

Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from clinical samples: methods, effectiveness and cost considerations

Abstract

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates is a serious public health problem whose ever-increasing rate is commensurate with the pressure it is exerting on the healthcare system. At present, more than 20% of clinical *S. aureus* isolates in German hospitals are methicillin resistant. Strategies from low-prevalence countries show that this development is not necessarily inevitable. In the Scandinavian countries and the Netherlands, thanks to a rigorous prevention programme, MRSA prevalence has been kept at an acceptably low level (<1–3%). Central to these ‘search and destroy’ control strategies is an admission screening using several MRSA swabs taken from mucocutaneous colonisation sites of high-risk patients (‘MRSA surveillance’). It has also been reported that the speed with which MRSA carriage is detected has an important role to play, as it is a key component of any effective strategy to prevent the pathogen from spreading. Since MRSA culturing involves a 2–3 day delay before the final results are available, rapid detection techniques (commonly referred to as ‘MRSA rapid tests’) using PCR methods and, most recently, rapid culturing methods have been developed. The implementation of rapid tests reduces the time of detection of MRSA carriers from 48–72 to 2–5 h. Clinical evaluation data have shown that MRSA can thus be detected with very high sensitivity. Specificity however is sometimes impaired due to false-positive PCR signals occurring in mixed flora specimens. In order to rule out any false-positive PCR results, a culture screen must always be carried out simultaneously.

The data provide preliminary evidence that a PCR assay can reduce nosocomial MRSA transmission in high-risk patients or high-risk areas, whereas an approach that screens all patients admitted to the hospital is probably not effective. Information concerning the cost-effectiveness of rapid MRSA tests is still sparse and thus the issue remains debated.

Keywords: *S. aureus*, methicillin resistance, MRSA, PBP-2a, rapid test, molecular detection, PCR, *mecA*, *nuc*, *SCCmec-orfX*, single-locus PCR, rapid culture

Enno Stürenburg¹

1 LADR GmbH, MVZ
Dr. Kramer & Colleagues,
Geesthacht, Germany

Introduction

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) is one of most important bacterial pathogens in medicine today, accounting for a high proportion of cases of severe infection in both hospital and outpatient medical care. According to the findings of the German surveillance system of nosocomial infections, one has to assume that 18% of the 60,000 hospital infections that occur each year in intensive care are caused by *S. aureus* [1]. Of these, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) strains account for a significant proportion: given that at least 15% to 20% of the clinical isolates are methicillin resistant [2], more than 2000 hospital MRSA infections have to be expected annually [1]. This is alarming because methicillin resistance in *S. aureus*

not only means limited effectiveness of antibiotic treatment, but also leads to prolonged hospital stay and higher morbidity and mortality rates [3], [4].

In Germany, yet another year of increasing cases of MRSA continues the rising trend that prevailed in previous years. According to the 2007 study of the Paul Ehrlich Society, the average MRSA rate among German clinical *S. aureus* isolates is now 20.3% [2]. Thus, on a global scale, Germany falls in the middle of the MRSA ‘ranking’ list, while the Netherlands and Denmark show a remarkably low MRSA rate (<3%), which has remained stable throughout recent years [5]. This is largely due to a rigorous and coordinated policy of hygiene measures. Japan and the USA, on the other hand, dominate the top rankings, reporting

Table 1: Patient groups that should be screened for MRSA carriage

Patients known to have been previously MRSA positive
Patients admitted from high-risk settings (hospitals/institutions with high MRSA rates)
Patients known to have had contact with an MRSA carrier
Patients exhibiting at least two of the following risk factors: <ul style="list-style-type: none"> • Long-term care in nursing homes • Invasive devices (e.g. central venous lines, urinary catheters, PEG feeding tubes etc.) • Dialysis treatment on renal units • Skin ulcer / gangrene / chronic wounds / deep soft-tissue infections • Burn injuries
Source: Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention [7]

the highest MRSA rates worldwide, which now average around 50% [6].

On-admission screening cultures for MRSA are one of the mainstays of the successful 'search and destroy' infection control policy in the Netherlands. Patients who are to be hospitalised are systematically screened for MRSA carriage, depending on their individual risk profile. Although similar guidelines (published in 2004 by the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO)) are also available for Germany (Table 1) [7], many institutions have never attempted to implement an active surveillance programme for financial reasons. Instead, clinicians in these hospitals rely on the 'passive' acquisition of MRSA information from clinical culture. However, by doing so, 38% to 77% of MRSA carriers remain undetected, or are detected too late, and thus may act as a potential reservoir for MRSA dissemination [8], [9], [10]. Despite the fact that culture-based MRSA screening swabs have proven to be cheap, sensitive and practicable, the delay between sample acquisition and reporting of results remains a significant drawback. Reliable identification and testing results are usually available only 48–96 h after sample collection, and during this time MRSA cross-transmission could occur if patients are not placed under contact precautions ('precautionary isolation') [11], [12], [13]. As these measures may be unnecessary or, if not applied, unidentified MRSA-positive individuals may remain a hidden reservoir for cross-transmission, the need for speedier methods to detect MRSA is widely acknowledged.

Rapid MRSA identification

Conventional screening for methicillin-resistant *S. aureus* generally relies on plate-based culture methods with or without prior broth enrichment. Any growth of *S. aureus* on primary plates is considered suspect and processed for positive identification and antimicrobial susceptibility testing. Susceptibility testing can be performed by either manual procedures (disk susceptibility testing or agar dilution) or by using one of the current automated microbiology systems. However, as methicillin resistance is difficult to recover from low inoculum or mixed flora

samples, traditional methods are labour intensive and time-consuming and may necessitate a further 2 to 3 days to confirm positives [14], [15]. Although culture-based methods conform to the MRSA screening standard, speedier testing is of course desirable in order to resolve (or continue) precautionary infection control measures. In general, a reduction in diagnostic turnaround time can follow two paths: either by rapid confirmation of methicillin resistance in positive cultures of *S. aureus* or by rapid molecular or non-molecular detection of MRSA directly from the patient sample. For rapid confirmation of MRSA in pure cultures, several new methods have been developed in recent years, foremost the chromogenic media, the PBP-2a latex agglutination test and the *mecA* PCR using colonies from overnight cultures [15], [16]. Generally, these methods can speed up the identification of MRSA, but they cannot shorten the incubation steps (24–48 h) required after the sample reaches the laboratory. Thus, the methods mentioned above are useful in terms of speeding up diagnosis, but the maximum saving in time is not more than 1 day and therefore the overall benefit of these methods remains limited. As a result, rapid detection methods have been developed where either the primary culture – the time-limiting step – is no longer necessary (PCR) or the incubation times are much shorter (approximately 5 h) than during conventional procedures (rapid culture techniques). See Table 2.

MRSA rapid culture

BacLite MRSA is the first example of a rapid non-molecular MRSA screening test. This new commercial rapid culture-based assay was developed by 3M Company. The procedure does not rely on discernible colonies growing on the primary plates; rather, the presence of bacteria is measured by adenylate kinase (AK) activity. In the assay, AK detection is combined with a selective broth enrichment (which contains cefoxitin, ciprofloxacin and colistin and thus pre-enriches methicillin-resistant staphylococci), magnetic microparticle extraction and selective (lyso-staphin) lysis to add target organism specificity [17]. The kit comes complete with the reagents and media needed to run the assay, and analysis occurs in automatic steps

Table 2: MRSA rapid tests

Test	Distributor	Test concept	Turn-around time	Costs/swab	System can be used with swabs from	Author year [Ref]	Performance data
I Single-locus PCR: SCCmec PCR; suitable for point-of-care testing							
GeneXpert MRSA	Genzyme Virotech	GeneXpert DX Cycler; single-use cartridges containing freeze-dried beads with all reagents required for PCR	75 min	25–35 €	nose	Cepheid 2007 [38]; Rossney 2008 [39]	Sens: 86.3% Spec: 94.9% PPV: 80.5% NPV: 96.6% Sens: 90% Spec: 97% PPV: 86% NPV: 98%
II Single-locus PCR : SCCmec-PCR							
BD GeneOhm MRSA	Becton Dickinson	SmartCycler	<2 h	20 €	nose	Huletsky 2004 [28]; Desjardins 2006 [34]; de San 2007 [33]; Boyce 2008 [32]; Oberdorfer 2008 [31]	Sens: 98.7% Spec: 95.4% PPV: na NPV: na Sens: 96% Spec: 96% PPV: 90% NPV: 98% Sens: 96% Spec: 96% PPV: 90% NPV: 98% Sens: 100% Spec: 98.6% PPV: 95.8% NPV: 100% Sens: 100% Spec: 98.6% PPV: 95.8% NPV: 100%
GenoType MRSA Direct	Hain Lifesciences	Conventional cycling followed by line-blot assay	4–5 h	14 €	nose, throat, hairline, wounds	Holfelder 2006 [30]	Sens: 93–95% Spec: 99% PPV: 85–88% NPV: 99%
III Multilocus PCR: mecA plus S. aureus marker gene plus CoNS marker genes							
hyplex Staphylo Resist	BAG	(mecA + S. aureus / S. epidermidis / S. haemolyticus-specific sequence) / conventional cycling followed by enzyme-immuno assay	4–5 h	10 €	swabs (not specified), respiratory aspirates	Leven 2007 [27]; Koelemann 2005 [26]	Sens: 93% Spec: 96% PPV: 83% NPV: 98% Sens: 100% Spec: 95% PPV: 61% NPV: 100%
LightCycler Staphylococcus / MRSA Kit	Roche Diagnostics	(mecA + 16S-23S ITS sequence (with melting point analysis of the species) / LightCycler	<2 h	15–20 €	swabs (not specified)	Kola 2005 [25]	Sens: 89% Spec: 97% PPV: 60% NPV: 99.4%
IV Rapid culture / without any nucleic acid amplification							
3M BacLite Rapid MRSA Test	3M Company	Selective broth enrichment > magnetic microparticle separation > lysostaphin lysis > bioluminescence measurement	5 h	10 € (96 samples/day)	nose, groin	O'Hara 2007 [18]; Cohen 2007 [19]	Sens: 94.6% Spec: 96.9% PPV: na NPV: na Sens: 95.9% Spec: 88.8% PPV: na NPV: na
Abbreviations / annotations GeneXpert DX system, fully automated platform for real-time PCR cycling, only little operator handling/knowledge required, works with single-use disposable cartridges containing all PCR reagents required; 16S-23S ITS, 16S-23S rDNA internal transcribed spacer region; CoNS, Coagulase-negative staphylococci; LightCycler, special instrument for real-time PCR cycling; mecA, gene conferring methicillin resistance in staphylococci; SmartCycler, special instrument for real-time PCR cycling, only little operator handling/knowledge required; SCCmec-ortX, DNA sequence in the region of the open reading frame ortX, where the staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) integrates into the S. aureus chromosome. SCCmec carries the resistance determinant mecA. NPV, negative predictive value; Sens, sensitivity; Spec, specificity; PPV, positive predictive value; na, not available.							

inside the BacLite instrument. The test allows negative results to be confidently reported within 5 h [17]. Current evaluation data of the BacLite test originating from clinical or comparative studies are still sparse and so the final verdict is not yet in. However, preliminary results are encouraging: sensitivity (specificity) reached 94.6% (96.9%) in nasal swabs and 95.9% (88.8%) in inguinal swabs [18], [19]. In another study, the new assay was shown to detect without exception all MRSA strains in large collections of strains comprising highly diverse genetic backgrounds [20].

