectale bemonstering minder belastend, omdat het voor de patiënt minder ongemakkelijk en invasief is.

➤ *Kosten en middelen*

Multi-site screening versus enkel rectale uitstrijk of feces

Structurele kosten zijn afhankelijk van detectiemethode en het aantal extra gescreende sites. De grootste kostenposten zijn verbruik van media en/of reagentia (PCR, chromogene agar, ...) en bijkomende arbeid voor analisten. De verhouding tussen de kosten en de netto-baten zal sterk afhangen van de waarde van screening van bijkomende anatomische locaties om extra gevallen van kolonisatie met resistente Enterobacterales te ontdekken: indien verspreiding van resistente Enterobacterales in een uitbraaksituatie en bijkomende screeningsrondes kunnen worden voorkomen, zou de kosten/baten verhouding gunstig uitvallen. Op basis van het beschikbare bewijs kan de werkgroep geen uitspraak doen over de kosten/baten verhouding van multi-site screening tegenover rectale screening.

Vervanging rectale uitstrijk

Er worden geen verschillen in structurele kosten verwacht: het gebruik van afnamemateriaal en reagentia blijft gelijk. Indien het afnemen van een perirectale uitstrijk toelaat om resistente Enterobacterales te detecteren in een patiënt bij wie geen rectale uitstrijk zou kunnen worden afgenomen kan de kosten/baten verhouding gunstig uitdraaien. Op basis van het beschikbare bewijs kan de werkgroep geen uitspraak doen over de kosten/baten verhouding van perineale tegenover rectale screening.

➤ *Professioneel perspectief*

Multi-site screening versus enkel rectale uitstrijk of feces

De bewijskracht is zeer laag dat multi-site screening (inclusief rectale screening) geassocieerd is met een klinisch relevant hoger detectiepercentage van patiënten met kolonisatie met resistente Enterobacterales in vergelijking met alleen rectale screening.

Multi-site screening in een populatie van patiënten met gekende kolonisatiestatus voor resistente Enterobacterales

In een populatie van patiënten met gekende kolonisatie met ESBL-producerende Enterobacterales rapporteren Tschudin-Sutter et al. dat beduidend meer gekoloniseerde patiënten worden gedetecteerd als ook inguinaal en in de urine wordt gescreend versus enkel het rectum (133/133 versus 92/133). De meeste winst viel te behalen door toevoegen van urinescreening (detectie van 131/133 patiënten) (Tschudin-Sutter et al., 2012). In de studie van Thurlow et al. (eveneens in patiënten met een gekende kolonisatiestatus) en March et al. was het effect van toevoegen van urinescreening minder groot (March et al., 2010; Thurlow et al., 2013). De studie van Tschudin-Sutter et al. includeerde patiënten met een ESBL-producerende Enterobacterales in klinische monsters (afgenomen wegens verdenking infectie), wat mogelijk een verklaring kan zijn voor de hoge prevalentie in urinemonsters. Van Prehn et al. vonden in een groep van 588 patiënten met gekende kolonisatie met ESBL-producerende Enterobacterales dat 86,1% van de patiënten een positieve rectale screening had. De patiënten met een negatieve rectale screening waren voornamelijk positief in respiratoire monsters, urine en puskwelen (van Prehn et al., 2018). De werkgroep vindt op basis van deze gegevens dat er onvoldoende aanwijzingen zijn voor een aanpassing van de algemene screening naar resistente Enterobacterales. Bij de opvolging van patiënten met gekende kolonisatie kan het aangeraden zijn om te blijven screenen op de locatie waar de resistente Enterobacterales oorspronkelijk zijn geïsoleerd (met name in het geval van urine en sputum) (Prehn et al., 2018).

Multi-site screening in een populatie waarin de kolonisatie status voor resistente Enterobacterales niet bekend was

Er zijn onvoldoende aanwijzingen om standaard bijkomende screening op huidlokalisaties (zoals inguinale uitstrijken), keelmonsters of urine aan te raden voor de detectie van resistente Enterobacterales.

In bepaalde populaties kan het wel zijn om op basis van klinische symptomen bijkomende relevante anatomische sites of monsters te screenen voor resistente Enterobacterales (bijv. sputum bij longtransplantatie patiënten, urine (bij patiënten met een katheter), of wonden bij patiënten met chronische wonden of brandwonden).

Europese richtlijnen

De richtlijnen van de European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) raden een rectale of perirectale uitstrijk aan samen met bemonstering van het inguinaal gebied en sites zoals katheters en wonden (Taconelli et al., 2014). De Ierse richtlijnen (HPSC, 2014) vermelden dat screeningsmonsters van bijkomende anatomische sites (urine en drainvloeistoffen) ook geschikt kunnen zijn voor surveillance. De Belgische richtlijnen (HGR, 2019) geven aan dat afhankelijk van klinische tekens kweken van sputum, wonden of urine kunnen worden uitgevoerd. Duitse richtlijnen (RKI, 2018) vermelden dat urine en chronische wonden ook kunnen worden gescreend.

Andere richtlijnen

De HICPAC/CDC (2006) raadt aan om in een periode van geïntensiveerde interventies (bijvoorbeeld bij een niet dalende prevalentie van BRMO of een eerste uitbraak) actieve surveillance uit te voeren van screening van huidlaesies, drainerende wonden, en sputum bij verdenking van een respiratoir reservoir. Canadese richtlijnen geven aan dat urinemonsters, uitstrijken van open wonden en (op indicatie) sputum en uitstrijken van kathetersites ook aangewezen kunnen zijn (PIDAC, 2013). De Australische richtlijnen voor bestrijding van CPE producerende Enterobacterales raden aan om urine te includeren in de screening, aangezien de meeste CPE-producerende Enterobacterales in de nationale Australische surveillanceprogramma's zijn teruggevonden in urinemonsters (ACSQHC, 2013). Bijkomende Australische richtlijnen (NHMRC, 2010) raden een screening aan op meerdere anatomische locaties. Voorbeelden van bijkomende anatomische locaties worden gegeven (bijvoorbeeld inguinaal, wonden,...) zonder specifieke aanbevelingen te doen. Nieuw-Zeelandse richtlijnen (ARAG, 2007) raden ook screening van chronische ulcera of wonden en urine (bij gekatheteriseerde patiënten) aan.

Vervanging rectale uitstrijk

Perineale screening versus rectale uitstrijk of feces

De bewijskracht voor het gebruik van een perineumuitstrijk als alternatief voor een rectale uitstrijk of feces is matig. Het effect is klinisch relevant en de sensitiviteit van een perineumuitstrijk is niet geschikt voor de detectie van resistente Enterobacterales. In Belgische richtlijnen wordt het gebruik van een perineumuitstrijk afgeraden voor de detectie van carbapenemase producerende Enterobacterales wegens een lage sensitiviteit (HGR, 2019).

Perirectale screening versus rectale uitstrijk of feces

De bewijskracht voor het gebruik van een perirectale uitstrijk als alternatief voor een rectale uitstrijk of feces is laag. Het gebruik van perirectale uitstrijken voor de detectie van resistente

Enterobacterales is in lijn met verschillende internationale richtlijnen (HICPAC/CDC, 2006; NHMRC, 2010) waaronder ook Europese richtlijnen van ESCMID (Tacconelli et al., 2014). In enkele richtlijnen wordt het gebruik van perirectale uitstrijken echter ook afgeraden wegens een lagere sensitiviteit (ACSQHC, 2013; HGR, 2019).

Warnke et al. bestudeerden de opbrengst van perirectale en rectale uitstrijken voor Gram-negatieve organismen. Rectale uitstrijken (1 cm intra-anaal) hadden een hogere opbrengst (42,039 CFU) dan perirectale uitstrijken (16,041 CFU) ($p < 0,001$). Het is niet duidelijk hoe deze lagere opbrengst zich vertaalt naar de detectie van specifieke micro-organismen met een selectieve agar en/of ophopingsmedium.

Vanwege verschillende resultaten voor *E. coli* en *K. pneumoniae* werden aparte conclusies voor deze micro-organismen geformuleerd: In studies waarbij de resistente Enterobacterales voornamelijk bestonden uit *E. coli* hadden perirectale uitstrijken een veelbelovende sensitiviteit (Lautenbach et al., 2005; Satlin et al., 2017). Voor de detectie van carbapenem resistente *K. pneumoniae* werd echter een lagere sensitiviteit (67%) gevonden voor perirectale uitstrijken in vergelijking met rectale uitstrijken (Wiener-Well et al., 2010). Mogelijk kennen verschillende soorten Enterobacterales een verschillend kolonisatiepatroon: Warnke et al. vonden in een studie naar de opbrengst van perirectale en rectale uitstrijken lagere aantallen *K. pneumoniae* op perirectale en rectale monsters in vergelijking met *E. coli* (Warnke et al., 2016). Wiener-well. et al. vermelden niet of zichtbare bevuiling van de perirectale uitstrijk een criterium was voor de verwerking van deze monsters in deze studie. Gezien de hoge klinische relevantie van de detectie van resistente *K. pneumoniae* weegt deze mogelijke tekortkoming van perirectale uitstrijken relatief zwaar door.

Bij het gebruik van rectale uitstrijken is zichtbare bevuiling met feces een frequent gebruikt kwaliteitscriterium, waarbij uitstrijken met zichtbare bevuiling ook een hogere opbrengst hebben voor de detectie van ESBL-producerende Enterobacteriaceae (Shorten et al., 2016). In een studie voor de detectie van *C. difficile* met perirectale uitstrijken was de meerderheid van de perirectale uitstrijken ook zichtbaar bevuild (Rogers et al., 2013). Het is echter onduidelijk hoe vaak dit kwaliteitscriterium in de klinische praktijk kan worden gehaald en wat de rol hiervan is. De werkgroep zou het gebruik van dit kwaliteitscriterium aanraden om het risico op fout-negatieve perirectale uitstrijken te minimaliseren.

Afnamemateriaal

Swabs verschillen onderling in het aantal bacteriën dat ze kunnen opnemen en afgeven bij het enten. Kunststof swabs hebben een verbeterd afgifteprofiel en bevatten geen inhiberende substanties in vergelijking met katoenen swabs (Dadd et al., 1970). Bepaalde soorten kunststof swabs, flocked swabs, hebben een verbeterd afgifteprofiel en kunnen zorgen voor een betere diagnostiek van verschillende soorten bacteriën (Warnke et al. 2014; Tan et al. 2014). Warnke et al. vonden een hogere bacteriële opbrengst van Gram-negatieve micro-organismen met flocked swabs dan met kunststof rayon swabs (50063 CFU versus 1,188 CFU) bij bemonstering van het rectum (perirectaal en rectaal) (Warnke et al., 2016).

In de huidige Nederlandse setting worden flocked swabs veelvuldig gebruikt voor microbiologische diagnostiek. De werkgroep acht het waarschijnlijk dat deze algemene prestatiekenmerken te extrapoleren zijn naar de specifieke detectie van resistente Enterobacterales, maar maakt wegens gebrek aan relevante studies geen aanbevelingen voor wat betreft het soort swab.

Verschillende transportmedia beïnvloeden de overleving van bacteriën. De flocced swab wordt in de Nederlandse setting meestal in combinatie met vloeibaar Amies medium gebruikt (Copan Eswab).

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbevelingen*

De aanbevelingen sluiten aan op de huidige klinische praktijk en de vorige NVMM richtlijnen. De werkgroep verwacht bijgevolg dat de aanbevelingen aanvaardbaar en haalbaar zijn voor alle betrokken partijen.

Rationale van de aanbeveling(en)

Multi-site screening versus enkel rectale uitstrijk of feces

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat het heel onzeker is dat multi-site screening de detectie van het aantal patiënten gekoloniseerd met resistente Enterobacterales relevant kan verhogen in een populatie waarvan de kolonisatiestatus niet gekend is.

In een patiëntenpopulatie die gekend is met kolonisatie met resistente Enterobacterales was het feit doorslaggevend dat meerdere studies aantoonde dat rectale screening alleen een relatief lage sensitiviteit kent bij de opvolging van patiënten waarbij de resistente Enterobacterales oorspronkelijk op een andere anatomische locatie werden geïsoleerd.

De aanbeveling sluit aan bij de Nederlandse praktijk en is in lijn met internationale richtlijnen.

Vervanging rectale uitstrijk

Het feit dat perirectale uitstrijken mogelijk een lagere sensitiviteit hebben voor de detectie van resistente *K. pneumoniae*, een klinisch zeer relevante species, weegt zwaar door bij het formuleren van de aanbeveling.

Afnamemateriaal

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen was het feit dat er geen studies werden gevonden die verschillende soorten afnamematerialen met elkaar vergeleken voor de detectie van resistente Enterobacterales.

Aanbevelingen

- Gebruik minimaal feces of een rectale uitstrijk voor de detectie van dragerschap van resistente Enterobacterales. In situaties waarin dit niet kan worden afgenomen is een perirectale uitstrijk een alternatief.
- Kweek daarnaast voor de follow-up van patiënten met gekende kolonisatie met resistente Enterobacterales ook de anatomische locatie waar de resistente Enterobacterales eerder werd geïsoleerd als dat relevant is.
- Gebruik voor een rectale of perirectale uitstrijk een swab met een adequaat transportmedium (Stuart of Amies).

Kennishiaat

Multi-site screening versus enkel rectale uitstrijk of feces

Er zijn geen studies waarin multi-site screening wordt vergeleken met enkel rectale screening waarbij gebruik gemaakt wordt van methoden die aansluiten bij de Nederlandse setting (bijv. het gebruik van ophopingsmedia).

Vervanging rectale uitstrijk

Er zijn weinig studies waarin perirectale uitstrijken worden vergeleken met rectale uitstrijken of feces waarbij gebruik gemaakt wordt van methoden die aansluiten bij de Nederlandse setting

(bijv. het gebruik van ophopingsmedia en moleculaire diagnostiek). Tevens is er weinig bekend over de kolonisatiepatronen (perirectaal versus intrarectaal) van verschillende soorten Enterobacterales.

Afnamemateriaal

Er werden geen studies gevonden die verschillende soorten afnamematerialen met elkaar vergeleken voor de detectie van resistente Enterobacterales.

Literatuurlijst

Ten aanzien van PICO 1

Geïnccludeerde studies

- March, A., Aschbacher, R., Dhanji, H., Livermore, D., Böttcher, A., & Sleghe, F. et al. 2010. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clinical Microbiology And Infection*, 16(7), 934-944
- Rattanaumpawan, P., Choerat, C., Takonkitsakul, K., Tangkoskul, T., Seenama, C., & Thamlikitkul, V. 2018. A prospective surveillance study for multidrug-resistant bacteria colonization in hospitalized patients at a Thai University Hospital. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1).
- Thurlow, C., Prabaker, K., Lin, M., Lolans, K., Weinstein, R., & Hayden, M. 2013. Anatomic Sites of Patient Colonization and Environmental Contamination with *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase—Producing Enterobacteriaceae at Long-Term Acute Care Hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 34(1), 56-61.
- Tschudin-Sutter, S., Frei, R., Dangel, M., Stranden, A., & Widmer, A. 2012. Sites of Colonization with Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae: The Rationale for Screening. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 33(11), 1170-1171.

Overige studies

- van Prehn, J., Kaiser, A., van der Werff, S., van Mansfeld, R., & Vandenbroucke-Grauls, C. 2018. Colonization sites in carriers of ESBL-producing Gram-negative bacteria. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1).

Richtlijnen

- Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC). 2017. Recommendations for the control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE). A guide for acute care health facilities. Sydney, Australia.
- Antibiotic Resistance Advisory Group (ARAG). 2007. Guidelines for the Control of Multidrug-resistant Organisms in New Zealand. New Zealand.
- Tacconelli, E., Cataldo, M., Dancer, S., De Angelis, G., Falcone, M., & Frank, U. et al. 2014. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical Microbiology And Infection*, 20, 1-55.
- Health Protection Surveillance Centre (HPSC). 2014. Guidelines for the Prevention and Control of Multi-drug resistant organisms (MDRO) excluding MRSA in the healthcare setting. Ireland.
- Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). 2006. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings. United States of America.
- Hoge Gezondheidsraad (HGR). 2019. Aanbevelingen inzake preventie, beheersing en aanpak van patiënten die drager zijn van tegen antibiotica multiresistente organismen (mdro) in zorginstellingen. België.
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). 2012. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Deutschland.
- National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2010. Australian Guidelines for the Prevention and Control of Infection in Healthcare. Australia
- Ontario Agency for Health Protection and Promotion, Provincial Infectious Diseases Advisory Committee (PIDAC). 2013. Annex A – Screening, testing and surveillance for antibiotic-resistant organisms (AROs). Annexed to: Routine Practices and Additional Precautions in All Health Care Settings. Toronto, Canada

Ten aanzien van PICO 2

Geïnccludeerde studies

- Dyakova, E., Bisnauthsing, K., Querol-Rubiera, A., Patel, A., Ahanonu, C., Tosas Auguet, O., Edgeworth, J., Goldenberg, S. and Otter, J. 2017. Efficacy and acceptability of rectal and perineal sampling for identifying gastrointestinal colonization with extended spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(8), pp.577.e1-577.e3.
- Lautenbach, E., Harris, A., Perencevich, E., Nachamkin, I., Tolomeo, P. and Metlay, J. (2005). Test Characteristics of Perirectal and Rectal Swab Compared to Stool Sample for Detection of Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* in the Gastrointestinal Tract. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(2), pp.798-800

- Satlin, M., Hovan, M., Westblade, L., Calfee, D., Walsh, T., Kreiswirth, B. and Jenkins, S. 2017. Comparison of Perianal Swab and Stool Samples for Detection of Gastrointestinal Colonization with Ceftriaxone-Resistant and Fluoroquinolone-Resistant Enterobacteriaceae. *Open Forum Infectious Diseases*, 4(suppl_1), pp.S605-S606
- Wiener-Well, Y., Rudensky, B., Yinnon, A., Kopuit, P., Schlesinger, Y., & Broide, E. et al. 2010. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *Journal Of Hospital Infection*, 74(4), 344-349. doi: 10.1016/j.jhin.2009.07.022

Geëxcludeerde studies

Overige studies

- Warnke, P., Johanna Pohl, F., Kundt, G., & Podbielski, A. 2016. Screening for Gram-negative bacteria: Impact of preanalytical parameters. *Scientific Reports*, 6(1). doi: 10.1038/srep30427
- Shorten, R., Ashcroft, P., & Dodgson, A. 2016. Rectal swab screening for the detection of carriage of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Journal Of Hospital Infection*, 94(2), 131-132.
- Rogers, D., Kundrapu, S., Sunkesula, V., & Donskey, C. 2013. Comparison of Perirectal versus Rectal Swabs for Detection of Asymptomatic Carriers of Toxigenic *Clostridium difficile*. *Journal Of Clinical Microbiology*, 51(10), 3421-3422. doi: 10.1128/jcm.01418-13

Richtlijnen

- Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC). 2017. Recommendations for the control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE). A guide for acute care health facilities. Sydney, Australia
- Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). 2006. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings. United States of America.
- Hoge Gezondheidsraad (HGR). 2019. Aanbevelingen inzake preventie, beheersing en aanpak van patiënten die drager zijn van tegen antibiotica multiresistente organismen (mdro) in zorginstellingen. België.
- National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2010. Australian Guidelines for the Prevention and Control of Infection in Healthcare. Australia
- Tacconelli, E., Cataldo, M., Dancer, S., De Angelis, G., Falcone, M., & Frank, U. et al. 2014. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical Microbiology And Infection*, 20, 1-55.

Ten aanzien van PICO 3

- Dadd, A., Dagnall, V., Overall, P. and Jones, A. 1970. The Survival Of *Streptococcus Pyogenes* On Bacteriological Swabs Made From Various Fibres. *Journal of Medical Microbiology*, 3(4), pp.561-572
- Warnke, P., Johanna Pohl, F., Kundt, G., & Podbielski, A. 2016. Screening for Gram-negative bacteria: Impact of preanalytical parameters. *Scientific Reports*, 6(1). doi: 10.1038/srep30427
- Warnke P, Warning L, Podbielski A. 2014. Some Are More Equal - A Comparative Study on Swab Uptake and Release of Bacterial Suspensions. *PLoS One* 9:e102215.
- Tan TY, Yong Ng LS, Fang Sim DM, Cheng Y, Hui Min MO. 2014. Evaluation of bacterial recovery and viability from three different swab transport systems. *Pathology* 46:230-233.

Bijlage 1 Zoekverantwoording PICO 1

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (Ovid) <1946 to April 05, 2019>	1 MDR-GNB.kf. (3) 2 MDR-GNB.ti. (1) 3 "Multi-Drug Resistant Gram-negative Bacilli (MDR-GNB)".kw. (1) 4 (antibacterial agent? adj5 Multi-drug adj3 resistant adj3 Gram-negative).tw. (2) 5 (antibio* adj5 Multi-drug resistant adj5 Gram-negative).tw. (8) 6 from 5 keep 8 (1) 7 exp Drug Resistance, Microbial/ (154041) 8 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw. (34292) 9 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kf. (5566) 10 Methicillin Resistance/ (10172) 11 Vancomycin Resistance/ (3235) 12 (vancomycin adj3 resista*).tw. (8073) 13 (vancomycin adj3 resista*).kf. (401) 14 (penicillin* adj3 resista*).tw. (8292) 15 (penicillin* adj3 resista*).kf. (191) 16 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESB?L?).tw. (10148) 17 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESB?L?).kf. (1696) 18 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).tw. (22360) 19 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).kf. (1640) 20 plasmid-mediated AmpC.tw. (349) 21 plasmid-mediated AmpC.kf. (11) 22 pAmpC.tw. (145) 23 pAmpC.kf. (21) 24 (colistin adj resistance).tw. (765) 25 (colistin adj resistance).kf. (186) 26 Colistin/ (3792) 27 exp Quinolones/ (44689) 28 exp Aminoglycosides/ (150290) 29 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).tw. (8044) 30 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).kf. (452) 31 (methicillin* adj3 resis*).tw. (28356) 32 (methicillin* adj3 resis*).kf. (1693) 33 or/7-32 (384990) 34 Ceftazidime/ (3734) 35 Piperacillin/ (2653) 36 exp beta-Lactamases/ (21846) 37 Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination/ (6656) 38 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).tw. (6200) 39 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).kf. (128) 40 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).tw. (7194) 41 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).kf. (237) 42 (quinolon* or aminoglycos*).tw. (30223) 43 (quinolon* or aminoglycos*).kf. (1283) 44 or/34-43 (69316) 45 33 or 44 (410278) 46 Enterobacteriaceae Infections/ (9192) 47 Enterobacteriaceae/ (18167) 48 enterobacter*.tw. (30800) 49 enterobacter*.kf. (2003) 50 or/46-49 (44374) 51 exp Staphylococcal Infections/ (62789) 52 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).tw. (4565) 53 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).kf. (263) 54 from 53 keep 8 (1) 55 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).tw. (651) 56 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).kf. (26)	623 studies

57	46 or 47 or 48 or 49 or 51 or 52 or 53 or 55 or 56 (110616)	
58	Feces/ (86618)	
59	(feces or faeces or stool).tw. (71185)	
60	(feces or faeces or stool).kf. (3363)	
61	Feces/mi (32750)	
62	mi.fs. (719947)	
63	surveillance cultur*.tw. (1037)	
64	surveillance cultur*.kf. (22)	
65	"Public Health Surveillance"/ (2457)	
66	Carrier State/ (21102)	
67	(carrier adj2 state*).tw. (3582)	
68	(carrier adj2 state*).kf. (401)	
69	or/58-68 (819884)	
70	57 and 69 (54754)	
71	exp Gram-Negative Bacterial Infections/ (352023)	
72	(gram?negative adj2 bacter*).tw. (200)	
73	(gram?negative adj2 bacter*).kf. (1)	
74	exp Gram-Negative Bacteria/ (761202)	
75	or/71-74 (902370)	
76	75 and 45 (95866)	
77	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*).tw. (35988)	
78	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*).tw. (40460)	
79	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*).kf. (255)	
80	exp Bodily Secretions/ (243234)	
81	exp Specimen Handling/ (331566)	
82	or/78-81 (608061)	
83	76 and 82 (4171)	
84	"filter systematic reviews".ti. (0)	
85	meta analysis.pt. (99232)	
86	(meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (146583)	
87	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8174)	
88	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (156156)	
89	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10562)	
90	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (53)	
91	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (14041)	
92	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (61)	
93	medline.tw. and review.pt. (74958)	
94	(pooled adj3 analy*).tw. (16816)	
95	(pooled adj3 analy*).kf. (196)	
96	"cochrane\$.fc_jour. (14106)	
97	or/85-96 (304363)	
98	83 and 97 (10)	
99	"diagnose filter".ti. (0)	
100	exp "Sensitivity and Specificity"/ (548874)	
101	sensitivity.tw. (733869)	
102	sensitivity.kf. (13339)	
103	specificity.tw. (428873)	
104	specificity.kf. (6043)	
105	((pre-test or pretest) adj probability).tw. (2018)	
106	((pre-test or pretest) adj probability).kf. (49)	
107	((post-test or posttest) adj probability).tw. (791)	
108	((post-test or posttest) adj probability).kf. (14)	
109	predictive value\$.tw. (98959)	
110	predictive value\$.kf. (1018)	
111	likelihood ratio\$.tw. (14092)	
112	likelihood ratio\$.kf. (460)	
113	or/100-112 (1376140)	
114	"Filter observationele studies".ti. (0)	
115	epidemiologic studies/ (7921)	
116	exp case-control studies/ (982671)	

	117 exp cohort studies/ (1842098) 118 cross-sectional studies/ (290186) 119 (case adj3 control).tw,kf. (120758) 120 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).tw,kf. (228250) 121 (follow-up adj5 (study or studies)).tw,kf. (83533) 122 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).tw,kf. (1398844) 123 (observational adj5 (study or studies)).tw,kf. (122517) 124 or/115-123 (2907777) 125 75 and 45 and 82 (4171) 126 (125 and 124) not 97 (885) 127 126 and 113 (108) 128 69 and 126 (823) 129 128 not 127 (720) 130 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (12) 131 "Colonization sites in carriers of ESBL-producing Gram-negative bacteria".fc_titl. (1) 132 "11".fc_issue. and "33".fc_vol. and "sites of colonization".fc_titl. and "2012".fc_pubyr. and "1170".fc_pg. (1) 133 131 or 132 (2) 134 130 or (45 and 57) (43168) 135 133 and 134 (1) 136 133 not 135 (1) 137 (Extended-Spectrum adj3 Beta-Lactamase-producing adj5 Gram-negative).tw. (108) 138 (Extended-Spectrum adj3 Beta-Lactamase-producing adj5 Gram-negative).kf. (2) 139 (ESBL adj3 producing adj5 Gram-negative).tw. (133) 140 (ESBL adj3 producing adj5 Gram-negative).kf. (0) 141 (ESBL?GNB or (ESBL adj3 GNB)).tw. (25) 142 ((multidrug-resistant adj3 Gram-negative adj3 bac*) or MDR).tw. (19931) 143 ((multidrug-resistant adj3 Gram-negative adj3 bac*) or MDR).kf. (1175) 144 or/137-143 (20537) 145 134 or 144 (62575) 146 (dutch or english or german or french).la. (26454068) 147 145 and 146 (58042) 148 comparative study/ (1826050) 149 mi.fs. (719947) 150 82 or 149 (1264189) 151 147 and 150 and 97 (262) 152 151 and 82 (11) 153 exp Bodily Secretions/mi (29023) 154 exp Respiratory System/mi [Microbiology] (29099) 155 exp Digestive System/mi [Microbiology] (63763) 156 153 or 154 or 155 (112921) 157 82 or 156 (683781) 158 exp Abdomen/mi [Microbiology] (1701) 159 157 or 158 (684982) 160 97 and 147 and 159 (28)=SR 161 147 and 159 and 113 and 124 (195)=observat 162 (147 and 159 and 113 and 148) not 161 (97)=comp 163 (147 and 159 and 113) not (161 or 162) (309)=rest diagn	
Embase <1974 to 2019 April 03>	1 MDR-GNB.tw. (151) 2 MDR-GNB.kw. (3) 3 "Multi-Drug Resistant Gram-negative Bact* (MDR-GNB)".kw. (0) 4 "Multi-Drug Resistant Gram-negative Bact* (MDR-GNB)".tw. (5) 5 "extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae"/ (1894) 6 (Extended-Spectrum adj3 Beta-Lactamase-producing adj5 Gram-negative).tw. (135) 7 (Extended-Spectrum adj3 Beta-Lactamase-producing adj5 Gram-negative).kw. (1) 8 (ESBL adj3 producing adj5 Gram-negative).tw. (230) 9 (ESBL adj3 producing adj5 Gram-negative).kw. (2) 10 exp antibiotic resistance/ (149159) 11 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw. (42579) 12 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3	404 studies

	resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kw. (10832) 13 (vancomycin adj3 resista*).tw. (10280) 14 (vancomycin adj3 resista*).kw. (1173) 15 (penicillin* adj3 resista*).tw. (9307) 16 (penicillin* adj3 resista*).kw. (402) 17 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).tw. (14233) 18 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).kw. (3813) 19 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).tw. (36976) 20 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).kw. (3877) 21 plasmid-mediated AmpC.tw. (427) 22 plasmid-mediated AmpC.kw. (37) 23 pAmpC.tw. (165) 24 pAmpC.kw. (25) 25 (colistin adj resistance).tw. (858) 26 (colistin adj resistance).kw. (180) 27 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).tw. (9645) 28 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).kw. (815) 29 (methicillin* adj3 resis*).tw. (35642) 30 (methicillin* adj3 resis*).kw. (4983) 31 ceftazidime/ (38515) 32 piperacillin/ (18653) 33 beta lactamase/ (18176) 34 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).tw. (12217) 35 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).kw. (999) 36 cotrimoxazole/ (75186) 37 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).tw. (8596) 38 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).kw. (564) 39 (quinolon* or aminoglycos*).tw. (38815) 40 (quinolon* or aminoglycos*).kw. (5701) 41 or/10-40 (345437) 42 exp Gram negative infection/ (23796) 43 exp Gram negative infection/dr (1011) 44 exp Enterobacteriaceae/ (453073) 45 enterobacter*.tw. (36754) 46 enterobacter*.kw. (4013) 47 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).tw. (5706) 48 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).kw. (742) 49 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).tw. (841) 50 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).kw. (40) 51 exp Gram negative bacterium/ (753634) 52 exp Enterobacteriaceae infection/ (47321) 53 or/42-52 (800147) 54 or/1-9 (2334) 55 54 or (42 and 53) (26020) 56 (dutch or english or german or french).la. (28887855) 57 55 and 56 (22638) 58 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (51758) 59 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (519) 60 exp Bodily Secretions/ (284115) 61 exp Specimen Handling/ (1156) 62 exp microbiological examination/ (442541) 63 or/58-62 (753136) 64 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase ".ti. (0) 65 meta analysis/ (159370) 66 "systematic review"/ (198178) 67 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (189844) 68 (meta-analy\$ or metaanaly\$).kw. (45481) 69 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (190730) 70 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (23283) 71 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw.kw. (4729)	
--	---	--

