

Joana Fermeiro¹
Patrícia Reis¹
Susana Castanhinha¹
Luísa Pereira²
Celeste Barreto³

Colonização por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina: Que impacto na morbidade de doentes pediátricos com fibrose quística?

The impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonisation on paediatric cystic fibrosis patients' morbidity

Recebido para publicação/received for publication: 09.07.13
Aceite para publicação/accepted for publication: 10.01.07

Resumo

Introdução: Ao *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é classicamente reconhecido um papel patogénico no âmbito da fibrose quística (FQ).

Objetivos: Avaliação da evolução da prevalência e incidência da colonização por MRSA, impacto clínico no ano após o primeiro isolamento, factores de risco e padrão de resistência antimicrobiana.

Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes pediátricos colonizados por MRSA seguidos no centro de FQ do Hospital de Santa Maria de 2003 a 2007.

Abstract

Background: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) plays a well-recognised pathogenic role in cystic fibrosis (CF).

Aims: To evaluate the prevalence and incidence of colonisation by MRSA, clinical impact of MRSA colonisation (year after first MRSA isolation), risk factors and pattern of antimicrobial resistance.

Methods: Retrospective review of paediatric CF patients colonised with MRSA followed-up at the CF Unit of Hospital de Santa Maria 2003-2007.

¹ Interna do Internato Complementar de Pediatria/Resident, Paediatrics

² Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria/Consultant, Paediatrics specialist

³ Chefe de Serviço de Pediatria/Head, Paediatrics Unit

Centro Especializado de Fibrose Quística/Cystic Fibrosis Unit
Departamento da Criança e da Família do Hospital de Santa Maria
Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE
Director: Professor Doutor João Gomes-Pedro

Correspondência/Correspondence to:

Departamento da Criança e da Família do Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 Lisboa

e-mail: jsnfermeiro@hotmail.com

Resultados: O MRSA foi isolado em secreções respiratórias de 12 dos 60 doentes seguidos durante este período (colonização crónica em 3 doentes). A idade média à data do primeiro isolamento foi de 9 anos e 10 meses e o tempo médio entre o diagnóstico de FQ e a aquisição de MRSA de 5 anos e 7 meses.

Verificou-se um aumento da prevalência e incidência de colonização por MRSA, com um máximo atingido em 2007 (prevalência 14,3% e incidência 8,9%). Quatro doentes cumpriram antibioticoterapia profiláctica antiestafilocócica com flucloxacilina.

No ano após o primeiro isolamento de MRSA, constatou-se um aumento do número de dias de internamento em 4 doentes (2 com colonização crónica) e deterioração da função pulmonar em 5, incluindo a totalidade dos doentes com colonização crónica. Apenas um doente apresentou diminuição de percentil de índice de massa corporal.

As resistências mais frequentemente encontradas foram à rifampicina e à clindamicina.

Conclusões: Este estudo revelou ocorrência de deterioração clínica relevante em doentes com colonização crónica por MRSA, reforçando a importância da implementação de estratégias eficazes e precoces de erradicação.

Rev Port Pneumol 2010; XVI (4): 527-542

Palavras-chave: Fibrose quística, MRSA, erradicação.

Results: Twelve of the 60 patients followed-up during this period were MRSA-positive at some time (chronic colonisation in 3 patients). Mean age at acquisition was 9 years 10 months and mean time interval between CF diagnosis and MRSA acquisition 5 years 7 months.

An important rise in MRSA colonisation prevalence and incidence was observed, with the highest rate seen in 2007 (prevalence 14.3% and incidence 8.9%).

Four patients had received anti-staphylococcal prophylaxis with flucloxacillin.

An increase in the total number of in-patient days was observed in four patients (two with chronic colonisation). Deterioration in lung function was seen in five patients (including the three patients with chronic colonisation). Only one patient had a decrease in body mass index percentile.

Resistance to clindamycin and rifampin was the most frequently seen.

Conclusions: This study revealed significant clinical deterioration in patients with chronic colonisation by MRSA, reinforcing the importance of effective and timely decolonisation strategies.

Rev Port Pneumol 2010; XVI (4): 527-542

Key-words: Cystic fibrosis, MRSA, decolonisation.

Introdução

A fibrose quística (FQ) é uma doença genética com atingimento multissistémico, cuja morbilidade e mortalidade é predominantemente condicionada pela deterioração da função pulmonar no contexto de infeção e inflamação crónicas¹.