PCR-based detection of MRSA directly from the clinical sample

Most molecular methods for identification of methicillin resistance in *S. aureus* have been PCR based. The current protocols do not usually include any bacterial culture and thus allow turnaround times in the range of only 1 to 5 h (Table 2). Since methicillin resistance is caused by a *mecA* gene product, the low-affinity penicillin-binding protein (PBP2'), the first PCR attempts to detect MRSA directly from the patient sample were refined from those *mecA* protocols that had originally been used for *mecA* confirm-

ation of a pure *S. aureus* culture. As clinical samples often contain both coagulase-negative staphylococci (CoNS) and *S. aureus*, either of which can carry *mecA*, detection of the *mecA* gene alone is not sufficient for discriminating between MRSA and methicillin-resistant CoNS in a mixed flora clinical sample. Thus, several multilocus PCRs that simultaneously amplify DNA sequences specific for both the species (e.g., *nuc*, *clfA*, *fem*, or 16S rRNA) and methicillin resistance (*mecA*) have been proposed. However, if directly used on specimens rather than on cultured bacteria, these assays are again unable to differentiate between methicillin-susceptible *S. aureus* and methicillin-resistant CoNS in mixed cultures [21]. The only way to reliably detect MRSA is to make sure that the *mecA* signal found definitely originates from an *S. aureus* and not from a coexisting *S. epidermidis* or *S. haemolyticus* [21].

Multilocus PCR protocols

A variety of strategies have been attempted to counter the specificity problem. Only two of these have been found to be sufficiently suitable for routine use (Table 2). The multilocus PCR protocols (the 'first generation' in MRSA PCR testing) enable one to increase specificity, in that the original *mecA* and *nuc* gene loci have been augmented with further loci specific to frequently encountered CoNS (such as *S. epidermidis* and/or *S. haemolyticus*). On the basis of the patterns of the PCR products, one can now deduce from which species (*S. aureus*: *nuc*; or CoNS: specific marker gene) the *mecA* gene has probably been detected. There are several commercial tests that exploit this principle: e.g., *hyplex StaphyloResist* (BAG) or *LightCycler Staphylococcus + MRSA Kit* (Roche Diagnostics). The only drawback of the multilocus systems appears when the pattern is ambiguous, showing the presence of all three PCR signals (*mecA* plus *nuc* plus CoNS maker gene). In this case, it is not possible to determine from which species the *mecA* gene has been detected, and the only way to resolve this ambiguity is to incubate the sample and test the culture isolates (which cannot be considered rapid). Although the frequency of ambiguous tests resulting from mixed flora specimens seems to be relatively low (<5%) [22], [23], a substantially higher false-positive rate (approximately 20%) has been acknowledged by other authors [24]. Basically, all systems that rely on multilocus PCR are capable of producing quick and accurate results (Table 2) [25], [26], [27], but they can still be impaired by the presence of *mecA*-positive CoNS in the sample. Sometimes a definitive diagnosis is only possible by culturing the swab [21].

SCCmec-PCR / single-locus PCR

In 2004, a new real-time PCR concept involving the amplification of DNA sequences in the region of the open reading frame *orfX*, where the staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) integrates with the *S. aureus*

chromosome, was published [28]. Unlike earlier assays targeting the separate detection of *mecA* and several different marker genes, this assay yields only one amplification product (*mecA-orfX*) and is therefore often referred to as 'single-locus' PCR. Because the chromosomal *orfX* is almost always *S. aureus* specific, an amplification product can only be detected in *mecA* positive *S. aureus*, but not with *mecA* positive CoNS. As with the SCC*mec* technique, it is possible to reliably prove the presence of MRSA from a mixed flora specimen, without running the risk of a false-positive result due to CoNS. Thus the new methods belong to a 'new generation' of MRSA rapid tests [28], [29]. There are any number of publications illustrating that the SCC*mec* PCR combines the advantages of sensitivity and specificity, thus leading to convincing performance data (Table 2) [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34]. At present, the SCC*mec* assay is commercially available as *Xpert MRSA* (Genzyme Virotech), *BD GeneOhm MRSA* (Becton Dickinson), *GenoType MRSA Direct* and *GenoQuick MRSA Direct* (both Hain Lifesciences) (Table 2).

There are, however, pitfalls too. Mainly, the SCC*mec* cassette has proven to be unstable where the chromosomal *orfX* fragment merges with the *mecA* gene, resulting in false-negative PCR results. This has only been observed occasionally, but as numerous examples in medical bacteriology have proven, the single cases of today can proliferate out of control, leading to severe diagnostic (and therapeutic) problems in future. False-positive results have also been observed. Possible reasons include an *orfX* gene in CoNS that is homologue in sequence to that of *S. aureus* [29], [35], or an SCC*mec* cassette from which the *mecA* gene has been deleted [36], [37]. In rare cases, the *mecA* gene is replaced by a different gene that also produces a false-positive result [29]. Time will tell how problematic these impairments may become. At present, based on basic practical experience, the SCC*mec* concept is far superior to multilocus testing.

Rapid, bedside MRSA testing

Current PCR formats that rely on laboratory-based protocols inevitably introduce a delay in the production of results, because the sample has to be transferred to the laboratory. In addition, many laboratories collect samples over a period of a few hours (or even a few days) in order to test them in batches. Thus, the maximum speed that can be achieved is limited to 3–5 h for conventional PCR, and 1–2 h for real-time PCR systems (*GeneOhm MRSA*; *Light Cycler Staphylococcus/MRSA Kit*) (Table 2). To further reduce the time from screening to notification of test results, the POCT (point-of-care testing) concept has very recently been applied to MRSA testing. One newly developed assay is called '*Xpert MRSA*' and is performed on a closed, self-contained, fully integrated and automated platform (*GeneXpert DX* instrument; Genzyme Virotech), which represents a paradigm shift in the automation of molecular analysis, producing accurate molecu-

lar results on demand. Specimens do not need to be tested in batches; rather, due to autonomous PCR modules, testing can occur at any time, on any day. The Xpert MRSA assay fully integrates and automates all the steps that are involved in PCR processing (sample preparation, amplification and detection) in one disposable cartridge [38], [39]. The assay is based on the SCCmec concept and each run can be completed in about 1 hour from the time of sample acquisition. As the GeneXpert device requires little operator handling and specialised knowledge, the assay can be installed and performed in the immediate vicinity of the patient (e.g. on the clinical ward or in the emergency room). The advantages of Xpert MRSA have to be weighed against the disadvantages, however: non-laboratory personnel have to be trained in the method in order to ensure testing competency. Adequate quality management may be considered another drawback to Xpert MRSA. If there is insufficient quality control, the risk that erroneous data are seen and acted upon can be high. Lastly, relative to the batch testing protocols, the running costs of the Xpert MRSA assay (= reagents, consumables) are quite high, and performing the procedure means an increased workload for the hospital staff.

Sample collection

An important consideration when implementing an active surveillance programme is the question of what sites should be cultured to sufficiently detect MRSA colonisation. The most common carriage site for MRSA is the anterior nares. Culturing additional sites such as the throat, groin, axilla, wounds, non-intact skin surfaces or other sites (depending on the patient's risk profile) will increase the sensitivity of the screens, but may be inappropriate in terms of cost, time and resources. Thus, most guidelines recommend a combination of nose, throat and skin lesion (wound), yielding the highest sensitivities [7], [25], [40]. There is significant evidence that a similar sampling scheme is appropriate for molecular testing methods as well [31]. Unfortunately, some test systems are licensed only for nose swabs, probably because the PCR methods sometimes fail to screen sites other than mucocutaneous colonisation sites due to the presence of inhibitors (e.g., mucus, pus or blood) that will lead to a false-negative result. In fact, some authors report inhibitory rates of, in part (depending on the reagent batch), 11% [31]. Better extraction protocols are being developed in order to overcome the inhibitory effect of clinical samples for PCR testing.

Effectiveness of MRSA rapid tests

Many clinical studies and models have shown that MRSA screening has a generally positive effect in terms of prevention of new infection and reduction of MRSA transmission [41]. This assessment has been generally accepted and both the Robert Koch Institute (Table 1) and other

national institutions have issued a recommendation to this effect [7], [25]. The introduction of an active screening programme has been shown in many studies to have significantly reduced the rate of nosocomial MRSA transmission [42], [43]. For example, a study carried out in the Berlin Vivantes Clinic in Friedrichshain proved significantly that 48% of hospital MRSA cross-infections can be prevented reliably using an active screening programme [43].

Most of the publications to date use data obtained from culture-based screening strategies. PCR data are rare, and the question still remains whether or not the PCR advantage in turnaround times will actually reduce MRSA cross-infection (Table 3) [13], [31], [44], [45], [46], [47], [48], [49]. One has to bear in mind that in most studies active MRSA screening is only one element in a broad range of measures (e.g., isolation policy) to drive down infection rates [50]. It is therefore not surprising that, depending on the study protocol and the underlying hygiene strategy, the assessment of the effectiveness of MRSA rapid tests still remains difficult and leads to inconsistent data (Table 3). Increasingly, it is becoming apparent that using MRSA rapid tests can realise a reduction in transmission and infection rates when it is targeted to patients who are colonised to a large degree with MRSA or who undergo elective procedures with a high risk of MRSA infection (Table 3). Two extremes prove this point: Cunningham et al. found a substantial reduction in transmission rates in patients at intensive care unit admission [48], whereas a team from Geneva University was unable to reduce the frequency of nosocomial infection using a widespread rapid screening on admission compared with standard MRSA control alone [45].

Cost considerations

Because of pressures to keep costs low, new techniques are always received sceptically by most cost bearers of healthcare facilities. This is the case with elaborate culturing and in particular the introduction of molecular testing. Culturing for MRSA costs between 3 and 5 euros (negative result) and 5 to 10 euros (positive result); if, however, testing is augmented by PCR, this increases the cost by at least 15 to 20 euros. Precautionary isolation of a patient while awaiting the final results of screening also incurs incremental costs and ties up personnel and organisational resources. These additional charges must be balanced against the costs incurred by those cases of MRSA infection that are detected too late or not at all. Such costs include prolonged hospital stay and alternative antibiotics. Under the terms of the German diagnosis-related groups (DRG) payment system, the average total loss per patient with MRSA infection has been estimated at approx. 5700 euros; this corresponds to approx. 600 euros per day. These figures do not include the intangible costs (costs which cannot be calculated as such), e.g. lost revenue resulting from a drop in referrals to clinics where MRSA is highly prevalent or the burden on the na-

Table 3: Studies evaluating the clinical efficacy (reduction in MRSA transmission) and cost-efficiency of PCR-based MRSA screening

Study (Year) [Ref]	Test used	Screening situation	Cost-efficiency	Reduction in MRSA transmission
Harbarth (2006) [13]	Immunocapture PCR	Medical ICU Surgical ICU	Not analysed	Yes (relative risk: 0.3) No (relative risk: 1.0)
Bühlmann (2008) [44]	GenoType MRSA Direct	Low MRSA incidence	No	Not analysed
Oberdorfer (2008) [31]	BD GeneOhm MRSA	Surgical ICU Medical ICU	Yes (monetary benefit approx. 5 times higher than costs)	Not analysed
Harbarth (2008) [45]	PCR (not specified)	Universal screening of all admissions	Not analysed	No
Jeyaratnam (2008) [46]	BD GeneOhm MRSA	Universal screening of all admissions	Not analysed	No
Jog (2008) [47]	BD GeneOhm MRSA	Cardiac surgery	Not analysed	Yes (relative risk: 0.7)
Cunningham (2007) [48]	BD GeneOhm MRSA	Medical-surgical ICU	Not analysed	Yes (relative risk: 0.65)
Linde (2007) [49]	LightCycler Staphylococcus + MRSA Kit	Screening depending on risk assessment	No	Not analysed
Abbreviations: ICU, intensive care unit				

tional health system resulting from ever increasing MRSA resistance.