	72 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw,kw. (350) 73 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw,kw. (24413) 74 (pooled adj3 analy\$).tw,kw. (25766) 75 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw,kw. (3370) 76 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw,kw. (1333640) 77 review.pt. (2422094) 78 76 and 77 (139109) 79 or/65-75,78 (484420) 80 57 and 63 and 79 (49) 81 "diagnose filter embase".ti. (0) 82 "sensitivity and specificity"/ (319603) 83 exp "prediction and forecasting"/ (1172416) 84 reproducibility/ (201503) 85 evaluation/ (163963) 86 feasibility study/ (106789) 87 validation study/ (75760) 88 (diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).ti,ab. (18469756) 89 (diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).kw. (774009) 90 or/82-89 (18817628) 91 "filter observationele studies emb sign".ti. (0) 92 Clinical study/ (153650) 93 Case control study/ (138118) 94 Family study/ (25945) 95 Longitudinal study/ (123397) 96 Retrospective study/ (752414) 97 Prospective study/ (507552) 98 Randomized controlled trials/ (157193) 99 97 not 98 (502427) 100 Cohort analysis/ (451361) 101 (Cohort adj (study or studies)).tw,kw. (255213) 102 (Case control adj (study or studies)).tw,kw. (122921) 103 (follow up adj (study or studies)).tw,kw. (62279) 104 (observational adj (study or studies)).tw,kw. (142232) 105 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw,kw. (101229) 106 (cross sectional adj (study or studies)).tw,kw. (185821) 107 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 (2319225) 108 57 and 63 and 90 and 107 (612) 109 exp comparative study/ (1304658) 110 Major Clinical Study/ (3334473) 111 57 and 63 and 90 and 107 (612) 112 111 not 80 (608) 113 exp *Bodily Secretions/ (117535) 114 exp *Specimen Handling/ (176) 115 exp *microbiological examination/ (78102) 116 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).ti. (3777) 117 59 or 113 or 114 or 115 or 116 (198486) 118 57 and 117 and 90 and 107 (70) 119 (57 and 117 and 90 and 109) not 118 (42) 120 (57 and 117 and 90) not (107 or 109) (254)	
Cochrane Library (CENTRAL) <to 05/04/2019>	#1 MeSH descriptor: [Drug Resistance, Bacterial] explode all trees #2 ((resistance NEAR/3 antibiotic) or (antimicrobial NEAR/3 drug adj3 resistance) or (antibiotic NEAR/3 resistant NEAR/3 organism) or (multidrug NEAR/3 resistant NEAR/3 organism)):ti,ab #3 ((resistance NEAR/3 antibiotic) or (antimicrobial NEAR/3 drug adj3 resistance) or (antibiotic NEAR/3 resistant NEAR/3 organism) or (multidrug NEAR/3 resistant NEAR/3 organism)):kw	148 studies

#4	#1 or #2 or #3
#5	screening:ti,ab
#6	screening:kw
#7	MeSH descriptor: [Data Collection] explode all trees
#8	#5 or #6 or #7
#9	MeSH descriptor: [Enterococcus] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Gram-Negative Bacterial Infections] explode all trees
#11	#4 and #8
#12	#4 and #9
#13	(sample* or swab*):ti,ab,kw
#14	#4 and #13
#15	#4 AND #13 AND (#9 OR #10)
#16	(surveillance or screening or isolation):ti,ab
#17	MeSH descriptor: [Clinical Laboratory Techniques] explode all trees
#18	MeSH descriptor: [Laboratory Chemicals] explode all trees
#19	#16 or #17 or #18
#20	#4 and #19
#21	(enterobacter* OR enterococco* OR gram-negative* OR gramnegativ*):ti,ab,kw
#22	#20 AND #21
#23	MeSH descriptor: [Vancomycin Resistance] explode all trees
#24	(vancomycin NEAR/3 resista*):ti,ab
#25	(vancomycin NEAR/3 resista*):kw
#26	Vancomycin-Resistant NEAR/2 Enterococc*:ti,ab
#27	Vancomycin-Resistant NEAR/2 Enterococc*:kw
#28	MeSH descriptor: [Vancomycin-Resistant Enterococci] explode all trees
#29	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28
#30	MeSH descriptor: [Specimen Handling] explode all trees
#31	MeSH descriptor: [Bodily Secretions] explode all trees
#32	swab* or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*:ti,ab
#33	#30 or #31 or #32
#34	#29 and #33
#35	rectal or stool:ti,ab,kw
#36	#34 and #35
#37	MDR-GNB:ti,ab,kw
#38	((gram-negative NEAR/2 bacter*) OR (gram NEAR/2 negative NEAR/2 bacter*)):ti,ab,kw
#39	MeSH descriptor: [Gram-Negative Bacteria] explode all trees
#40	MeSH descriptor: [Gram-Negative Bacterial Infections] explode all trees
#41	(#38 OR #39 OR #40) AND #4
#42	#41 AND #8
#43	#41 AND #33
#44	(Extended-Spectrum NEAR/3 Beta-Lactamase-producing NEAR/5 Gram-negative):ti,ab
#45	multidrug-resistant NEAR/3 Gram-negative NEAR/3 bac*:ti,ab
#46	MDR NEAR/bact*:ti,ab
#47	(#38 OR #39 OR #40) AND (#4 OR #44 OR #45 OR #46)
#48	MeSH descriptor: [Specimen Handling] explode all trees
#49	#47 AND (#35 or #48)
#50	accuracy:ti,ab,kw
#51	MeSH descriptor: [Bodily Secretions] explode all trees and with qualifier(s): [microbiology - MI]
#52	MeSH descriptor: [Respiratory System] explode all trees and with qualifier(s): [microbiology - MI]
#53	MeSH descriptor: [Digestive System] explode all trees and with qualifier(s): [microbiology - MI]
#54	MeSH descriptor: [Abdomen] explode all trees and with qualifier(s): [microbiology - MI]
#55	#13 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54
#56	#47 AND #55
#57	(#51 OR #52 OR #53 OR #54) AND (#13 OR #48 OR #33)
#58	#57 AND #13
#59	MeSH descriptor: [Specimen Handling] explode all trees
#60	#58 AND #59

Bijlage 2 Redenen van exclusie PICO 1**Tabel exclusie na het lezen van het volledige artikel**

Auteur	Redenen van exclusie
Andremont 2018	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Baudel 2018	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Cortegiani 2016	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Depuydt 2008	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Freire 2017	Controle kwam niet overeen met rectale uitstrijk of feces
Glupczynski	Niet elke patiënt heeft controle en interventie gehad (cf. opzet van de review)
Nseir 2010	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Reglier-Poupet 2008	Niet elke patiënt heeft controle en interventie gehad (cf. opzet van de review)
Silva 2017	Niet elke patiënt heeft controle en interventie gehad (cf. opzet van de review)
Snyder 2012	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Thouverez 2004	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Tschudin-Sutter 2012	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Viviani 2010	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Young 2014	Onvoldoende informatie over resultaten van interventie en controle
Zaidah 2017	Niet elke patiënt heeft controle en interventie gehad (cf. opzet van de review)

Bijlage 3 Zoekverantwoording PICO 2

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (Ovid) <1946 to April 05, 2019>	1 MDR-GNB.kf. (3) 2 MDR-GNB.ti. (1) 3 "Multi-Drug Resistant Gram-negative Bacilli (MDR-GNB)".kw. (1) 4 (antibacterial agent? adj5 Multi-drug adj3 resistant adj3 Gram-negative).tw. (2) 5 (antibio* adj5 Multi-drug resistant adj5 Gram-negative).tw. (8) 6 from 5 keep 8 (1) 7 exp Drug Resistance, Microbial/ (154041) 8 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw. (34292) 9 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kf. (5566) 10 Methicillin Resistance/ (10172) 11 Vancomycin Resistance/ (3235) 12 (vancomycin adj3 resista*).tw. (8073) 13 (vancomycin adj3 resista*).kf. (401) 14 (penicillin* adj3 resista*).tw. (8292) 15 (penicillin* adj3 resista*).kf. (191) 16 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESB?L?).tw. (10148) 17 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESB?L?).kf. (1696) 18 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).tw. (22360) 19 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).kf. (1640) 20 plasmid-mediated AmpC.tw. (349) 21 plasmid-mediated AmpC.kf. (11) 22 pAmpC.tw. (145) 23 pAmpC.kf. (21) 24 (colistin adj resistance).tw. (765) 25 (colistin adj resistance).kf. (186) 26 Colistin/ (3792) 27 exp Quinolones/ (44689) 28 exp Aminoglycosides/ (150290) 29 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).tw. (8044) 30 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).kf. (452) 31 (methicillin* adj3 resis*).tw. (28356) 32 (methicillin* adj3 resis*).kf. (1693) 33 or/7-32 (384990) 34 Ceftazidime/ (3734) 35 Piperacillin/ (2653) 36 exp beta-Lactamases/ (21846) 37 Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination/ (6656) 38 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).tw. (6200) 39 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).kf. (128) 40 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).tw. (7194) 41 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).kf. (237) 42 (quinolon* or aminoglycos*).tw. (30223) 43 (quinolon* or aminoglycos*).kf. (1283) 44 or/34-43 (69316) 45 33 or 44 (410278) 46 Enterobacteriaceae Infections/ (9192) 47 Enterobacteriaceae/ (18167) 48 enterobacter*.tw. (30800) 49 enterobacter*.kf. (2003) 50 or/46-49 (44374) 51 exp Staphylococcal Infections/ (62789) 52 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).tw. (4565) 53 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).kf. (263) 54 from 53 keep 8 (1) 55 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).tw. (651) 56 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).kf. (26)	366 studies

57	46 or 47 or 48 or 49 or 51 or 52 or 53 or 55 or 56 (110616)	
58	Feces/ (86618)	
59	(feces or faeces or stool).tw. (71185)	
60	(feces or faeces or stool).kf. (3363)	
61	Feces/mi (32750)	
62	mi.fs. (719947)	
63	surveillance cultur*.tw. (1037)	
64	surveillance cultur*.kf. (22)	
65	"Public Health Surveillance"/ (2457)	
66	Carrier State/ (21102)	
67	(carrier adj2 state*).tw. (3582)	
68	(carrier adj2 state*).kf. (401)	
69	or/58-68 (819884)	
70	57 and 69 (54754)	
71	exp Gram-Negative Bacterial Infections/ (352023)	
72	(gram?negative adj2 bacter*).tw. (200)	
73	(gram?negative adj2 bacter*).kf. (1)	
74	exp Gram-Negative Bacteria/ (761202)	
75	or/71-74 (902370)	
76	75 and 45 (95866)	
77	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (35988)	
78	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (40460)	
79	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kf. (255)	
80	exp Bodily Secretions/ (243234)	
81	exp Specimen Handling/ (331566)	
82	or/78-81 (608061)	
83	76 and 82 (4171)	
84	"filter systematic reviews".ti. (0)	
85	meta analysis.pt. (99232)	
86	(meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (146583)	
87	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8174)	
88	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (156156)	
89	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10562)	
90	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (53)	
91	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (14041)	
92	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (61)	
93	medline.tw. and review.pt. (74958)	
94	(pooled adj3 analy*).tw. (16816)	
95	(pooled adj3 analy*).kf. (196)	
96	"cochrane\$.fc_jour. (14106)	
97	or/85-96 (304363)	
98	83 and 97 (10)	
99	"diagnose filter".ti. (0)	
100	exp "Sensitivity and Specificity"/ (548874)	
101	sensitivity.tw. (733869)	
102	sensitivity.kf. (13339)	
103	specificity.tw. (428873)	
104	specificity.kf. (6043)	
105	((pre-test or pretest) adj probability).tw. (2018)	
106	((pre-test or pretest) adj probability).kf. (49)	
107	((post-test or posttest) adj probability).tw. (791)	
108	((post-test or posttest) adj probability).kf. (14)	
109	predictive value\$.tw. (98959)	
110	predictive value\$.kf. (1018)	
111	likelihood ratio\$.tw. (14092)	
112	likelihood ratio\$.kf. (460)	
113	or/100-112 (1376140)	
114	"Filter observationele studies".ti. (0)	
115	epidemiologic studies/ (7921)	
116	exp case-control studies/ (982671)	

117	exp cohort studies/ (1842098)	
118	cross-sectional studies/ (290186)	
119	(case adj3 control).tw,kf. (120758)	
120	(cohort adj5 (study or studies or analy\$)).tw,kf. (228250)	
121	(follow-up adj5 (study or studies)).tw,kf. (83533)	
122	(longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).tw,kf. (1398844)	
123	(observational adj5 (study or studies)).tw,kf. (122517)	
124	or/115-123 (2907777)	
125	75 and 45 and 82 (4171)	
126	(125 and 124) not 97 (885)	
127	126 and 113 (108)	
128	69 and 126 (823)	
129	128 not 127 (720)	
130	1 or 2 or 3 or 4 or 5 (12)	
131	"Colonization sites in carriers of ESBL-producing Gram-negative bacteria".fc_titl. (1)	
132	"11".fc_issue. and "33".fc_vol. and "sites of colonization".fc_titl. and "2012".fc_pubyr. and "1170".fc_pg. (1)	
133	131 or 132 (2)	
134	130 or (45 and 57) (43168)	
135	133 and 134 (1)	
136	133 not 135 (1)	
137	(Extended-Spectrum adj3 Beta-Lactamase-producing adj5 Gram-negative).tw. (108)	
138	(Extended-Spectrum adj3 Beta-Lactamase-producing adj5 Gram-negative).kf. (2)	
139	(ESBL adj3 producing adj5 Gram-negative).tw. (133)	
140	(ESBL adj3 producing adj5 Gram-negative).kf. (0)	
141	(ESBL?GNB or (ESBL adj3 GNB)).tw. (25)	
142	((multidrug-resistant adj3 Gram-negative adj3 bac*) or MDR).tw. (19931)	
143	((multidrug-resistant adj3 Gram-negative adj3 bac*) or MDR).kf. (1175)	
144	or/137-143 (20537)	
145	134 or 144 (62575)	
146	(dutch or english or german or french).la. (26454068)	
147	145 and 146 (58042)	
148	comparative study/ (1826050)	
149	mi.fs. (719947)	
150	82 or 149 (1264189)	
151	147 and 150 and 97 (262)	
152	151 and 82 (11)	
153	exp Bodily Secretions/mi (29023)	
154	exp Respiratory System/mi [Microbiology] (29099)	
155	exp Digestive System/mi [Microbiology] (63763)	
156	153 or 154 or 155 (112921)	
157	82 or 156 (683781)	
158	exp Abdomen/mi [Microbiology] (1701)	
159	157 or 158 (684982)	
160	97 and 147 and 159 (28)	
161	147 and 159 and 113 and 124 (195)	
162	(147 and 159 and 113 and 148) not 161 (97)	
163	(147 and 159 and 113) not (161 or 162) (309)	
164	((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (341)	
165	((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kf. (1)	
166	164 or 165 (342)	
167	(rectal adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (3673)	
168	(rectal adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kf. (39)	
169	167 or 168 (3678)	
170	166 or 169 (3992)	
171	147 and 159 and 113 and 170 (113)= Pico 4 spec	
172	147 and 170 and (97 or 124 or 113) (345)	
173	(147 and 170 and (97 or 124 or 113)) not 171 (232)	
174	(147 and 170 and (97 or 124 or 148)) not 171 (254))= Pico4 observat comp SR	

Embase <1974 to 2019 April 05>	1 MDR-GNB.tw. (151) 2 MDR-GNB.kw. (3) 3 "Multi-Drug Resistant Gram-negative Bact* (MDR-GNB)".kw. (0) 4 "Multi-Drug Resistant Gram-negative Bact* (MDR-GNB)".tw. (5) 5 "extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae"/ (1894) 6 (Extended-Spectrum adj3 Beta-Lactamase-producing adj5 Gram-negative).tw. (135) 7 (Extended-Spectrum adj3 Beta-Lactamase-producing adj5 Gram-negative).kw. (1) 8 (ESBL adj3 producing adj5 Gram-negative).tw. (230) 9 (ESBL adj3 producing adj5 Gram-negative).kw. (2) 10 exp antibiotic resistance/ (149159) 11 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw. (42579) 12 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kw. (10832) 13 (vancomycin adj3 resista*).tw. (10280) 14 (vancomycin adj3 resista*).kw. (1173) 15 (penicillin* adj3 resista*).tw. (9307) 16 (penicillin* adj3 resista*).kw. (402) 17 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).tw. (14233) 18 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).kw. (3813) 19 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).tw. (36976) 20 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).kw. (3877) 21 plasmid-mediated AmpC.tw. (427) 22 plasmid-mediated AmpC.kw. (37) 23 pAmpC.tw. (165) 24 pAmpC.kw. (25) 25 (colistin adj resistance).tw. (858) 26 (colistin adj resistance).kw. (180) 27 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).tw. (9645) 28 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).kw. (815) 29 (methicillin* adj3 resis*).tw. (35642) 30 (methicillin* adj3 resis*).kw. (4983) 31 ceftazidime/ (38515) 32 piperacillin/ (18653) 33 beta lactamase/ (18176) 34 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).tw. (12217) 35 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).kw. (999) 36 cotrimoxazole/ (75186) 37 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).tw. (8596) 38 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).kw. (564) 39 (quinolon* or aminoglycos*).tw. (38815) 40 (quinolon* or aminoglycos*).kw. (5701) 41 or/10-40 (345437) 42 exp Gram negative infection/ (23796) 43 exp Gram negative infection/dr (1011) 44 exp Enterobacteriaceae/ (453073) 45 enterobacter*.tw. (36754) 46 enterobacter*.kw. (4013) 47 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).tw. (5706) 48 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).kw. (742) 49 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).tw. (841) 50 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).kw. (40) 51 exp Gram negative bacterium/ (753634) 52 exp Enterobacteriaceae infection/ (47321) 53 or/42-52 (800147) 54 or/1-9 (2334) 55 54 or (42 and 53) (26020) 56 (dutch or english or german or french).la. (28887855) 57 55 and 56 (22638) 58 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (51758)	66 studies
---	--	---------------

59	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (519)	
60	exp Bodily Secretions/ (284115)	
61	exp Specimen Handling/ (1156)	
62	exp microbiological examination/ (442541)	
63	or/58-62 (753136)	
64	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase ".ti. (0)	
65	meta analysis/ (159370)	
66	"systematic review"/ (198178)	
67	(meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (189844)	
68	(meta-analy\$ or metaanaly\$).kw. (45481)	
69	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (190730)	
70	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (23283)	
71	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw,kw. (4729)	
72	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw,kw. (350)	
73	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw,kw. (24413)	
74	(pooled adj3 analy\$).tw,kw. (25766)	
75	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw,kw. (3370)	
76	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw,kw. (1333640)	
77	review.pt. (2422094)	
78	76 and 77 (139109)	
79	or/65-75,78 (484420)	
80	57 and 63 and 79 (49)	
81	"diagnose filter embase".ti. (0)	
82	"sensitivity and specificity"/ (319603)	
83	exp "prediction and forecasting"/ (1172416)	
84	reproducibility/ (201503)	
85	evaluation/ (163963)	
86	feasibility study/ (106789)	
87	validation study/ (75760)	
88	(diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).ti,ab. (18469756)	
89	(diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).kw. (774009)	
90	or/82-89 (18817628)	
91	"filter observationele studies emb sign".ti. (0)	
92	Clinical study/ (153650)	
93	Case control study/ (138118)	
94	Family study/ (25945)	
95	Longitudinal study/ (123397)	
96	Retrospective study/ (752414)	
97	Prospective study/ (507552)	
98	Randomized controlled trials/ (157193)	
99	97 not 98 (502427)	
100	Cohort analysis/ (451361)	
101	(Cohort adj (study or studies)).tw,kw. (255213)	
102	(Case control adj (study or studies)).tw,kw. (122921)	
103	(follow up adj (study or studies)).tw,kw. (62279)	
104	(observational adj (study or studies)).tw,kw. (142232)	
105	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw,kw. (101229)	
106	(cross sectional adj (study or studies)).tw,kw. (185821)	
107	92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 (2319225)	
108	57 and 63 and 90 and 107 (612)	
109	exp comparative study/ (1304658)	
110	Major Clinical Study/ (3334473)	
111	57 and 63 and 90 and 107 (612)	
112	111 not 80 (608)	
113	exp *Bodily Secretions/ (117535)	
114	exp *Specimen Handling/ (176)	
115	exp *microbiological examination/ (78102)	

	116 ((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).ti. (3777) 117 59 or 113 or 114 or 115 or 116 (198486) 118 57 and 117 and 90 and 107 (70) 119 (57 and 117 and 90 and 109) not 118 (42) 120 (57 and 117 and 90) not (107 or 109) (254) 121 from 118 keep 1-70 (70) 122 from 119 keep 1-42 (42) 123 from 120 keep 1-254 (254) 124 ((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (485) 125 ((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (2) 126 124 or 125 (485) 127 63 and 126 (211) 128 57 and 126 (16) 129 bacterium examination/ or feces culture/ or strain identification/ or throat culture/ or urine culture/ (31450) 130 57 and 63 and (126 or 129) (366) 131 (rectal adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (5295) 132 57 and (126 or 131) and 90 (173) 133 132 and 129 (11) 134 128 or 133 (26)=spec 135 132 and (107 or 109 or 79) (88)=observat comp SR	
Cochrane Library (CENTRAL) < to 05/04/2019>	The Cochrane search for PICO 1,2 and 3 used the same criteria. See search criteria PICO 1	148 studies

Bijlage 4 Redenen van exclusie PICO 2**Tabel exclusie na het lezen van het volledige artikel**

Auteur	Redenen van exclusie
Freire 2017	Geen informatie over perirectale of perineumuitstrijken
Nucleo 2018	Geen informatie over perirectale of perineumuitstrijken
Thurlow 2013	Geen informatie over perirectale of perineumuitstrijken

Bijlage 5 Zoekverantwoording PICO 3

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (Ovid) <1946 to April 08, 2019>	1 MDR-GNB.kf. (3) 2 MDR-GNB.ti. (1) 3 "Multi-Drug Resistant Gram-negative Bacilli (MDR-GNB)".kw. (1) 4 (antibacterial agent? adj5 Multi-drug adj3 resistant adj3 Gram-negative).tw. (2) 5 (antibio* adj5 Multi-drug resistant adj5 Gram-negative).tw. (8) 6 from 5 keep 8 (1) 7 exp Drug Resistance, Microbial/ (154061) 8 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw. (34322) 9 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kf. (5583) 10 Methicillin Resistance/ (10172) 11 Vancomycin Resistance/ (3235) 12 (vancomycin adj3 resista*).tw. (8074) 13 (vancomycin adj3 resista*).kf. (401) 14 (penicillin* adj3 resista*).tw. (8293) 15 (penicillin* adj3 resista*).kf. (191) 16 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESB?L?).tw. (10153) 17 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESB?L?).kf. (1698) 18 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).tw. (22384) 19 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).kf. (1647) 20 plasmid-mediated AmpC.tw. (349) 21 plasmid-mediated AmpC.kf. (11) 22 pAmpC.tw. (146) 23 pAmpC.kf. (22) 24 (colistin adj resistance).tw. (766) 25 (colistin adj resistance).kf. (189) 26 Colistin/ (3792) 27 exp Quinolones/ (44694) 28 exp Aminoglycosides/ (150308) 29 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).tw. (8050) 30 ((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).kf. (455) 31 (methicillin* adj3 resis*).tw. (28374) 32 (methicillin* adj3 resis*).kf. (1694) 33 or/7-32 (385101) 34 Ceftazidime/ (3734) 35 Piperacillin/ (2653) 36 exp beta-Lactamases/ (21846) 37 Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination/ (6656) 38 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).tw. (6201) 39 ((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).kf. (128) 40 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).tw. (7195) 41 (ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).kf. (236) 42 (quinolon* or aminoglycos*).tw. (30230) 43 (quinolon* or aminoglycos*).kf. (1287) 44 or/34-43 (69326) 45 33 or 44 (410391) 46 Enterobacteriaceae Infections/ (9193) 47 Enterobacteriaceae/ (18168) 48 enterobacter*.tw. (30816) 49 enterobacter*.kf. (2008) 50 or/46-49 (44394) 51 exp Staphylococcal Infections/ (62797) 52 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).tw. (4565) 53 (Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).kf. (263) 54 from 53 keep 8 (1) 55 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).tw. (651) 56 (carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).kf. (26)	288 studies

57	46 or 47 or 48 or 49 or 51 or 52 or 53 or 55 or 56 (110644)	
58	Feces/ (86626)	
59	(feces or faeces or stool).tw. (71209)	
60	(feces or faeces or stool).kf. (3367)	
61	Feces/mi (32756)	
62	mi.fs. (720069)	
63	surveillance cultur*.tw. (1037)	
64	surveillance cultur*.kf. (22)	
65	"Public Health Surveillance"/ (2459)	
66	Carrier State/ (21103)	
67	(carrier adj2 state*).tw. (3582)	
68	(carrier adj2 state*).kf. (401)	
69	or/58-68 (820032)	
70	57 and 69 (54767)	
71	exp Gram-Negative Bacterial Infections/ (352059)	
72	(gram?negative adj2 bacter*).tw. (200)	
73	(gram?negative adj2 bacter*).kf. (1)	
74	exp Gram-Negative Bacteria/ (761306)	
75	or/71-74 (902482)	
76	75 and 45 (95881)	
77	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*).tw. (36014)	
78	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*).tw. (40487)	
79	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*).kf. (257)	
80	exp Bodily Secretions/ (243254)	
81	exp Specimen Handling/ (331653)	
82	or/78-81 (608193)	
83	76 and 82 (4171)	
84	"filter systematic reviews".ti. (0)	
85	meta analysis.pt. (99262)	
86	(meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (146732)	
87	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8179)	
88	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (156360)	
89	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10571)	
90	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (53)	
91	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (14075)	
92	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (61)	
93	medline.tw. and review.pt. (74994)	
94	(pooled adj3 analy*).tw. (16832)	
95	(pooled adj3 analy*).kf. (197)	
96	"cochrane\$.fc_jour. (14108)	
97	or/85-96 (304645)	
98	83 and 97 (10)	
99	"diagnose filter".ti. (0)	
100	exp "Sensitivity and Specificity"/ (548963)	
101	sensitivity.tw. (734248)	
102	sensitivity.kf. (13362)	
103	specificity.tw. (429078)	
104	specificity.kf. (6054)	
105	((pre-test or pretest) adj probability).tw. (2018)	
106	((pre-test or pretest) adj probability).kf. (49)	
107	((post-test or posttest) adj probability).tw. (791)	
108	((post-test or posttest) adj probability).kf. (14)	
109	predictive value\$.tw. (99013)	
110	predictive value\$.kf. (1018)	
111	likelihood ratio\$.tw. (14103)	
112	likelihood ratio\$.kf. (460)	
113	or/100-112 (1376692)	
114	"Filter observationele studies".ti. (0)	
115	epidemiologic studies/ (7921)	
116	exp case-control studies/ (983035)	