A erradicação de potenciais patogénios do aparelho respiratório e o tratamento precoce

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease with multisystem involvement whose morbidity and mortality is mainly conditioned by lung function deterioration during chronic infection and inflammation¹.

The decolonisation of potential respiratory system pathogens and timely and efficacious treatment of lung flare-ups are bed-

e eficaz de exacerbações pulmonares constituem então objectivos basilares da estratégia terapêutica destes doentes^{1,2}.

Nos últimos anos, assistiu-se a uma alteração significativa do padrão epidemiológico das infecções bacterianas do aparelho respiratório dos doentes com FQ, com emergência de vários patogénios multirresistentes, nomeadamente o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)^{1,3,4}.

Esta evolução atribui-se provavelmente à maior sobrevivência dos doentes e à pressão selectiva da antibioticoterapia usada^{1,3}.

O MRSA foi isolado pela primeira vez em 1961⁵, a resistência antimicrobiana sendo conferida pelo gene *mec A* que codifica uma proteína de ligação à penicilina adicional única (PBP2a) com afinidade diminuída para os β-lactâmicos⁶.

A prevalência de infecção por MRSA na população geral e em particular nos doentes com FQ tem aumentado significativamente nas últimas décadas^{4,7-10}. Difere consideravelmente entre países e poderá correlacionar-se com a prevalência nosocomial de MRSA em cada país³. Estudos recentes documentam uma prevalência de colonização por MRSA em doentes com FQ de 5 a 18% em alguns países europeus^{3,11,12}.

Apesar de a infecção por MRSA ser classicamente perspectivada como uma infecção de origem nosocomial, vários estudos evidenciam um aumento da incidência de MRSA adquirido na comunidade (CA-MRSA) na população geral¹³⁻¹⁵. A epidemiologia molecular das estirpes de MRSA que colonizam o aparelho respiratório dos doentes com FQ é complexa e tem sido alvo de múltiplos estudos¹⁶⁻¹⁸. Glikman *et al.* identificaram estirpes de CA-MRSA em 26,5% dos isolamentos de MRSA em secreções respiratórias

rock aims of the treatment approach to these patients^{1,2}.

The last few years have seen a significant change in the epidemiological pattern of bacterial infections of CF patients' respiratory systems, with the emergence of several multi-resistant pathogens, namely methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)^{1,3,4}.

This evolution is probably due to increased patient survival and the selective pressure of the antibiotic treatment prescribed^{1,3}.

MRSA was first isolated in 1961⁵ and antimicrobial resistance is conferred by the *mec A* gene which encodes penicillin-binding protein 2a (PBP2a), an enzyme with decreased affinity for β-lactam antibiotics⁶.

The prevalence of MRSA infection in the population at large and CF patients in particular has risen significantly over the last few decades^{4,7-10}. The rate differs considerably country-to-country and might be correlated with the nosocomial prevalence of MRSA in each³. Recent studies have shown rates of 5-18% of MRSA colonisation in CF patients in some European countries^{3,11,12}.

While MRSA infection is traditionally seen as a nosocomial-acquired infection, a raft of studies has shown an increase in community-acquired MRSA (CA-MRSA) in the general population¹³⁻¹⁵. The molecular epidemiology of the MRSA strain which colonises the respiratory tract of CF patients is complex and has been studied extensively¹⁶⁻¹⁸. Glikman *et al.* identified CA-MRSA strains in 26.5% of MRSA isolates in the respiratory secretions of paediatric patients with CF¹⁶. Further, CA-MRSA strains are increasingly seen in initially colonised patients¹⁶.

de doentes pediátricos com FQ¹⁶. Constatou-se ainda que as estirpes da comunidade foram isoladas com maior frequência nos doentes com colonização inicial¹⁶.

Considera-se que os factores de risco identificados para aquisição de MRSA na população geral, nomeadamente antibioticoterapia e hospitalização prévias, admissão em unidade de cuidados intensivos, exposição a doentes colonizados por MRSA e presença de cateter venoso central aplicam-se frequentemente aos doentes com FQ¹⁹. No que diz respeito à identificação de factores de risco especificamente em doentes com FQ, um estudo retrospectivo verificou que a aquisição de MRSA se associa a internamentos hospitalares mais prolongados e à administração de alguns antibióticos, particularmente ciprofloxacina e/ou cefalosporinas¹⁹. A profilaxia antibiótica antiestafilocócica com flucloxacilina não parece associar-se a um risco acrescido de aquisição de MRSA¹⁹.