Even without considering intangible or 'societal' costs, the financial effects of PCR-based MRSA screening are difficult to estimate, as the findings are strongly influenced by a plethora of competing determinants and confounding factors [49]. The issue is further complicated by different structures, organisational arrangements and hygiene policies across German hospitals [49]. According to the aforementioned study carried out in the Berlin Vivantes Clinic in Friedrichshain (tertiary care hospital, 668 beds, 30,000 admissions/year), it is justifiable to recommend an active screening programme, as it reduces the rate of MRSA transmission and infection, leading to savings of direct medical costs of 110,000 euros/year [51]. One other study has also been published that sought to quantify the cost of the Netherlands' MRSA policy. The following topics were considered: personnel expenditures, material costs, treatment costs, decontamination measures, lost revenue and lack of staff. The financial consequences were compared to those in a hypothetical situation without the search-and-destroy policy. The authors conclude that without the strict search-and-destroy strategy, the costs associated with the use of alternative antibiotics would be at least twice as high as the costs expended in the actual situation [52].

However, the few investigations into the cost of *S. aureus* screening have focused mainly on culture-based MRSA detection and were performed at tertiary care hospitals with high MRSA rates. The question of whether the findings can be transferred to PCR techniques and a different epidemiological context is still being debated (Table 3). Even German university hospitals disagree as to whether they should screen possible MRSA carriers by PCR. In

Heidelberg, the monetary benefit deriving from PCR-based testing is considered to be approx. 5 times higher than the extra costs (even when counting the expenses for precautionary isolation) [31], whereas in Regensburg cost-effectiveness could not be proved [49].

Summary

In summary, rapid MRSA tests are medically reasonable tools for the timely detection of MRSA carriers, which may be particularly useful in the screening of some high-risk groups of patients. In these patients, rapid MRSA findings can be of twofold value: not only are they in the interests of patients possibly infected with MRSA (in order to start adequate treatment as early as possible), but they also serve to protect other patients from spreading the pathogen. Focusing on the cost/benefit ratio, there is still uncertainty about whether the rapid technologies will lead to overall cost savings. Regarding low-risk patients, it seems that the molecular techniques are neither medically nor economically justified. Thus it is recommended that any hospital that wishes to establish an active surveillance programme should carry out an assessment of the medical and economical value on the basis of its own conditions (percentage of patients at risk, local MRSA rate, organisational arrangements, hygiene policy etc.) [49], [53].

The current MRSA rapid tests fall into one of two categories: PCR-based methods (five systems commercially available, one even suitable for point-of-care testing) and rapid culturing techniques (one system commercially available). All tests can detect MRSA directly from the clinical sample within a few hours and with good sensitivity and specificity. Whereas rapid testing seems to be a

reliable way of demonstrating MRSA absence, positive PCR results always need confirmation with culture in order to exclude false-positive results or to gain isolates for further testing (susceptibility, virulence factors).

Glossary

- Thermocycler: instrument that repeatedly cycles through various temperatures, thus automating the polymerase chain reaction
- Diagnosis-related groups, DRG: German hospital reimbursement system
- Incidence: the rate at which new cases occur in a population during a specified period
- *mecA*: gene encoding for methicillin resistance in staphylococci, which is carried on a mobile genetic element termed the staphylococcal chromosome cassette *mec* (*SCCmec*)
- Methicillin resistance: resistance phenotype (caused by the *mecA* determinant), conferring cross-resistance to most currently available beta-lactam antibiotics
- MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- Negative predictive value, NPV: the proportion of patients with negative test results who are correctly diagnosed
- PCR: polymerase chain reaction
- Prevalence: the proportion of a population that is affected by the disease at a specific time
- Positive predictive value, PPV: the proportion of patients with positive test results who are correctly diagnosed
- Point-of-care testing, POCT: diagnostic testing that is performed near to or at the site of patient care with the result leading to a possible change in the care of the patient
- Real-time PCR: the PCR signal increases in direct proportion to the amount of PCR product produced and can be monitored at each cycle
- RKI: Robert Koch Institute, Berlin
- Screening: systematic examination or assessment, performed especially to detect hidden MRSA carriers
- Surveillance: active screening programme, performed especially in those patients prone to carry MRSA.

Notes

Acknowledgements

The author thanks Mrs Rachel Murphy for her helpful assistance in writing the English version of the manuscript and Dr Alexander Zitzer for helpful discussions on the topic and for his contribution in putting together the data which are presented in Table 2.

Conflicts of interest

There are no conflicting interests to declare.

References

1. Geffers C, Gastmeier P, Rüden H. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Nosokomiale Infektionen. Berlin: Robert Koch-Institut und Statistisches Bundesamt; 2002. (Themenheft; 8). Available from: [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/44eb5931ca44b6c9c12571e700442be5/7a2868e0855f85e580256bf20067a880/\\$FILE/GBE_NosokomInf.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/44eb5931ca44b6c9c12571e700442be5/7a2868e0855f85e580256bf20067a880/$FILE/GBE_NosokomInf.pdf)
2. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum: Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2007. Rheinbach: Antiinfective Intelligence; 2009.
3. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):53-9. DOI: 10.1086/345476
4. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(2):166-74. DOI: 10.1086/502522
5. Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, Voss A, Vandenbroucke-Grauls CM, Meester MH, Kluytmans JAJW, van Keulen PHJ, Verbrugh HA. Low prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect*. 2004;56(4):321-5. DOI: 10.1016/j.jhin.2004.01.026
6. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5:2. DOI: 10.1186/1476-0711-5-2
7. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Kommentar zu den "Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen". *Epidemiol Bull* 2004;46:396.
8. Girou E, Pujade G, Legrand P, Cizeau F, Brun-Buisson C. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis*. 1998;27(3):543-50. DOI: 10.1086/514695
9. Jernigan JA, Pullen AL, Flowers L, Bell M, Jarvis WR. Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(6):409-14. DOI: 10.1086/502230
10. Lucet JC, Grenet K, Armand-Lefevre L, Harnal M, Bouvet E, Regnier B, Andremont A. High prevalence of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission in elderly patients: implications for infection control strategies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(2):121-6. DOI: 10.1086/502514
11. Jernigan JA, Titus MG, Groschel DH, Getchell-White S, Farr BM. Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Epidemiol*. 1996;143(5):496-504.
12. Bootsma MC, Diekmann O, Bonten MJ. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: quantifying the effect of interventions and rapid diagnostic testing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(14):5620-5. DOI: 10.1073/pnas.0510077103

13. 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. *Critical Care* 2006;10(1):R25. DOI: 10.1186/cc3982
14. Geiss HK, Mack D, Seifert H. Identifizierung von speziellen Resistenzmechanismen und Interpretation von Ergebnissen der Antibiotika-Empfindlichkeitstestung bei grampositiven und gramnegativen Erregern. *Chemother J*. 2004;13:1-16.
15. Kniehl E. Nachweis methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) im Routinelabor. *Chemother J*. 2006;15(5):152-61.
16. Cuny C, Werner G, Bräulke C, Witte W. Diagnostics of staphylococci with special reference to MRSA. *J Lab Med*. 2002;26:165-173.
17. Hoc S. MRSA-Infektionen. Diagnose liegt nach nur fünf Stunden vor. *Dtsch Arztebl*. 2007;104(23):A1679.
18. O'Hara S, Gregory S, Taylor D, et al. Evaluation of the 3M™ BacLite™ Rapid MRSA; Test for the direct detection of MRSA from nasal and groin surveillance specimens (Abstract 540). In: Abstracts of the Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Diego, CA, 2007. . Arlington, VA, USA. p. 162-3.
19. Cohen D, Almeida M, Bagoole B, et al. Evaluation of the 3M BacLite Rapid MRSA test for the direct detection of MRSA. In: Abstracts of the Institute of Biomedical Science International Congress, Birmingham, UK, 2007.
20. von Eiff C, Maas D, Sander G, Friedrich AW, Peters G, Becker K. Microbiological evaluation of a new growth-based approach for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(6):1277-80. DOI: 10.1093/jac/dkn122
21. Reischl U, Holzmann T. Aktuelle Verfahren zum Nukleinsäure gestützten Direktnachweis von MRSA. *J Lab Med*. 2008;32:253-65.
22. Becker K, Pagnier I, Schuhen B, Wenzelburger F, Friedrich AW, Kipp F, Peters G, von Eiff C. Does nasal cocolonization by methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* occurs frequently enough to present a risk of false-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* determinations by molecular methods. *J Clin Microbiol*. 2006;44(1):229-31. DOI: 10.1128/JCM.44.1.229-231.2006
23. Hoffmann I. MRSA-Screening mit dem hyplex StaphyloResist Multiplex-PCR-System. *Mikrobiologie*. 2007;17:30-2.
24. Eigner U, Holfelder M, Wild U, Peters B, Fahr AM. Direct detection of MRSA from clinical swabs with nucleic acid amplification assays. In: 56th Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) Congress; 2004; Münster, Germany (Abstract no. DVV09).
25. Kola A, Mattner F, Reischl U, Vonberg R, et al. Workshop zum MRSA-Screening am 25.05.2005 in Hannover. *Mikrobiologie*. 2005;15:175-81.
26. Koelemann J, te Witt R, de Man P. Evaluation of the hyplex StaphyloResist multiplex PCR system for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical samples. In: European meeting of molecular diagnostics (EMMD); 2005 Oct 13-14; Scheveningen.
27. Ieven M, Michiels M, Jansens H, Goossens H. Evaluation of a real-time PCR assay and an multiplex-reverse hybridisation system for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In: 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ICC; 2007 Mar-Apr 31-4; Munich, Germany. (Abstract number: 1733_393).
28. Huletsky A, Giroux R, Rossbach V, Gagnon M, Vaillancourt, Bernier M, Gagnon F, Truchon K, Bastien M, Picard FJ, van Belkum A, Oulette M, Roy PH, Bergeron MG. New real-time PCR assay for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from specimens containing a mixture of staphylococci. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):1875-84. DOI: 10.1128/JCM.42.5.1875-1884.2004
29. Cuny C, Witte W. PCR for the identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains using a single primer pair specific for SCCmec elements and the neighbouring chromosome-borne *orfX*. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(10):834-7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01236.x
30. Holfelder M, Eigner U, Turnwald AM, Witte W, Weizenegger M, Fahr A. Direct detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in clinical specimens by a nucleic acid-based hybridisation assay. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(12):1163-7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01547.x
31. Oberdorfer K, Wendt C. MRSA - rationale und rationelle Diagnostik. *Mikrobiologie*. 2008;18:97-106.
32. Boyce JM, Havill NL. Comparison of BD GeneOhm methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) PCR versus the CHROMagar MRSA assay for screening patients for the presence of MRSA strains. *J Clin Microbiol*. 2008;46:350-1. DOI: 10.1128/JCM.02130-07
33. de San N, Denis O, Gasasira MF, De Mendonça R, Nonhoff C, Struelens MJ. Controlled evaluation of the IDI-MRSA assay for detection of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diverse mucocutaneous specimens. *J Clin Microbiol*. 2007;45(4):1098-101. DOI: 10.1128/JCM.02208-06
34. Desjardins M, Guibord C, Lalonde B, Toye B, Ramotar K. Evaluation of the IDI-MRSA assay for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from nasal and rectal specimens pooled in a selective broth. *J Clin Microbiol*. 2006;44(4):1219-23. DOI: 10.1128/JCM.44.4.1219-1223.2006
35. Francois P, Bento M, Renzi G, Harbarth S, Pittet D, Schrenzel J. Evaluation of three molecular assays for rapid identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):2011-3. DOI: 10.1128/JCM.00232-07
36. Deplano A, Tassios PT, Glupczynski Y, Godfroid E, Struelens MJ. In vivo deletion of the methicillin resistance *mec* region from the chromosome of *Staphylococcus aureus* strains. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46(4):617-20. DOI: 10.1093/jac/46.4.617
37. Corkill JE, Anson JJ, Griffiths P, Hart CA. Detection of elements of the staphylococcal cassette chromosome (SCC) in a methicillin-susceptible (*mecA* gene negative) homologue of a fucidin-resistant MRSA. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(1):229-31. DOI: 10.1093/jac/dkh284
38. Cepheid. Xpert™MRSA. Redefining Active MRSA Surveillance Testing [product brochure]. Available from: http://www.cepheid.com/media/files/brochures/Xpert%20MRSA%20US%20Brochure_v1A.pdf [last accessed 2009-06-03].
39. Rossney AS, Herra CM, Brennan GI, Morgan PM, O'Connell B. Evaluation of the Xpert methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) assay on the GeneXpert real-time PCR platform for rapid detection of MRSA from screening specimens. *J Clin Microbiol*. 2008;46(10):3285-90. DOI: 10.1128/JCM.02487-07
40. Kunori T, Cookson B, Roberts JA, Stone S, Kibbler C. Cost-effectiveness of different MRSA screening methods. *J Hosp Infect*. 2002;51(3):189-200. DOI: 10.1053/jhin.2002.1247
41. Raboud J, Saskin R, Simor A, Loeb M, Green K, Low DE, McGeer A. Modeling transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients admitted to a hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(7):607-15. DOI: 10.1086/502589