117	exp cohort studies/ (1842602)	
118	cross-sectional studies/ (290276)	
119	(case adj3 control).tw,kf. (120831)	
120	(cohort adj5 (study or studies or analy\$)).tw,kf. (228474)	
121	(follow-up adj5 (study or studies)).tw,kf. (83573)	
122	(longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).tw,kf. (1399842)	
123	(observational adj5 (study or studies)).tw,kf. (122639)	
124	or/115-123 (2909234)	
125	75 and 45 and 82 (4171)	
126	(125 and 124) not 97 (885)	
127	126 and 113 (108)	
128	69 and 126 (823)	
129	128 not 127 (720)	
130	1 or 2 or 3 or 4 or 5 (12)	
131	"Colonization sites in carriers of ESBL-producing Gram-negative bacteria".fc_titl. (1)	
132	"11".fc_issue. and "33".fc_vol. and "sites of colonization".fc_titl. and "2012".fc_pubyr. and "1170".fc_pg. (1)	
133	131 or 132 (2)	
134	130 or (45 and 57) (43180)	
135	133 and 134 (1)	
136	133 not 135 (1)	
137	(Extended-Spectrum adj3 Beta-Lactamase-producing adj5 Gram-negative).tw. (108)	
138	(Extended-Spectrum adj3 Beta-Lactamase-producing adj5 Gram-negative).kf. (2)	
139	(ESBL adj3 producing adj5 Gram-negative).tw. (133)	
140	(ESBL adj3 producing adj5 Gram-negative).kf. (0)	
141	(ESBL?GNB or (ESBL adj3 GNB)).tw. (25)	
142	((multidrug-resistant adj3 Gram-negative adj3 bac*) or MDR).tw. (19936)	
143	((multidrug-resistant adj3 Gram-negative adj3 bac*) or MDR).kf. (1178)	
144	or/137-143 (20544)	
145	134 or 144 (62594)	
146	(dutch or english or german or french).la. (26464193)	
147	145 and 146 (58061)	
148	comparative study/ (1826171)	
149	mi.fs. (720069)	
150	82 or 149 (1264430)	
151	147 and 150 and 97 (262)	
152	151 and 82 (11)	
153	exp Bodily Secretions/mi (29026)	
154	exp Respiratory System/mi [Microbiology] (29104)	
155	exp Digestive System/mi [Microbiology] (63773)	
156	153 or 154 or 155 (112938)	
157	82 or 156 (683922)	
158	exp Abdomen/mi [Microbiology] (1701)	
159	157 or 158 (685123)	
160	97 and 147 and 159 (28)	
161	147 and 159 and 113 and 124 (195)	
162	(147 and 159 and 113 and 148) not 161 (97)	
163	(147 and 159 and 113) not (161 or 162) (309)	
164	exp Clinical Laboratory Techniques/ (2497899)	
165	((amies adj3 liquid) or ((nylon?flocked or nylon) adj3 flooded)).tw. (57)	
166	((amies adj3 liquid) or ((nylon?flocked or nylon) adj3 flooded)).kf. (3)	
167	((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).tw. (1243)	
168	((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).kf. (15)	
169	((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).tw.. (24435)	
170	(transport adj3 (medi?? or system?)).kf. (195)	
171	((Liquid adj2 Stuart) or (rayon adj2 fiber) or (wrapped adj3 swab?) or (collection adj3 device?)).tw. (1018)	
172	((Liquid adj2 Stuart) or (rayon adj2 fiber) or (wrapped adj3 swab?) or (collection adj3 device?)).kf. (15)	
173	(swab? or (transport* adj2 medium)).tw. (28947)	
174	(swab? or (transport* adj2 medium)).kf. (406)	
175	data accuracy/ (1517)	
176	exp Quality Control/ (47284)	

	177 accuracy.tw,kf. (357880) 178 (quality adj3 control*).tw,kf. (52416) 179 164 or 165 or 166 or 167 or 168 or 169 or 170 or 171 or 172 or 173 or 174 (2540166) 180 or/165-174 (53342) 181 175 or 176 or 177 or 178 (438560) 182 147 and 180 and 181 (21) 183 mt.fs. (3541476) 184 147 and 179 and 183 (3664) 185 exp Clinical Laboratory Techniques/mt (286001) 186 184 and 185 (2394) 187 113 and 186 (896) 188 113 and 147 and 180 and 183 (181) 189 exp *Clinical Laboratory Techniques/mt (152851) 190 188 and 189 (91)=diagnose swabs gram- 191 exp Clinical Laboratory Techniques/is (43304) 192 exp *Clinical Laboratory Techniques/is (22219) 193 (147 and 179 and 192) not 190 (41)= instrumentation 194 from 182 keep 1-21 (21) 195 from 190 keep 1-91 (91) 196 from 193 keep 1-41 (41) 197 147 and 156 (3019) 198 179 and 197 (1725) 199 97 and 198 (4) 200 198 and (97 or 124 or 148) (704) 201 exp Specimen Handling/is, mt, st, td [Instrumentation, Methods, Standards, Trends] (64623) 202 200 and 201 (13) 203 183 and 200 (195) 204 165 or 166 or 167 or 168 or 171 or 172 (2292) 205 201 or 204 (66444) 206 200 and 205 (14) 207 200 and 113 (182)= diagn SR observat comp 208 200 and (201 or 204) (14)= swab gram- 209 181 and 200 (23)= accuracy	
Embase <1974 to 2019 April 03>	1 MDR-GNB.tw. (151) 2 MDR-GNB.kw. (3) 3 "Multi-Drug Resistant Gram-negative Bact* (MDR-GNB)".kw. (0) 4 "Multi-Drug Resistant Gram-negative Bact* (MDR-GNB)".tw. (5) 5 "extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae"/ (1898) 6 (Extended-Spectrum adj3 Beta-Lactamase-producing adj5 Gram-negative).tw. (135) 7 (Extended-Spectrum adj3 Beta-Lactamase-producing adj5 Gram-negative).kw. (1) 8 (ESBL adj3 producing adj5 Gram-negative).tw. (230) 9 (ESBL adj3 producing adj5 Gram-negative).kw. (2) 10 exp antibiotic resistance/ (149190) 11 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).tw. (42599) 12 ((resistance adj3 antibiotic) or (antimicrobial adj3 drug adj3 resistance?) or (antibiotic adj3 resistant adj3 organism) or (multidrug adj3 resistant adj3 organism) or (healthcare adj3 associat* adj3 infect*) or (drug adj3 resistant adj3 infect*)).kw. (10840) 13 (vancomycin adj3 resista*).tw. (10285) 14 (vancomycin adj3 resista*).kw. (1173) 15 (penicillin* adj3 resista*).tw. (9307) 16 (penicillin* adj3 resista*).kw. (402) 17 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).tw. (14245) 18 ((extended-spectrum adj3 beta-lactamase?) or ESBL?).kw. (3816) 19 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).tw. (36985) 20 ((carbapenem? adj3 resist*) or cre).kw. (3878) 21 plasmid-mediated AmpC.tw. (427) 22 plasmid-mediated AmpC.kw. (37) 23 pAmpC.tw. (165) 24 pAmpC.kw. (25)	255 studies

25	(colistin adj resistance).tw. (858)	
26	(colistin adj resistance).kw. (180)	
27	((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).tw. (9647)	
28	((colistin* or colimycin or colisticin or quinolon* or aminoglycos*) adj3 resis*).kw. (815)	
29	(methicillin* adj3 resis*).tw. (35654)	
30	(methicillin* adj3 resis*).kw. (4985)	
31	ceftazidime/ (38517)	
32	piperacillin/ (18654)	
33	beta lactamase/ (18178)	
34	(ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).tw. (12221)	
35	(ceftazimidin* or piperacillin* or beta?lactam*).kw. (999)	
36	cotrimoxazole/ (75188)	
37	((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).tw. (8597)	
38	((co adj trimoxazole?) or co?trimoxazole? or abactrim or biseptol or centr?n).kw. (564)	
39	(quinolon* or aminoglycos*).tw. (38820)	
40	(quinolon* or aminoglycos*).kw. (5703)	
41	or/10-40 (345507)	
42	exp Gram negative infection/ (23798)	
43	exp Gram negative infection/dr (1011)	
44	exp Enterobacteriaceae/ (453153)	
45	enterobacter*.tw. (36765)	
46	enterobacter*.kw. (4013)	
47	(Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).tw. (5710)	
48	(Vancomycin-Resistant adj2 Enterococc*).kw. (742)	
49	(carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).tw. (841)	
50	(carbapenem-resistant adj2 acinetobacter*).kw. (40)	
51	exp Gram negative bacterium/ (753784)	
52	exp Enterobacteriaceae infection/ (47332)	
53	or/42-52 (800309)	
54	or/1-9 (2338)	
55	54 or (42 and 53) (26026)	
56	(dutch or english or german or french).la. (28895308)	
57	55 and 56 (22644)	
58	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (51777)	
59	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (519)	
60	exp Bodily Secretions/ (284198)	
61	exp Specimen Handling/ (1157)	
62	exp microbiological examination/ (442566)	
63	or/58-62 (753257)	
64	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase ".ti. (0)	
65	meta analysis/ (159470)	
66	"systematic review"/ (198370)	
67	(meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (189952)	
68	(meta-analy\$ or metaanaly\$).kw. (45515)	
69	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (190867)	
70	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (23313)	
71	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw,kw. (4730)	
72	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw,kw. (350)	
73	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw,kw. (24427)	
74	(pooled adj3 analy\$).tw,kw. (25773)	
75	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw,kw. (3370)	
76	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw,kw. (1334053)	
77	review.pt. (2422561)	
78	76 and 77 (139165)	
79	or/65-75,78 (484677)	
80	57 and 63 and 79 (49)	
81	"diagnose filter embase".ti. (0)	
82	"sensitivity and specificity"/ (319670)	
83	exp "prediction and forecasting"/ (1172705)	
84	reproducibility/ (201533)	
85	evaluation/ (163965)	

86	feasibility study/ (106844)	
87	validation study/ (75771)	
88	(diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).ti,ab. (18474614)	
89	(diagnos\$ or validity or validat\$ or effect\$ or evidence or method or select\$ or evaluat\$ or identificat\$ or useful or reliable or reliability or predict\$ or reproduc\$ or specific\$ or sensitiv\$ or feasib\$ or outcome).kw. (774350)	
90	or/82-89 (18822528)	
91	"filter observationele studies emb sign".ti. (0)	
92	Clinical study/ (153650)	
93	Case control study/ (138140)	
94	Family study/ (25945)	
95	Longitudinal study/ (123426)	
96	Retrospective study/ (752716)	
97	Prospective study/ (507753)	
98	Randomized controlled trials/ (157250)	
99	97 not 98 (502624)	
100	Cohort analysis/ (451593)	
101	(Cohort adj (study or studies)).tw,kw. (255329)	
102	(Case control adj (study or studies)).tw,kw. (122942)	
103	(follow up adj (study or studies)).tw,kw. (62287)	
104	(observational adj (study or studies)).tw,kw. (142289)	
105	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw,kw. (101257)	
106	(cross sectional adj (study or studies)).tw,kw. (185927)	
107	92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 (2320000)	
108	57 and 63 and 90 and 107 (613)	
109	exp comparative study/ (1304757)	
110	Major Clinical Study/ (3335440)	
111	57 and 63 and 90 and 107 (613)	
112	111 not 80 (609)	
113	exp *Bodily Secretions/ (117578)	
114	exp *Specimen Handling/ (176)	
115	exp *microbiological examination/ (78112)	
116	((rectal or stool or faec* or fec*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).ti. (3777)	
117	59 or 113 or 114 or 115 or 116 (198538)	
118	57 and 117 and 90 and 107 (71)	
119	(57 and 117 and 90 and 109) not 118 (42)	
120	(57 and 117 and 90) not (107 or 109) (254)	
121	from 118 keep 1-70 (70)	
122	from 119 keep 1-42 (42)	
123	from 120 keep 1-254 (254)	
124	((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (485)	
125	((periana* or perinea*) adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).kw. (2)	
126	124 or 125 (485)	
127	63 and 126 (211)	
128	57 and 126 (16)	
129	bacterium examination/ or feces culture/ or strain identification/ or throat culture/ or urine culture/ (31451)	
130	57 and 63 and (126 or 129) (366)	
131	(rectal adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or cultur*)).tw. (5295)	
132	57 and (126 or 131) and 90 (173)	
133	132 and 129 (11)	
134	128 or 133 (26)	
135	132 and (107 or 109 or 79) (88)	
136	from 134 keep 1-26 (26)	
137	from 135 keep 1-88 (88)	
138	(rectal adj3 (identify* or collect* or swab? or screening or isolati* or carriag* or sampl* or	

	cultur*).kw. (61) 139 57 and (138 or 131 or 126) and 90 (173) 140 ((amies adj3 liquid) or ((nylon?flocked or nylon) adj3 flocked)).tw. (107) 141 ((amies adj3 liquid) or ((nylon?flocked or nylon) adj3 flocked)).kw. (6) 142 ((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).tw. (1698) 143 ((dry adj3 swab?) or (cotton adj3 swab?)).kw. (48) 144 (transport adj3 (medi?? or system?)).tw. (25653) 145 (transport adj3 (medi?? or system?)).kw. (625) 146 ((Liquid adj2 Stuart) or (rayon adj2 fiber) or (wrapped adj3 swab?) or (collection adj3 device?)).tw. (1448) 147 ((Liquid adj2 Stuart) or (rayon adj2 fiber) or (wrapped adj3 swab?) or (collection adj3 device?)).kw. (48) 148 *"assay"/ (16056) 149 *"bacterium detection"/ (8311) 150 "intermethod comparison"/ (245911) 151 accuracy/ (161734) 152 accuracy.tw,kw. (450035) 153 exp quality control/ (365790) 154 (quality adj3 control*).tw,kw. (80203) 155 or/151-154 (900442) 156 57 and 150 and 63 (125) 157 140 or 141 or 142 or 143 or 144 or 145 or 146 or 147 (28973) 158 or/140-149 (53152) 159 57 and 150 and 158 (16)= swab afname intermethod comp 160 57 and 90 and (107 or 109 or 79) (2885) 161 158 and 160 (29)= diagnose SR observat comp 162 57 and 90 and 63 and 157 (6) 163 specimen handling/ (1157) 164 dr.fs. (94287) 165 57 and 90 and 63 and (157 or 163 or 164) (239) 166 exp *microbiological examination/ (78112) 167 exp *Specimen Handling/ (176) 168 59 or 166 or 167 (78699) 169 165 and 168 (13) 170 148 or 149 or 168 (94541) 171 165 and 170 (13)= diagnose swab 172 swab?.tw. (37799) 173 swab?.kw. (936) 174 172 or 173 (37896) 175 165 and 174 (14)=swab materialen 176 57 and 90 and 63 and 174 (236) 177 168 and 176 (19) 178 limit 177 to (embase and journal) (18) 179 limit 165 to (embase and journal) (236)= emb20190409 embase diagn SR observat comp.	
Cochrane Library (CENTRAL) < to 05/04/2019>	The Cochrane search for PICO 1,2 and 3 used the same criteria.. See search criteria PICO 1	148 studies

Bijlage 6 Risk of bias table PICO 1

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴ (unlikely/likely/unclear)
Thurlow 2013	Unlikely	Unlikely	Unclear (No information about blinding)	Unlikely (multi-site screening and rectal screening were carried out in the same group)
March 2010	Unlikely	Unlikely	Unclear (No information about blinding)	Unlikely (multi-site screening and rectal screening were carried out in the same group)
Rattanaumpawan 2018	Unlikely	Unlikely	Unclear (No information about blinding)	Unlikely (multi-site screening and rectal screening were carried out in the same group)
Tschudin-Sutter 2012	Unlikely	Unlikely	Unclear (No information about blinding)	Unlikely (multi-site screening and rectal screening were carried out in the same group)

5. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
6. 2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
7. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
8. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

Bijlage 7 Evidence tabel PICO 1

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Thurlow 2013	Type of study: Cross-sectional Setting: Long-term acute care hospital in Chicago metropolitan area. Country: United States Source of funding: NR	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with known colonization status receiving multi-site screening for resistant Enterobacterales (KPC-producing Enterobacterales) <u>Exclusion criteria:</u> NR <u>N total at baseline (total 33):</u> I: 33 C: 33 Patients in the control- and intervention group were the same. <u>Important prognostic factors²:</u> NA Groups comparable at baseline? NA	Screening for resistant Enterobacterales (KPC-producing Enterobacterales) at all of the following anatomical sites: • Inguinal • Axilla • Antecubital fossa • Upper back • Tracheostomy site (if present) • Urine • Rectum (rectal swab)	Screening for resistant Enterobacterales (KPC-producing Enterobacterales) with only a rectal swab	<u>Length of follow-up:</u> NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA <u>Incomplete outcome data:</u> NA	Patients colonized with resistant Enterobacterales: I: 24/33 C: 21/33 Subpopulation in which intervention was inguinal swab + rectal swab: I: 24/33 C: 21/33	Population chosen in advance on the basis of negative/positive rectal swabs and clinical samples.
March 2010	Type of study:	<u>Inclusion criteria:</u>	Screening for resistant	Screening for	<u>Length of follow-up:</u>	Patients colonized	Amount of patients

	Cross-sectional Setting: Long-term care facility in Bolzano Country: Italy Source of funding: NR	Residents receiving multi-site screening for resistant Enterobacterales (ESBL producing Enterobacterales) <u>Exclusion criteria:</u> NR <u>N total at baseline (total 111):</u> I: 111 C: 111 Patients in the control- and intervention group were the same Important prognostic factors: NA Groups comparable at baseline? NA	Enterobacterales (ESBL) at all of the following anatomical sites: • Inguinal • Oropharyngeal • Nasal swab • Rectal swab • Urine (midstream or catheter)	resistant Enterobacterales (ESBL) in only a rectal swab	NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA <u>Incomplete outcome data:</u> NR	with resistant Enterobacterales: I: 71/111 C: 67/111 Subpopulation in which intervention was inguinal swab + rectal swab I: 69/111 C: 67/111 Subpopulation in which intervention was urine+ rectal swab I: 70/111 C: 67/111 Subpopulation in which intervention was oropharyngeal swab + rectal swab I: 67/111 C: 67/111	calculated with given percentages and total number of patients
Rattanaumpawan 2018	Type of study: Cross-sectional (extracted data) Setting: eight general medical wards at Siriraj Hospital(university hospital)	<u>Inclusion criteria:</u> Patients receiving multi-site screening for resistant Enterobacterales (ESBL). <u>Exclusion criteria:</u>	Screening for resistant Enterobacterales (ESBL) at all of the following anatomical sites: • Inguinal • Throat • Nose	Screening for resistant Enterobacterales (ESBL) in only a rectal swab	<u>Length of follow-up:</u> NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA <u>Incomplete outcome data:</u> NR	Patients colonized with resistant Enterobacterales: I: 254/487 C: 232/487	

	Country: Thailand Source of funding: Faculty of Medicine Siriraj Hospital and Health Systems Research Institute (Thailand)	NR N total at baseline (total 487): I: 487 C: 487 Patients in the control- and intervention group were the same Important prognostic factors: NA Groups comparable at baseline? NA	• RS				
--	--	---	--	--	--	--	--

Tschudin-Sutter 2012	Type of study: Cross-sectional (period prevalence) Setting: University Hospital Basel Country: Switzerland Source of funding: University Hospital Basel funded in part the microbiological analyses of the samples as part of the quality improvement program	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with resistant Enterobacterales (ESBL) in a clinical specimen and receiving multi-site screening <u>Exclusion criteria:</u> NR <u>N total at baseline (total 133):</u> I: 133 C: 133 Patients in the control- and intervention group were the same Important prognostic factors: NA Groups comparable at baseline? NA	Screening for resistant Enterobacterales (ESBL) in only a rectal swab • Urine • Inguinal • Throat • RS	Screening for resistant Enterobacterales (ESBL) in only a rectal swab	<u>Length of follow-up:</u> NA <u>Loss-to-follow-up:</u> NA <u>Incomplete outcome data:</u> NR	Patients colonized with resistant Enterobacterales: I: 133/133 C: 92/133 Rectal swab + urine I: 131/133 C: 92/133 Rectal swab + inguinal I: 93/133 C: 92/133	
----------------------	---	--	--	--	---	--	--

Notes:

- Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
- Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
- For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls

8. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Bijlage 8 Kweekafname en detectiemethoden PICO 1

Study references	Collection material	Isolation method	Method of identification	Method of susceptibility testing	Use of enrichment broth?	Definition of resistant Enterobacteriales:
Thurlow 2013	Sterile double Dacron swabs (Becton Dickinson) moistened in modified Stuart's medium (skin sites) Single Dacron swabs (Becton Dickinson) were used for rectal swabbing. For urine sampling, swabs were dipped in urine.	Direct-ertapenem disk method. Growth in enrichment broth was plated on MacConkey agar (Remel)	MicroScan Walkaway System (Siemens)	blaKPC was identified with PCR	Tryptic soy broth with 2µg/mL meropenem (only for skin sites)	KPC producing Enterobacteriaceae (verified by PCR)
March 2010	Swabs and other collection material not further specified.	ChromID ESBL (BioMérieux)	Vitek 2 System (bioMérieux)	Vitek 2 System (bioMérieux) b-lactamase-diagnostic Etests (cefotetan/cefotetan + cloxacillin for AmpC; imipenem/imipenem + EDTA for MBLs; and cefotaxime/cefotaxime + clavulanate, ceftazidime/ceftazidime + clavulanate and cefepime/cefepime + clavulanate for ESBLs; all three were from AB Biodisk, Solna, Sweden). In addition, Hodge/clover leaf plates were used for carbapenem-resistant isolates. MICs for MBL producers and ESBL-producing <i>E. coli</i> isolates were reconfirmed by agar dilution	No	ESBL producing Enterobacteriales

Rattanaum pawan 2018	Swabs not specified. Stuart transport medium	MacConkey agar supplemented with ceftriaxone	Species identification was performed using conventional biochemical tests. Identification of ESBL-producing bacteria was confirmed using the combination disc method	Antimicrobial susceptibility testing was performed using the disc diffusion method	No	ESBL-producing Enterobacteriales
Tschudin-Sutter 2012	Swabs not further specified	chromID ESBL medium (bioMerieux)	Not reported ("the guidelines of the Clinical and Laboratory Standards Institute were followed.")	Not reported Sequencing was also done with ABI 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems)	No	ESBL-producing Enterobacteriales

Bijlage 9 Risk of bias table PICO 2

Kwaliteit van bewijs met QUADAS-2

	Patient selection	Index Test	Reference standard	Flow and Timing	Patient selection	Index Test	Reference standard
Dyakova 2017	L	?	?	L	L	L	L
Lautenbach 2005	?	?	?	?	?	L	L
Satlin 2017	?	?	?	?	L	L	L
Wiener-Well 2010	L	?	?	?	L	L	L

L = laag risico; H = hoog risico; ? = onduidelijk risico

Comments regarding high and unclear bias and applicability concerns:

Patient selection: Lautenbach et al. over-sampled known carriers of resistant Enterobacterales in order to achieve a prevalence of (at least) 25%.

Satlin et al. did not give adequate information on patient selection.

Index test and reference standard: None of the studies explicitly stated that the results of both tests were processed independently of each other.

Bijlage 10 Evidence tabel PICO 2

First author, year of publication	Type of study	Population (setting); study size	Inclusion criteria	Diagnostic test (index test)	Controle (reference test/gold standard)	Outcome	Results	Comments
Dyakova 2017	Cross-sectional	All admissions to a large hospital (London, England) (n=4567)	Consent to both rectal and perineal swab (n=4006)	Perineal swab (streaked on ChromID ESBL)	Rectal swab (patient and staff collected) (streaked on ChromID ESBL)	Sensitivity and specificity for detection of resistant Enterobacterales (ESBL phenotype)	Sensitivity: 42,4% (133/314) Specificity: 99,4% (3671/3692)*	
Satlin 2017	Cross-sectional (extracted data)	Patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients (n=?)	Patients with simultaneous perianal and stool swabs (n=137 patients; 161 paired swabs)	Perirectal swab (streaked on chromogenic ESBL agar and MacConkey agar with 1µg/mL ciprofloxacin)	Stool sample (streaked on chromogenic ESBL agar and MacConkey agar with 1µg/mL ciprofloxacin)	Sensitivity and specificity for detection of resistant Enterobacterales (Fluoroquinolone resistant Enterobacterales and ceftriaxone resistant Enterobacterales)	Sensitivity: 90% (43/48) Specificity: 97% (209/215)	Only percentages were given for sensitivity and specificity. Absolute numbers were calculated for this review. Data for FQ and ceftriaxone resistant were combined.
Lautenbach 2005	Cross-sectional (extracted data)	Hospitalized patients (n=?) (University of Pennsylvania Health System, United States of America)	Patients with both a stool sample and perirectal swab (n=63)	Perirectal swab (streaked on MacConkey agar with levofloxacin)	Stool sample (streaked on MacConkey agar with levofloxacin)	Sensitivity and specificity for detection of resistant Enterobacterales (Fluoroquinolone resistant <i>E. Coli</i>)	Detection of FQ resistant organisms: Sensitivity: 90% (19/21) Specificity: 100% (42/42)	

Wiener-Well 2010	Cross-sectional	Hospitalized patients (Jerusalem, Isreal) (n=526)	Patients with a rectal and perirectal swab (n=298)	Perirectal swab (streaked on MacConkey agar with 1 µg/mL meropenem)	Rectal swab (streaked on MacConkey agar with 1 µg/mL meropenem)	Sensitivity and specificity for detection of resistant Enterobacterales (KPC-producing Enterobacteriaceae)	Sensitivity: 66,7% (10/15) Specificity 99,6% (282/283)	Comparison of perirectal vs. rectal swab calculated with data from paper. Analysis not performed in original paper.
------------------	-----------------	---	--	---	---	--	---	---

Bijlage 11 Kweekafname en detectiemethoden PICO 2

Study references	Collection material	Isolation method	Method of identification	Method of susceptibility testing	Use of enrichment broth?	Definition of resistant Enterobacterales
Dyakova 2017	Rectal/perineal swabs: Eswabs (Copan)	chromID ESBL (bioMérieux)	Maldi-TOF MS (Bruker Diagnostics)	Vitek 2 (bioMérieux)	No	ESBL phenotype Enterobacterales were defined by the VITEK result.
Lautenbach 2005	Not further specified	MacConkey agar with levofloxacin at a concentration of 0,125 µg/ml	Vitek 2 (bioMérieux)	Vitek 2 (bioMérieux)	No	Fluoroquinolone resistant <i>E. Coli</i>
Satlin 2017	Perirectal swab: Nylon flocked swabs with Amies liquid (Becton Dickinson Eswab) Stool samples: not further specified	MacConkey agar with 1µg/mL ciprofloxacin (Hardy Diagnostics) Hardychrom ESBL plate (Hardy Diagnostics)	Maldi-TOF MS (Bruker Diagnostics)	Microscan Walkaway plus System (Beckman Coulter)	No	Fluoroquinolone resistant Enterobacterales: resistant to ciprofloxacin or levofloxacin Ceftriaxon resistant Enterobacterales: Resistant to ceftriaxone (CLSI 2016 breakpoints)
Wiener-Well 2010	Rectal and perirectal swabs not further specified	MacConkey agar with 1µg/mL meropenem	Crystal Identification Systems (Becton Dickinson)	E-test (AB Biodisk)	Yes: brain–heart infusion broth with 1 µg/mL meropenem and 30 mg/mL of vancomycin and incubated at 37 °C for 48 h	Carbapenem resistant <i>K. pneumoniae</i>

5.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van ESBL producerende Enterobacterales?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Leeswijzer: onderstaande tekst is als volg ingedeeld:

❖ Screening op ESBL-E

❖ Confirmatie van ESBL-E

Fenotypische confirmatie

- a) Combinatie disk diffusiemethode
- b) Gradiëntmethode
- c) Bouillon microdilutiemethode
- d) Fenotypische confirmatie in groep I Enterobacterales
- e) Fenotypische confirmatie in groep II Enterobacterales

Genotypische confirmatie

❖ Kwaliteitscontrole

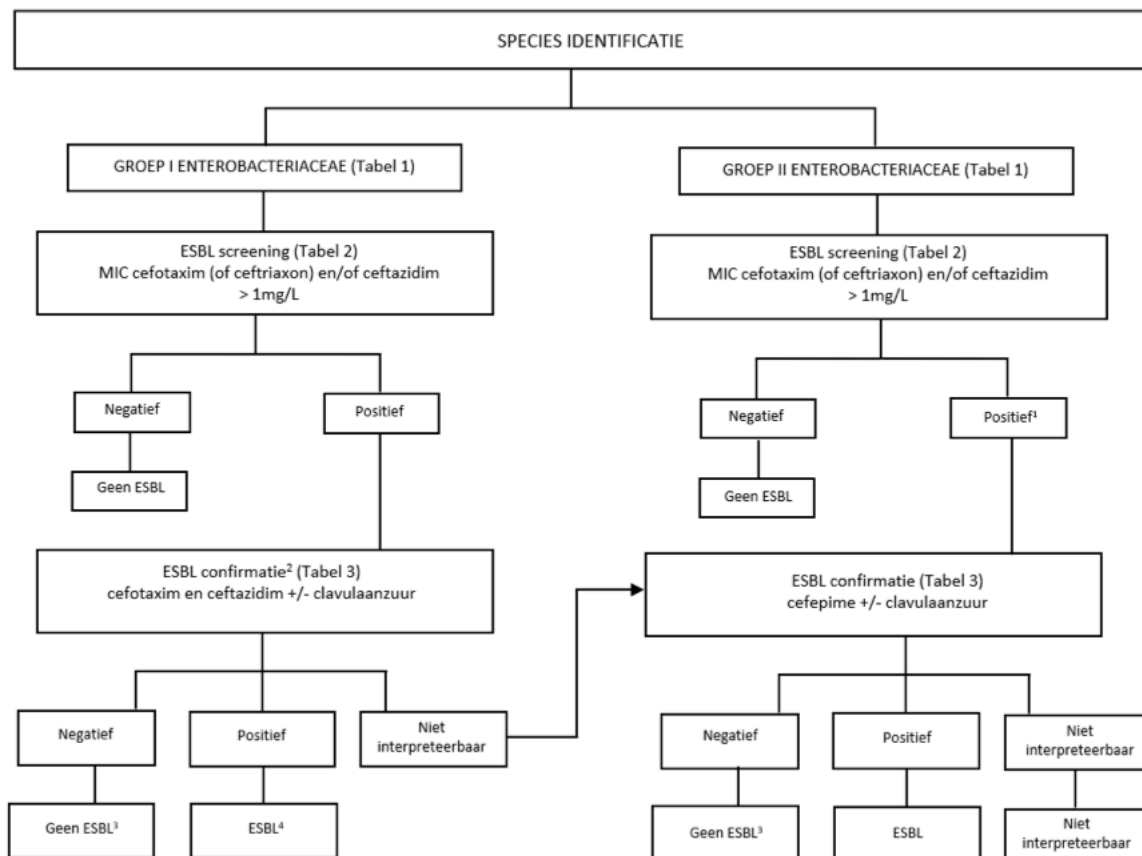
❖ Screening op ESBL-E

Detectie van ESBL-E is een twee stappen-procedure: een screeningstap gevolgd door een bevestigingstap (figuur 1). In de eerste stap wordt gescreend op de verminderde gevoeligheid voor een derde generatie cefalosporine. De gevoeligheid wordt vergeleken met deze van de 'wild-type' populatie. Het screening-breekpunt van $> 1 \text{ mg / L}$ is conform de richtlijnen van de CLSI en EUCAST (tabel 2) (CLSI 2011, EUCAST 2013).