Embora seja classicamente reconhecido um papel patogénico do MRSA no âmbito da FQ, a sua repercussão clínica a longo prazo não se encontra ainda completamente esclarecida². Nalguns estudos não houve evidência de deterioração clínica significativa associada à colonização por MRSA^{20,21}. Contudo, um estudo retrospectivo, incluindo apenas doentes em idade pediátrica, demonstrou que os doentes com FQ colonizados por MRSA necessitaram de mais ciclos de antibioticoterapia e apresentaram também *scores* radiológicos mais baixos e compromisso significativo da estatura²². Vários estudos (populações pediátrica e adulta) evidenciaram ainda declínio de VEMS significativamente mais acentuado no contexto de infecção por MRSA²³⁻²⁵.

Por outro lado, a colonização por MRSA condiciona consideravelmente a abordagem

Identified risk factors for MRSA acquisition in the population at large – antibiotic treatment, prior hospital stay, admission to Intensive Care Units, exposure to MRSA-colonised patients, and use of central venous catheters – frequently apply to CF patients¹⁹. In terms of specific risk factors for CF patients, a retrospective study found that MRSA acquisition is associated with longer in-patient stay and some antibiotic treatment, particularly ciprofloxacin and/or cephalosporin¹⁹. Anti-staphylococcal prophylaxis with flucloxacillin does not seem to be associated with an increased risk of MRSA acquisition¹⁹.

While MRSA's pathogenic role in CF has long been recognised, its long-term clinical repercussion remains to be elucidated². A series of studies found no evidence of significant clinical deterioration associated to MRSA colonisation^{20,21}; however, a retrospective study into just paediatric age patients showed that only MRSA-colonised CF patients required more courses of antibiotic treatment, had worse chest X-ray scores and saw significant negative impact on growth²². Several paediatric and adult studies have further shown significantly more marked decline in FEV1 when there is MRSA infection²³⁻²⁵.

Colonisation by MRSA heavily conditions the treatment approach taken to CF patients and makes a thorough isolation of contacts necessary, something which might be a stigmatising and social isolation factor. Further, it is considered a risk factor for lung transplant²⁶. While it not consensual that MRSA colonisation is associated to a greater morbidity in CF, multiple MRSA treatment and decolonisation protocols have been developed and implemented^{2,27,28}.

terapêutica do doente com FQ e obriga a um isolamento criterioso de contactos, constituindo um possível factor de estigmatização e isolamento social. É ainda considerada um factor de risco para o transplante pulmonar²⁶. Apesar de não ser consensual que a colonização por MRSA se associe a uma maior morbidade na FQ, têm sido desenvolvidos e implementados múltiplos protocolos de tratamento e erradicação de MRSA^{2,27,28}.

Os autores procederam a um estudo retrospectivo com o objectivo de avaliar a evolução da prevalência e incidência da colonização por MRSA, o impacto clínico dessa colonização (crónica *vs* intermitente) no ano após o primeiro isolamento, o padrão de resistência antimicrobiana e identificação de factores de risco para aquisição de MRSA no grupo pediátrico seguido no centro especializado de FQ do Hospital de Santa Maria (HSM), durante um período de 5 anos.

Este trabalho tem como objectivo final caracterizar a morbidade e a abordagem terapêutica deste grupo de doentes e, de acordo com os resultados obtidos, avaliar a necessidade de estabelecer um novo protocolo de tratamento e erradicação de MRSA.

Material e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo dos doentes pediátricos colonizados por MRSA seguidos no centro especializado de FQ do HSM durante um período de 5 anos (Janeiro de 2003 a Dezembro de 2007).

A análise dos processos clínicos de consulta e internamento englobou a colheita dos seguintes dados anamnésicos: sexo, genótipo, idade de diagnóstico de FQ, idade de aquisição de MRSA, idade no final do período do estudo, colonização por outros patogé-

The authors undertook a retrospective study aiming to evaluate the prevalence and incidence of MRSA colonisation, the clinical impact of this colonisation (chronic *vs* intermittent) in the year following first isolation and the pattern of antimicrobial resistance and identify risk factors for MRSA acquisition in the paediatric group followed-up at the specialised CF unit of the Hospital de Santa Maria (HSM) over a five-year period.

This study aims to map morbidity and treatment approach in this patient group, and depending on the results gleaned, evaluate need for a new MRSA treatment and decolonisation protocol.