42. Tomic V, Svetina Sorli P, Trinka D, Sorli J, Widmer AF, Trampuz A. Comprehensive strategy to prevent nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a highly endemic setting. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):2038-43. DOI: 10.1001/archinte.164.18.2038
43. Wernitz MH, Swidsinki S, Weist K, Sohr D, Witte W, Franke KP, Roloff D, Rüden H, Veit SK. Effectiveness of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers at hospital admission to prevent hospital-acquired MRSA infections. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(6):457-65. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01152.x
44. Bühlmann M, Bögli-Stuber K, Droz S, Mühlemann K. Rapid screening for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by PCR and associated costs. *J Clin Microbiol*. 2008;46(7):2151-4. DOI: 10.1128/JCM.01957-07
45. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, Renzi G, Vernaz N, Sax H, Pittet D. Universal screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA*. 2008;299(10):1149-57. DOI: 10.1001/jama.299.10.1149
46. 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;336(7650):927-30. DOI: 10.1136/bmj.39525.579063.BE
47. Jog S, Cunningham R, Cooper S, Wallis M, Marchbank A, Vasco-Knight P, Jenks PJ. Impact of preoperative screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by real-time polymerase chain reaction in patients undergoing cardiac surgery. *J Hosp Infect*. 2008;69(2):124-30. DOI: 10.1016/j.jhin.2008.02.008
48. Cunningham R, Jenks P, Nortwood J, Wallis M, Ferguson S, Hunt S. Effect on MRSA transmission of rapid PCR testing of patients admitted to critical care. *J Hosp Infect*. 2007;65(1):24-8. DOI: 10.1016/j.jhin.2006.09.019
49. Linde H, Mistlbeck G, Wolf H, Lehn N. Schnelldiagnostik von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* - Ökonomische Aspekte von Screening bei Aufnahme des Patienten. *Mikrobiologie*. 2007;17:141-7.
50. Safdar N, Marx J, Meyer NA, Maki DG. Effectiveness of preemptive barrier precautions in controlling nosocomial colonization and infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn unit. *Am J Infect Control*. 2006;34(8):476-83. DOI: 10.1016/j.ajic.2006.01.011
51. Wernitz MH, Keck S, Swidsinki S, Schulz S, Veit SK. Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers in the context of diagnosis related group (DRG) payment. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(6):466-71. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01153.x
52. Vriens M, Blok H, Fluit A, Troelstra A, Van Der Werken C, Verhoef J. Costs associated with a strict policy to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Dutch University Medical Center: a 10-year survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(11):782-6. DOI: 10.1007/s10096-002-0811-4
53. Papias G, Louie M, Tralla A, Johnson C, Collins V, Simor AE. Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(7):473-7. DOI: 10.1086/501655

Corresponding author:

Priv.-Doz. Dr. med. Enno Stürenburg
LADR GmbH, MVZ Dr. Kramer & Colleagues,
Department Bacteriology, Lauenburger Strasse 67,
21502 Geesthacht, Germany, Tel.: 0049-4152-803120,
Fax: 0049-4152-76 731, Email: stuerenburg@ladr.de

Please cite as

Stürenburg E. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from clinical samples: methods, effectiveness and cost considerations. *GMS Ger Med Sci*. 2009;7:Doc06.

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/gms/2009-7/000065.shtml>

Received: 2008-11-04

Revised: 2009-06-09

Published: 2009-07-02

Copyright

©2009 Stürenburg. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

Molekularer Direktnachweis von MRSA: Verfahren, Effektivität und Kosten

Zusammenfassung

Die wachsende Bedrohung durch Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA)-Stämme spiegelt sich insbesondere in dem kontinuierlich steigenden Anteil der Methicillin-Resistenz bei den klinischen *S. aureus*-Isolaten wieder. Dieser liegt derzeit in Deutschland bei ca. 20%. Strategien aus Niedrigprävalenzländern zeigen, dass eine solche Entwicklung nicht zwangsläufig ist. In Skandinavien und den Niederlanden hat sich die MRSA-Rate durch ein rigoroses Eradikations- und Präventionsprogramm auf einem konstant sehr niedrigen Niveau (<1–3%) stabilisiert. Im Zentrum einer solchen ‚search and destroy‘ Strategie steht die frühestmögliche Identifikation von MRSA-Trägern durch systematische Screening-Abstriche bei Krankenhaus-Aufnahme.

Da mit den kulturellen Techniken 2–3 Tage bis zum Vorliegen des definitiven Befundes vergehen, wurden schnellere Nachweisverfahren auf Basis der Polymerase-Kettenreaktion oder einer Schnellkultivierung (sogenannte MRSA-Schnellteste) entwickelt. Mit den innovativen Testkonzepten und -formaten ist es inzwischen möglich, eine MRSA-Trägerschaft zuverlässig innerhalb weniger Stunden auszuschließen. Positiv-Nachweise sind allerdings mit der Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse behaftet und bedürfen weiterhin der kulturellen Bestätigung.

Die bisherigen (begrenzten) Erfahrungen lassen vermuten, dass ein Schnelltest in den Hochrisiko-Kollektiven die Rate der nosokomialen MRSA-Übertragungen senken kann. Die Daten zur Kosteneffizienz sind für eine definitive Beurteilung noch nicht aussagekräftig genug und zudem teilweise widersprüchlich.

Schlüsselwörter: *S. aureus*, Methicillin-Resistenz, PBP-2a, MRSA, Direktnachweis, Schnelltest, PCR, *mecA*, *nuc*, *SCCmec-orfX*, single-locus PCR, Schnellkultur

Einleitung

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) ist einer der wichtigsten bakteriellen Erreger ambulanter aber auch nosokomialer Infektionen. Auf der Basis von Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) ist anzunehmen, dass in Deutschland allein auf den Intensivstationen jedes Jahr mehr als 60.000 Krankenhaus-Infektionen auftreten, die zu ungefähr 18% von *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) verursacht werden [1]. Ein erheblicher Teil des Problems wird durch Methicillin-resistenter Stämme von *S. aureus* (MRSA) verursacht, die zu einer erhöhten Morbidität und Letalität sowie zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes führen [2], [3]. Unterstellt man, dass zurzeit mindestens ca. 15–20% der klinischen *S. aureus*-Isolate Methicillin-resistent sind [4], kommt man kalkulatorisch auf über 2000 nosokomiale MRSA-Infektionen pro Jahr auf bundesdeutschen Intensivstationen, von denen ein hoher Prozentsatz tödlich endet [1].

Ein Ende des Anstieges der Methicillin-Resistenz bei *S. aureus* ist derzeit nicht abzusehen. In Deutschland kommt

es von Jahr zu Jahr zu steigenden Raten von MRSA; in der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft wurde 2007 eine MRSA-Rate von 20,3% dokumentiert [4]. Mit dieser Rate nimmt Deutschland im internationalen Vergleich derzeit eine mittlere Position ein, während in den Niederlanden und Dänemark die MRSA-Rate auf einem Niveau unter 3% stabil blieb [5]. Hier zeigt sich deutlich, dass sich die MRSA-Raten durch konsequente und landesweit koordinierte krankenhaushygienische Maßnahmen, wie sie in diesen Ländern vorgenommen werden, langfristig auf einem niedrigen Niveau stabilisieren lassen. Am anderen Ende des Spektrums hingegen liegen Hochprävalenz-Länder wie beispielsweise die USA oder Japan. Die MRSA-Verbreitung ist dort so hochendemisch, dass mancherorts jedes zweite Isolat von *S. aureus* ein MRSA ist [6].

Eine der zentralen Maßnahmen der erfolgreichen niederländischen Hygienepolitik stellen umfangreiche Screening-abstriche dar („search and destroy“). Auf systematische Weise („Surveillance“) wird dort aktiv bei jeder Krankenhausaufnahme nach MRSA-Trägern gesucht, sobald bestimmte Faktoren vorliegen, die mit einem erhöhten

Enno Stürenburg¹

¹ LADR GmbH, MVZ
Dr. Kramer & Kollegen,
Geesthacht, Deutschland

Tabelle 1: Patienten, für die vom Robert Koch-Institut ein MRSA-Screening empfohlen wird

Bekannte MRSA-Anamnese
Verlegung aus Regionen / Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz
Patienten, die Kontakt mit MRSA-Trägern hatten
Patienten, die mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren aufweisen <ul style="list-style-type: none"> • Chronische Pflegebedürftigkeit • Liegende Katheter (z. B. Blasenkateter, ZVK, PEG) • Dialysepflicht • Hautulkus / Gangrän / chronische Wunden / tiefe Weichteilinfektionen • Brandverletzungen
Quelle: Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut [7]

MRSA-Risiko einhergehen. Entsprechende Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention liegen seit November 2004 auch für deutsche Krankenhäuser vor (Tabelle 1) [7], die praktische Umsetzung scheitert jedoch in vielen Einrichtungen an den nicht unerheblichen Zusatzkosten, die mit einem solchen Screeningprogramm verbunden sind. Bekannt ist, dass ohne ein solches Screening 38 bis 77% der MRSA-Träger im Krankenhaus anfangs unentdeckt bleiben und erst später durch mikrobiologische Untersuchungen im Rahmen eines Infektionsprozesses identifiziert werden [8], [9], [10]. Naturgemäß ist ein Übertragungsrisiko aus solchen Reservoiren trotzdem vorhanden. Umgekehrt gilt: durch ein frühes Screening wird die Zahl der Übertragungen und Infektionen deutlich reduziert [11], [12], da die Wahrscheinlichkeit einer MRSA-Übertragung sehr eng mit der Liegedauer des kolonisierten Patienten korreliert ist [13]. Zeitgleich mit einem frühen Screening findet fast immer eine vorsorgliche Isolierung des Patienten statt, die erst nach Erhalt eines negativen Befundes zum MRSA-Status aufgehoben wird. Da Isolierungsmaßnahmen stets aufwendig sind und in den meisten medizinischen Einrichtungen hierfür nur sehr begrenzte räumliche und personelle Kapazitäten zur Verfügung stehen, ist bei den MRSA-Screeninguntersuchungen Eile geboten.

Schnelle MRSA-Identifikation

Zum Nachweis von MRSA stehen dem Mikrobiologen die konventionellen Kultivierungsmethoden für *S. aureus* zur Verfügung. Im Anschluss an eine Anzucht in der Primärkultur erfolgt zumeist eine Resistenztestung, entweder im Agardiffusionstest oder mithilfe eines der gängigen automatisierten Resistenzbestimmungssysteme, um die Methicillin-Resistenz nachzuweisen. Allerdings können in der notwendigen Aufeinanderfolge dieser Arbeitsschritte 2–3 oder mehr Tage bis zum definitiven Befund vergehen, da häufig nur geringfügige Mengen von *S. aureus* vorhanden sind oder dieser in einem Gemisch mit anderen Keimen vorliegt [14], [15]. Obwohl dieses Vorgehen den Standard der mikrobiologischen *S. aureus*-Diagnostik darstellt, ist im Rahmen des Screenings eine Steigerung der Geschwindigkeit wünschenswert, um eine vorsorgliche

Isolierung frühzeitig aufheben (oder fortführen) zu können. Eine Verkürzung der diagnostischen Nachweiszeiten kann dabei prinzipiell auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen: durch rasche Bestätigung der Methicillin-Resistenz aus *S. aureus*-positiven Kulturen oder durch den molekularbiologischen Nachweis von MRSA direkt aus dem Abstrichmaterial vom Patienten.