Het wordt aanbevolen altijd gebruik te maken van 2 indicator cefalosporines; b.v. cefotaxim (of ceftriaxon) en ceftazidim. De reden voor gebruik van 2 cefalosporines is omdat de MICs voor de verschillende types ESBL verschillend kunnen zijn voor deze twee cefalosporines (Biedenbach et al., 2006; Hirakata et al., 2005, Hope et al., 2007; Kim et al., 2004]. Het gebruik van cefpodoxim

als indicator cefalosporine is minder specifiek dan de combinatie van cefotaxim (of ceftriaxon) en ceftazidim en wordt niet aangeraden (Hope et al. 2007).

Figuur 1. Algoritme voor de detectie van ESBL-E



1 Gedepresseerde chromosomaal AmpC beta-lactamase gen kan resulteren in een fout-positief resultaat.

2 Als cefoxitine MIC >8mg/l, dan moet ESBL-bevestiging aanvullend worden uitgevoerd met cefepime als indicator cefalosporine.

3 Clavulaanzuur-resistente klasse D (OXA) ESBL kan niet worden uitgesloten.

4 Hyperproductie van K1 beta-lactamase in *Klebsiella oxytoca* kan resulteren in een fout-positief resultaat. Een positief testresultaat voor ceftazidim duidt op ESBL-productie.

Tabel 2. Screening op ESBL-E

Methode	Antibioticum	Disk/tablet lading	Screening positief indien
Bouillon dilutie	cefotaxim		MIC > 1 mg/L
	ceftriaxon		MIC > 1 mg/L
	ceftazidim		MIC > 1 mg/L
Agar dilutie	cefotaxim		MIC > 1 mg/L
	ceftriaxon		MIC > 1 mg/L
	ceftazidim		MIC > 1 mg/L
Disk diffusie	cefotaxim	30 ug	remmingzone < 28 mm
	cefotaxim	5 ug	remmingzone < 21 mm
	ceftriaxon	30 ug	remmingzone < 23 mm
	ceftazidim	30 ug	remmingzone < 23 mm
	ceftazidim	10 ug	remmingzone < 22 mm
Geautomatiseerd systemen	cefotaxim		MIC > 1 mg/L
	ceftazidim		MIC > 1 mg/L

MIC = minimal inhibitory concentration;

References: CLSI 2011, EUCAST 2013, Hope et al., 2007; Leverstein-van Hall et al., 2002; Spanu et al., 2006; Thomson et al., 2007

❖ **Confirmatiemethoden voor ESBL-E**

Fenotypische confirmatie

De fenotypische confirmatiestap is gebaseerd op de in vitro remming van ESBL-activiteit door de toevoeging van clavulaanzuur. Alleen screening zonder confirmatie is onvoldoende voor een betrouwbare detectie van ESBL-E.

Er zijn verschillende methoden beschikbaar voor de fenotypische confirmatie van ESBL-E. Deze zijn allemaal gebaseerd op de in vitro remming van ESBL-activiteit door clavulaanzuur. Drie methoden hebben hierbij de voorkeur: 1) de combinatie disk diffusiemethode, 2) de gradiëntmethode, of 3) bouillon microdilutiemethode (tabel 3) (Drieux et al., 2008; Jeong et al., 2009; Paterson et al., 2005). Vergeleken met de gradiëntmethode heeft de combinatie disk diffusiemethode een hogere specificiteit (Platteel et al., 2013)

De VITEK 2 ESBL bevestigingstest wordt niet aanbevolen voor ESBL confirmatie, omdat het aantal gegevens beperkt is en de gepubliceerde resultaten uiteenlopend zijn (Leverstein-van Hall et al., 2002; Spanu et al., 2006; Thomson et al., 2007). Bij de 'double disk approximation test' is de gevoeligheid afhankelijk van de optimale disk/tablet-afstand. Bovendien is in verschillende onderzoeken aangetoond dat de gevoeligheid hiervan laag is (Bedenic et al., 2007, Paterson et al., 2005, Tzelepi et al., 2000). Om die reden wordt afgeraden om de 'double disk approximation test' te gebruiken.

a) *Combinatie disk diffusiemethode*

Remmingszones rond cefalosporine disks/tabletten in combinatie met clavulaanzuur worden vergeleken met remmingszones rond de disks/tabletten met cefalosporines alleen. De test is

positief als de remmingszone rond de disk/tablet met clavulaanzuur ≥ 5 mm groter is dan rond de disk zonder clavulaanzuur (op voorwaarde dat de ESBL-screening positief is) (Tabel 3) (HPA 2008; M'Zali et al., 2000). Voor applicatie van de disks/tabletten wordt verwezen naar de gebruiksaanwijzing van de fabrikant.

b) Gradiëntmethode

MICs van cefalosporine alleen worden vergeleken met MICs van cefalosporine gecombineerd met clavulaanzuur. De test is positief als de MIC van het cefalosporine met clavulaanzuur ≥ 8 keer lager is dan de MIC van het cefalosporine alleen of bij aanwezigheid van een deformatie-ellips / fantoomzone (op voorwaarde dat de ESBL-screening positief is) (Tabel 3). Het testresultaat is niet interpreteerbaar als de strip niet kan worden afgelezen vanwege groei buiten bereik van de strip. Alle overige uitslagen zijn niet indicatief voor productie van ESBL. Voor applicatie van de gradiënttesten wordt verwezen naar de gebruiksaanwijzing van de fabrikant. De gradiënttesten zijn niet te gebruiken voor het bepalen van de MIC.

c) Bouillon microdilutiemethode

MICs van cefalosporine alleen worden vergeleken met MICs van cefalosporine gecombineerd met clavulaanzuur. De test is positief als de MIC van het cefalosporine met clavulaanzuur ≥ 8 keer lager is dan de MIC van het cefalosporine alleen (op voorwaarde dat de ESBL-screening positief is) (Tabel 3). Voor de uitvoering wordt aanbevolen om twee seriële tweevoudige verdunningen te maken van cefotaxim (of ceftriaxon), ceftazidim en cefepime in Mueller-Hinton-bouillon (concentratiereeks van 0,25 tot 512 mg/L) waarbij in een van de reeksen clavulaanzuur in een vaste concentratie van 4 mg/L is toegevoegd. Een bacteriesuspensie wordt in elk putje van de microtiterplaat geïncubeerd (Jeong et al., 2009). De microtiterplaat wordt gedurende 18 tot 24 uur bij 37 ° C geïncubeerd.

Tabel 3. ESBL confirmatie methode voor Enterobacterales welke positief zijn in de ESBL screening (Zie Tabel 2)

Groep I Enterobacterales (zie Tabel 1)			
Methode	Antibioticum	Disk/tablet lading	Confirmatie positief indien
Gradiëntmethode ESBL	cefotaxim +/- clavulaanzuur	-	MIC ratio ¹ ≥ 8 of deformatie-ellips / fantoomzone
	ceftazidim +/- clavulaanzuur	-	MIC ratio ¹ ≥ 8 of deformatie-ellips / fantoomzone
Combinatie disk diffusie test	cefotaxim +/- clavulaanzuur	cefotaxim 30 ug clavulaanzuur 10 ug	≥ 5 mm toename in remmingzone ²
	ceftazidim +/- clavulaanzuur	ceftazidim 30 ug clavulaanzuur 10 ug	≥ 5 mm toename in remmingzone ²
Bouillon microdilutie	cefotaxim +/- clavulaanzuur	-	MIC ratio ¹ ≥ 8
	ceftazidim +/- clavulaanzuur	-	MIC ratio ¹ ≥ 8
	cefepime +/- clavulaanzuur	-	MIC ratio ¹ ≥ 8
Groep II Enterobacterales (zie Tabel 1)			
Methode	Antibioticum		Confirmatie positief indien
Gradiëntmethode ESBL	cefepime +/- clavulaanzuur	-	MIC ratio ¹ ≥ 8 of deformatie-ellips / fantoomzone
Combinatie disk diffusie test	cefepime +/- clavulaanzuur	cefepime 30 ug clavulaanzuur 10 ug	≥ 5 mm toename in remmingzone ²
Bouillon microdilutie	cefepime +/- clavulaanzuur	-	MIC ratio ¹ ≥ 8

ESBL = extended-spectrum beta-lactamase; MIC = minimal inhibitory concentration

1 MIC indicator cefalosporine / MIC indicator cefalosporine + clavulaanzuur

2 Indicator cefalosporine + clavulaanzuur ten opzichte van indicator cefalosporine alleen

Referenties: CLSI 2011, HPA 2006, Jeong 2009, M'Zali 2000, Paterson 2005, Stürenburg 2004

d) Fenotypische confirmatie in groep I Enterobacterales

Voor de definitie van groep I Enterobacterales: zie inleiding van hoofdstuk 5.

Gebruik zowel cefotaxim (of ceftriaxon) als ceftazidim voor de bevestiging van ESBL in groep I Enterobacterales (Tabel 3), omdat de hydrolyse van de verschillende klassen van ESBLs voor cefotaxim en ceftazidim verschillend is. Synergie met clavulaanzuur van één van beide cefalosporines is voldoende om de aanwezigheid van ESBL te bevestigen (CLSI 2011).

Niet interpreteerbare testresultaten kunnen het gevolg zijn van de aanwezigheid van een carbapenemase-gen (March et al., 2010). Niet interpreteerbare testresultaten (gradiëntmethode) en fout-negatieve testresultaten (combinatie disk diffusiemethode, gradiëntmethode en bouillon microdilutiemethode) kunnen ook het gevolg zijn van de aanwezigheid van AmpC beta-lactamases (Drieux et al., 2008; Jacoby et al., 2009; Munier et al., 2010). Een cefoxitine MIC >8 mg / L is vaak indicatief voor stabiele derepressie van het AmpC betalactamase-gen (Jacoby et al., 2009). Als de testresultaten voor cefotaxim (of ceftriaxon) of ceftazidim niet interpreteerbaar zijn (gradiëntmethode) of als het isolaat een cefoxitine MIC >8 mg / L heeft, wordt het daarom aanbevolen om een extra ESBL-bevestigingstest uit te voeren met cefepime als indicator cefalosporine. Reden hiervoor is dat cefepime niet afgebroken wordt door AmpC beta-lactamases (Drieux et al., 2008).

Een alternatieve methode om het maskerende effect van AmpC te voorkomen is om de combinatie disk diffusie methode uit te voeren op Mueller-Hinton agar platen die 200-250 mg/L cloxacilline bevatten (Drieux et al., 2008). Cloxacilline werkt als remmer van AmpC beta-lactamases. Voor een ander alternatief, het gebruik van disks die naast de indicator antibiotica (cefotaxim en ceftazidim +/- clavulaanzuur) tevens cloxacilline bevatten, zijn onvoldoende gepubliceerde validaties beschikbaar.

Andere oorzaken van fout-negatieve testresultaten zijn de aanwezigheid van clavulaanzuur-ongevoelige klasse D (OXA) ESBL's (Naas et al., 2008) of clavulaanzuur-ongevoelige TEM beta-lactamases (Sirot et al., 1997).

ESBL-confirmatietesten die cefotaxime als indicator cefalosporine gebruiken, kunnen fout-positief zijn in *Klebsiella oxytoca*-stammen met hyperproductie van het chromosomale K1 beta-lactamase (Livermore et al., 1995; Paterson et al., 2005; Sanders et al., 1996). Daarom is bij *K. oxytoca*-isolaten die een positief fenotypisch ESBL-confirmatietestresultaat hebben, genotypische ESBL-confirmatie aanbevolen, tenzij sprake is van een verhoogde ceftazidime MIC en ceftazidim-clavulaanzuur confirmatie test. Dan is er sprake van ESBL productie. K1 hydrolyseert immers geen ceftazidim. Een soortgelijk fenotype kan ook worden aangetroffen in *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Citrobacter koseri* en *Kluyvera* spp. en in sommige *C. koseri*-verwante soorten zoals *C.sedlakii*, *C.farmeri* en *C.amalonaticus*, die chromosomale beta-lactamases hebben die eveneens worden geremd door clavulaanzuur (Petrella et al., 2006; Stürenburg et al., 2004).

Andere minder vaak voorkomende oorzaken van fout-positieve testresultaten zijn hyperproductie van SHV-1 beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* of de aanwezigheid van klasse A-carbapenemases (inclusief KPC) (Nordmann et al., 2009; Wu et al., 2001).

e) Fenotypische confirmatie in groep II Enterobacterales

De synergie tussen indicator cefalosporine en clavulaanzuur kan gemaskeerd worden door de aanwezigheid van chromosomale AmpC beta-lactamases.

Cefepime + clavulaanzuur kan voor confirmatie gebruikt worden, omdat cefepime niet wordt afgebroken door chromosomale AmpC beta-lactamases. Ter confirmatie van ESBL in groep II Enterobacterales kan de combinatiedisk, gradient-, of bouillon microdilutie methode worden toegepast met cefepime als substraat (Cohen Stuart et al., 2011; Stürenburg et al., 2004; Towne et al., 2010) (Tabel 3).

Een alternatieve methode om het maskerende effect van AmpC te voorkomen is om de combinatie disk diffusie of gradientmethode uit te voeren op Mueller-Hinton agar platen die 200-250 mg/L cloxacilline bevatten (Drieux et al., 2008), met cefotaxim en ceftazidim als substraat. Cloxacilline werkt als remmer van AmpC beta-lactamases. Voor een ander alternatief, het gebruik van disks die naast de indicator antibiotica (cefotaxim en ceftazidim +/- clavulaanzuur) tevens cloxacilline bevatten, zijn onvoldoende gepubliceerde validaties beschikbaar.

Genotypische confirmatie

Bevestig de aanwezigheid van ESBL-genen door middel van PCR- en/of ESBL-gensequencing (Bradford et al., 2001) of een op DNA-microarray gebaseerde methode (Cohen Stuart et al., 2010; Endimiani et al., 2010; Naas et al., 2010; Platteel et al., 2011; Willemsen et al., 2011). Met deze technieken worden fout-positieve uitslagen voorkomen. Deze moleculaire methodes maken gebruik van panels van targets, waarin de meest voorkomende ESBLs-genen als target zijn opgenomen. Enkele minder vaak voorkomende ESBL-types zijn niet als target aanwezig in deze panels, hetgeen kan resulteren in fout-negatieve genotypering. Detectie van deze zeldzame ESBLs is wel mogelijk door middel van whole genome sequencing.

❖ **Kwaliteitscontrole**

Gebruik *K. pneumoniae* ATCC 700603 (ESBL-positief), *E. coli* ATCC 25922 (ESBL-negatief) en *Enterobacter cloacae* NCTC 13464 (ESBL-positief) als kwaliteitscontrole. Dit zijn internationaal erkende referentiestammen voor de kwaliteitscontrole voor ESBL-detectie. Lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde referentiestammen zijn ook bruikbaar.

➤ **Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbeveling(en)**

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

Screening op ESBL-E (niet gericht)

- Bepaal de antimicrobiële gevoeligheid van Enterobacterales door middel van bouillon dilutie, agar dilutie, agar diffusie of een geautomatiseerd systeem.
- Gebruik de gevoeligheid voor cefotaxim (or ceftriaxon) en ceftazidim als indicator voor de aanwezigheid van ESBL.
- Hanteer voor zowel cefotaxim (ceftriaxon) als ceftazidim een screeningsbreekpunt van > 1 mg/L.

Fenotypische confirmatie

- Gebruik de combinatie disk diffusiemethode, de antibiotica gradiënt methode of de bouillon microdilutie voor de fenotypische confirmatie van ESBL.
- Gebruik zowel cefotaxim (of ceftriaxon) als ceftazidim voor de fenotypische ESBL confirmatie voor groep I Enterobacterales.

- Voer voor groep I Enterobacterales een additionele ESBL confirmatie uit met cefepime indien de testresultaten voor cefotaxim (of ceftriaxon) of ceftazidim onbepaald zijn of bij een cefoxitine MIC > 8 mg/L.
- Gebruik cefepime + claculanzuur voor de fenotypische ESBL confirmatie in groep II Enterobacterales.

Genotypische confirmatie

- Bevestig de aanwezigheid van ESBL genen door middel van moleculaire detectie om fout-positieve uitslagen te voorkomen of op epidemiologische indicatie.

Kwaliteitscontrole

- Suggesties voor stammen te gebruiken voor kwaliteitscontrole zijn: *K. pneumoniae* ATCC 700603 (ESBL-positief); en *E. coli* ATCC 25922 (ESBL-negatief); lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde stammen zijn ook bruikbaar.

Literatuurlijst

- Bedenic B, Vranes J, Mihaljevic LJ, Tonkic M, Sviben M, Plecko V, Kalenic S. Sensitivity and specificity of various beta-lactam antibiotics and phenotypical methods for detection of TEM, SHV and CTX-M extended-spectrum beta-lactamases. *J Chemother* 2007;19:127-39.
- Biedenbach DJ, Toleman M, Walsh TR, Jones RN. Analysis of Salmonella spp. with resistance to extended-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones isolated in North America and Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;54:13-21.
- Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement. 2011. M100-S21.
- Cohen Stuart J, Dierikx C, Al Naiemi N, Karcmarek A, Van Hoek AH, Vos P, Fluit AC, Scharringa J, Duim B, Mevius D, Leverstein-van Hall MA. Rapid detection of TEM, SHV and CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae using ligation-mediated amplification with microarray analysis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1377-81.
- Cohen Stuart J, Diederer B, al Naiemi N, Fluit A, Arents N, Thijsen S, Vlaminckx B, Mouton JW, Leverstein-van Hall M. Method for phenotypic detection of extended-spectrum beta-lactamases in Enterobacter species in the routine clinical setting. *J Clin Microbiol* 2011;49:2711-13.
- Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V. Phenotypic detection of extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 (Suppl.1):90-103.
- Endimiani A, Hujer AM, Hujer KM, Gatta JA, Schriver AC, Jacobs MR, Rice LB, Bonomo RA. Evaluation of a commercial microarray system for detection of SHV-, TEM-, CTX-M, and KPC-type beta-lactamase genes in Gram-negative isolates. *J Clin Microbiol* 2010;48:2618-22.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST; 2013. Version 3.0 http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y, Ono Y, Nakazaki N, Hirata Y, Inoue M, Turnidge JD, Bell JM, Jones RN, Kohno S, the SENTRY Asia-Pacific participants. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:323-9.
- Health Protection Agency (HPA). Laboratory detection and reporting of bacteria with extended spectrum beta-lactamases. 2008. National Standard Method QSOP 51 Issue 2.2. Available at <http://www.hpa-standardmethods.org.uk>
- Hope R, Potz NAC, Warner M, Fagan EJ, Arnold E, Livermore DM. Efficacy of practiced screening methods for detection of cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:110-3.
- Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:161-82.
- Jeong SH, Song W, Kim JS, Kim HS, Lee KM. Broth microdilution method to detect extended-spectrum beta-lactamases and AmpC beta-lactamases in Enterobacteriaceae isolates by use of clavulanic acid and boronic acid as inhibitors. *J Clin Microbiol* 2009;47:3409-12.
- Kim S, Kim J, Kang Y, Park Y, Lee B. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the genus Shigella in the Republic of Korea. *J Clin Microbiol* 2004;42:5264-9.
- Leverstein-van Hall MA, Fluit AC, Paauw A, Box ATA, Brisse S, Verhoef J. Evaluation of the Etest ESBL and the BD Phoenix, VITEK 1, and VITEK 2 automated instruments for detection of extended-spectrum beta-lactamases in multiresistant Escherichia coli and Klebsiella spp. *J Clin Microbiol* 2002;40:3703-11.
- Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557- 84.

- March A, Aschbacher R, Dhanji H, Livermore DM, Böttcher A, Sleghele F, Maggi S, Noale M, Larcher C, Woodford N. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:934-44.
- Munier GK, Johnson CL, Snyder JW, Moland ES, Hanson ND, Thomson KS. Positive extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) screening results may be due to AmpC beta-lactamases more often than to ESBLs. *J Clin Microbiol* 2010;48:673-4.
- M'Zali FH, Chanawong A, Kerr KG, Birkenhead D, Hawkey PM. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae: comparison of the MAST DD test, the double disc and the Etest ESBL. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:881-5.
- Naas T, Poirel L, Nordmann P. Minor extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008 14 (Suppl 1):42-52.
- Naas T, Cuzon G, Truong H, Bernabeu S, Nordmann P. Evaluation of a DNA microarray, the Check-Points ESBL/KPC array, for rapid detection of TEM, SHV, and CTX-M extended-spectrum beta-lactamases and KPC carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3086-92.
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-36.
- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
- Petrella S, Renard M, Ziental-Gelus N, Clermont D, Jarlier V, Sougakoff W. Characterization of the chromosomal class A β -lactamase CKO from *Citrobacter koseri*. *FEMS Microbiology Letters*, Volume 254, Issue 2, January 2006, Pages 285–292, <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2005.00028.x>.
- Platteeel TN, Leverstein-Van Hall MA, Cohen Stuart JC, Voets GM, van den Munckhof MP, Scharringa J, van de Sande N, Fluit AC, Bonten MJM, ESBL National Surveillance Working Group. Differences in the antibiotic susceptibility of human *Escherichia coli* with poultry-associated and non-poultry-associated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Aug;32(8):1091-5. doi: 10.1007/s10096-013-1855-3. Epub 2013 Mar 22.
- Platteeel TN, Cohen Stuart JW, Voets GM, Scharringa J, van de Sande N, Fluit AC, Leverstein-Van Hall MA; on behalf of the ESBL national surveillance working group. Evaluation of a commercial microarray as a confirmation test for the presence of extended-spectrum beta-lactamases in isolates from the routine clinical setting. *Clin Microbiol Infect* 2011.
- Sanders C C, Barry A L, Washington J A, Shubert C, Moland ES, Traczewski M M, Knapp C, and Mulder R. Detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing members of the family Enterobacteriaceae with Vitek ESBL test. *J Clin Microbiol*. 1996 Dec; 34(12): 2997–3001.
- Sirost D, Recule C, Chaibi EB, Bret L, Croize J, Chanal-Claris C, Labia R, Sirost J. A complex mutant of TEM-1 beta-lactamase with mutations encountered in both IRT-4 and extended-spectrum TEM-15, produced by an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1322-5.
- Spanu T, Sanguinetti M, Tumbarello M, D'Inzeo T, Fiori B, Posteraro B, Santangelo R, Cauda R, Fadda G. Evaluation of the new VITEK 2 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) test for rapid detection of ESBL production in Enterobacteriaceae isolates. *J Clin Microbiol* 2006;44:3257-62.
- Stürenburg E, Sobottka I, Noor D, Laufs R, Mack D. Evaluation of a new cefepime-clavulanate ESBL Etest to detect extended-spectrum beta-lactamases in an Enterobacteriaceae strain collection. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:134-8.
- Thomson KS, Cornish NE, Hong SG, Hemrick K, Herdt C, Moland ES. Comparison of Phoenix and VITEK 2 extended-spectrum-beta-lactamase detection tests for analysis of *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates with well-characterized beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2007;45:2380-4.
- Towne TG, Lewis JS II, Herrera M, Wickes B, Jorgenson JH. Detection of SHV-type extended-spectrum beta-lactamase in *Enterobacter* isolates. *J Clin Microbiol* 2010;48:298-9.
- Tzelepi E, Giakkoupi P, Sofianou D, Loukova V, Kemeroglou A, Tsakris A. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes*. *J Clin Microbiol* 2000;38:542-6.
- Willemsen I, Overdevest I, al Naiemi N, Rijnsburger M, Savelkoul P, Vandenbroucke-Grauls C, Kluytmans J; on behalf of the TRIANGLE study group. A new diagnostic microarray (Check-KPC ESBL) for detection and identification of extended-spectrum beta-lactamases in highly resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2011;49:2985-7.
- Wu TL, Siu LL, Siu LH, Lauderdale TL, Lin FM, Leu HS, Lin TY, Ho M. Outer membrane protein change combined with co-existing TEM-1 and SHV-1 beta-lactamases lead to false identification of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:755-61.

5.3 Welke laboratoriummethododes worden gebruikt voor de detectie van plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Leeswijzer: onderstaande tekst is als volg ingedeeld:

❖ Screening op pAmpC-E

❖ Confirmatie van pAmpC-E

Fenotypische confirmatie

a) Combinatie disk diffusiemethode

b) Gradiëntmethode

Genotypische confirmatie

❖ Kwaliteitscontrole

❖ Screening op pAmpC-E

Detectie van pAmpC-E is een twee stappen-procedure: een screeningstap gevolgd door een bevestigingsstap (figuur 2). In de eerste stap wordt gescreend naar een verminderde gevoeligheid voor cefoxitine en een derde generatie cefalosporine. De screenings-breekpunten van > 8 mg / L voor cefoxitine en > 1 mg / L voor cefotaxime en/of ceftazidime worden gehanteerd om onderscheid te maken van de wild-type populatie, conform de richtlijnen van de EUCAST (EUCAST 2013; Reuland et al., 2014).

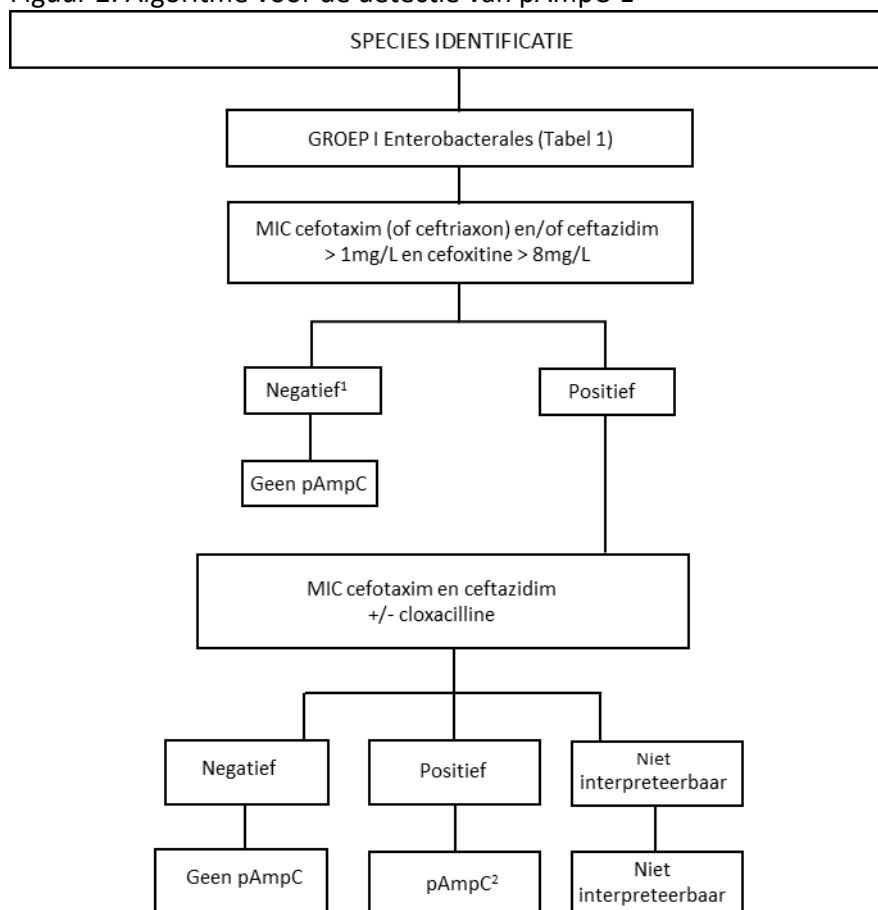
Screening op basis van alleen verminderde gevoeligheid voor ceftazidime en/of cefotaxime heeft een hoge sensitiviteit maar een lage specificiteit vergeleken met de screening methode met de focus op cefoxitine-resistente isolaten (Reuland et al., 2014). Een nadeel van deze methode is dat cefoxitine-gevoelige ACC-1 pAmpC kan worden gemist.

❖ Confirmatie van pAmpC-E

De fenotypische confirmatiestap is gebaseerd op de in vitro remming van pAmpC-activiteit door cloxacilline of boorzuur. Een confirmatie stap is noodzakelijk voor een betrouwbare detectie van

pAmpC. Voor de confirmatie kan voor een fenotypische en/of genotypische methode gekozen worden. Fout-positieve resultaten van de confirmatie test kunnen in specifieke situaties voorkomen, aangezien de boorzuurderivaten ook klasse A carbapenemasen remmen, evenals enkele klasse A penicillinasen zoals K1 in *K. oxytoca*. Voor *E. coli* kunnen fenotypische confirmatie testen geen onderscheid maken tussen pAmpC en hyperproductie van de chromosomale AmpC. Daarvoor is genotypische confirmatie nodig.