Material and methods

We undertook a retrospective study into paediatric patients colonised by MRSA followed-up at the specialised CF unit of the HSM over a five-year period (January 2003-December 2007).

We analysed patient appointment and admission files to record sex, genotype, age at which CF was diagnosed, age at which MRSA was acquired, age at end of study period, colonisation by other respiratory pathogens and identification of prior courses of anti-staphylococcal prophylaxis. Our unit has a systematic policy of continuous flucloxacillin prophylaxis for the first two years of life following first isolation of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA).

We analysed the results of bacteriology exams of respiratory secretions with isolation of MRSA over the study period and respective pattern of antimicrobial sensitivity. The respiratory secretions were mainly

nios respiratórios e identificação da realização prévia de antibioticoterapia profilática antiestafilocócica. No nosso centro é instituída sistematicamente terapêutica profilática contínua com flucloxacilina durante os dois primeiros anos de vida após um primeiro isolamento de *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA).

Procedeu-se à análise dos resultados de exames bacteriológicos de secreções respiratórias com isolamento de MRSA durante o período do estudo e respectivo padrão de sensibilidade antimicrobiana. As amostras de secreções respiratórias foram predominantemente obtidas por expectoração. Nos doentes incapazes de expectorar, as secreções respiratórias foram obtidas por aspiração profunda com sonda nasofaríngea e induzindo a tosse. A colonização crónica foi definida como a ocorrência de três ou mais isolamentos consecutivos de MRSA durante um período de 6 meses com pelo menos um mês de intervalo entre eles²⁹. A colonização intermitente foi definida como o isolamento de MRSA em pelo menos uma amostra de secreções respiratórias e inexistência de critérios de colonização crónica.

Foram também avaliados o número de dias de internamento, os resultados do estudo funcional respiratório (VEMS, VEMS/CVF e DEM₇₅/DEM₂₅) e o percentil de índice de massa corporal (IMC) um ano antes do isolamento inicial de MRSA e um ano depois.

Resultados

Foi isolado MRSA em secreções respiratórias de 12 dos 60 doentes pediátricos em seguimento durante este período, tendo-se constatado um predomínio do sexo feminino (67%). A idade média no final do estudo foi de 12 anos e de 4 meses (2 anos e 7 meses – 18 anos e 4

obtaind from sputa. When patients were unable to produce sputa we obtained the samples via deep aspiration using naso-pharyngeal probe and inducing cough. Chronic colonisation was defined as three or more consecutive isolations of MRSA over a six-month period with less than a month's interval between them²⁹. Intermittent colonisation was defined as isolation of MRSA in at least one respiratory secretion with no criteria for chronic colonisation present.

We also evaluated the number of in-patient days, the results of lung function tests (FEV1, FEV1/FVC and FEF₇₅/FEF₂₅) and body mass index (BMI) percentile a year prior to initial isolation of MRSA and a year following.

Results

MRSA was isolated in the respiratory secretions of 12 of the 60 paediatric patients followed-up over the study period. There was a predominance of females (67%). Mean age at the end of the study was 12 years and 4 months (2 years and 7 months-18 years 4 months). CF was diagnosed over the first year of life in six patients (50%). The most frequently found genotype was the homozygote for the F508del mutation (42% of patients).

There was chronic MRSA colonisation in three patients. In the intermittent colonisation patient subgroup there was a high percentage of sole isolation of MRSA (89%). Mean age at the time of first isolation was 9 years and 10 months (11 months-18 years and 1 month) and at this time, several patients already had colonisation by other respiratory pathogens, namely MSSA and *Pseudomonas aeruginosa* (six and five pa-

meses). O diagnóstico de FQ foi feito durante o primeiro ano de vida em 6 doentes (50%). O genótipo mais prevalente foi a homozigotia para a mutação F508del (42% dos doentes). Verificou-se ocorrência de colonização crónica por MRSA em três doentes. No subgrupo de doentes com colonização intermitente, destaca-se uma elevada percentagem de isolamento único de MRSA (89%). A idade média à data do primeiro isolamento foi de 9 anos e 10 meses (11 meses – 18 anos e 1 mês) e, nesta altura, vários doentes apresentavam já colonização crónica por outros patogénios respiratórios, nomeadamente MSSA e *Pseudomonas aeruginosa* (6 e 5 doentes, respectivamente). O tempo que mediou entre o diagnóstico de FQ e a aquisição de MRSA foi de 5 anos e 7 meses. Os intervalos mais curtos foram observados nos três doentes com idade de diagnóstico de FQ mais tardia. Num desses doentes o diagnóstico de FQ e o isolamento de MRSA foram temporalmente coincidentes.