Zur raschen Bestätigung der Methicillin-Resistenz wurden in den letzten Jahren einige neue Verfahren entwickelt, zu denen vor allem die chromogenen MRSA-Selektivnährmedien, der PBP-2a Latexagglutinationstest, und die zur Kulturbestätigung durchgeführte *mecA*-PCR gehören [15], [16]. Grundsätzlich können die genannten Methoden zwar die Identifikation der Methicillin-Resistenz beschleunigen, nicht aber die nach der Probenentnahme grundsätzlich notwendigen Bebrütungszeiten bis zu einem *S. aureus*-Wachstum verkürzen. Zur Verbesserung der diagnostischen Geschwindigkeit sind solche Ansätze zwar attraktiv, da aber der maximal mögliche Beschleunigungseffekt auf einen Tag begrenzt scheint, dürften sie nur in den wenigsten Fällen Auswirkungen für frühzeitige hygienische oder therapeutische Entscheidungen haben. Daher wurden Verfahren entwickelt („Direktnachweis“), bei denen entweder die Primärkultur komplett entfällt (PCR-Verfahren) oder bei denen zumindest die Kulturzeiten wesentlich kürzer ausfallen als bei den herkömmlichen Verfahren (Schnellkultur-Verfahren). Eine Übersicht bietet Tabelle 2.

BacLite Schnellkultur-Verfahren

Ein kommerziell verfügbares Schnellkultur-Verfahren ist der BacLite Rapid MRSA Test (3M Company). Die Detektion basiert nicht auf einem makroskopisch sichtbaren Wachstum von *S. aureus*, sondern das Vorhandensein von Bakterien wird durch Messung der Adenylatkinase-Aktivität angezeigt. Im Detail geschieht Folgendes: Nach kurzer Inkubation in einer Selektivbouillon (die u.a. Cefoxitin, Ciprofloxacin und Colistin enthält und Methicillin-resistente Staphylokokken voranreichert) werden *S. aureus*-Zellen immunmagnetisch separiert, mittels Lysostaphin aufgeschlossen und durch Biolumineszenz-Messung der Adenylatkinase-Aktivität detektiert [17]. Das Testkit

Tabelle 2: MRSA-Schnellteste für den Direktnachweis aus der Originalprobe

Testsystem	Vertrieb in Deutschland	Test-Konzept	Dauer	Kosten / Abstrich	Zugelassene Materialien	Autor Jahr [Ref]	Leistungsdaten
I SCCmec-PCR; für den Einsatz außerhalb des Labors geeignet							
GeneXpert MRSA	Genzyme Virotech	GeneXpert DX Cyler mit vorportionierten Reagenzien und Einzeltest-Kartuschen	75 min	25–35 €	ANA	Cepheid 2007 [38] Rossney 2008 [39]	Sens: 86,3% Spez: 94,9% PPV: 80,5% NPV: 96,6% Sens: 90% Spez: 97% PPV: 86% NPV: 98%
II SCCmec-PCR							
BD GeneOhm MRSA	Becton Dickinson	SmartCycler	<2 h	20 €	ANA	Huletsky 2004 [28] Desjardins 2006 [34] de San 2007 [33] Boyce 2008 [32] Oberdorfer 2008 [31]	Sens: 98,7% Spez: 95,4% PPV: k.A. NPV: k.A. Sens: 96% Spez: 96% PPV: 90% NPV: 98% Sens: 96% Spez: 96% PPV: 90% NPV: 98% Sens: 100% Spez: 98,6% PPV: 95,8% NPV: 100% Sens: 100% Spez: 98,6% PPV: 95,8% NPV: 100%
GenoType MRSA Direct	Hain Lifesciences	Blockcyler mit anschl. Line-Blot-Assay	4–5 h	14 €	ANA, ARA, AHA, AWU	Holfelder 2006 [30]	Sens: 93-95% Spez: 99% PPV: 85-88% NPV: 99%
III PCR-Nachweis von <i>mecA</i>, einem <i>S. aureus</i>-Markergen und Markergenen für Koagulase-negative Staphylokokken							
hyplex StaphyloResist	BAG	(<i>mecA</i> + <i>S. aureus</i> / <i>S. epidermidis</i> / <i>S. haemolyticus</i> -spez. Sequenz) / BC mit anschl. EIA	4–5 h	10 €	A, SETR	Ieven 2007 [27] Koelemann 2005 [26]	Sens: 93% Spez: 96% PPV: 83% NPV: 98% Sens: 100% Spez: 95% PPV: 61% NPV: 100%
LightCycler Staphylococcus/MRSA Kit	Roche Diagnostics	(<i>mecA</i> + 16S-23S ITS Sequenz (Spezies-Differenzierung über Schmelzpunktanalyse) / LightCycler	< 2 h	15–20 €	A	Kola 2005 [25]	Sens: 89% Spez: 97% PPV: 60% NPV: 99,4%
IV Schnellkultivierung / keine PCR							
3M BacLite Rapid MRSA Test	3M Company	Voranreicherung in Selektivbouillon > immunmag. Separation > Lysostaphin-Aufschluss > Biolumineszenz-Messung	5 h	10 € (bei 96 Proben / Tag)	ANA, ALE	O'Hara 2007 [18] Cohen 2007 [19]	Sens: 94,6% Spez: 96,9% PPV: k.A. NPV: k.A. Sens: 95,9% Spez: 88,8% PPV: k.A. NPV: k.A.
Abkürzungen / Erläuterungen BC, Blockcyler = konventioneller Thermocycler; EIA, Enzymimmunoassay (Mikrotiterplattenformat); GeneXpert, spezielles System der real-time PCR, besonders einfach und ohne methodische Kenntnisse zu bedienen, arbeitet mit vorportionierten Reagenzien und Einzeltest-Kartuschen; 16S-23S ITS (internal transcribed spacer), Genabschnitt zwischen dem Gen für die 16S rDNS und die 23S rDNS; KNS, Koagulase-negative Staphylokokken; LightCycler, spezielles System der real-time PCR; <i>mecA</i> , der für die Methicillinresistenz kodierende Genabschnitt; SmartCycler, spezielles System der real-time PCR, einfach und mit nur geringen methodischen Kenntnissen zu bedienen; SCC <i>mec-orfX</i> , Übergangsbereich des <i>mecA</i> -tragenden Genabschnitts SCC <i>mec</i> (staphylococcal cassette chromosome <i>mec</i>) und des benachbarten, <i>S. aureus</i> -spezifischen Gens <i>orfX</i> . A, Abstrich unbestimmt; AHA, Abstrich Haut; ALE, Abstrich Leiste; ANA, Abstrich Nase; ARA, Abstrich Rachen; AWU, Abstrich Wunde; NPV, negative predictive value (negativer Vorhersagewert); SETR, Trachealsekret; Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; PPV, positive predictive value (positiver Vorhersagewert). k.A., keine Angaben verfügbar.							

enthält alle notwendigen Hilfsmittel, Nährböden und Reagenzien; zur Messung und zum Ausdruck der Ergebnisse wird ein eigens entwickeltes Gerätesystem verwendet. Ein Ergebnis soll innerhalb von fünf Stunden vorliegen [17]. Derzeit existieren nur sehr wenige Daten, die im Rahmen klinischer Evaluationsstudien oder im Vergleich mit anderen Methoden gewonnen wurden, eine abschließende Beurteilung ist daher noch nicht möglich. Die bislang vorliegenden Studien sind jedoch sehr viel versprechend und ergaben für den BacLite-Test eine Sensitivität und Spezifität von 94,6% und 96,9% aus Nasenabstrichen bzw. 95,9% und 88,8% aus Leistenabstrichen [18], [19]. In einer weiteren Untersuchung von MRSA-Isolaten sehr heterogener Klonalität konnten ausnahmslos alle Stämme im BacLite-Test zuverlässig detektiert werden [20].

PCR-Konzepte für den MRSA-Direktnachweis aus der Originalprobe

Die PCR-Methoden für den Direktnachweis von MRSA aus Abstrichmaterialien kommen komplett ohne Primärkultur aus und ermöglichen daher noch kürzere Analysenlaufzeiten (1–5 h) (Tabelle 2). Erste Protokolle für eine MRSA-Direkt-PCR wurden abgeleitet von den zur Kulturbestätigung (d.h. für eine schnelle und verlässliche Detektion der Methicillin-Resistenz in *S. aureus*-Kolonien) verwendeten *mecA*-Protokollen und beinhalteten zusätzlich zur Detektion des *mecA*-Gens, dessen Genprodukt (das Penicillin-bindende Protein 2a) sowohl in Koagulase-negativen Staphylokokken als auch in *S. aureus* für das

phänotypische Merkmal der Methicillin-Resistenz verantwortlich ist, die Erfassung eines *S. aureus*-spezifischen Markergens (z.B. *nuc*, *coa*, *clfA*, *fem* oder 16S rDNA). Die mit diesen Systemen erzielten Ergebnisse waren vielversprechend, wenngleich die diagnostischen Schwierigkeiten, die dem Einsatz aus Nativmaterial eigen sind, schnell offenbar wurden [21]: da das *mecA*-Gen nicht nur im Genom von *S. aureus*, sondern mit hoher Frequenz auch im Genom von Koagulase-negativen Staphylokokken-Spezies (z. B. *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* u.a.) vorkommt, ist im Falle einer Mischbesiedlung (wie sie typischerweise in der Nasenschleimhaut vorkommt) die Aussagekraft eines positiven Ergebnisses in der MRSA-PCR stark limitiert. Da ein alleiniger *mecA*-Nachweis zu falsch positiven Ergebnissen führen kann, da nicht zuzuordnen ist, ob sie von einem *S. aureus* oder einer Koagulase-negativen Staphylokokkenart stammt, ist eine zusätzliche Speziesabsicherung zwingend erforderlich. Nur wenn sicher ist, dass das nachgewiesene *mecA*-Gen tatsächlich von einem *S. aureus* (und nicht von einem koexistenten *S. epidermidis* oder *S. haemolyticus*) stammt, kann verlässlich die PCR-Diagnose eines Methicillin-resistenten *S. aureus* gestellt werden [21].