Figuur 2. Algoritme voor de detectie van pAmpC-E



1 Cefoxitine-gevoelige ACC-1 pAmpC kan niet worden uitgesloten.

2 Fenotypische bevestigingstests kunnen geen onderscheid maken tussen pAmpC en hyperproductie van de chromosomale AmpC in *E. coli*.

Fenotypische confirmatie

a) Combinatie disk diffusiemethode

Remmingszones rond cefalosporine disks / tabletten in combinatie met een pAmpC remmer worden vergeleken met remmingszones rond de disks / tabletten met cefalosporines alleen. De test is positief als de remmingszone rond de disk / tablet met een pAmpC remmer ≥ 5 mm groter is dan rond de disk zonder pAmpc remmer (op voorwaarde dat de pAmpC-screening positief is) (Edquist et al., 2013; Reuland et al., 2014; Peter-Getzlaff et al., 2011). Voor applicatie van de disks / tabletten wordt verwezen naar de gebruiksaanwijzing van de fabrikant.

b) Gradiëntmethode

MICs van cefotetan alleen worden vergeleken met MICs van cefotetan gecombineerd met cloxacilline. De test is positief als de MIC van het cefotetan met cloxacilline ≥ 8 keer lager is dan

de MIC van cefotetan alleen of bij aanwezigheid van een deformatie-ellips / fantoomzone (op voorwaarde dat de pAmpC-screening positief is) (Ingram et al., 2011; Reuland et al., 2014). Het testresultaat is niet interpreteerbaar als de strip niet kan worden afgelezen vanwege groei buiten bereik van de strip. Alle overige uitslagen zijn niet indicatief voor productie van pAmpC. Voor applicatie van de gradiënttesten wordt verwezen naar de gebruiksaanwijzing van de fabrikant. De gradiënttesten zijn niet te gebruiken voor het bepalen van de MIC.

Genotypische confirmatie

Bevestig de aanwezigheid van pAmpC-genen door middel van PCR (Pérez-Pérez et al., 2002; Brolund et al., 2010) of een op DNA-microarray gebaseerde methode (Cuzon et al., 2012). Met deze technieken worden fout-positieve uitslagen voorkomen. Deze moleculaire methodes maken gebruik van panels van targets, waarin de meest voorkomende pAmpC-genen als target zijn opgenomen. Enkele minder vaak voorkomende types zijn niet als target aanwezig in deze panels, hetgeen kan resulteren in fout-negatieve genotypering. Detectie van deze zeldzame pAmpC is wel mogelijk door middel van whole genome sequencing.

❖ **Kwaliteitscontrole**

Voor kwaliteitscontrole worden de volgende stammen aanbevolen: *E. coli* CCUG 58543 (CMY-2 AmpC positief), *E. coli* CCUG 62975 (CMY AmpC and CTX-M-1group ESBL positief), *K. pneumoniae* CCUG 58545 (DHA AmpC positief), *E. coli* ATCC 25922 (AmpC and ESBL negatief). Lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde referentiestammen zijn ook bruikbaar.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

Screening op pAmpC in groep I Enterobacterales

- Bepaal de antimicrobiële gevoeligheid van Enterobacterales door middel van bouillon dilutie, agar dilutie, agar diffusie of een geautomatiseerd systeem.
- Gebruik de (on)gevoeligheid voor cefoxitine in combinatie met cefotaxim (of ceftriaxon) en ceftazidim als indicators voor de aanwezigheid van plasmidaal AmpC (pAmpC).
- Hanteer voor cefoxitine een MIC > 8 mg/L en zowel voor cefotaxim (ceftriaxon) als ceftazidim een MIC > 1 mg/L als screeningsbreekpunt.

Fenotypische confirmatie in groep I Enterobacterales

- Gebruik de combinatie disk diffusiemethode of de antibiotica gradiënt methode voor de fenotypische confirmatie van pAmpC.
- Gebruik een derde generatie cefalosporine in combinatie met cloxacilline voor de fenotypische pAmpC confirmatie voor groep I Enterobacterales.

Genotypische confirmatie

- Bevestig de aanwezigheid van pAmpC genen bij *E. coli* door middel van moleculaire detectie om fout-positieve uitslagen te voorkomen.
- Bevestig bij diagnostische of epidemiologische indicatie de aanwezigheid van pAmpC genen door middel van moleculaire detectie.

Kwaliteitscontrole

- Suggesties voor stammen te gebruiken voor kwaliteitscontrole, zijn: *E. coli* CCUG 58543 (CMY-2 AmpC positief), *E. coli* CCUG 62975 (CMY AmpC and CTX-M-1group ESBL positief), *K. pneumoniae* CCUG 58545 (DHA AmpC positief), *E. coli* ATCC 25922 (AmpC and ESBL negatief); lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde stammen zijn ook bruikbaar.

Literatuurlijst

- Brolund A, Wisell KT, Edquist PJ, Elfström L, Walder M, Giske CG. Development of a real-time SYBRGreen PCR assay for rapid detection of acquired AmpC in Enterobacteriaceae. *J Microbiol Methods*. 2010 Sep;82(3):229-33. doi: 10.1016/j.mimet.2010.06.006. Epub 2010 Jun 26.
- Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P. Evaluation of a DNA microarray for the rapid detection of extended-spectrum β -lactamases (TEM, SHV and CTX-M), plasmid-mediated cephalosporinases (CMY-2-like, DHA, FOX, ACC-1, ACT/MIR and CMY-1-like/MOX) and carbapenemases (KPC, OXA-48, VIM, IMP and NDM). *J Antimicrob Chemother*. 2012 Aug;67(8):1865-9. doi: 10.1093/jac/dks156. Epub 2012 May 17.
- Edquist P, Ringman M, Liljequist BO, Wisell KT, Giske CG. Phenotypic detection of plasmid-acquired AmpC in *Escherichia coli*--evaluation of screening criteria and performance of two commercial methods for the phenotypic confirmation of AmpC production. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Sep;32(9):1205-10. doi: 10.1007/s10096-013-1869-x. Epub 2013 Apr 3.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST; 2013. Version 3.0 http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- Ingram PR, Inglis TJ, Vanzetti TR, Henderson BA, Harnett GB, Murray RJ. Comparison of methods for AmpC β -lactamase detection in Enterobacteriaceae. *J Med Microbiol*. 2011 Jun;60(Pt 6):715-21. doi: 10.1099/jmm.0.029140-0. Epub 2011 Mar 3.
- Pérez-Pérez FJ, Hanson ND. Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. 2002 Jun;40(6):2153-62.
- Peter-Getzlaff S, Polsfuss S, Poledica M, Hombach M, Giger J, Böttger EC, Zbinden R, Bloemberg GV. Detection of AmpC beta-lactamase in *Escherichia coli*: comparison of three phenotypic confirmation assays and genetic analysis. *J Clin Microbiol*. 2011 Aug;49(8):2924-32. doi: 10.1128/JCM.00091-11. Epub 2011 Jun 8.
- Reuland EA, Hays JP, de Jongh DM, Abdelrehim E, Willemsen I, Kluytmans JA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM, al Naiemi N. Detection and occurrence of plasmid-mediated AmpC in highly resistant gram-negative rods. *PLoS One*. 2014 Mar 18;9(3):e91396. doi: 10.1371/journal.pone.0091396. eCollection 2014.

5.4 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

Overwegingen

Directe moleculaire detectie

De gevoeligheid van directe moleculaire ESBL detectie op rectumuitstrijken ligt tussen de 86% en 95% met een negatief voorspellende waarde tussen de 95% en 100% (Engel et al., 2017; Souverein et al., 2017; Bijllaardt et al., 2018). Fout-negatieve testresultaten lijken met name het gevolg te zijn van het ontbreken van het betreffende ESBL target in de assay. PCR op ophopingsmedium duurt een dag langer dan directe PCR op rectumuitstrijken en levert ondanks een iets hogere sensitiviteit maar een marginaal hogere negatief voorspellende waarde op (Bijllaardt et al., 2018). De positief voorspellende waarde van directe moleculaire ESBL detectie ligt tussen de 58% en 82% (Engel et al., 2017; Souverein et al., 2017; Bijllaardt et al., 2018). Omdat er een tijdsvoordeel van ongeveer 48 uur ten opzichte van kweekmethoden valt te behalen zou gebruik van ESBL/pAmpC moleculaire screening overwogen kunnen worden in situaties waarbij een kortere doorlooptijd opweegt tegen de nadelen zoals hogere kosten en een lage positief voorspellende waarde. Denk hierbij aan screening bij uitbraken of bij screening van patiënten die in het buitenland opgenomen zijn geweest.

Vaste voedingsbodem

Bij het gebruik van niet-selectieve media bestaat het risico op overgroei met niet-ESBL/niet-pAmpC producerende bacteriën. Voor gerichte ESBL-E/pAmpC-E-screening van klinische specimens wordt het aanbevolen om een screening agar te gebruiken, omdat het een snelle detectie en isolatie van ESBL-E/pAmpC-E mogelijk maakt.

Ophopingsmedium

Verschillende publicaties hebben laten zien dat een ophopingsmedium tot een betere detectie leidt (Murk et al., 2009; Kluytmans-van den Bergh et al., 2015; Jazmati et al., 2017). In deze studies werden 20-26% van de dragers alleen gevonden in de kweek met ophoping. Het is niet duidelijk of een selectieve danwel een niet-selectieve ophoping de voorkeur verdient. De

commissie heeft een voorkeur voor een niet-selectieve ophoping in combinatie met een selectieve afenting. Dit is met name gebaseerd op de mogelijke suppressie ten gevolge van de selectie die wordt aangebracht. Een nadeel van het gebruik van een ophopingsmedium is dat de uitslag met een dag vertraagd wordt.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

Directe moleculaire detectie

- Overweeg in de volgende situaties direct moleculaire detectie:
 - Gerichte detectie van dragerschap bij uitbraken
 - Gerichte detectie van dragerschap in patiënten die in het buitenland opgenomen zijn geweest

Vaste voedingsbodem

- Gebruik een screeningsagar met derde generatie cefalosporine.

Ophoping

- Overweeg het gebruik van een ophopingsmedium.

Literatuurlijst

- van den Bijllaardt W, Janssens M M, Buiting A G, Muller A E, Mouton J W, Verweij J J. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) polymerase chain reaction assay on rectal swabs and enrichment broth for detection of ESBL carriage. *J Infect* 2018 Mar;98(3):264-269
- Engel T, Slotboom B J, van Maarseveen N, van Zwet A A, Nabuurs-Franssen M H, Hagen F. A multi-centre prospective evaluation of the Check-Direct ESBL Screen for BD MAX as a rapid molecular screening method for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae rectal carriage. *J Infect* 2017 Nov;97(3):247-253
- N. Jazmati, T. Jazmati A. Hamprecht, Importance of pre-enrichment for detection of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae (3GCREB) from rectal swabs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Oct;36(10)
- Kluytmans-van den Bergh M F Q, Verhulst C, L E Willemsen, E Verkade, M J M Bonten, J A J W Kluytmans. Rectal Carriage of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Hospitalized Patients: Selective Preenrichment Increases Yield of Screening. *J Clin Microbiol*, 53 (8), 2709-12 Aug 2015. *J Hosp Infect*. 2017 Nov;97(3):247-253. doi: 10.1016/j.jhin.2017.07.017. Epub 2017 Jul 22.
- Murk JLAN, Heddema ER, Hess DLJ, Bogaards JA, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Debets-Ossenkop YJ. Enrichment broth improved detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria in throat and rectal surveillance cultures of samples from patients in intensive care units. *J Clin Microbiol* 2009;47:1885-7.
- Souverein D, Euser S M, van der Reijden W A, Herpers B L, Kluytmans J, Rossen J W A, Den Boer J W. Clinical sensitivity and specificity of the Check-Points Check-Direct ESBL Screen for BD MAX, a real-time PCR for direct ESBL detection from rectal swabs. *J Antimicrob Chemother* 2017 Sep 1;72(9)

5.5 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC - producerende Enterobacterales gerapporteerd?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende klinisch bewijs is om infecties met ESBL-E/pAmpC-E te behandelen met beta-lactam antibiotica anders dan met carbapenems. Dus, indien o.b.v. de MIC een ESBL/pAmpC producerende stam gevoelig (S) is voor een niet-carbapenem beta-lactam, dan wordt aanbevolen om de uitslag voor dat antibioticum aan te passen d.w.z. te blokkeren, of te rapporteren als R, of te waarschuwen voor een onduidelijk therapeutisch effect, of te adviseren om te behandelen in overleg met een arts-microbioloog of consultant infectieziekten.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

- Rapporteer de uitslag van de ESBL en optioneel pAmpC confirmatie in het laboratorium informatiesysteem als 'ESBL/pAmpC-positief' of 'ESBL/pAmpC-negatief'.
- Indien een ESBL/pAmpC producerende stam gevoelig (S) is voor een niet-carbapenem beta-lactam antibioticum:
 - uitslag voor niet-carbapenem beta-lactam antibioticum blokkeren en waarschuwen voor een onduidelijk therapeutisch effect van niet-carbapenems beta-lactam antibiotica en adviseren te overleggen met arts-microbioloog of consulent infectieziektenof
 - rapporteren als R.

Hoofdstuk 6 Enterobacterales – carbapenemases (CPE)

Uitgangsvragen

- 6.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van carbapenemases producerende Enterobacterales?
- 6.2 Welke laboratoriummethododes worden gebruikt voor de detectie van carbapenemases producerende Enterobacterales?
- 6.3 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap van carbapenemases producerende Enterobacterales uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?
- 6.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van carbapenemases producerende Enterobacterales gerapporteerd?

Inleiding

Definities

Een carbapenemase is een beta-lactamase dat in staat is tot hydrolyse van carbapenem antibiotica. Deze richtlijn is beperkt tot detectie van carbapenemases in de orde van Enterobacterales. Binnen deze orde beperkt de detectie zich tot de familie van Enterobacteriaceae (o.a. *Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Raoultella*, *Salmonella*, *Shigella*) en de familie van Morganellaceae (*Morganella*, *Proteus*, *Providencia*), en tot de Genera *Serratia* (familie *Yersiniaceae*) en *Hafnia* (familie *Hafniaceae*). Carbapenemases in overige genera en families binnen de orde van Enterobacterales vallen buiten het bestek van deze richtlijn gezien de zeldzaamheid ervan.

Klinisch belang

Carbapenemase-producerende Enterobacterales (CPE) worden gekenmerkt door resistentie tegen vrijwel alle beta-lactam antibiotica, inclusief cefalosporines en carbapenems. Vaak zijn deze stammen ook resistent tegen fluoroquinolonen, aminoglycosides en co-trimoxazol (Bonomo et al., 2019, Nordmann et al., 2019). Invasieve infecties met CPE zijn geassocieerd met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Daarnaast hebben CPE de potentie uitbraken te veroorzaken en zijn daarom als BRMO gedefinieerd in de WIP-richtlijn.

Sinds 1 juli 2019 geldt dat het aantonen van een CPE meldingsplichtig is (groep C). De meldingscriteria zijn (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/brmo>):

Een persoon met een voor het eerst vastgestelde kolonisatie (dragerschap) of infectie met een CPE, waarbij de carbapenemase productie fenotypisch of genotypisch wordt vastgesteld (conform de vigerende EUCAST- en NVMM-richtlijnen)

OF

een herhaalde vaststelling van kolonisatie (dragerschap) of infectie met een CPE bij een persoon nadat de betreffende persoon tweemaal opeenvolgend negatief is getest voor CPE, waarbij de twee (screenings)kweken zijn afgenomen met minimaal een interval van 24 uur zonder dat in de 48 uur voor afname van de kweken antibiotica werd gebruikt of waarbij al meer dan 1 jaar geen CPE werd vastgesteld (geen kweken uitgevoerd en/of negatieve kweekresultaten).

Mechanisme van resistentie

De carbapenemase enzymen zijn onder te verdelen in drie klassen o.b.v. de aminozuursequentie: Ambler klasse A (serine carbapenemases); klasse B (metallo-carbapenemases) and klasse D (OXA carbapenemases). Er zijn inmiddels vele carbapenemase families geïdentificeerd (Tabel 1). De meest voorkomende carbapenemases zijn KPC (klasse A), VIM en NDM (klasse B), en OXA-48 (klasse D) enzymen. In Nederland is OXA-48 het meest

voorkomende carbapenemase gen (Zwaluw et al., 2020). Carbapenemase genen zijn meestal plasmidaal gelegen, waardoor overdracht tussen stammen en species mogelijk is.

Tabel 1: Carbapenemases (beta-lactamase database <http://bldb.eu>)[Naas et al., 2017]

Ambler Klasse A	11 families (KPC, BKC, FLC, FRI, GES, GPC, IMI, NmcA, PER, SFC, SFO, SME)
Ambler Klasse B	7 families (NDM, VIM, IMP, GIM, SFH, SIM, SPM)
Ambler Klasse D	1 familie (OXA)

Niet alle carbapenem resistentie bij Enterobacterales is het gevolg van carbapenemase productie. Een verhoogde carbapenem MIC of resistentie kan ook het gevolg zijn van ESBL of AmpC productie in combinatie met verminderde permeabiliteit door porine wijzigingen en/of de aanwezigheid van efflux pompen [Doumith et al., 2009]. Tot slot zijn er ook Enterobacterales species met een intrinsiek verminderde gevoeligheid voor imipenem zoals *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. en *Morganella morganii*.

Wijzigingen t.o.v. vorige richtlijn (2012)

- Confirmatie van de carbapenem MIC met een Etest is optioneel
- De Modified Hodge Test en de Carbapenemase Inhibitie Testen (met combinatiedisks) worden niet meer geadviseerd als fenotypische confirmatietest.
- De volgende testen worden geadviseerd als fenotypische confirmatie test:
 - (gemodificeerde) Carbapenem Inactivatie Methode (CIM) of
 - Lateral Flow test of
 - Colorimetrische test of
 - Detectie van carbapenem hydrolyse d.m.v. maldi-TOF
- Indien een carbapenemase producerende stam gevoelig (S) is voor een carbapenem antibioticum dan is het rapporteren als resistent (R) optioneel.

Referenties

- Bonomo RA, Burd EM, Conly J, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. Clin Infect Dis. 2018;66(8):1290-1297.
- Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. J Antimicrob Chemother 2009;63:659-67.
- Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. Clin Infect Dis. 2019;69(Suppl 7):S521-S528.
- van der Zwaluw K, Witteveen S, Wiolders L, et al. Molecular characteristics of carbapenemase-producing Enterobacterales in the Netherlands; results of the 2014-2018 national laboratory surveillance [published online ahead of print, 2020 Feb 5]. Clin Microbiol Infect. 2020;S1198-743X(20)30052-5

6.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van carbapenemases-producerende Enterobacterales?

Inleiding

Het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van CPE is hetzelfde als voor ESBL producerende Enterobacterales. Zie inleiding hoofdstuk ESBL.

Zoeken en selecteren

Zie systematic reviews hoofdstuk ESBL, uitgangsvraag “Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?”.

Samenvatting literatuur

Zie samenvatting literatuur hoofdstuk ESBL, uitgangsvraag “Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/(plasmidaal) AmpC -producerende Enterobacterales bij patiënten?”.

Overwegingen

Zie hoofdstuk ESBL

Aanbevelingen

- Zie uitgangsvraag “Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?”.

6.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van carbapenemases-producerende Enterobacterales?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Screening op CPE

De detectiestrategie bevat een screening-stap en vervolgens een fenotypische en/of genetische confirmatie-stap (zie figuur in bijlage 1). De carbapenem MICs van CPEs kunnen variëren van laag (d.w.z. wildtype MIC) tot zeer hoog, afhankelijk van het species, het carbapenemase gen, de mate van expressie, en de aanwezigheid van overige resistentie mechanismen. De geadviseerde screeningsbreekpunten zijn daarom een compromis tussen specificiteit en sensitiviteit. Voor meropenem blijft op basis van dit uitgangspunt voor alle Enterobacterales een screeningsbreekpunt gehandhaafd van >0,25 mg/L. Hiermee kan de meerderheid van CPEs gedetecteerd worden in de Nederlandse epidemiologische situatie (87% o.b.v. RIVM data 2017-2018, persoonlijke communicatie). Met name OXA-48 producerende *E. coli* stammen kunnen gemist worden met dit screenbreekpunt (Fattouh et al, 2016). Het door EUCAST geadviseerde meropenem CPE screenbreekpunt (> 0,125 mg/L) is niet bruikbaar met de meest gebruikte automatische systemen voor gevoeligheidsbepalingen. Een verlaging van het screeningsbreekpunt van >0,5 mg/L naar >0,25 mg/L zou voor de Nederlandse epidemiologie van carbapenemase genen slechts een geringe toename opleveren van de sensitiviteit (van 87% naar 92% o.b.v. RIVM data 2017-2018). Het zone diameter screenbreekpunt voor meropenem blijft daarom ook ongewijzigd <24mm ten opzichte van de vorige versie van de richtlijn.

Voor imipenem is een gemeenschappelijk breekpunt voor alle Enterobacterales niet mogelijk, omdat sommige species (*Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. en *Morganella morganii*) een verhoogde imipenem MIC hebben op basis van intrinsieke resistentiemechanismen (www.eucast.org). In deze richtlijn is er om pragmatische redenen en de beschikbare wildtype MIC distributies voor gekozen een tweedeling te maken in species waarvoor de MIC voor imipenem wel en niet als screeningsbreekpunt kan worden gebruikt. Voor *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., en *Citrobacter* spp. is een imipenem screeningsbreekpunt van >1.0 mg/L vastgesteld of een zone diameter van <22mm en voor *Proteus* spp., *Serratia* spp.,

Providencia spp. en *Morganella morganii* is het advies alleen het meropenem screeningsbreekpunt te hanteren.

Het imipenem screeningsbreekpunt van >1.0 mg/L heeft een sensitiviteit die varieert tussen de 79% en 100% (Pasteran et al., 2009, Tsakris et al., 2010, Vading et al., 2010). Een lager imipenem breekpunt heeft niet de voorkeur omdat de imipenem MIC distributie van de wildtype populatie 1 mg/L als hoogste waarde heeft (www.eucast.org).

Ertapenem is niet als indicator carbapenem in deze richtlijn opgenomen omdat ertapenem ten opzichte van imipenem en meropenem een lagere specificiteit heeft (Fattouh et al., 2015). Hoewel de sensitiviteit van screening met ertapenem hoog is, is dit antibioticum minder specifiek omdat isolaten die AmpC/ESBL produceren en verminderd permeabel zijn, hogere MICs hebben voor ertapenem dan voor meropenem of imipenem (www.eucast.org, Woodford et al., 2007).

Methoden voor carbapenemase screening

De carbapenemase screening dient onderdeel uit te maken van de standaard gevoeligheidsbepalingen in de routine diagnostiek. Deze screening kan plaatsvinden door het beoordelen van gemeten carbapenem MICs, zone diameters, of door een waarschuwing van een expertsysteem (zie figuur in bijlage 1).

Opgemerkt dient te worden dat carbapenem gevoelig gemeten stammen met een MIC boven het carbapenemase screeningsbreekpunt een carbapenemase gen kunnen hebben. Stammen met een meropenem MIC van 0,5 mg/l, 1 mg/l of 2 mg/l of een MIC voor imipenem van 2 mg/l zijn gevoelig (S) volgens de klinische EUCAST breekpunten, maar dienen dus wel nader te worden onderzocht op de aanwezigheid van carbapenemases. Idealiter wordt het laboratorium informatie systeem zo geprogrammeerd dat op basis van de carbapenem MICs bij screen positieve isolaten een waarschuwing verschijnt.

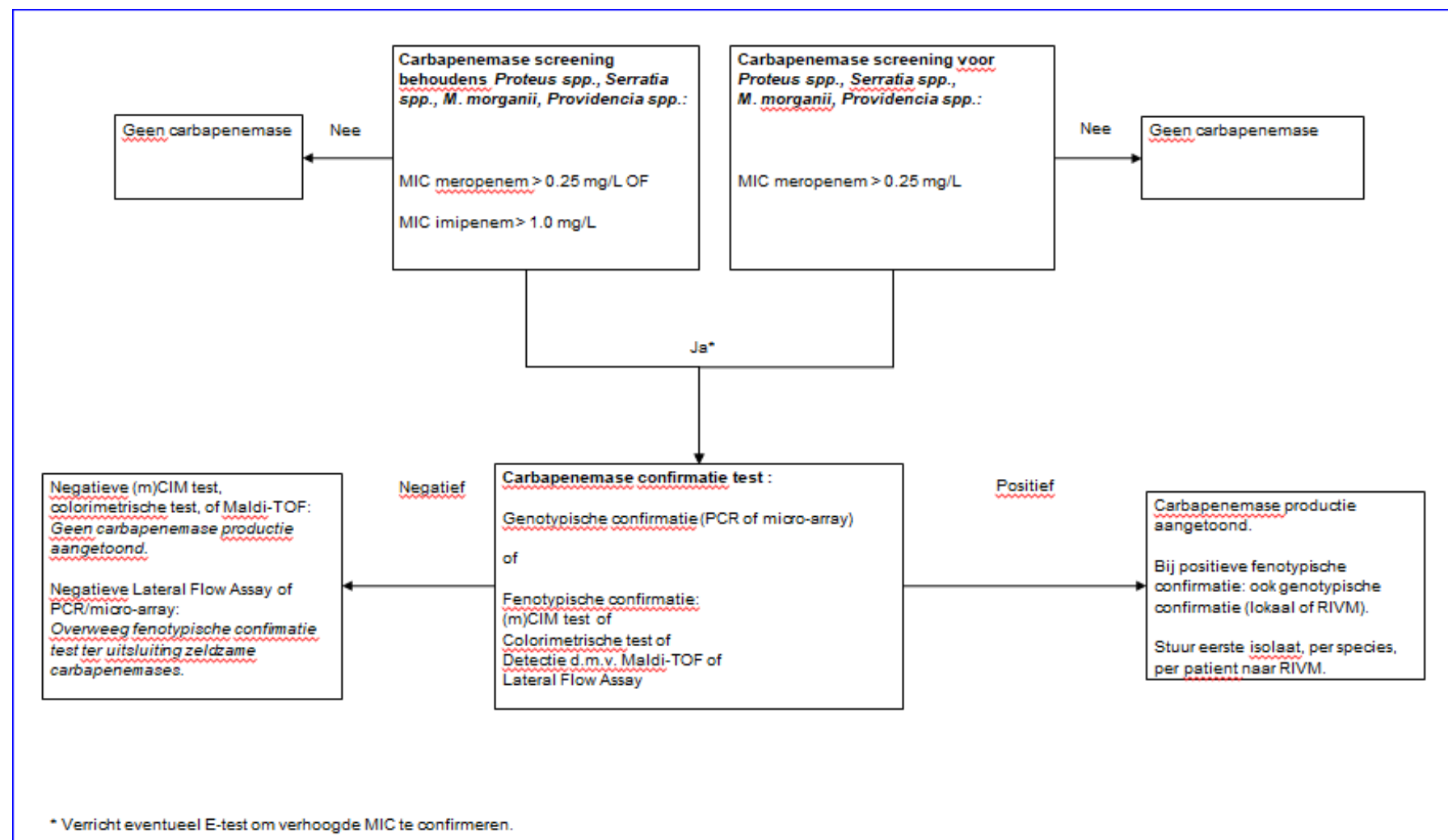
Confirmatie (figuur 1)

Confirmatie van carbapenemase aanwezigheid dient te geschieden bij het eerste isolaat met een positieve screeningstest, per species, per patiënt. Bij een positieve fenotypische confirmatie test dient altijd genotypische confirmatie plaats te vinden (lokaal of in het RIVM). Genotypische confirmatie zonder fenotypische confirmatie is ook mogelijk.

Genotypische confirmatie

Genotypische confirmatie bestaat uit PCR detectie (conventionele PCR of Real-Time PCR) en eventueel sequencing van carbapenemase genen. Er zijn diverse commerciële kits beschikbaar. Ook zijn micro-arrays verkrijgbaar voor detectie van de meest voorkomende carbapenemases (OXA-48, KPC, VIM, NDM en IMP) (Naas et al., 2011). In het kader van de nationale surveillance van CPE wordt aan laboratoria verzocht om de stammen op te sturen, die aan de actuele criteria van het surveillance programma voldoen.

Figuur 1 Genotypische confirmatie



(m)CIM: (gemodificeerde) carbapenemase inhibition method

Fenotypische confirmatie

Fenotypische confirmatie kan geschieden door middel van

- a. CIM
- b. Lateral flow test
- c. Colorimetrische test
- d. Detectie van carbapenem hydrolyse d.m.v. maldi-TOF

De (gemodificeerde) Hodge test en de carbapenemase synergie testen met combinatiedisks worden niet meer geadviseerd vanwege de moeizame interpretatie. Bovendien geldt voor de combinatiedisks dat een specifieke methode of remmer ontbreekt voor het aantonen van OXA-48-like carbapenemases.