Testkonzepte zur getrennten Erfassung von genotypischen Markern für die Methicillin-Resistenz, *S. aureus* und Koagulase-negativen Staphylokokken

In der Art, wie dieser Speziesnachweis geführt wird, differieren die verfügbaren Verfahren so sehr, dass man dieses Merkmal benutzen kann, um unterschiedliche Arten von MRSA-Direkt-PCRs einzuteilen (Tabelle 2). Eine Möglichkeit, aus chronologischer Sicht die erste Generation, stellen die Testkonzepte mit einer getrennten Erfassung von genotypischen Markern für die Methicillin-Resistenz, *S. aureus* und Koagulase-negativen Staphylokokken dar. Zusätzlich zum Nachweis des *mecA*-Gens und eines entsprechenden *S. aureus*-Markers (*nuc*, *fem*, *coa* u.a.m.) werden in einem parallel durchgeführten PCR-Lauf die häufigsten in klinischem Abstrichmaterial vorkommenden Koagulase-negativen Staphylokokkenspezies (wie z. B. *S. epidermidis* oder *S. haemolyticus*) erfasst [21]. Auf diesem Prinzip beruhen u.a. das kommerzielle Testsystem *hyplex StaphyloResist* (BAG) und die Kombination aus *LightCycler Staphylococcus Kit* und *LightCycler MRSA-Kit* (Roche Diagnostics). In Abwesenheit eines PCR-Signals für die vermeintlich *mecA*-positiven Koagulase-negativen Staphylokokkenarten kann bei einem positiven Nachweis des *mecA*-Gens sowie des *S. aureus*-Markers vermutet werden, dass der *mecA*-Nachweis dem *S. aureus* zuzuordnen ist und somit ein Methicillin-resistenter *S. aureus* vorliegt; andererseits bleibt bei einem positiven Ergebnis für *mecA*, *S. aureus* und *S. epidermidis* / *S. haemolyticus*

eine „Lücke“, da nicht zugeordnet werden kann, woher (*S. aureus*? oder *S. epidermidis* / *S. haemolyticus*?) das positive *mecA* stammt. Ein solches PCR-Ergebnis lässt keine eindeutige MRSA-Aussage zu und kann letztlich nur durch das Ergebnis einer Kultur endgültig beurteilt werden [21]. Wie groß die diagnostische Lücke ausfällt, darüber sind in den bisher vorliegenden Publikationen unterschiedliche Angaben zu finden, während Probleme durch Mischbesiedlungen in einigen Studien unter 5% lagen und damit geringer ausfielen als erwartet [22], [23], wurden uneindeutige Ergebniskonstellationen von anderen Autoren mit bis zu 20% beziffert [24]. Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass die Verfahren mit einer getrennten Erfassung der beteiligten Markergene zu zuverlässigen und schnellen Ergebnissen führen (Tabelle 2) [25], [26], [27], solange eine eindeutige Signalkonstellation (im Falle einer Reinbesiedlung des Abstrichmaterials) vorliegt; ist dies nicht der Fall, muss die Probe zur eindeutigen Bestimmung des MRSA-Status zusätzlich kultiviert werden, wodurch der anfängliche Zeitvorteil entfällt [21].

Testkonzepte zur Erfassung der SCCmec Genkassette / „single-locus“ PCR

Der entscheidende methodische Durchbruch auf dem Weg zu einem spezifischeren PCR-Ergebnis aus Direktmaterial gelang im Jahr 2004 [28]. Erstmals wurde ein PCR-Verfahren publiziert, das einen Teil der SCCmec-Genkassette (trägt u.a. das Resistenzgen *mecA*) sowie den direkt benachbarten chromosomalen *S. aureus*-proprietären Genabschnitt (*orfX*) nachweist. Da im Unterschied zu den Verfahren mit einer getrennten Erfassung der beteiligten Markergene nur ein Genort (*mecA-orfX*) amplifiziert wird, wird diese Methode oftmals auch als „single-locus PCR“ bezeichnet. Da das chromosomale *orfX* weitestgehend spezifisch für *S. aureus* ist, kann ein Amplifikat nur in *mecA*-positiven *S. aureus* nicht aber in *mecA*-positiven Koagulase-negativen Staphylokokken-Spezies entstehen. Damit war es erstmals möglich, auch aus mischbesiedelten Abstrichmaterialien MRSA selektiv nachzuweisen, ohne dass das Risiko falsch positiver Befundungen besteht [28], [29]. Auch wenn der Spezifitätsvorteil des SCCmec-Konzeptes gegenüber den konkurrierenden Verfahren offensichtlich ist, gibt es derzeit – möglicherweise aufgrund einer unklaren Patent- und Lizenzsituation sowie aufgrund der Tatsache, dass das als Multiplex PCR ausgestaltete SCCmec-Konzept technisch sehr anspruchsvoll ist – nur eine begrenzte Anzahl von kommerziellen Anbietern: BD GeneOhm MRSA (Becton Dickinson), GenoType MRSA Direct und GenoQuick MRSA Direct (beide Hain Lifesciences). Zu allen Testsystemen liegt bereits eine Vielzahl von Publikationen vor, die durchgängig belegen, dass sich durch das SCCmec-Konzept hohe Sensitivitäten (96–100%) und Spezifitäten (95–99%) erreichen lassen (Tabelle 2) [28], [30], [31], [32], [33], [34].

Diagnostische Lücken gibt es dennoch: zentral scheint in diesem Zusammenhang die natürliche Variabilität der SCCmec-Kassette an ihrem Übergang zum chromosomalen *orfX* zu sein. Bislang handelt es sich bei falsch-negativen PCR-Ergebnissen um sporadisch beobachtete Einzelfälle von Sequenzvarianten in bestimmten Typen der SCCmec-Kassette, angesichts der Dynamik, mit der sich manche Sequenzmutationen global durchsetzen, könnte hierin jedoch ein diagnostisches Problem für die Zukunft liegen. Auch falsch-positive Ergebnisse wurden inzwischen berichtet. Mögliche Ursachen stellen sequenzhomologe *orfX*-Gene in Koagulase-negativen Staphylokokken [29], [35] oder eine SCCmec-Kassette, aus der das *mecA*-Gen deletiert wurde, dar [36], [37]. Sehr selten können auch andere Gene anstelle des *mecA*-Gens in der SCCmec-Kassette enthalten sein und falsch-positive Signale produzieren [29]. Inwieweit die aufgeführten Störgrößen die Eignung des SCCmec-Konzeptes prinzipiell beschränken, wird die Zukunft zeigen, jedenfalls belegen die bisherigen praktischen Erfahrungen, dass das SCCmec-Konzept gegenüber den Verfahren mit einer getrennten Erfassung der beteiligten Markergene überlegen ist, da es zu viel spezifischeren Ergebnissen gelangt [21].

Patientennahe MRSA-Direkt-PCR

Einen weiteren wichtigen Entwicklungsschritt stellen außerhalb des Labors zu betreibende PCR-Systeme dar. Bei den auf konventioneller PCR-Technologie ablaufenden Programmen zur direkten Untersuchung von Abstrichmaterialien benötigt die Analyse immerhin noch drei bis fünf Stunden; bei den Echtzeit-Verfahren (GeneOhm MRSA, LightCycler Staphylococcus / MRSA Kit) sind es zwar nur 1–2 Stunden vom Probeneingang bis Befund, der Transport vom Abnahmeort ins Labor muss jedoch hinzugerechnet werden (Tabelle 2). Schon früh wurden deshalb Überlegungen angestellt, wie der Zeitvorteil von PCR-Systemen noch besser in eine taggleiche Befundübermittlung umgesetzt werden kann, und so lag es nahe, PCR-Systeme zu entwickeln, die in unmittelbarer Nähe zum Patienten betrieben werden können (sog. POCT, point-of-care testing). Solche POCT-Systeme bestehen zumeist aus einem PCR-Instrument und einem PC mit vorinstallierter Software, die zur Ausführung von Tests an entnommenen Proben und zur Anzeige der Echtzeit-Ergebnisse dient. Eine kürzlich auf den Markt gebrachte Plattform (GeneXpert Dx-System, Vertrieb über Genzyme Virotech) sieht die Verwendung von geschlossenen Einzeltest-Kartuschen vor, die die PCR-Reagenzien enthalten und in denen der PCR-Prozess (Lyse, Amplifikation und Detektion) automatisiert abgearbeitet wird [38], [39]. Da die Kartuschen in sich geschlossen sind, werden Kreuzkontaminationen verhindert. Und da die Bedienung nur wenige, leicht erlernbare manuelle Arbeitsschritte erfordert, kann der Betrieb solcher Systeme dezentral z. B. in der Notaufnahme oder auf der Station durch das Pflegepersonal erfolgen. So können bei Bedarf auch Einzelanalysen außerhalb der regulären Arbeitszeit durchgeführt werden

und der komplett automatisierte Testablauf ist innerhalb einer Stunde abgeschlossen. Negativ ins Gewicht fallen allerdings die hohen Kosten für die Einzeltest-Kartuschen und vorportionierte Reagenzien sowie die zusätzliche Arbeitsbelastung in der Aufnahmestation. Zudem ergeben sich diagnostische und rechtliche Probleme, für die weder Ärzte noch Pflegekräfte ausreichend ausgebildet sind. Beispielsweise muss sichergestellt sein, dass falsch positive oder falsch negative Befunde erkannt werden; es muss geklärt werden, wie mit grenzwertigen Resultaten umzugehen ist; und es muss festgelegt werden, wer für im Zweifelsfalle für Fehlbefunde haftet und wie eine wirksame Qualitätskontrolle stattfindet.

Geeignete Abstrichmaterialien

Eine wichtige Frage im Rahmen jedes Screenings ist die nach Umfang und Art der eingesandten Materialien. Da aus wirtschaftlichen Gründen im Rahmen eines Screenings nicht jede erdenkliche Lokalisation beprobt werden kann, muss eine möglichst optimale Kombination von Abstrichorten gefunden werden. Als ergiebigster Einzel-Nachweisort für die MRSA-Kultur gilt die Nase. Zur Erhöhung der Sensitivität eignen sich speziell die Kombinationen von Nase, Rachen und Hautläsion bzw. von Nase, Rachen und Wunde [7], [25], [40]. Andere Abstrichkombinationen können – abhängig von Behandlungsschwerpunkt der Einrichtung und Risikoanalyse – gleichermaßen sinnvoll sein. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass dies für die PCR ebenso ist [31]. In diesem Zusammenhang ist zu beanstanden, dass einige kommerzielle Systeme bisher nur für Nase, Rachen oder Haut zugelassen sind (Tabelle 2). Der Grund dürfte sein, dass bei den nicht zugelassenen Materialien häufiger Blut- und Sekretanhaftungen vorkommen, die zu Inhibitionen der PCR (Rate chargenabhängig teilweise bis zu 11%) führen [31]. Einige Hersteller arbeiten bereits an einer Verbesserung DNA-Extraktion, um das Problem zu reduzieren. Ein wichtiger Grund für den Ausschluss von Proben ergibt sich aus der Tatsache, dass die PCR bisher nicht für eine Kontrolle des Trägerstatus unter antibiotischer Therapie oder als Erfolgskontrolle nach Sanierung validiert wurde.

Effektivität des PCR-Screenings

Eine Reihe von klinischen Studien sowie Modellrechnungen belegen eindeutig den generell positiven Effekt von MRSA-Screeninguntersuchungen bezüglich der Verhütung von neuen Infektionen und der Reduktion von MRSA-Übertragungen [41]. Diese Einschätzung hat sich inzwischen weitgehend durchgesetzt und in einer Empfehlung des Robert Koch-Instituts (Tabelle 1), wie auch in anderen nationalen Leitlinien, niedergeschlagen [7], [25]. Durch Einführung eines derartigen Screenings konnte in vielen Studien die Rate an nosokomialen MRSA-Übertragungen deutlich reduziert werden [42], [43]. Beispielsweise kommt eine am Berliner Vivantes Klinikum im Friedrichs-

Tabelle 3: Studien zu Wirksamkeit und Kosteneffektivität eines PCR-basierten MRSA-Screenings

Studie (Jahr) [Ref]	Verfahren	Screening / Situation	Kosteneffizienz	Reduktion der MRSA-Transmission
Harbarth (2006) [13]	Immunocapture PCR	Internistische IPS Chirurgische IPS	Nicht untersucht	Ja (relatives Risiko: 0,3) Nein (relatives Risiko: 1,0)
Bühlmann (2008) [44]	GenoType MRSA Direct	Niedrige MRSA-Inzidenz	Nein	Nicht untersucht
Oberdorfer (2008) [31]	BD GeneOhm MRSA	Chirurgische IPS Internistische IPS	Ja (Nutzen ca. 5-mal höher als Kosten)	Nicht untersucht
Harbarth (2008) [45]	PCR (n.n.b.)	Generell alle Aufnahmen	Nicht untersucht	Nein
Jeyaratnam (2008) [46]	BD GeneOhm MRSA	Generell alle Aufnahmen	Nicht untersucht	Nein
Jog (2008) [47]	BD GeneOhm MRSA	Kardiochirurgische Patienten	Nicht untersucht	Ja (relatives Risiko: 0,7)
Cunningham (2007) [48]	BD GeneOhm MRSA	Internistisch-chirurgische IPS	Nicht untersucht	Ja (relatives Risiko: 0,65)
Linde (2007) [49]	LightCycler Staphylococcus + MRSA Kit	Risikostratifiziert	Nein	Nicht untersucht

Abkürzungen: IPS, Intensiv(pflege)station; n.n.b., nicht näher bezeichnet;

hain durchgeführte Studie zu dem Schluss, dass sich immerhin 48% der nosokomialen MRSA-Übertragungen durch ein Screeningprogramm zuverlässig verhindern lassen [43].