CIM

De CIM (Van der Zwaluw et al., 2015; www.rivm.nl) werkt volgens het volgende principe: een meropenem disk wordt ondergedompeld in een suspensie van het te testen isolaat en geïncubeerd. Indien dit isolaat een carbapenemase produceert, zal de meropenem in de disk geïnactiveerd worden. De disk wordt vervolgens op een Mueller-Hinton agarplaat geplaatst, waarop een suspensie van een meropenem gevoelige *E. coli* (ATCC 25922) is aangebracht. Indien na incubatie geen remmingszone rondom de disk zichtbaar is, dan is het onderzochte isolaat een CPE. Als het te onderzoeken isolaat geen carbapenemase produceert, ontstaat er een remmingszone rondom de disk omdat de meropenem in de disk niet is afgebroken. Een remmingszone ≥ 4 mm kleiner dan de zone van de negatieve controle dient als (mogelijk) positief beschouwd te worden.

Inmiddels is ook een gemodificeerde variant van de CIM test ontwikkeld met een grotere sensitiviteit voor OXA-48 producers (Pierce 2017, Beresford 2019). Deze modificatie, die ontwikkeld is door de CLSI, bestaat uit verlenging van de carbapenem inactivatie fase van 2 naar 4 uur en gebruik van TSB i.p.v. water voor de bacteriële suspensie (CLSI M100-S30).

Lateral flow Assays

Deze immunochromatografische tests zijn gebaseerd op detectie van carbapenemase epitopen d.m.v. monoklonale antistoffen die zijn gefixeerd op een nitrocellulose membraan in een lateral flow systeem. Er zijn multiplex lateral flow assays ontwikkeld voor de detectie van KPC, NDM, OXA-48, VIM en IMP en voor KPC, NDM, OXA-48, VIM en IMP (Greissl et al., 2019, Hopkins et al., 2018; Volland et al., 2019). De testen leveren een resultaat na 15 minuten. Een recente vergelijking liet een 100% concordantie zien met PCR en sequencing (Bogaerts et al., 2020)

Colorimetrische methodes

De colorimetrische methodes zijn gebaseerd op detectie van *in vitro* carbapenem hydrolyse door bacteriële extracten waardoor pH verlaging optreedt die leidt tot kleurverandering van de indicator phenol rood naar geel (Carba NP test en varianten) of tot kleurverandering van de indicator bromothymol blauw naar de kleur groen/oranje (Blue Carba test). Er bestaan diverse modificaties en commerciële varianten van deze testen. De doorlooptijd van beide testen is minder dan 2 uur. De sensitiviteit van de tests variëren tussen 65%-97% en de specificiteit van 85,7-100%, afhankelijk van de testmethode en onderzoekspopulatie (Vasoo et al., 2013 ; Nordmann et al., 2012 ; Tijet et al., 2013 ; Yusuf et al., 2014 ; Chan et al., 2020 ; Cunningham et al., 2017 ; Huang et al., 2014 ; Noël et al., 2017 ; Pasteran et al., 2015 ; Pires et al., 2013 ; Baeza et al., 2019; Bernabeu et al., 2017; Chan, 2020 ; Mancini et al., 2017; Noel et al., 2017). Beperkingen kunnen zijn fout-negatieve resultaten bij OXA-48 producerende stammen en

onjuiste (visuele) interpretatie van de kleurverandering met als gevolg verminderde reproduceerbaarheid. Daarnaast zijn een verminderde gevoeligheid voor detectie van niet-KPC klasse A carbapenemase producerende stammen zoals GES en SME gemeld.

Fenotypische confirmatie d.m.v. maldi-TOF

Deze methode is gebaseerd op maldi-TOF detectie van imipenem en detectie van het gehydrolyseerde imipenem na incubatie van de test-stam met imipenem. Voor deze methode is een commerciële kit beschikbaar met een gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 100% en 98,2-100% (Dortet et al., 2018; Rapp et al., 2018; Anantharajah et al., 2019) voor Enterobacterales.

Kwaliteitscontrole

De volgende stammen worden gesuggereerd om te gebruiken voor kwaliteitscontroles: *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705 (KPC positief), en *E. coli* ATCC 25922 (carbapenemase negatief), *K. pneumoniae* ATCC BAA-1706 (carbapenem-resistent op basis van een ander mechanisme dan carbapenemase). Voor de CIM test kan de set van stammen gebruikt worden die door het RIVM is rondgestuurd (zie https://secure.rivm.nl/mpf/database/cpe/documentatie/cim_protocol_en_brief). Ook lokaal fenotypisch en genotypisch geconfirmeerde stammen kunnen gebruikt worden.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

Screening op CPE

- Bepaal de antimicrobiële gevoeligheid van Enterobacterales door middel van bouillon dilutie, agar dilutie, agar diffusie, gradient methode of een geautomatiseerd systeem.
- Gebruik de gevoeligheid voor meropenem en imipenem als indicator voor de aanwezigheid van carbapenemase productie.
- Hanteer een meropenem MIC screeningsbreekpunt van > 0.25 mg/L of een zonediameter van < 24 mm.
- Hanteer een imipenem MIC screeningsbreekpunt van > 1.0 mg/L of een zonediameter van < 22 mm, behoudens voor Morganellaceae (*Morganella*, *Providencia*, *Proteus*) en *Serratia*.

Genotypische confirmatie

- Confirmeer carbapenemase productie met een PCR-gebaseerde test bij het eerste isolaat met een positieve screeningstest, per species, per patiënt.

Fenotypische confirmatie

- Gebruik voor de fenotypische confirmatie de (gemodificeerde) CIM, een lateral flow test, een colorimetrische test, of detectie van carbapenem hydrolyse met maldi-TOF.

Kwaliteitscontrole

- Suggesties voor kwaliteitscontrole zijn de volgende stammen: *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705 (KPC positief), *E. coli* ATCC 25922 (carbapenemase negatief), *K. pneumoniae* ATCC BAA-1706 (carbapenem-resistent op basis van een ander mechanisme dan carbapenemase). Voor de CIM test kan de set van stammen gebruikt worden die door het RIVM is rondgestuurd (zie

https://secure.rivm.nl/mpf/database/cpe/documentatie/cim_protocol_en_brief). Ook lokaal fenotypisch en genotypisch geconfirmeerde stammen kunnen gebruikt worden.

Referenties

- Anantharajah A, Tossens B, Olive N, Kabamba-Mukadi B, Rodriguez-Villalobos H, Verroken A. Performance Evaluation of the MBT STAR®-Carba IVD Assay for the Detection of Carbapenemases With MALDI-TOF MS. *Front Microbiol.* 2019 Jun 20;10:1413.
- Baeza LL, Pfennigwerth N, Greissl C, et al. Comparison of five methods for detection of carbapenemases in Enterobacterales with proposal of a new algorithm. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1286.e9-1286.e15.
- Beresford RW, Maley M. Reduced Incubation Time of the Modified Carbapenem Inactivation Test and Performance of Carbapenem Inactivation in a Set of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae with a High Proportion of blaIMP Isolates. *J Clin Microbiol.* 2019;57(7):e01852-18. Published 2019 Jun 25.
- Bernabeu S, Dortet L, Naas T. Evaluation of the β -CARBA™ test, a colorimetric test for the rapid detection of carbapenemase activity in Gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1646-1658.
- Bogaerts P, Berger AS, Evrard S, Huang TD. Comparison of two multiplex immunochromatographic assays for the rapid detection of major carbapenemases in Enterobacterales. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jun 1;75(6):1491-1494.
- Chan WW, Campbell L, Doyle D, Pitout JD. Rapid detection of Enterobacterales that produce carbapenemases. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(2):115120.
- Cunningham SA, Limbago B, Traczewski M, et al. Multicenter Performance Assessment of Carba NP Test. *J Clin Microbiol.* 2017;55(6):1954-1960.
- Dortet L, Tandé D, de Briel D, Bernabeu S, Lasserre C, Gregorowicz G, Jousset AB, Naas T. MALDI-TOF for the rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: comparison of the commercialized MBT STAR®-Carba IVD Kit with two in-house MALDI-TOF techniques and the RAPIDEC® CARBA NP. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Sep 1;73(9):2352-2359.
- Fattouh R, Tijet N, McGeer A, Poutanen SM, Melano RG, Patel SN. What Is the Appropriate Meropenem MIC for Screening of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Low-Prevalence Settings?. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(3):1556-1559. Published 2015 Dec 28.
- Greissl C, Saleh A, Hamprecht A. Rapid detection of OXA-48-like, KPC, NDM, and VIM carbapenemases in Enterobacterales by a new multiplex immunochromatographic test. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(2):331-335.
- Hopkins KL, Meunier D, Naas T, Volland H, Woodford N. Evaluation of the NG-Test CARBA 5 multiplex immunochromatographic assay for the detection of KPC, OXA-48-like, NDM, VIM and IMP carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3523-3526.
- Huang TD, Berhin C, Bogaerts P, Glupczynski Y. Comparative evaluation of two chromogenic tests for rapid detection of carbapenemase in Enterobacteriaceae and in Pseudomonas aeruginosa isolates. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):3060-3063.
- Mancini S, Kieffer N, Poirel L, Nordmann P. Evaluation of the RAPIDEC® CARBA NP and β -CARBA® tests for rapid detection of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;88(4):293-297.
- Naas T, Oueslati S, Bonnin RA, et al. Beta-lactamase database (BLDB) - structure and function. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2017;32(1):917-919.
- Noël A, Huang TD, Berhin C, et al. Comparative Evaluation of Four Phenotypic Tests for Detection of Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacteria. *J Clin Microbiol.* 2017;55(2):510-518.
- Nordmann P, Poirel L, Dortet L. 2012. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 18:1503–1507.
- Pasteran F, Veliz O, Ceriana P, et al. Evaluation of the Blue-Carba test for rapid detection of carbapenemases in gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol.* 2015;53(6):1996-1998.
- Pasteran F., T. Mendez, L. Guerriero, M. Rapoport, and A. Corso. 2009. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. *J.Clin.Microbiol.* 47:1631-1639. 23.
- Pierce VM, Simner PJ, Lonsway DR, et al. Modified Carbapenem Inactivation Method for Phenotypic Detection of Carbapenemase Production among Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2017;55(8):2321-2333.
- Pires J, Novais A, Peixe L. 2013. Blue-Carba, an easy biochemical test for detection of diverse carbapenemase producers directly from bacterial cultures. *J Clin Microbiol* 51:4281– 4283.
- Rapp E, Samuelsen Ø, Sundqvist M. Detection of carbapenemases with a newly developed commercial assay using Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight. *J Microbiol Methods.* 2018 Mar;146:37-39.
- Tijet N, Boyd D, Patel SN, Mulvey MR, Melano RG. 2013. Evaluation of the Carba NP test for rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother* 57:4578–4580.
- Tsakris A., A. Poulou, S. Pournaras, E. Voulgari, G. Vrioni, K. Themeli-Digalaki, D. Petropoulou, and D. Sofianou. 2010. A simple phenotypic method for the differentiation of metallo-beta-lactamases and class A KPC carbapenemases in Enterobacteriaceae clinical isolates. *J.Antimicrob.Chemother.* 65:1664-1671.

- Vading M, Samuelsen Ø, Haldorsen B, Sundsfjord AS, Giske CG. Comparison of disk diffusion, Etest and VITEK2 for detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* with the EUCAST and CLSI breakpoint systems. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(5):668-674.
- Van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One*. 2015;10(3):e0123690. Published 2015 Mar 23.
- Vasoo S, Cunningham SA, Kohner PC, Simner PJ, Mandrekar JN, Lolans K, Hayden MK, Patel R. 2013. Comparison of a novel, rapid chromogenic biochemical assay, the Carba NP test, with the modified Hodge test for detection of carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 51:3097–3101.
- Volland H, Girlich D, Laguide M, et al. Improvement of the Immunochromatographic NG-Test Carba 5 Assay for the Detection of IMP Variants Previously Undetected. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;64(1):e01940-19. Published 2019 Dec 20.
- Woodford, N., J. W. Dallow, R. L. Hill, M. F. Palepou, R. Pike, M. E. Ward, M. Warner, and D. M. Livermore. 2007. Ertapenem resistance among *Klebsiella* and *Enterobacter* submitted in the UK to a reference laboratory. *Int.J.Antimicrob.Agents* 29:456-459.
- Yusuf E, Van Der Meeren S, Schallier A, Pierard D. 2014. Comparison of the Carba NP test with the Rapid Carb screen kit for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33:2237–2240.

6.3 Op welke wijze wordt gerichte detectie van dragerschap van carbapenemases producerende Enterobacterales uitgevoerd in het geval van contactonderzoek?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Directe moleculaire detectie

Een recente meta-analyse van de directe moleculaire detectie (in-house kits en commercieel) van CPE uit rectale swabs liet een sensitiviteit van 95% (95% CI 90,2%-98,9%) zien en een specificiteit van 99,4% (95% CI 96,5%-100%) (Saliba et al., 2020). De intrinsieke beperking van deze methode is dat uitsluitend bekende carbapenemase genen worden gedetecteerd. Er zijn geen data om te concluderen dat gebruik van een ophopingsmedium voorafgaand aan de PCR de sensitiviteit van CPE detectie verhoogt.

Vaste voedingsbodem

Voor gerichte kweek op CPE bij klinische materialen wordt aanbevolen om een (commerciële) CPE screenings agar te gebruiken, omdat het een snelle detectie en isolatie van CPE mogelijk maakt. Groei van CPE met lage carbapenem MICs kunnen echter onderdrukt worden op de specifieke CPE detectie agars (Göttig et al., 2020; Simner et al., 2015; Viau et al 2016; Papadimitriou-Olivgeris et al., 2016). Een voedingsbodem specifiek voor detectie van OXA-48 (like) producerende stammen had in een recente studie een sensitiviteit van 100% voor OXA-48 producers, maar een lage sensitiviteit voor CPE met overige carbapenemase genen (Göttig et al., 2020).

Gebruik van de ESBL agars voor detectie van CPE wordt afgeraden omdat daarop de groei van ESBL-negatieve, OXA-48 producerende stammen (met lage cephalosporine MICs) onderdrukt kan worden. Ook zou overgroei door morfologisch identieke ESBL producers zonder carbapenemase gen de sensitiviteit van detectie kunnen verminderen. De sensitiviteit van ESBL screeningsagars voor detectie van CPE met andere carbapenemases dan OXA-48 (NDM, VIM, KPC en IMP) is overigens hoog (Göttig et al., 2020).

Ophopingsmedium

Conform de bevindingen bij detectie van ESBL producerende Enterobacterales, zijn er enige publicaties (Sadek et al., 2019, Overdevest et al., 2019) die aantonen dat het gebruik van een (selectief of non-selectief) ophopingsmedium voorafgaand aan enting van een selectieve voedingsbodem de sensitiviteit van CPE detectie zou kunnen verhogen. Een nadeel van het gebruik van een ophopingsmedium is dat de uitslag met een dag vertraagd wordt.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

Directe moleculaire detectie

- Overweeg in de volgende situaties direct moleculaire detectie:
 - Gerichte detectie van dragerschap bij uitbraken (bron- en contactonderzoek)
 - Gerichte detectie van dragerschap bij patiënten die in het buitenland opgenomen zijn geweest

Vaste voedingsbodem

- Gebruik bij voorkeur een CPE screenings-agar.

Ophoping

- Overweeg gebruik van een ophopingsmedium.

Referenties

- Göttig S, Walker SV, Saleh A, et al. Comparison of nine different selective agars for the detection of carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(5):923-927.
- Ilse Overdevest, Martijn Nijs, Ingrid Op den Buijs, Laura van Dommelen, Judith Fonville
Optimalisatie van screening op carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae *Ned Tijdschrift Medische Microbiologie* 2019; 27; nr 2
- Papadimitriou-Oliveris M, Vamvakopoulou S, Spyropoulou A, et al. Performance of four different agar plate methods for rectal swabs, synergy disk tests and metallo- β -lactamase Etest for clinical isolates in detecting carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Med Microbiol.* 2016;65(9):954-961.
- Sadek M, Poirel L, Nordmann P. Optimal detection of extended-spectrum β -lactamase producers, carbapenemase producers, polymyxin-resistant Enterobacterales, and vancomycin-resistant enterococci from stools. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;96(1):114919.
- Saliba R, Aho-Glélé LS, Karam-Sarkis D, Zahar JR. Evaluation of polymerase chain reaction assays for direct screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from rectal swabs: a diagnostic meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2020;104(3):381-389.
- Simner PJ, Gilmour MW, DeGagne P, Nichol K, Karlowsky JA. Evaluation of five chromogenic agar media and the Rosco Rapid Carb screen kit for detection and confirmation of carbapenemase production in Gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol.* 2015;53(1):105-112.
- Viau R, Frank KM, Jacobs MR, et al. Intestinal Carriage of Carbapenemase-Producing Organisms: Current Status of Surveillance Methods. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(1):1-27.

6.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van CPE gerapporteerd?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende klinisch bewijs is om infecties met CPE te behandelen met carbapenem monotherapie. Dus, indien o.b.v. de MIC een CPE stam gevoelig (S) is voor een carbapenem, dan wordt aanbevolen om de uitslag voor dat antibioticum aan te passen d.w.z. te blokkeren, of te rapporteren als R, en te waarschuwen voor een onduidelijk therapeutisch effect, of te adviseren om te behandelen in overleg met een arts-microbioloog of consulent infectieziekten.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

- Rapporteer de uitslag van de confirmatietest in het laboratorium informatiesysteem als wel/geen carbapenemasegen aangetoond of wel/geen carbapenemaseproductie aangetoond.
- Indien een carbapenemase producerende stam gevoelig (S) is voor een carbapenem:
 - uitslag voor carbapenem blokkeren en waarschuwen voor een onduidelijk therapeutisch effect van carbapenems en adviseren te overleggen met arts-microbioloog of consulent infectieziekten.
 - of
 - rapporteren als R

Hoofdstuk 7 Enterobacterales- colistine resistent

Uitgangsvragen

- 7.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van colistine resistente Enterobacterales?
- 7.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van colistine resistente Enterobacterales?
- 7.3 Op welke wijze vindt gerichte detectie van dragerschap van colistine resistente Enterobacterales plaats?
- 7.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van colistine resistente Enterobacterales gerapporteerd?

Inleiding

Definities

Colistine is een antibioticum behorend tot de groep polymyxinen. Colistine bestaat uit een mengsel van polymyxine E1 en polymyxine E2 en wordt toegediend als colistinemethaatsnatrium (CMS), een inactieve prodrug die in het lichaam deels wordt omgezet in werkzaam colistine. Onder Enterobacterales-Colistine resistent worden alle colistine (polymyxine E) resistente Enterobacterales verstaan zonder bekende intrinsieke resistentie mechanismen.

Klinisch/microbiologisch belang

Enkel de moleculen polymyxine B en polymyxine E (colistine) hebben een klinische toepassing binnen de humane geneeskunde. Het bactericide middel werd in 1950 ontdekt maar is met name vanwege nefrotoxiciteit en neurotoxiciteit uit de gratie geraakt (Kumazawa et al., 2002). Vanwege een toename van infecties met multiresistente Gram-negatieve micro-organismen is er de laatste jaren een toegenomen aandacht voor het middel ontstaan. Colistine wordt momenteel gezien als een van de laatste redmiddelen tegen infecties met multidrug resistente Enterobacterales (Biswas et al., 2012; Rodriguez-Baño et al., 2018).

Enterobacterales met verworven colistine resistentie zijn niet in de WIP-richtlijn Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) (2012) opgenomen. Sinds de eerste publicatie over *mcr*-genen in 2016 (Liu et al., 2016) is er uitgebreid onderzoek naar verspreiding van dit resistentiemechanisme verricht. Vanwege het gebruik als reserve antibioticum en de potentie van horizontale verspreiding van plasmide gemedieerde resistentie heeft de werkgroep voldoende reden gezien colistine resistente Enterobacterales in deze richtlijn op te nemen ondanks het ontbreken ervan in de meest recente WIP richtlijn.

Mechanisme van resistentie

Het werkingsmechanisme van colistine is nog niet volledig bekend, maar berust op binding aan lipopolysaccharide (LPS), een component van de buitenmembraan van Gram-negatieve micro-organismen. Vanwege het ontbreken van een buitenmembraan zijn Gram-positieve micro-organismen ongevoelig voor colistine. Door binding van colistine aan LPS gaat de structuur hiervan verloren en wordt de permeabiliteit van de celwand verstoord met lekkage van cytoplasmatische inhoud en uiteindelijk autolyse van de cel tot gevolg (Poirel et al., 2017).

Colistine resistentie wordt in toenemende mate gezien (Olaitan et al., 2016). Intrinsieke resistentie in Enterobacterales berust meestal op een variant van LPS wat door additie van cationische groepen zoals PEtN of I-Ara4N een hogere negatieve lading heeft, met verminderde binding van colistine tot gevolg. Intrinsieke resistentie wordt gezien bij *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens* en *Edwardsiella* spp.. Verworven colistine

resistentie op basis van chromosomale mutaties of inserties wordt net als intrinsieke resistentie meestal veroorzaakt door verhoging van de negatieve lading van LPS (Poirel et al., 2017). Een grote verscheidenheid aan genen is betrokken bij de regulatie en modificatie van LPS waarbij een groot aantal mutaties in de regulatiegenen beschreven zijn die tot resistentie kunnen leiden (Poirel et al., 2017).

Plasmide gemedieerde colistine resistentie op basis van het *mcr-1* gen werd in 2015 voor het eerst aangetroffen in een *Escherichia coli* isolaat in China (Liu et al., 2016) en wordt in toenemende mate wereldwijd aangetroffen. Sinds de eerste rapportage over het *mcr-1* gen zijn er ten minste 9 homologen van dit gen beschreven (Hamel et al., 2021). Het werkingsmechanisme van de verschillende MCR eiwitten op LPS is vergelijkbaar met de beschreven chromosomale mutaties.

Detectie van resistentie berust op bepaling van de MIC voor colistine en wordt bemoeilijkt door de complexiteit van de antimicrobiële gevoeligheidsbepaling van colistine. Deze richtlijn bespreekt geschikte methoden voor de gevoeligheidsbepaling en mogelijkheden voor confirmatie van colistine resistentie. Bij gerichte detectie van dragerschap van colistine resistente Enterobacterales moet rekening gehouden worden met intrinsiek resistente Enterobacterales species die de specificiteit van screeningsmethoden negatief beïnvloeden, maar ook met relatief lage colistine MICs van sommige isolaten met verworven colistine resistentie die de gevoeligheid van screening kunnen beïnvloeden.

Nieuwe inzichten ten opzichte van eerdere versies

Colistine resistente Enterobacterales was niet als onderwerp opgenomen in de vorige versie van deze richtlijn.

Literatuurlijst

- Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Aug;10(8):917-34.
- Hamel M, Rolain JM, Baron SA. The History of Colistin Resistance Mechanisms in Bacteria: Progress and Challenges. *Microorganisms*. 2021 Feb 20;9(2):442.
- Jesús Rodríguez-Baño, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Isabel Machuca, Alvaro Pascual. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Feb, 31 (2) e00079-17;
- Kumazawa J, Yagisawa M. The history of antibiotics: The Japanese story. *J Infect Chemother*. 2002 Jun;8(2):125-33.
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb;16(2):161-8
- Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Emergence of colistin-resistant bacteria in humans without colistin usage: a new worry and cause for vigilance. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Jan;47(1):1-3.
- Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Apr;30(2):557-596.

7.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van colistine resistente Enterobacterales?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Zie systematic reviews hoofdstuk ESBL, uitgangsvraag “Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?”

Samenvatting literatuur

Zie samenvatting literatuur hoofdstuk ESBL, uitgangsvraag “Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?”

Overwegingen

Zie hoofdstuk ESBL, uitgangsvraag “Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?”

Aanbevelingen

- Zie uitgangsvraag “Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?”

7.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van colistine resistente Enterobacterales?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Antimicrobiële gevoeligheidsbepaling

Antimicrobiële gevoeligheidsbepaling voor colistine is complex, mede vanwege slechte diffusie van colistine in agar en door binding van colistine aan plastics. Een gezamenlijke CLSI-EUCAST werkgroep heeft dit probleem in kaart gebracht en geadviseerd om bouillon microdilutie volgens ISO standaard 20776-1 te gebruiken als referentie-bepalingen (EUCAST 2017). Benadrukt wordt om hierbij gebruik te maken van cation-adjusted Mueller Hinton bouillon en niet gecoate polystyreen microtiterplaten. Als antibioticum wordt colistinesulfaat gebruikt in plaats van colistinemethaatnatrium (CMS). Voor het te hanteren breekpunt voor colistine wordt naar de meest recente versie van de EUCAST clinical breakpoints verwezen (www.eucast.org). Commerciële bouillon microdilutie is een geschikte alternatieve methode voor de antimicrobiële gevoeligheidsbepaling (Matuschek et al., 2018). Het gebruik van de diskdiffusie methode en gradiënttesten wordt nadrukkelijk afgeraden in verband met het grote aantal foutieve uitslagen (Chew et al., 2017; Matuschek et al., 2018; Pfennigwerth et al., 2019; Simar et al., 2017). Het gebruik van semi-geautomatiseerde systemen als Vitek 2 en Phoenix blijkt eveneens samen te gaan met een onacceptabel hoog percentage fout-gevoelige resultaten (Chew et al., 2017; Lellouche et al., 2019; Pfennigwerth et al., 2019).

Fenotypische testen

Behoudens bepaling van de MIC zelf zijn er momenteel geen voldoende onderzochte fenotypische methoden voor detectie van colistine resistente Enterobacterales. Vanwege de verscheidenheid aan onderliggende resistentie mechanismen, meestal gebaseerd op modificatie van de bacteriële celwand, is het ontwikkelen van een fenotypische (confirmatie) test gecompliceerd. Voorbeelden van beschikbare testen zijn de Rapid Polymyxin NP test, de Colispot en disk prediffusie. Van de verschillende testen is de Rapid Polymyxin NP test het meest uitvoerig onderzocht waarbij de test over het algemeen prima presteert (Nordmann et al., 2016;

Jayol et al., 2018). Wel moet opgemerkt worden dat er onvoldoende uitgebreide evaluaties zijn verricht met grote sets isolaten met colistine MICs rondom het klinische breekpunt (Giske et al., 2018). Noemenswaardig is tevens dat de sensitiviteit voor detectie van colistine resistentie in *Enterobacter* spp. in één studie slechts 25% bedroeg (Simar et al., 2017).

In afwachting van verdere evaluaties van alternatieve methoden is het advies om voor betrouwbare detectie van colistine resistentie gebruik te maken van bouillon microdilutie.

Omdat antimicrobiële gevoeligheidsbepaling middels bouillon microdilutie geen onderdeel is van de routine microbiologische diagnostiek acht de werkgroep het niet haalbaar dit voor alle gerapporteerde Enterobacteriales uit te voeren. Wel acht de werkgroep het zinvol bouillon microdilutie bij voorbeeld te verrichten bij:

- het aantonen van carbapenem-resistente Enterobacterales (uitgezonderd intrinsiek colistine resistente genera)
- behandel indicaties met colistine

Genotypische confirmatie

Colistine resistentie op basis van plasmidaal gemedieerde mechanismen kan worden aangetoond door middel van moleculaire technieken zoals PCR, DNA-microarray of whole genome sequencing. Vele PCRs gericht op detectie van *mcr-1*, maar ook multiplex PCR's gericht op *mcr-1* tot *mcr-5*, *mcr-1* tot *mcr-9* of *mcr-1* tot *mcr-10* zijn beschreven (Bardet et al., 2018; Liu et al., 2020; Mentasi et al., 2021). Gezien de wereldwijde verspreiding van de verschillende *mcr*-varianten heeft het de voorkeur voor genotypische confirmatie een PCR te gebruiken die niet alleen *mcr-1* aantoonst maar ook de overige varianten. Alle beschreven assays hebben als nadeel dat chromosomale colistine resistentie niet gedetecteerd wordt.

Van chromosomaal gelegen genen betrokken bij de regulatie en modificatie van LPS kunnen door sequencing mutaties en inserties aangetoond worden die geassocieerd zijn met resistentie.

Kwaliteitscontrole

Gebruik *E. coli* ATCC 25922 (colistine gevoelig) en *E. coli* NCTC 13846 (colistine resistent, *mcr-1* positief) als kwaliteitscontrole. Lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde referentiestammen zijn ook bruikbaar.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbevelingen*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

- Wanneer een gevoeligheidsbepaling van Enterobacterales voor colistine geïndiceerd is, bepaal dan de gevoeligheid voor colistine alleen door middel van bouillon microdilutie.
- Voor het te hanteren breekpunt voor colistine wordt naar de meest recente versie van de EUCAST clinical breakpoints verwezen (www.eucast.org).

Genotypische confirmatie

- Bevestig, indien gewenst, de aanwezigheid van colistine resistentie genen door middel van moleculaire technieken.

Kwaliteitscontrole

- Suggesties voor stammen te gebruiken voor kwaliteitscontrole, zijn: *E. coli* NCTC 13846

(colistine resistent, *mcr-1* positief); en *E. coli* ATCC 25922 (colistine gevoelig); lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde stammen zijn ook bruikbaar .