Die vorhandenen Belege beziehen sich allerdings größtenteils auf die kulturellen Screeningverfahren. Die PCR-Daten sind sehr viel spärlicher, und nach wie vor ist die Frage, ob und unter welchen Bedingungen der Zeitvorteil der PCR im Rahmen von Screeningprogrammen zu einer Reduktion der MRSA-Übertragung beiträgt, Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion (Tabelle 3) [13], [31], [44], [45], [46], [47], [48], [49]. Dass die PCR nicht zwangsläufig einen zusätzlichen (positiven) Effekt haben muss, ergibt sich aus der Überlegung, dass es durch ein präemptives Konzept (= vorsorgliche Isolierung jeder Neuaufnahme bis zum Vorliegen eines kulturellen Abstrich) ebenfalls möglich ist, die MRSA-Übertragung wirksam zu reduzieren [50]. Daher ist es auch nicht erstaunlich, dass sich, abhängig von der Studiensituation und der darin realisierten Hygienestrategie, widersprüchliche Einschätzungen zum klinischen Stellenwert der PCR finden (Tabelle 3). Tendenziell zeichnet sich aus den bisherigen Studien ab, dass die Einführung eines PCR-Screening immer dann zu einer signifikanten Senkung der Transmissions- und Infektionsrate führt, wenn ein Risikogruppen bezogenes Screening – hohes MRSA-Risiko: ja; niedriges MRSA-Risiko: nein – durchgeführt wird (Tabelle 3). Zwei exemplarisch ausgewählte Studien mögen dies verdeutlichen: Während Cunningham und Mitarbeiter eine deutliche Senkung der Übertragungsrates durch PCR gestütztes MRSA-Screening bei Aufnahme von Patienten auf die Intensivstation (= Situation mit hohem

MRSA-Risiko) feststellten [48], konnte eine Arbeitsgruppe der Universität Genf die Häufigkeit von nosokomialen Infektionen durch einen generellen MRSA-Schnelltest (= niedriges MRSA-Risiko) nicht senken [45].

Kostenaspekte des PCR-Screenings

Aufgrund des Kostendrucks im Gesundheitswesen werden besonders vonseiten der Krankenhausbetreiber neue Tests unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten kritisch betrachtet. Das gilt für den Einsatz aufwendiger Kulturverfahren und erst recht für die Durchführung molekularbiologischer Tests. Wird eine MRSA-PCR durchgeführt, entstehen Materialkosten von derzeit mindestens 15 bis 20 € pro Probe (Tabelle 2), die zu den Kosten für die obligate MRSA-Kultivierung (3 bis 5 € bei negativem Befund, 5 bis 10 € im positiven Fall) hinzukommen. Eine vorsorgliche Isolierung bis zum Vorliegen des Befundes verursacht einen zusätzlichen (Kosten-) Aufwand und bindet räumliche sowie personelle Kapazitäten. Diesem finanziellen Mehraufwand durch PCR-gestütztes Screening stehen die Kosten gegenüber, die durch nicht verhinderte oder zu spät erkannte MRSA-Fälle entstehen. Diese umfassen beispielsweise Kosten für verlängerte Verweildauer und notwendige Therapien. Der mittlere Gesamtverlust pro Patient bei einer MRSA-Infektion beträgt im deutschen Fallpauschalen-Vergütungssystem (DRG) ca. 5700,- €, die Mehrkosten pro Tag liegen bei ca. 600,- € [51]. Noch nicht berücksichtigt sind eine Reihe von „intangiblen“ Kosten (Kosten, die keiner Berechnung zugänglich sind), wie Erlösausfälle durch „Nicht-Einweisung“ in Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Rate oder die gesamtgesell-

schaftliche Belastung durch eine weitere MRSA-Ausbreitung, die zum volkswirtschaftlichen Gesamtschaden beitragen [49].

Aber selbst ohne Berücksichtigung der intangiblen Kosten erweist sich eine exakte Berechnung der finanziellen Auswirkungen des PCR-Screenings als schwierig, zu groß ist die Anzahl der einzubeziehenden Faktoren und die Komplexität ihrer Beziehungen untereinander [49]. Die Betrachtung wird zudem durch unterschiedliche Strukturen, Bedingungen und Hygienekonzepte in verschiedenen medizinischen Einrichtungen erschwert [49]. Jedenfalls kommt die bereits zitierte Studie aus dem Berliner Vivantes Klinikum im Friedrichshain (höchste Versorgungsstufe, 668 Betten, 30.000 stationäre Patienten pro Jahr) zu dem Schluss, dass ein Screening unter DRG-Bedingungen kosteneffizient ist und sich aufgrund der Prävention von nosokomialen MRSA-Infektionen 110.000 € jährlich einsparen lassen [51]. Vriens et al. haben die Kostenaspekte sogar im landesweiten Maßstab des niederländischen Präventionsprogramms untersucht. Auf der einen Seite wurden die notwendigen Personalkosten, der Materialaufwand, die spezifische Medikation sowie die Maßnahmen zur notwendigen Dekontamination dargestellt, auf der anderen Seite die Erlösausfälle durch Schließungen von Betten, ganzen Stationen sowie der Arbeitsausfall der kontaminierten Mitarbeiter gegenübergestellt. Die Autoren resümieren, dass ohne das strikte Präventionsprogramm der Niederlande zur Reduktion der MRSA-Inzidenz wahrscheinlich mehr als doppelt so hohe Gesamtkosten anfallen würden als mit [52].

Ob und inwieweit Einsparungen allerdings auch für die teurere PCR und vor allem bei kleineren Krankenhäusern mit einer niedrigeren lokalen MRSA-Prävalenz und einer veränderten MRSA-Risikostruktur im stationären Patientenkollektiv realistisch sind, lässt sich anhand der wenigen bislang vorliegenden Daten nicht vollständig beantworten (Tabelle 3). Selbst an den deutschen Universitätsklinken besteht noch Uneinigkeit. Während man in Heidelberg davon ausgeht, dass für Intensivpatienten der finanzielle Nutzen ca. 5-mal höher liegt als die Kosten, selbst wenn man die Kosten der zeitweisen Isolierung von Patienten mit falsch positiven Ergebnissen einbezieht [31], konnte in Regensburg unter Berücksichtigung der Kosten für die Isolierung eine Kosteneffizienz nicht festgestellt werden [49].

Fazit

Insgesamt lässt sich folgendes Fazit ziehen: Bei Patienten mit hohem MRSA-Risiko ist ein PCR-Screening (sogenannter „MRSA-Schnelltest“) aus mikrobiologisch-infektiologisch-hygienischer Sicht sinnvoll. Positiv getestete Patienten können frühzeitig therapiert und isoliert werden. Dies trägt nach den bisherigen Studien zu einer Verringerung der MRSA-Übertragung bei. Eine Kosteneffizienz (d.h. die Ersparnis durch verhinderte MRSA-Übertragungen ist größer als die für das Screening aufgewandten Kosten) ist nach den wenigen bislang vorliegenden Daten nicht

eindeutig zu belegen. Bei Patienten, die mit einem niedrigen MRSA-Risiko behaftet sind, scheint ein PCR-basiertes Screening weder medizinisch noch unter Kostenaspekten sinnvoll zu sein. Vor der Entscheidung über die Einführung eines PCR-Screenings ist daher stets eine individuelle Kosten-Nutzen-Analyse unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten (Risikokollektiv, MRSA-Inzidenz, eigene Übertragungsdaten, eigenes Hygieneregime, betriebswirtschaftlicher Kenngrößen) erforderlich [49], [53].

Für die technische Durchführung stehen derzeit sechs ausgereifte kommerzielle Systeme (fünf PCR-basierte Systeme, eines davon sogar für die patientennahe Sofortdiagnostik geeignet, und ein Schnellkulturverfahren) als MRSA-Schnellteste zur Verfügung. Ein PCR-Ergebnis liegt in allen Fällen spätestens innerhalb von 5 Stunden vor. Während ein MRSA-Ausschluss durch die Direkt-PCR als zuverlässig gilt, sollte ein positiver PCR-Befund immer kulturell bestätigt werden, um falsch positive PCR-Ergebnisse zu erkennen und Kulturmaterial für weitergehende Testungen (Resistenztestung, Virulenzfaktoren) zu gewinnen.

Glossar

- (Thermo-)Cycler: Spezieller Heizblock zur repetitiven Abarbeitung von Temperaturzyklen im Rahmen der Polymerase-Kettenreaktion
- DRG (engl.: diagnosis related groups): Fallpauschalen-Vergütungssystem
- Inzidenz: Anzahl der Neuerkrankungsfälle an einer bestimmten Erkrankung innerhalb eines bestimmten Zeitraums
- *mecA*: genetische Ursache für die Methicillin-Resistenz bei MRSA; das Gen ist eingebettet in ein mobiles DNA-Element, das als „Staphylococcus cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)“ bezeichnet wird
- Methicillin-Resistenz: Besondere Resistenzvariante von *S. aureus*; solche Stämme gelten als resistent gegenüber allen β -Laktam-Antibiotika. Oftmals ist die Methicillin-Resistenz mit weiteren Kreuzresistenzen assoziiert (z. B. gegen Gyrasehemmer, Clindamycin und Erythromycin)
- MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
- Negativer Vorhersagewert (negative predictive value, NPV): Wahrscheinlichkeit, dass ein negatives Testergebnis auch tatsächlich negativ ist
- PCR: Polymerase-Kettenreaktion
- Prävalenz: Anzahl der Erkrankungsfälle an einer bestimmten Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt
- Patientennahe Sofortdiagnostik: umfasst solche Analysemethoden, die ohne Probenvorbereitung im Rahmen der direkten Krankenversorgung (d.h. noch auf der Station) unmittelbar als Einzelprobenmessung durchgeführt werden (Bundesärztekammer 2008)
- Positiver Vorhersagewert (engl.: positive predictive value, PPV): Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Testergebnis auch tatsächlich positiv ist

- Real-Time PCR: Test, bei dem die Konzentration der vervielfältigten DNA schon während der Amplifikation gemessen wird
- RKI: Robert Koch-Institut, Berlin
- Screening: Systematische Untersuchung zur Erfassung des Krankheits- bzw. Besiedlungsstatus zu einem definierten Zeitpunkt (z. B. bei der Krankenhaus-Aufnahme)
- Surveillance: Systematische und kontinuierliche Überwachung von Erkrankungen bzw. Todesfällen.

Anmerkungen

Danksagung

Ich möchte Herrn Dr. med. A. Zitzer für die hervorragende fachliche Unterstützung bei der Zusammenstellung des Manuskriptes und der Tabellen danken.

Interessenkonflikt

Der Verfasser erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Literatur

- Geffers C, Gastmeier P, Rüden H. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Nosokomiale Infektionen. Berlin: Robert Koch-Institut und Statistisches Bundesamt; 2002. (Themenheft; 8). Available from: [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/44eb5931ca44b6c9c12571e700442be5/7a2868e0855f85e580256bf20067a880/\\$FILE/GBE_NosokomInf.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/44eb5931ca44b6c9c12571e700442be5/7a2868e0855f85e580256bf20067a880/$FILE/GBE_NosokomInf.pdf)
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):53-9. DOI: 10.1086/345476
- Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(2):166-74. DOI: 10.1086/502522
- Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum: Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2007. *Rheinbach: Antiinfective Intelligence*; 2009.
- Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, Voss A, Vandembroucke-Grauls CM, Meester MH, Kluytmans JAJW, van Keulen PHJ, Verbrugh HA. Low prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect*. 2004;56(4):321-5. DOI: 10.1016/j.jhin.2004.01.026
- Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5:2. DOI: 10.1186/1476-0711-5-2
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Kommentar zu den "Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen". *Epidemiol Bull* 2004;46:396.
- Girou E, Pujade G, Legrand P, Cizeau F, Brun-Buisson C. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis*. 1998;27(3):543-50. DOI: 10.1086/514695
- Jernigan JA, Pullen AL, Flowers L, Bell M, Jarvis WR. Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(6):409-14. DOI: 10.1086/502230
- Lucet JC, Grenet K, Armand-Lefevre L, Harnal M, Bouvet E, Regnier B, Andrement A. High prevalence of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission in elderly patients: implications for infection control strategies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(2):121-6. DOI: 10.1086/502514
- Jernigan JA, Titus MG, Groschel DH, Getchell-White S, Farr BM. Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Epidemiol*. 1996;143(5):496-504.
- Bootsma MC, Diekmann O, Bonten MJ. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: quantifying the effect of interventions and rapid diagnostic testing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(14):5620-5. DOI: 10.1073/pnas.0510077103
- Harbarth S, Masuet-Aumatell C, Schrenzel J, Francois P, Akapko 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. *Critical Care* 2006;10(1):R25. DOI: 10.1186/cc3982
- Geiss HK, Mack D, Seifert H. Identifizierung von speziellen Resistenzmechanismen und Interpretation von Ergebnissen der Antibiotika-Empfindlichkeitstestung bei grampositiven und gramnegativen Erregern. *Chemother J*. 2004;13:1-16.
- Kniehl E. Nachweis methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) im Routinelabor. *Chemother J*. 2006;15(5):152-61.
- Cuny C, Werner G, Bräulke C, Witte W. Diagnostics of staphylococci with special reference to MRSA. *J Lab Med*. 2002;26:165-173.
- Hoc S. MRSA-Infektionen. Diagnose liegt nach nur fünf Stunden vor. *Dtsch Arztebl*. 2007;104(23):A1679.
- O'Hara S, Gregory S, Taylor D, et al. Evaluation of the 3M™ BacLite™ Rapid MRSA; Test for the direct detection of MRSA from nasal and groin surveillance specimens (Abstract 540). In: Abstracts of the Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Diego, CA, 2007. . Arlington, VA, USA. p. 162-3.
- Cohen D, Almeida M, Bagoole B, et al. Evaluation of the 3M BacLite Rapid MRSA test for the direct detection of MRSA. In: Abstracts of the Institute of Biomedical Science International Congress, Birmingham, UK, 2007.
- von Eiff C, Maas D, Sander G, Friedrich AW, Peters G, Becker K. Microbiological evaluation of a new growth-based approach for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(6):1277-80. DOI: 10.1093/jac/dkn122
- Reischl U, Holzmann T. Aktuelle Verfahren zum Nukleinsäure gestützten Direktnachweis von MRSA. *J Lab Med*. 2008;32:253-65.

22. Becker K, Pagnier I, Schuhen B, Wenzelburger F, Friedrich AW, Kipp F, Peters G, von Eiff C. Does nasal cocolonization by methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* occurs frequently enough to present a risk of false-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* determinations by molecular methods. *J Clin Microbiol.* 2006;44(1):229-31. DOI: 10.1128/JCM.44.1.229-231.2006
23. Hoffmann I. MRSA-Screening mit dem hyplex StaphyloResist Multiplex-PCR-System. *Mikrobiologie.* 2007;17:30-2.
24. Eigner U, Holfelder M, Wild U, Peters B, Fahr AM. Direct detection of MRSA from clinical swabs with nucleic acid amplification assays. In: 56th Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) Congress; 2004; Münster, Germany (Abstract no. DVV09).
25. Kola A, Mattner F, Reischl U, Vonberg R, et al. Workshop zum MRSA-Screening am 25.05.2005 in Hannover. *Mikrobiologie.* 2005;15:175-81.
26. Koelemann J, te Witt R, de Man P. Evaluation of the hyplex StaphyloResist multiplex PCR system for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical samples. In: European meeting of molecular diagnostics (EMMD); 2005 Oct 13-14; Scheveningen.
27. Ieven M, Michiels M, Jansens H, Goossens H. Evaluation of a real-time PCR assay and an multiplex-reverse hybridisation system for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In: 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ICC; 2007 Mar-Apr 31-4; Munich, Germany. (Abstract number: 1733_393).
28. Huletsky A, Giroux R, Rossbach V, Gagnon M, Vaillancourt, Bernier M, Gagnon F, Truchon K, Bastien M, Picard FJ, van Belkum A, Oulette M, Roy PH, Bergeron MG. New real-time PCR assay for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from specimens containing a mixture of staphylococci. *J Clin Microbiol.* 2004;42(5):1875-84. DOI: 10.1128/JCM.42.5.1875-1884.2004
29. Cuny C, Witte W. PCR for the identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains using a single primer pair specific for SCCmec elements and the neighbouring chromosome-borne *orfX*. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(10):834-7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01236.x
30. Holfelder M, Eigner U, Turnwald AM, Witte W, Weizenegger M, Fahr A. Direct detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in clinical specimens by a nucleic acid-based hybridisation assay. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(12):1163-7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01547.x
31. Oberdorfer K, Wendt C. MRSA - rationale und rationelle Diagnostik. *Mikrobiologie.* 2008;18:97-106.
32. Boyce JM, Havill NL. Comparison of BD GeneOhm methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) PCR versus the CHROMagar MRSA assay for screening patients for the presence of MRSA strains. *J Clin Microbiol.* 2008;46:350-1. DOI: 10.1128/JCM.02130-07
33. de San N, Denis O, Gasasira MF, De Mendonça R, Nonhoff C, Struelens MJ. Controlled evaluation of the IDI-MRSA assay for detection of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diverse mucocutaneous specimens. *J Clin Microbiol.* 2007;45(4):1098-101. DOI: 10.1128/JCM.02208-06
34. Desjardins M, Guibord C, Lalonde B, Toye B, Ramotar K. Evaluation of the IDI-MRSA assay for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from nasal and rectal specimens pooled in a selective broth. *J Clin Microbiol.* 2006;44(4):1219-23. DOI: 10.1128/JCM.44.4.1219-1223.2006
35. Francois P, Bento M, Renzi G, Harbarth S, Pittet D, Schrenzel J. Evaluation of three molecular assays for rapid identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2007;45(6):2011-3. DOI: 10.1128/JCM.00232-07
36. Deplano A, Tassios PT, Glupczynski Y, Godfroid E, Struelens MJ. In vivo deletion of the methicillin resistance *mec* region from the chromosome of *Staphylococcus aureus* strains. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(4):617-20. DOI: 10.1093/jac/46.4.617
37. Corkill JE, Anson JJ, Griffiths P, Hart CA. Detection of elements of the staphylococcal cassette chromosome (SCC) in a methicillin-susceptible (*mecA* gene negative) homologue of a fucidin-resistant MRSA. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(1):229-31. DOI: 10.1093/jac/dkh284
38. Cepheid. Xpert™MRSA. Redefining Active MRSA Surveillance Testing [product brochure]. Available from: http://www.cepheid.com/media/files/brochures/Xpert%20MRSA%20US%20Brochure_v1A.pdf [last accessed 2009-06-03].
39. Rossney AS, Herra CM, Brennan GI, Morgan PM, O'Connell B. Evaluation of the Xpert methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) assay on the GeneXpert real-time PCR platform for rapid detection of MRSA from screening specimens. *J Clin Microbiol.* 2008;46(10):3285-90. DOI: 10.1128/JCM.02487-07
40. Kunori T, Cookson B, Roberts JA, Stone S, Kibbler C. Cost-effectiveness of different MRSA screening methods. *J Hosp Infect.* 2002;51(3):189-200. DOI: 10.1053/jhin.2002.1247
41. Raboud J, Saskin R, Simor A, Loeb M, Green K, Low DE, McGeer A. Modeling transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients admitted to a hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(7):607-15. DOI: 10.1086/502589
42. Tomic V, Svetina Sorli P, Trinkaus D, Sorli J, Widmer AF, Trampuz A. Comprehensive strategy to prevent nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a highly endemic setting. *Arch Intern Med.* 2004;164(18):2038-43. DOI: 10.1001/archinte.164.18.2038
43. Wernitz MH, Swidsinki S, Weist K, Sohr D, Witte W, Franke KP, Roloff D, Rüden H, Veit SK. Effectiveness of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers at hospital admission to prevent hospital-acquired MRSA infections. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(6):457-65. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01152.x
44. Bühlmann M, Bögli-Stuber K, Droz S, Mühlemann K. Rapid screening for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by PCR and associated costs. *J Clin Microbiol.* 2008;46(7):2151-4. DOI: 10.1128/JCM.01957-07
45. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, Renzi G, Vernaz N, Sax H, Pittet D. Universal screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA.* 2008;299(10):1149-57. DOI: 10.1001/jama.299.10.1149
46. 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;336(7650):927-30. DOI: 10.1136/bmj.39525.579063.BE
47. Jog S, Cunningham R, Cooper S, Wallis M, Marchbank A, Vasco-Knight P, Jenks PJ. Impact of preoperative screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by real-time polymerase chain reaction in patients undergoing cardiac surgery. *J Hosp Infect.* 2008;69(2):124-30. DOI: 10.1016/j.jhin.2008.02.008
48. Cunningham R, Jenks P, Nortwood J, Wallis M, Ferguson S, Hunt S. Effect on MRSA transmission of rapid PCR testing of patients admitted to critical care. *J Hosp Infect.* 2007;65(1):24-8. DOI: 10.1016/j.jhin.2006.09.019

49. Linde H, Mistlbeck G, Wolf H, Lehn N. Schnelldiagnose von Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus - Ökonomische Aspekte von Screening bei Aufnahme des Patienten. Mikrobiologe. 2007;17:141-7.
50. Safdar N, Marx J, Meyer NA, Maki DG. Effectiveness of preemptive barrier precautions in controlling nosocomial colonization and infection by methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a burn unit. Am J Infect Control. 2006;34(8):476-83. DOI: 10.1016/j.ajic.2006.01.011
51. Wernitz MH, Keck S, Swidsinski S, Schulz S, Veit SK. Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carriers in the context of diagnosis related group (DRG) payment. Clin Microbiol Infect. 2005;11(6):466-71. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01153.x
52. Vriens M, Blok H, Fluit A, Troelstra A, Van Der Werken C, Verhoef J. Costs associated with a strict policy to eradicate methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a Dutch University Medical Center: a 10-year survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21(11):782-6. DOI: 10.1007/s10096-002-0811-4
53. Papia G, Louie M, Tralla A, Johnson C, Collins V, Simor AE. Screening high-risk patients for methicillin-resistant Staphylococcus aureus on admission to the hospital: is it cost effective? Infect Control Hosp Epidemiol. 1999;20(7):473-7. DOI: 10.1086/501655

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Enno Stürenburg
LADR GmbH, MVZ Dr. Kramer & Kollegen, Abteilung
Bakteriologie, Lauenburger Str. 67, 21502 Geesthacht,
Deutschland, Tel.: 0049-415280320,
Fax: 0049-4152-76 731, E-Mail: stuerenburg@ladr.de

Bitte zitieren als

Stürenburg E. Rapid detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus directly from clinical samples: methods, effectiveness and cost considerations. GMS Ger Med Sci. 2009;7:Doc06.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/gms/2009-7/000065.shtml>

Eingereicht: 04.11.2008

Überarbeitet: 09.06.2009

Veröffentlicht: 02.07.2009

Copyright

©2009 Stürenburg. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.