Literatuurlijst

- Bardet L, Rolain JM. Development of New Tools to Detect Colistin-Resistance among Enterobacteriaceae Strains. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2018 Dec 5;2018:3095249.
- Chew KL, La MV, Lin RTP, Teo JWP. Colistin and Polymyxin B Susceptibility Testing for Carbapenem-Resistant and *mcr*-Positive Enterobacteriaceae: Comparison of Sensititre, MicroScan, Vitek 2, and Etest with Broth Microdilution. *J Clin Microbiol*. 2017 Sep;55(9):2609-2616.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) as recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group EUCAST Guidance Documents in susceptibility testing. EUCAST, Basel, Switzerland; 2017
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. The european committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0. (<http://www.eucast.org>); 2020
- Giske CG, Kahlmeter G. Colistin antimicrobial susceptibility testing-can the slow and challenging be replaced by the rapid and convenient? *Clin Microbiol Infect*. 2018 Feb;24(2):93-94.
- Jayol A, Kieffer N, Poirel L, Guérin F, Güneser D, Cattoir V, Nordmann P. Evaluation of the Rapid Polymyxin NP test and its industrial version for the detection of polymyxin-resistant Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 Oct;92(2):90-94.
- Lellouche J, Schwartz D, Elmalech N, Ben Dalak MA, Temkin E, Paul M, Geffen Y, Yahav D, Eliakim-Raz N, Durante-Mangoni E, Iossa D, Bernardo M, Daikos GL, Skiada A, Pantazatou A, Antoniadou A, Mouton JW, Carmeli Y; AIDA study group. Combining VITEK® 2 with colistin agar dilution screening assist timely reporting of colistin susceptibility. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jun;25(6):711-716.
- Liu J, Zhang Z, Feng Y, Hu H, Yu Y, Qiu L, Liu H, Guo Z, Huang J, Du C, Qiu J. Molecular Detection of the *mcr* Genes by Multiplex PCR. *Infect Drug Resist*. 2020 Oct 12;13:3463-3468.
- Matuschek E, Åhman J, Webster C, Kahlmeter G. Antimicrobial susceptibility testing of colistin - evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Aug;24(8):865-870.
- Mentasti M, David S, Sands K, Khan S, Davies L, Turner L, Wootton M. Rapid detection and differentiation of mobile colistin resistance (*mcr-1* to *mcr-10*) genes by real-time PCR and melt-curve analysis. *J Hosp Infect*. 2021 Apr;110:148-155.
- Nordmann P, Jayol A, Poirel L. Rapid Detection of Polymyxin Resistance in Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2016 Jun;22(6):1038-43.
- Pfennigwerth N, Kaminski A, Korte-Berwanger M, Pfeifer Y, Simon M, Werner G, Jantsch J, Marlinghaus L, Gattermann SG. Evaluation of six commercial products for colistin susceptibility testing in Enterobacterales. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Nov;25(11):1385-1389.
- Simar S, Sibley D, Ashcraft D, Pankey G. Colistin and Polymyxin B Minimal Inhibitory Concentrations Determined by Etest Found Unreliable for Gram-Negative Bacilli. *Ochsner J*. 2017 Fall;17(3):239-242.
- Simar S, Sibley D, Ashcraft D, Pankey G. Evaluation of the Rapid Polymyxin NP Test for Polymyxin B Resistance Detection Using *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes* Isolates. *J Clin Microbiol*. 2017 Oct;55(10):3016-3020.

7.3 Op welke wijze vindt gerichte detectie van dragerschap van colistine resistente Enterobacterales plaats?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat door gebrek aan voldoende onderbouwing geen aanbevelingen kunnen worden gegeven.

➤ *Professioneel perspectief*

Directe moleculaire detectie

Voor directe moleculaire detectie van colistine resistente Enterobacterales op rectum swabs of feces is de beschikbaarheid van een moleculaire test die de meest voorkomende resistentie mechanismen bevat van belang.

Enkele assays gericht op detectie van met name *mcr-1* genen (Nijhuis et al., 2016; Chabou et al., 2016; Bontron et al., 2016) zijn, in zeer beperkte aantallen, geëvalueerd voor directe detectie in feces. Voor zover bekend zijn de assays gericht op detectie van overige *mcr*-varianten en chromosomale resistentie mechanismen niet getest voor gebruik op directe samples. De werkgroep doet geen uitspraak over het gebruik van directe moleculaire detectie voor het aantonen van colistine resistente Enterobacterales.

Vaste voedingsbodem

Op het moment van schrijven zijn er van vier beschikbare colistine resistente Enterobacterales screenings-agars evaluaties gepubliceerd. Het betreft SuperPolymyxin[™], CHROMagar COL-APSE, ChromID Colistin R medium en LBJMR medium. De gerapporteerde sensitiviteit voor SuperPolymyxin[™] ligt tussen de 95.2% en 100% (detectielimiet 10^1 CFU/ml) wanneer getest wordt met opgekweekte isolaten (Nordmann et al., 2016; Jayol et al., 2018). De gerapporteerde specificiteit ligt tussen de 95.3% en 100% (detectielimiet 10^6). Uit deze evaluaties blijkt ook dat bij hogere inocula ($\geq 10^6$ CFU/ml) ook gevoelige isolaten kunnen groeien. Przybysz et al. laten zien dat deze agar wanneer gebruikt voor gerichte detectie van colistine resistente Gram-negatieve bacteriën in feces onvoldoende specifiek is (15.3%) en daardoor gepaard gaat met een hoge mate van groei van colistine gevoelige isolaten (Przybysz et al., 2018). Vanwege de lage positief voorspellende waarde van groei op selectieve media wanneer deze beënt worden met feces wordt aangeraden colistine resistentie van gegroeide kolonies altijd te confirmeren door middel van microdilutie. De sensitiviteit voor gespikete feces is 86.8% (Girlich et al., 2018). In een studie gepubliceerd door Garcia-Fernandez et al. wordt een sensitiviteit op gespikete monsters

van 88% gevonden en een specificiteit op klinische samples van 100% (Garcia-Fernandez et al., 2019). Intrinsiek resistente micro-organismen werden in deze studie uitgesloten. Over de overige media zijn een beperkt aantal publicaties verschenen, CHROMagar COL-APSE en ChromID Colistin R medium, selectieve chromogeenagars ten behoeve van directe identificatie, werden vergeleken met SuperPolymyxintm en presteerden vergelijkbaar (Abdul Momin et al., 2017; Girlich et al., 2018). Het LBJMR medium werd geëvalueerd door Bardet et al. waarbij geconcludeerd werd dat de prestatie vergelijkbaar is met de eerder benoemde agars voor opgekweekte isolaten. Het percentage *mcr-1* PCR positieve feces samples dat groei vertoonde op de selectieve agar was zeer beperkt (Bardet et al., 2017).

Concluderend laten de gerapporteerde studies een vrij vergelijkbaar beeld zien waarbij directe inoculatie met colistine resistente isolaten of met gespikete feces/rectaal swabs een hoge sensitiviteit heeft maar waarbij er twijfel bestaat over de positief voorspellende waarde van groei op deze agars bij hogere inocula. Er zijn op dit moment nog onvoldoende studieresultaten beschikbaar, met name betreffende de gevoeligheid bij beënting met origineel patiëntmateriaal (feces of rectal swabs) om het gebruik van deze agars als screeningsmedium aan te bevelen.

Ophopingsmedium

Germ et al. beschrijven een betere detectie van colistine resistente Gram-negatieve staven wanneer een ophopingsstap gebruikt wordt voor gebruik van SuperPolymyxintm screeningsagar (Germ et al., 2019). In deze studie werden 62.2% van de positieve samples alleen gevonden in de kweek met ophoping. Een nadeel van het gebruik van een ophopingsmedium is dat de uitslag met een dag vertraagd wordt. Gezien de beperkte hoeveelheid gepubliceerde gegevens doet de werkgroep geen uitspraak over het gebruik van een ophopingsmedium.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbevelingen*

Door gebrek aan voldoende onderbouwing kunnen geen aanbevelingen worden gegeven.

Aanbevelingen

Directe moleculaire detectie

- De werkgroep doet geen uitspraak over het gebruik van directe moleculaire detectie voor het aantonen van colistine resistente Enterobacterales.

Vaste voedingsbodem

- De werkgroep doet geen uitspraak over het gebruik van een colistine resistentie screeningsagar.

Ophoping

- De werkgroep doet geen uitspraak over het gebruik van een ophopingsmedium.

Literatuurlijst

- Abdul Momin MHF, Bean DC, Hendriksen RS, Haenni M, Phee LM, Wareham DW. CHROMagar COL-APSE: a selective bacterial culture medium for the isolation and differentiation of colistin-resistant Gram-negative pathogens. *J Med Microbiol.* 2017 Nov;66(11):1554-1561.
- Bardet L, Le Page S, Leangapichart T, Rolain JM. LBJMR medium: a new polyvalent culture medium for isolating and selecting vancomycin and colistin-resistant bacteria. *BMC Microbiol.* 2017 Nov 23;17(1):220.
- Bontron S, Poirel L, Nordmann P. Real-time PCR for detection of plasmid-mediated polymyxin resistance (*mcr-1*) from cultured bacteria and stools. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Aug;71(8):2318-20.
- Chabou S, Leangapichart T, Okdah L, Le Page S, Hadjadj L, Rolain JM. Real-time quantitative PCR assay with Taqman(®) probe for rapid detection of MCR-1 plasmid-mediated colistin resistance. *New Microbes New Infect.* 2016 Jul 5;13:71-4.

- García-Fernández S, García-Castillo M, Ruiz-Garbajosa P, Morosini MI, Bala Y, Zambardi G, Cantón R. Performance of CHROMID® Colistin R agar, a new chromogenic medium for screening of colistin-resistant Enterobacterales. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 Jan;93(1):1-4.
- Germ J, Cerar Kišek T, Kokošar Ulčar B, Lejko Zupanc T, Mrvič T, Kerin Povšič M, Seme K, Pirs M. Surveillance cultures for detection of rectal and lower respiratory tract carriage of colistin-resistant Gram-negative bacilli in intensive care unit patients: comparison of direct plating and pre-enrichment step. *J Med Microbiol*. 2019 Sep;68(9):1269-1278.
- Girlich D, Naas T, Dortet L. Comparison of the Superpolymyxin and ChromID Colistin R Screening Media for the Detection of Colistin-Resistant Enterobacteriaceae from Spiked Rectal Swabs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Dec 21;63(1).
- Jayol A, Poirel L, André C, Dubois V, Nordmann P. Detection of colistin-resistant Gram-negative rods by using the SuperPolymyxin medium. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 Oct;92(2):95-101.
- Nijhuis RH, Veldman KT, Schelfaut J, Van Essen-Zandbergen A, Wessels E, Claas EC, Gooskens J. Detection of the plasmid-mediated colistin-resistance gene *mcr-1* in clinical isolates and stool specimens obtained from hospitalized patients using a newly developed real-time PCR assay. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Aug;71(8):2344-6.
- Nordmann P, Jayol A, Poirel L. A Universal Culture Medium for Screening Polymyxin-Resistant Gram-Negative Isolates. *J Clin Microbiol*. 2016 May;54(5):1395-9.
- Przybysz SM, Correa-Martinez C, Köck R, Becker K, Schaumburg F. SuperPolymyxin™ Medium for the Screening of Colistin-Resistant Gram-Negative Bacteria in Stool Samples. *Front Microbiol*. 2018 Nov 21;9:2809.

7.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van colistine resistente Enterobacterales gerapporteerd?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

De gevoeligheid voor colistine wordt in het antibiogram gerapporteerd zoals gemeten met behulp van bouillon microdilutie.

Zowel bij aangetoonde verworven colistine resistentie als bij Enterobacterales waarbij colistine resistentie intrinsiek voorkomt (*Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Serratia* spp. en *Edwardsiella* spp.) behoeft colistine resistentie geen expliciete vermelding op de uitslag.

Eventueel verrichte resultaten van moleculaire confirmatie kunnen op de uitslag gerapporteerd worden. Rapporteer hierbij de aan- of afwezigheid van een gespecificeerd colistine resistentie mechanisme of gen.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbevelingen*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

- Rapporteer de uitslag van de gevoeligheidsbepaling voor colistine zoals gemeten met bouillon microdilutie.

Hoofdstuk 8 *Pseudomonas aeruginosa* - metallo beta-lactamasen

Uitgangsvragen

- 8.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa*?
- 8.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa*?
- 8.3 Op welke wijze vindt gerichte detectie van dragerschap van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa* plaats?
- 8.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa* gerapporteerd?

Inleiding

Definitie

Resistentie tegen carbapenem antibiotica bij *Pseudomonas aeruginosa* is meestal het gevolg van selectie en verrijking van mutanten met verminderde doorlaatbaarheid van de buitenmembraan al of niet in combinatie met geactiveerde efflux pompen (Poole et al., 2011).

In toenemende mate worden er echter wereldwijd *P. aeruginosa* uitbraken beschreven veroorzaakt door carbapenemase-producerende isolaten. De meest voorkomende carbapenemase-enzymen gevonden bij *P. aeruginosa* behoren tot de metallo beta-lactamasen (MBLs), dit zijn zink afhankelijke hydrolasen, en de genen coderend voor deze enzymen zijn vaak onderdeel van mobiele elementen zoals transposons of plasmiden (Cornaglia et al., 2011; Walsh et al., 2010; Shibata et al., 2003; Zhao et al., 2009; Zee et al., 2018; Poirel et al., 2001). De prevalentie van deze carbapenemase producerende *P. aeruginosa* isolaten verschilt per regio, en de meest voorkomende genen behoren tot de IMP- en VIM- familie (Botelho et al., 2018; Casthaneira et al., 2014). De meeste metallo beta-lactamase enzymen zijn in staat om bijna alle beta-lactams te hydrolyseren, inclusief de carbapenems, uitgezonderd aztreonam in geval van VIM beta-lactamase (Makena et al., 2016). Bij sommige species, zoals *Stenotrophomonas maltophilia* en *Bacillus cereus* komen deze enzymen intrinsiek chromosomaal voor. In de huidige richtlijn zullen we ons beperken tot de verkregen metallo beta-lactamase en in het bijzonder IMP en VIM. Andere carbapenemase, zoals GES-2 (klasse A), worden in de huidige richtlijn niet meegenomen.

IMP en VIM behoren tot de klasse B beta-lactamase en worden vooral beschreven vanaf 1990. Na de beschrijving van IMP-1 in een *Serratia marcescens* isolaat in Japan (1988), zijn er met name in Azië meerdere IMP-varianten beschreven (Liew et al., 2018; Saharman et al., 2019; Shimuzu et al., 2015; Toio et al., 2014) maar ook recentelijk in Duitsland (Willman et al., 2015; Schäfer et al., 2019) en Spanje (Del barrio-Tofino et al., 2019). Ook van het VIM type enzym, zijn sinds de beschrijving van VIM-2 in een *P. aeruginosa* isolaat in Verona, Italië (1997), wereldwijd tientallen varianten beschreven, vaak voorkomend in *P. aeruginosa* (Diene et al., 2014; Di Pilato et al., 2019). Het meest voorkomend gen is het *bla*_{VIM-2} gen en is geïntegreerd in een klasse 1 integron wat zowel chromosomaal als plasmidaal gecodeerd kan voorkomen. In deze gen-cassette is meestal een gen aanwezig, wat codeert voor aminoglycoside-modificerende enzymen.

Klinisch/microbiologisch belang

De verspreiding van zowel IMP als VIM-typen carbapenemase vindt voornamelijk clonaal plaats en de meest voorkomende clusters behoren tot ST111, ST235 en ST446 (Del barrio-Tofino et al., 2019). Uitbraken van met name VIM-2 zijn in meerdere Europese landen beschreven, o.a. in Nederland (van der Bij et al., 2012; Knoester et al., 2014) en in Rusland (Edelstein et al., 2013).

Naast bovengenoemde enzymen zijn meerdere andere MBLs beschreven, zoals GIM, SPM, DIM, SIM, KMH, AIM, LMB-1 (Cornaglia et al., 2011). Naast het feit dat patiënten gekoloniseerd kunnen raken met organismen die deze genen bij zich dragen, kunnen deze ook infecties veroorzaken. Door het multi-resistente karakter van deze organismen zijn infecties niet of nauwelijks adequaat te behandelen (Persoon et al., 2020). Detectie van deze stammen vormt derhalve reden tot isolatie conform de eerdere WIP-richtlijn aangaande BRMO.

De metallo beta-lactamasen kunnen in vitro geremd worden door chelators toe te voegen aan het medium. Deze chelators binden de Zn^{2+} -ionen waardoor de enzymen hun activiteit verliezen. De meest gebruikte chelators zijn EDTA of dipicolinic acid (Pitout et al., 2005; Fournier et al., 2013).

De reden waarom we ons in deze richtlijn beperken tot de metallo beta-lactamasen heeft een tweetal oorzaken. Enerzijds zijn de metallo beta-lactamasen de meest prevalentie carbapenemasen in *P. aeruginosa* en door toevoeging van tobramycine in de screening, zijn deze specifiek op te sporen en anderzijds zijn deze enzymen te confirmeren zonder meteen gebruik te hoeven maken van moleculaire technieken zoals PCR of Whole Genome Sequencing (WGS).

Indien we van alle carbapenem-ongevoelige *P. aeruginosa* isolaten een confirmatie uitvoeren, dan geeft dit aanleiding tot frequent uitvoeren van confirmatie assays met een negatief resultaat. Immers het meest voorkomende mechanisme van carbapenem-resistentie wordt veroorzaakt door het verlies van het OprD-porine al dan niet in combinatie met aktivatie van efflux pompen en AmpC. Streven naar het opsporen van alle carbapenemasen door toevoeging van additionele antibiotica zoals piperacilline/tazobactam, ceftazidime, cefepime en/of ceftolozane/tazobactam, heeft als nadeel, naast het niet altijd beschikbaar zijn van deze middelen in de regulier uitgevoerde gevoeligheidsbepalingen, de beperkte specificiteit (Gill et al., 2019; Vallabhaneni et al., 2020), waardoor er wederom relatief veel confirmaties uitgevoerd dienen te worden.

Mechanisme van resistentie

Het fenotype, veroorzaakt door aanwezigheid van metallo beta-lactamasen, is te onderscheiden door de resistentie tegen tobramycine. Immers IMP- en VIM-genen zijn veelal onderdeel van een resistentie-cassette (integron 1) welke ook genen die coderen voor aminoglycoside-modificerende enzymen bevatten, met tobramycine resistentie tot gevolg (Pitout et al., 2007; Poirel et al., 2001). Van deze bijkomstigheid wordt dan ook in de huidige richtlijn gebruik gemaakt; hierdoor stijgt de specificiteit van de confirmatie test van 87% naar 98% (Croughs et al., 2018). Echter er zijn uitbraken beschreven waarbij ook tobramycine-gevoelige varianten zijn beschreven (Pitout et al., 2007; Pournaras et al., 2003).

Voor confirmatie van de metallo beta-lactamasen worden alleen de imipenem en meropenem ongevoelige isolaten geïncubeerd in combinatie met de resistentie tegen tobramycine. Voor de fenotypische confirmatie zijn er een aantal opties, waarbij enerzijds gebruik wordt gemaakt van de remming door chelators, anderzijds wordt specifiek gekeken naar “carbapenemase activiteit” zoals de CIM test of kleuromslag assay zoals CARBA NP (van der Zwaluw et al., 2015; Dortet et al., 2012; Kabir et al., 2016). De meeste VIM-2 genen worden chromosomaal gecodeerd, maar er zijn ook isolaten beschreven waarbij het VIM-gen plasmidaal gelocaliseerd is. Voor de confirmatie maakt dit geen verschil.

Literatuurlijst

Botelho J, Grosso F, Quintera S, Brilhante M, Ramos H, Peixe L. 2018. Two decades of blaVIM-2-producing *Pseudomonas aeruginosa* dissemination: an interplay between mobile genetic elements and succesfull clones. J antimicrob Chemother. 73:873-882.

- Casthaneira M, Deshpande LM, Costello A, Davies TA, Jones RN. 2014. Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* collected during 2009-11 in 14 European and Mediterranean countries. *J Antimicrob Chemother.* 69:1804-1814.
- Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. 2011. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis.* 11:381-393.
- Croughs PD, Klaassen CHW, van Rosmalen J, Maghddid DM, Boers SA, Hays JP and Goessens WHF. 2018. Unexpected mechanisms of resistance in Dutch *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected during fourteen years of surveillance. *International J. of Antimicrobial Agents* 52:407-410.
- Del barrio-Tofino E, Zamorane L, Cortes-Lara S, López-Causaé C, Sánchez-Diner I, Cabot G, Bou G, Martínéz-martínéz and Oliver A. on behalf of the GEMARA-SEIMC/REIPE *Pseudomonas* study group. 2019. Spanish nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 74:1825-1835.
- Di Pilato V, Antonelli A, Giani T, De Angelis LH, Rossoline G M and Pollini S. 2019. Identification of a novel plasmid lineage associated with the dissemination of metallo- β -lactamase genes among *Pseudomonas*. *Frontiers Microbiol* 10:1504.
- Diene S and Rolain JM. 2014. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clin Microbiol Infect* 20:831-838.
- Dortet L, Poirel L and Nordmann P. 2012. Rapid detection of carbapenemase-producing *Pseudomonas* spp. *J Clin Microbiol* 50: 373-376.
- Edelstein MV, Skleenova EN, Shevchenko OV, D'souza JW, Tapalski DV, Azizov IS, Sukhorukova MV, Pavlukov RA, Kozlov RS, Toleman MA, Walsh TR. 2013. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis.* 13(10):867-76.
- Fournier D, Garnier P, Jeannot K, Mille A, Gomez AS, Plesiat P. 2013. A convenient method to screen for carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 51:3846-3848.
- Gill CM, Asempa TE, Nicolau DP. 2020. Development and application of a pragmatic algorithm to guide definitive carbapenemase testing to identify carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics* 738:doi:10.3390
- Kabir MH, Meunier D, Hopkins KL, Giske CG, Woodford N. 2016. A two-centre evaluation of Rapidec CARBA NP for carbapenemase detection in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *J. Antimicrob Chemother.* 1:1213-1216.
- Knoester M, de Boer MG, Maarleveld JJ, Claas EC, Bernards AT, de Jonge E, van Dissel JT, Veldkamp KE. 2014. An integrated approach to control a prolonged outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 20(4):O207-15.
- Liew SM, Rajasekaram GG, Puthucherry SD and Chua KH. 2018. Detection of VIM-2-, IMP-1- and NDM-1-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Malaysia. *J of Global Resistance.* 13:271-273.
- Makena A, Duzgün A Ö, Brem J, McDonough MA, Rydzik AM, Abboud MI, Saral A, Clek A, Sandall C and Schofield C. 2016. Compartmentalization of *Veona* Integron-Borne Metallo- β -lactamase (VIM) variants reveal differences in stability and inhibition profiles. *Antimicrob Agents Chemother* 60:1377-1384.
- Persoon MC, voor in 't Holt AF, Wielders CCH, Gommers D, Vos MC and Severin JA. 2020. Mortality associated with carbapenem-susceptible and Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamases-positive *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Resist Infect Control.* 9:25. doi:10.1186/s13756-020-0682-4
- Pitout JD, Gregson DB, Poirel L, McClure JA, Le P, Church DL. 2005. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamases in a large centralized laboratory. *J Clin Microbiol* 43:3129-3135.
- Pitout JD, Chow BL, Gregson DB, Laupland KB, Elsayed S, Church DL. 2007. Molecular epidemiology of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the Calgary Health Region: emergence of VIM-2-producing isolates. *J Clin Microbiol.* 45(2):294-8.
- Poirel L, Lambert T, Turkoglu A, Ronco E, Gaillard J, Nordmann P. 2001. Characterization of class 1 integrons from *Pseudomonas aeruginosa* that contain the blaVIM-2 carbapenem-hydrolyzing β -lactamase gene and of two novel aminoglycoside resistance gene cassettes. *Antimicrob Agents Chemother* 45:546-52. (A)
- Poole K. 2011. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. *Front Microbiol.* 2:65.
- Pournaras S, Maniati M, Petinaki E, Tzouveleakis LS, Tsakris A, Legakis NJ, Maniatis AN. 2003. Hospital outbreak of multiple clones of *Pseudomonas aeruginosa* carrying the unrelated metallo-beta-lactamase gene variants blaVIM-2 and blaVIM-4. *J Antimicrob Chemother.* 51(6):1409-14.
- Saharman YR, Pelegrin AC, Karuniawati A, Sedono R, Aditjaningsih D, Goessens WHF, Klaassen CHW, van Belkum A, Mirande C, Verbrugh HA, Severin JA. 2019. Epidemiology and characterization of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in a large intensive care unit in Jakarta, Indonesia. *International Journal of Antimicrobial Agents* 54:655-660.
- Schäfer E, Malecki M, Tellez-Castillo CJ, Pfennigwerth N, Marlinghaus L, Higgins PG, Mattner F and Wendel AF. 2019. Molecular surveillance of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* at three medical centres in Cologne, Germany. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 8:208.
- Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shiayama K, Kato H, Kai K, and Arakawa Y. 2003. PCR typing of genetic determinants for metallo- β -lactamases and integrases carried by Gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J Clin Microbiol* 41:5407-5413.

- Shimizu W, Kayama S, Kouda S, Ogura Y, Kobayashi K, Shigemoto N, Shimada N, Yano R, Hisatsune J, Kato F, Hayashi T, Sueda T, Ohge H, Sugai M. 2015. Persistence and epidemic propagation of a *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 235 clone harboring an IS26 composite transposon carrying the blaIMP-1 integron in Hiroshima, Japan, 2005 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(5):2678-87.
- Tojo M, Tada T, Shimojima M, Tanaka M, Narahara K, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T, Ohmagari N. 2014. Dissemination in Japan of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing IMP-type metallo- β -lactamases and AAC(6')-Iae/AAC(6')-Ib. *J Infect Chemother.* 20(9):586-8.
- Vallabhaneni S, Huang JY, Grass JE, Bhatnagar A, Sabour S, Lutgring JD, Campbell D, Karlsson M, Kallen AJ, Nazarian E, Snavely EA, Morris S, Wang C, Lee R, Koag M, Lewis R, Garcia B, EIP work group, Brown AC, Walter MS. 2020. Antimicrobial susceptibility profiles to predict the presence of carbapenemase genes among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* doi:10.1128
- Van der Bij AK, van der Zwan D, Peirano G, Severin JA, Pitout JDD, van Westreenen M, Goessens WHF, on behalf of the MBL-PA surveillance study group. 2012. Metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the Netherlands: the nationwide emergence of a single sequence type. *Clin Microbiol Infection* 18:E369-72.
- van der Zee A, Kraak WB, Burggraaf A, Goessens WHF, Pirovano W, Ossewaarde JM en Tommassen J. 2018. Spread of carbapenem resistance by transposition and conjugation among *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in Microbiology.* 9:2057.
- van der Zwaluw K, de haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJJ, Schouls LM. 2015. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *Plos One* 23;10:e0123690.
- Walsh TR. 2010. Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents* 36(Suppl 3):S8-S14.
- Willman M, Bezdán D, Zapata L, Susak H, Vogel W, Schroppel K, et al. 2015. Analysis of a long-term outbreak of XDR *Pseudomonas aeruginosa*: a molecular epidemiology study. *J Antimicrob Chemother.* 70:1322-1330.
- Zhao WH, Chen G, Ito R and Hu ZQ. 2009. Relevance of resistance levels to carbapenems and integron-borne blaIMP-1, blaIMP-7, blaIMP-10 and blaVIM-2 in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Medical Microbiology* 58:1080-1085.

8.1 Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa*?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Zie systematic reviews hoofdstuk ESBL, uitgangsvraag “Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?”.

Samenvatting literatuur

Zie samenvatting literatuur hoofdstuk ESBL, uitgangsvraag “Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?”.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Zie hoofdstuk ESBL, uitgangsvraag “Wat is het beleid rond kweekafname en transport voor het vaststellen van dragerschap van ESBL/plasmidaal AmpC-producerende Enterobacterales bij patiënten?”.

➤ *Professioneel perspectief*

In tegenstelling tot species behorende tot de Enterobacterales is *P. aeruginosa* geen typische darmbacterie, maar er is onvoldoende kennis en literatuur specifiek over screening van dragerschap en kweeklocaties van bijzonder resistente *P. aeruginosa*, daarom is ervoor gekozen om de literatuur aan te houden betreffende ESBL producerende Enterobacterales.

Patiëntmateriaal

Er wordt bij voorkeur feces of een rectale uitstrijk gebruikt voor de detectie van metallo beta-lactamase dragerschap (Paniagua et al., 2010). Een perirectale uitstrijk is minder gevoelig (Lautenbach et al., 2005; Wiener-Well et al., 2010; Dyakova et al., 2017) en daarom minder geschikt.

Een patiënt kan op meerdere anatomische locaties gekoloniseerd zijn. Daarom wordt aanbevolen om, afhankelijk van de klinische gegevens, ook materiaal af te nemen van andere anatomische locaties dan alleen rectaal/feces. (Araoka et al., 2014; Dalben et al., 2010):

Productief hoesten	-	sputum
Intubatie	-	sputum of aspiiraat
Wond	-	wonduitstrijk
Verblijfskatheter	-	urine

Materiaal voor kweekafname en transport

Een peri-rectale uitstrijk heeft een lagere gevoeligheid en perineumuitstrijk is derhalve minder geschikt. Soms wordt toch voor een peri-rectale uitstrijk gekozen omdat het, in tegenstelling tot een rectale uitstrijk, een niet-invasieve handeling is (Warnke et al., 2016).

Swabs moeten in een adequaat transportmedium bewaard worden en zo snel mogelijk verwerkt worden om een optimale kwaliteit te waarborgen. Stuart transport medium of Amies transport

medium zijn geschikte media. Het gebruik van droge swabs gaat gepaard met een lagere opbrengst (Moore et al., 2007) en wordt daarom afgeraden. De beste opbrengst wordt verkregen bij gebruik van zogenaamde flocked swabs (Warnke et al. 2016).

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbevelingen*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

- Gebruik bij voorkeur feces of een rectale uitstrijk voor de detectie van dragerschap van MBL-producerende *P. aeruginosa* (MBL-P). Een perirectale uitstrijk is minder geschikt.
- Neem, indien geïndiceerd, ook materiaal van andere anatomische locaties af.
- Gebruik voor een rectale uitstrijk een swab met een adequaat transportmedium (Stuart or Amies).

Literatuurlijst

- Araoka H, Kimura M, Abe M, Takahashi N, and Yoneyama A. 2014. Appropriate Sampling Sites for the Surveillance of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Colonization. Jpn. J. Infect. Dis., 67, 118-119, 2014
- Dalben M F, Oliveira M S, Garcia C P, Lobo R D, Costa S F, Toscano C M, Levin A S. 2010. Swab cultures across three different body sites among carriers of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* species: a poor surveillance strategy J Hosp Infect Apr;74(4):395-6. doi: 10.1016/j.jhin.2009.06.003
- Dyakova E, Bisnauthsing K, Querol-Rubiera A, Patel A, Ahanonu C, Tosas Auguet O, Edgeworth J, Goldenberg S and Otter J. 2017. Efficacy and acceptability of rectal and perineal sampling for identifying gastrointestinal colonization with extended spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae. Clin. Microbiol. and Infection., 23, pp.577.e1-577.e3.
- Lautenbach E, Harris AD, Perencevich EN, Nachamkin I, Tolomea P, Metlay JP. Test characteristics of perirectal and rectal swab compared to stool sample for detection of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in the gastrointestinal tract. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:798-800.
- Moore G, Griffith C. Problems associated with traditional hygiene swabbing: the need for in-house standardization. J Appl Microbiol 2007;103:1090-103.
- Paniagua R, Valverde A, Coque TM, Baquero F, Cantón R. Assessment of prevalence and changing epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* fecal carriers using a chromogenic medium. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;67:376-9.
- Warnke P, Johanna Pohl F, Kundt G, and Podbielski A. 2016. Screening for Gram-negative bacteria: Impact of preanalytical parameters. Scientific Reports, 6(1). doi: 10.1038/srep30427
- Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, Lachish T, Raveh D. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. J Hosp Infect 2010;74:344-9.

8.2 Welke laboratoriummethodes worden gebruikt voor de detectie van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa*?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Screening op metallo beta-lactamasen producerende P. aeruginosa

Detectie van de aanwezigheid van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa* bestaat ten eerste uit het screenen (herkennen) van de isolaten met verminderde gevoeligheid voor de carbapenems, zoals imipenem en meropenem. De gevoeligheid van imipenem wordt vergeleken met de MIC-verdeling voor imipenem van de “wild-type” populatie. Voor de screening word een breekpunt aangehouden van > 4 mg/L voor imipenem en eventueel > 2 mg voor meropenem. Het is gebleken dat voor de detectie van VIM metallo beta-lactamasen imipenem een betere indicator is dan meropenem (Knoester et al., 2014; van der Bij et al., 2011). Om de specificiteit van de confirmatie te verhogen wordt in de screening tevens meegenomen de ongevoeligheid voor tobramycine. Organismen die MICs hebben > 4 mg/L voor imipenem en ongevoelig zijn voor tobramycine dienen fenotypisch danwel genotypisch geconfirmeerd te worden op de aanwezigheid van een metallo beta-lactamase. Immers het VIM- en IMP-gen maken deel uit van een resistentiecassette waarin meestal ook gen(en) van aminoglycoside-modificerende enzymen zijn gelokaliseerd resulterend in resistentie tegen tobramycine (van der Zee A et al., 2018; Poiriel et al., 2001; Zhao et al., 2009).

Fenotypische confirmatie

Voor de fenotypische confirmatie zijn meerdere opties beschikbaar. Bij de opkomst van metallo beta-lactamasen-producerende *P. aeruginosa* isolaten werd gebruikt gemaakt van inhibitie-assays waarbij de activiteit van het enzym werd geremd middels toevoeging van chelators (Pitout et al., 2005; Fournier et al., 2013). De afgeleide commerciële beschikbare gradientstrips bleken minder specifiek, waardoor organismen ten onrechte werden gerapporteerd als positief voor metallo-beta-lactamasen (Hansen et al., 2014; Samuelsen et al., 2008).

Echter bij *P. aeruginosa* wordt de laatste jaren steeds meer gebruik gemaakt van een aangepaste CIM-test of van de colorimetrische Carba NP test. Aanpassing van de CIM is nodig om een

acceptabele sensitiviteit te bereiken. In de studie van Simner et al. werd een CIM-test uitgevoerd gebruik makend van een dikker inoculum. Door toepassing van deze variant werd een gemiddelde sensitiviteit en specificiteit behaald van respectievelijk 98% en 95% in een multicenter studie. In dezelfde studie werd ook de CarbaNP test geëvalueerd gebruikmakend van dezelfde set isolaten en werd een sensitiviteit van 97,8% en specificiteit van 97,8% gemeld (Simner et al., 2018).

De methode die momenteel al in de meeste laboratoria wordt toegepast is de gemodificeerde CIM-assay. Met deze assay wordt door afbraak van meropenem de aanwezigheid van het carbapenemase enzym aangetoond (van der Zwaluw et al., 2015). Echter om de gevoeligheid van de confirmatie van carbapenemases in *Pseudomonas aeruginosa* te optimaliseren dient er wel een dikker inoculum te worden gebruikt (Simner et al., 2018).

De versie die gevalideerd is in het Erasmus Universitair Medisch Centrum (EMCR) om VIM-positieve *P. aeruginosa* isolaten te isoleren wordt hieronder beschreven.

Carbapenem Inactivation Method (CIM)

Principe

De CIM toont de inactivatie van meropenem door carbapenemase enzymen aan. Men brengt het te onderzoeken isolaat in een oplossing waaraan ook een meropenem-disk is toegevoegd. Na incubatie wordt de nog aanwezige hoeveelheid meropenem in de disk getest middels diffusie met een meropenem-gevoelige indicator *E. coli*. Indien meropenem in de disk is afgebroken dan zal de remzone significant kleiner zijn dan bij de controle waarbij geen afbraak heeft plaats gevonden. Bij een afname van de remzone van ≥ 5 mm bij het verdachte isolaat in vergelijking met de controle, is de aanwezigheid van carbapenemase activiteit aangetoond.

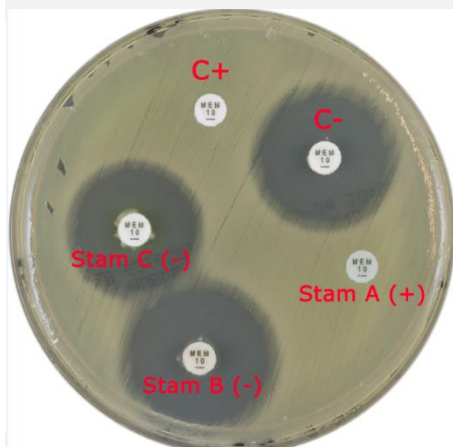
Uitvoering

- vul voor de positieve controle, de negatieve controle en elk testisolaat een steriel eppendorfcupje met 400 µl steriel water.
- suspendeer met een swab het testisolaat, de positieve en negatieve controle in de afzonderlijke eppendorfcupjes. **Let op: de dikte van de suspensie is essentieel. Deze dient meer dan 4 McFarland te bedragen.**
- meng de suspensie door minimaal 10 seconden te vortexen
- voeg met een pincet aan alle suspensies een 10 µg meropenem-disk toe, dompel de disk onder door het buisje even te mengen op de vortex
- incubeer de suspensies 2 uur bij 35-37°C
- maak, vlak voordat de incubatie ten einde is, van de *E. coli* ATCC 25922 een gestandaardiseerd inoculum van 0.5 McFarland in fysiologisch zout; beënt hiermee een MH-agar plaat.
- breng met een steriele pincet de meropenem-disks over op de beënte MH-agar plaat. Voor het aanbrengen van de disk op de plaat dient het overtollige vocht nog aanwezig op de disk mbv tissue te worden weggehaald. Verdeel de diskjes evenredig over de beënte plaat.
- incubeer overnacht bij 35-37°C
- meet de remzones (diameter). Indien geen zone wordt gezien dan een waarde van 6 mm aanhouden.

Let op: rondom de disk kan soms groei van het testisolaat waarneembaar zijn, dit dient niet meegenomen te worden bij het opmeten van de zone, het gaat om de remzone van de *E. coli* ATCC 25922

Interpretatie

Indien er carbapenemase activiteit wordt gemeten dan is meropenem in het diskje afgebroken en is er doorgroei van het indicatorisolaat te zien tot aan de disk.



In sommige gevallen is de doorgroei van het indicator-organisme niet volledig tot aan de rand van de disk. In dat geval is het resultaat dubieus. De remzone is wel kleiner dan de negatieve controle, namelijk deze is dan 4 mm of minder afgenomen ten opzichte van de negatieve controle. In dat geval dient de test herhaald te worden. Indien er **2 keer een dubieuze uitslag** wordt gemeten dan dient de test als **positief** te worden beschouwd en kan het desbetreffende middel verder worden gekarakteriseerd middels PCR of Whole Genome Sequencing (WGS).

Behalve bovengenoemde assay zijn er ook methoden beschikbaar waar de kleuromslag van een indicator wordt gebruikt om positieven van negatieven te onderscheiden. Deze assays zijn commercieel beschikbaar voor de confirmatie van metallo beta-lactamases (Dortet et al., 2012; Kabir et al., 2016).

Echter het lijkt erop dat geen enkele van deze fenotypische assays een gevoeligheid haalt van 100% en de specificiteit ook soms te wensen overlaat. Men dient zich te realiseren dat geen van deze assays solitair als confirmatie gebruikt kunnen worden. Het verdient aanbeveling daarnaast nog een moleculaire confirmatie uit te voeren.

Genotypische confirmatie

De aanwezigheid van IMP- of VIM-genen kan worden bevestigd middels PCR of WGS. Alternatief is mogelijk waarbij gebruik wordt gemaakt van een hybridisatie-assay (Stuart et al., 2012). De meest prevalentie IMP en VIM-varianten zullen worden opgepikt middels deze commerciële assays, echter bijzondere varianten kunnen worden gemist (Findlay et al., 2015). Bij discrepanties tussen de resultaten van de fenotypische confirmatie en PCR is het raadzaam WGS uit te voeren om evt. bijzondere genen aan te tonen.

De meest voorkomende metallo beta-lactamases kunnen worden aangetoond middels commerciële PCR assays. De meeste assays hebben de detectie van IMP en VIM in hun pakket, evenals NDM die ook in *P. aeruginosa* kan voorkomen ("Big Five") (Girlich et al., 2020; Vanstone et al., 2018; Girlich et al., 2020).

Kwaliteitscontrole

Als controle isolaat wordt door EUCAST het gebruik van *P. aeruginosa* NCTC 13437 (VIM-10) voorgesteld. Lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde referentiestammen zijn ook bruikbaar.

➤ Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbevelingen

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

Screening op metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa*

- Bepaal de antimicrobiële gevoeligheid van *P. aeruginosa* door middel van bouillon dilutie, agar dilutie, gradiënt methode of een geautomatiseerd systeem.
- Gebruik de resistentie tegen imipenem in combinatie met resistentie tegen tobramycine als indicator voor de aanwezigheid van metallo beta-lactamasen.
- Hanteer als screeningsbreekpunt > 4 mg/L voor imipenem en eventueel > 2 mg/L voor meropenem.

Fenotypische confirmatie

- Gebruik bij voorkeur de aangepaste Carbapenem Inactivation Method (CIM) ter confirmatie van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa*.

Genotypische confirmatie

- Bevestig bij positieve fenotypische test de aanwezigheid van carbapenemasegenen door middel van moleculaire detectie om fout-positieve uitslagen te voorkomen. Om tijd te besparen kan er uiteraard ook een directe genotypische confirmatie worden uitgevoerd.

Kwaliteitscontrole

- Suggesties voor stammen te gebruiken voor kwaliteitscontrole, zijn: *P. aeruginosa* NCTC 13437; lokaal fenotypisch en genotypisch gevalideerde stammen zijn ook bruikbaar.

Literatuurlijst

- Dortet L, Poirel L and Nordmann P. 2012. Rapid detection of carbapenemase-producing *Pseudomonas* spp. *J Clin Microbiol* 50: 373-376.
- Findlay J, Hopkins KL, Meurnier D, Woodford N. 2015. Evaluation of three commercial assays for rapid detection of genes encoding clinically relevant carbapenemases in cultured bacteria. *J Antimicrob Chemother* 0:138-132.
- Fournier D, Garnier P, Jeannot K, Mille A, Gomez AS, Plesiat P. 2013. A convenient method to screen for carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 51:3846-3848.
- Girlich D, Oueslati S, Bernabeu S, Langlois I, Begasse C, Arangia N, Creton E, Cotellon G, Sauvadet A, Dortet L, Fortineau N, and Naas T. 2020. Evaluation of the BD MAX Check-Points CPO Assay for the Detection of Carbapenemase Producers Directly from Rectal Swabs. *The Journal of Molecular Diagnostics* 22: 294-300.
- Girlich D, Laguide M, Dortet L, Naas T. 2020. Evaluation of the Revogene® Carba C Assay for detection and differentiation of carbapenemase-producing Gram negative bacteria. *J Clin Microbiol*. doi: 10.1128/JCM.01927
- Hansen F, Hammerum AM, Skov R, Haldorsen B, Sundsfjord A, Samuelsen O. 2014. Evaluation of the total MBL confirm kit (Rosco) for detection of metallo- β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 79:486-488.
- Kabir MH, Meunier D, Hopkins KL, Giske CG, Woodford N. 2016. A two-centre evaluation of Rapidec CARBA NP for carbapenemase detection in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *J. Antimicrob Chemother*. 1:1213-1216.
- Knoester M, de Boer MG, Maarleveld JJ, Claas EC, Bernards AT, de Jonge E, van Dissel JT, Veldkamp KE. 2014. An integrated approach to control a prolonged outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 20(4):O207-15.

- Pitout JD, Gregson DB, Poirel L, McClure JA, Le P, Church DL. 20005. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamases in a large centralized laboratory. *J Clin Microbiol* 43:3129-3135.
- Poirel L, Lambert T, Turkoglu A, Ronco E, Gaillard J, Nordmann P. 2001. Characterization of class 1 integrons from *Pseudomonas aeruginosa* that contain the blaVIM-2 carbapenem-hydrolyzing β -lactamase gene and of two novel aminoglycoside resistance gene cassettes. *Antimicrob Agents Chemother* 45:546–52.
- Samuelsen O, Buarø L, Giske CG, Simonsen GS, Aasnaes B, Sundsfjord A. 2008. Evaluation of phenotypic tests for the detection of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a low prevalence country. *J Antimicrob Chemother*. 61:827-830.
- Simner PJ, Johnson JK, Brasso WB, Anderson K, Lonsway DR, Pierce VM, Bobenchik AM, Lockett ZC, Charnot-Katsikas A, Westblade LF, Yoo BB, Jenkins SG, Limbago BN, Das S, Roe-Carpenter DE. 2017. Multicenter evaluation of the Modified Carbapenem Inactivation Method and CarbaNP for detection carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 56:e)1369-17.
- Stuart JC, Voets G, Schrruga J, Fluit AC, Leverstein- van Hall MA. 2012. Detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae with a commercial DNA microarray. *J Med Microbiol*. 61:809-812.
- van der Bij AK, Mol M, van Westreenen M, Goessens WHF and Pitout JDD. 2011. The laboratory diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* that produce metallo β -lactamases in a Dutch Tertiary Care Center. *Scan. J. Infect. Dis.* 43:596-602.
- van der Zee A, Kraak WB, Burggraaf A, Goessens WHF, Pirovano W, Ossewaarde JM en Tommassen J. 2018. Spread of carbapenem resistance by transposition and conjugation among *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in Microbiology* 9:2057.
- van der Zwaluw K, de haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJJ, Schouls LM. 2015. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *Plos One* 10:e0123690.
- Vanstone GL, Woodhead S, Roulston K, Sharma H, Wey E, Smith ER, Mack D, Balakrishnan I. 2018. Improving the detection of carbapenemase-producing organisms (CPO) in a low-prevalence setting: evaluation of four commercial methods and implementation of an algorithm of testing. *J Med Microbiol*. 67(2):208-214.
- Zhao WH, Chen G, Ito R and Hu ZQ. 2009. Relevance of resistance levels to carbapenems and integron-borne blaIMP-1, blaIMP-7, blaIMP-10 and blaVIM-2 in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Medical Microbiology* 58:1080-1085.

8.3 Op welke wijze vindt gerichte detectie van dragerschap van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa* plaats?

Inleiding

Zien inleiding hoofdstuk

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Directe moleculaire detectie

In geval van uitbraak verdient het vanwege snelheid de aanbeveling om directe moleculaire detectie uit te voeren middels PCR. Over de gevoeligheid van directe detectie in geval van VIM uitbraken bestaan niet of nauwelijks cijfers (Lau et al., 2015; Huang et al., 2015).

PCR op ophopingsmedia duurt een dag langer dan directe PCR op rectumuitstrijken en levert ondanks iets hogere sensitiviteit maar een marginaal hogere negatief voorspellende waarde op. Omdat een tijdsvoordeel van 24-48 uur ten opzichte van kweekmethoden valt te behalen zou gebruik van direct moleculaire screening met name bij uitbraken overwogen kunnen worden.

Ophopingsmedium

Het verdient aanbeveling bij ophoping een selectief medium te gebruiken om de gevoeligheid te verhogen door overgroei van non-carbapenemase-producers te remmen. In dit geval wordt een selectief Trypticase Soy Broth medium met 2 mg/L cefotaxim in combinatie met 50 mg/L vancomycine aanbevolen (Saharman et al., 2019). De afenting vindt plaats op een niet selectieve MacConkey agar. Een nadeel van het gebruik van ophopingsmedia is dat de uitslag met een dag vertraagd wordt.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbevelingen*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

Directe moleculaire detectie

- Overweeg in de volgende situatie directe moleculaire detectie:
 - Gerichte detectie van dragerschap bij uitbraken

Ophoping

- Overweeg het gebruik van een selectief ophopingsmedium.

Literatuurlijst

- Huang TD, Bogaerts P, Ghilani E, Heinrichs A, Gavage P, Roisin S, Willems E, Verbruggen AM, Francart H, Denis O, Senterre JM, Glupczynski Y. J . 2015. Multicentre evaluation of the Check-Direct CPE assay for direct screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from rectal swabs. *J Antimicrob Chemother* 70:16669-1673.
- Lau AF, Fahle GA, Kemp MA, Jassem AN, Dekker JP, Frank KM. 2015. Clinical performance of Check-direct CPE, a multiplex PCR for direct detection of bla(KPC), bla(NDM), and/or bla(VIM), and bla(OXA-48) from perirectal swabs. *J Clin Microbiol.* 53: 3329-3737;
- Saharman YR, Pelegrin AC, Karuniawati A, Sedono R, Aditjaningsih D, Goessens WHF, Klaassen CHW, van Belkum A, Mirande C, Verbrugh HA, Severin JA. 2019. Epidemiology and characterization of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in a large intensive care unit in Jakarta, Indonesia. *International Journal of Antimicrobial Agents* 54:655-660.

8.4 Hoe worden de resultaten met betrekking tot dragerschap van metallo beta-lactamasen producerende *P. aeruginosa* gerapporteerd?

Inleiding

Zie inleiding hoofdstuk.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematic review verricht is.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen zal geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

De werkgroep is van mening dat de behandeling van een infectie veroorzaakt door een metallo-beta-lactamase producerend isolaat bij voorkeur niet met carbapenem monotherapie dient plaats te vinden. Wij zijn van mening dat er voldoende bewijs is dat de effectiviteit van behandeling met een carbapenem onvoldoende is en dat andere middelen gekozen dienen te worden of een combinatie van een carbapenem met andere middelen. Indien MICs voor een carbapenem alsnog in de S-range terecht komen bevelen wij aan om de interpretatie aan te passen d.w.z. te blokkeren, te rapporteren als I of R, te waarschuwen voor een onduidelijk therapeutisch effect of het advies toe te voegen om te behandelen in overleg met een arts-microbioloog/consulent-infectieziekten.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbevelingen*

Onderstaande aanbevelingen zijn haalbaar en aanvaardbaar voor medisch microbiologische laboratoria, omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Aanbevelingen

- Rapporteer de uitslag van de metallo beta-lactamasen confirmatie in het patiënten informatiesysteem als 'metallo beta-lactamase-positief' of 'geen metallo beta-lactamase-aangetoond'.
- Rapporteer het antibiogram in het patiënten informatiesysteem overeenkomstig de EUCAST klinische breekpunten.
- Indien MICs voor een carbapenem alsnog in de S-range terecht komen:
 - uitslag voor carbapenem blokkeren
of
 - rapporteren als I of R
of
 - waarschuwen voor een onduidelijk therapeutisch effect
of
 - adviseren te overleggen met arts-microbioloog/consulent infectieziekten.

Hoofdstuk 9 BRMO *Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex*

9.1 Wat is het beleid rondom multiresistente *Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex* organismen?

Inleiding

Organismen behorend tot het *Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex* zijn organismen die van nature al ongevoelig zijn voor veel gangbare antibiotica. Daarbovenop is het organisme in staat om resistentie te verwerven door opname van resistentiegenen die plasmidaal of chromosomaal gelegen kunnen zijn. In sommige gevallen kan dit leiden tot aanvullende resistentie tegen carbapenems. Meest voorkomende mechanismen resulterend in resistentie tegen carbapenem antibiotica berust op de aanwezigheid en expressie van zg. klasse D, ofwel OXA-enzymen. Behalve de aanwezigheid en expressie van de OXA-genen herbergen deze organismen additionele mechanismen van resistentie en zijn ze vaak multi-resistent en vallen daardoor onder de bestaande WIP-richtlijn.

Meeste uitbraken met *Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex* isolaten zijn toe te schrijven aan OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-143 en OXA-235-like enzymen (Poirel et al., 2010). De expressie van desbetreffende genen resulteert in MICs hoger dan het S-breekpunt, waardoor deze mechanismen gedetecteerd worden met de reguliere gevoeligheidsbepaling en de standaard ingestelde breekpunten. Het confirmeren van de aard van het carbapenemase-gen dient via een genotypische bepaling plaats te vinden. Immers door het ontbreken van specifieke remmers van de OXA-enzymen is een bevestiging middels fenotypische methodieken niet mogelijk. Andere confirmatie methoden, zoals de colorimetrische assays, worden dan ook niet aanbevolen omdat de gevoeligheid van deze assays niet optimaal zijn voor *Acinetobacter* (Simner et al., 2018; Noël et al. 2017). *Acinetobacter* species kunnen ook andere klasse carbapenemasen herbergen b.v. metallo beta-lactamasen (klasse B).

Overwegingen

Zoals al aangegeven komen de genen die leiden tot carbapenem resistentie in *Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex* isolaten goed tot expressie waardoor de MICs behorend bij deze mechanismen van resistentie boven het "S"-breekpunt komen. Voor het opsporen van *Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex* isolaten resistent tegen carbapenems zijn dan ook geen aangepaste screeningsbreekpunten en/of indicator antibiotica benodigd.

De gangbare EUCAST methodiek en richtlijn met betrekking tot de te hanteren breekpunten dient dan ook te worden toegepast voor interpretatie van het antibiogram. Zoals aangegeven kan het overwogen worden om genotypisch de bevindingen te confirmeren, echter hierbij dient rekening gehouden te worden, dat naast bovengenoemde OXA-genen, ook carbapenemase genen behorend tot andere klassen mee getest dienen te worden.

Aanbevelingen

- Zie voor de resistentiebepalingen van *Acinetobacter* spp. de EUCAST-methodiek.

Literatuurlijst

Noël A, Huang TD, Berhin C, Hoebeke M, Bouchahrouf W, Yunus S, Bogaerts P, Glupczynski Y. 2017. Comparative Evaluation of Four Phenotypic Tests for Detection of Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacteria. J Clin Microbiol. 55:510-518.

- Poirel L, Naas T, Nordmann P. 2010. Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 30:409-447.
- Simner PJ, Kristie Johnson J, Brasso WB, Anderson K, Lonsway DR, Pierce VM, Bobenchik AM, Lockett ZC, Charnot-Katsikas A, Westblade LF, Yoo BB, Jenkins SG, Limbago BM, Das S, Roe-Carpenter DE. 2017. Multicenter Evaluation of the Modified Carbapenem Inactivation Method and the Carba NP for Detection of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 56: e01369-17

Hoofdstuk 10 Praktische adviezen

10.1 Op welke wijze zou men patiënten kunnen screenen die uit een buitenlands ziekenhuis worden overgeplaatst?

Inleiding

Bij overplaatsing van patienten vanuit een buitenlands ziekenhuis wordt veelal gescreend op MRSA, ESBL, CPE en VRE. Screening op BRMO conform de NVMM richtlijn Laboratoriumdetectie bijzonder resistente micro-organismen (BRMO), is in de praktijk niet altijd praktisch werkbaar. Daarom geeft de werkgroep hieronder een praktische benadering voor een uniforme screening. Het accepteren van een mindere gevoeligheid is een concessie die hierbij is gemaakt.

Overwegingen

Meestal wordt er ten behoeve van screening van patiënten na opname in een buitenlands ziekenhuis per anatomische locatie (e.g. losse keel, neus en rectum) één monster aangeleverd. In deze gevallen kan ervoor worden gekozen enkel een bouillon met zout en een niet selectieve bouillon te enten. De niet selectieve bouillon kan dan gebruikt worden voor afenting op alle selectieve agars voor detectie van ESBL, CPE en VRE. Deze werkwijze kan mogelijk negatief van invloed zijn op de gevoeligheid van de VRE screening. Deze benadering houdt de screening echter praktisch werkbaar en proportioneel en daarom wordt dit door de werkgroep geaccepteerd. Voor de gedetailleerde uitwerking van detectie van de verschillende BRMO na ophoping wordt verwezen naar voorgaande hoofdstukken.

Aanbevelingen

MRSA

- Afnamelocatie: neus, keel en rectum en evt andere locaties op indicatie
- Ophoping: ophopingsbouillon met zout
- Afenting conform richtlijn

ESBL, CPE en VRE

- Afnamelocatie: rectum en eventueel andere locaties op indicatie
- Ophoping: één niet selectieve bouillon
- Selectieve afenting conform richtlijn

Hoofdstuk 11 Kennislacunes

Ten aanzien van ESBL:

Ad Multi-site screening versus enkel rectale uitstrijk of feces

Er is behoefte aan:

- Prospectieve studies waarin alle consecutieve patiënten met indicatie voor BRMO screening multi-site screening ondergaan, waarbij de bemonstering van de verschillende anatomische locaties op hetzelfde moment plaatsvindt en gebruik wordt gemaakt van detectiemethoden die aansluiten bij de Nederlandse praktijk.

Ad Vervanging rectale uitstrijk

Er is behoefte aan:

- Prospectieve studies waarin alle consecutieve patiënten met indicatie voor BRMO screening zowel rectale (rectale uitstrijk of feces) als perirectale screening ondergaan, waarbij de bemonstering van de verschillende anatomische locaties op hetzelfde moment plaatsvindt (met een gerandomiseerde volgorde) en gebruik wordt gemaakt van detectiemethoden die aansluiten bij de Nederlandse praktijk.

Ad Afnamemateriaal

Er is behoefte aan:

- Prospectieve studies waarin alle consecutieve patiënten met indicatie voor BRMO screening worden bemonsterd met verschillende afnamemethoden (swab/transportmedium), waarbij de bemonstering met verschillende methoden plaatsvindt op hetzelfde moment (met een gerandomiseerde volgorde) en gebruik wordt gemaakt van detectiemethoden die aansluiten bij de Nederlandse praktijk.

Ten aanzien van MRSA

Ad afnamemateriaal voor MRSA screening

Er is behoefte aan:

- Prospectieve studies waarin alle consecutieve patiënten met indicatie voor MRSA screening worden bemonsterd met verschillende afnamemethoden (swab/transportmedium), waarbij de bemonstering met verschillende methoden plaatsvindt op hetzelfde moment (met een gerandomiseerde volgorde) en gebruik wordt gemaakt van detectiemethoden die aansluiten bij de Nederlandse praktijk.
- Studies die voldoen aan bovenstaande eisen en waarbij het effect van verschillende swabs en transportmedia afzonderlijk van elkaar wordt geëvalueerd.

Hoofdstuk 12 Implementatieplan

12.1 Implementatieplan

Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn 'Laboratoriumdetectie bijzonder resistente micro-organismen (BRMO)'. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijke bevorderende en belemmerende factoren voor het toepassen van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdspad voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die verschillende partijen kunnen ondernemen.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke belemmerende factoren om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over een interventie of handeling die zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde zes punten voor implementatie meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.

Implementatietermijnen

Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd behoren te worden. Voor alle “sterk geformuleerde aanbevelingen” betekent dit dat zes maanden na de publicatie van de richtlijn iedereen aan deze aanbevelingen behoort te voldoen. Veel aanbevelingen zijn overigens al onderdeel van de huidige praktijk en brengen daarom weinig of geen implementatieproblemen met zich mee.

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NVMM, NIV, VHIG)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te bespreken op congressen.
- Nagaan van de toepassing van de aanbevelingen door middel van audits en kwaliteitsvisitaties.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.

- Overleggen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De initiërende wetenschappelijke vereniging zorgt ervoor dat:

- De richtlijn wordt toegevoegd aan de richtlijndatabase.
- Het implementatieplan wordt opgenomen in ‘aanverwante producten’, zodat het voor alle partijen goed te vinden is.
- De kennislacunes worden opgenomen in ‘aanverwante producten’.