No que diz respeito à evolução da prevalência de colonização por MRSA durante o período do estudo, destaca-se a ocorrência de um pico de prevalência em 2007 (14,3%) após um período de oscilações pouco amplas nos quatro anos precedentes (7,3% em 2003, 6,8% em 2004, 8,3% em 2005 e 7,8% em 2006). Relativamente à incidência da colonização por MRSA, registou-se igualmente um pico de incidência no último ano do estudo (8,9%), que corresponde a uma quase duplicação do observado na maioria dos anos anteriores (4,9% em 2003, 4,5% em 2004, 4,2% em 2005 e 1,9% em 2006).

O número total de doentes em seguimento aumentou progressivamente ao longo dos anos estudados: 41 em 2003, 44 em 2004, 48 em 2005, 51 em 2006 e 56 em 2007. Este facto corrobora que o aumento de prevalência

tients apiece). Mean time between diagnosis of CF and acquisition of MRSA was 5 years and 7 months. The shortest timeframes were seen in the three patients in whom CF was diagnosed later. In one of these patients the diagnosis of CF and the isolation of MRSA occurred together.

Evaluating the prevalence of MRSA colonisation during the study period, we highlight the 2007 spike (14.3%) after the slight variations seen over the course of the preceding four years (7.3% in 2003, 6.8% in 2004, 8.3% in 2005 and 7.8% in 2006). There was also a spike seen in the rate of MRSA colonisation in the last year of the study period (8.9%), almost twice that seen in the majority of preceding years (4.9% in 2003, 4.5% in 2004, 4.2% in 2005 and 1.9% in 2006).

The total number of patients followed-up rose progressively over the course of the study period: 41 in 2003, 44 in 2004, 48 in 2005, 51 in 2006 and 56 in 2007. This bears out that the rise in prevalence and rate seen in the last year of the study period equalled an effective rise in the absolute number of paediatric patients colonised by MRSA. There was a progressive increase in chronic colonisation over the study period: 2% in 2003 and 2004, 4% in 2005 and 2006 and 5% in 2007. Thus, the increased number of patients with chronic and intermittent colonisation was seen to simultaneously contribute to the increase in prevalence and rate of MRSA colonisation.

Over the study period there was a trend towards an increased prevalence of MRSA isolation in all patients with *Staphylococcus aureus* infection followed-up at HSM (patients with and without CF). The highest prevalence (39%) was in 2007 (Table I).

e incidência observados no último ano do estudo traduz um aumento efectivo do número absoluto de doentes pediátricos colonizados com MRSA. No que concerne à colonização crónica, verificou-se um aumento progressivo da mesma durante os anos do estudo: 2% em 2003 e 2004, 4% em 2005 e 2006 e 5% em 2007. Assim, para o aumento da prevalência e de incidência de colonização por MRSA verificado contribuiu simultaneamente o aumento do número de doentes com colonização crónica e colonização intermitente.

Durante o período abrangido pelo estudo, constatou-se uma tendência de aumento da prevalência de isolamentos de MRSA na totalidade dos doentes com infecção por *Staphylococcus aureus* em seguimento no HSM (doentes com e sem FQ), tendo o valor máximo (39%) sido atingido em 2007 (Quadro 1). Relativamente à evolução da percentagem de isolamentos de MRSA em doentes pediátricos com infecção por *Staphylococcus aureus* no referido período, verificou-se uma oscilação das mesmas nos diferentes anos, sem uma clara tendência de aumento (Quadro I).

Durante o período do estudo foi instituída antibioticoterapia profiláctica anti-estafilocócica com flucloxacilina a 16 doentes. No que diz respeito ao grupo de doentes sobre o qual incidiu o presente estudo (doentes colonizados por MRSA), foi realizada antibioticoterapia profiláctica em 4. Assim, a proporção de doentes que cumpriu antibioticoterapia profiláctica com flucloxacilina e que não adquiriu MRSA foi de 75%.

Quadro I – Percentagem de isolamento de MRSA por doente com infecção por *Staphylococcus aureus*

	2003	2004	2005	2006	2007
HSM	27%	36%	36%	33%	39%
Pediatria	9%	18%	10%	7%	12%

There was a variation in the percentage of MRSA isolated in paediatric patients infected with *Staphylococcus aureus* over the study period, with no clear trend towards increase (Table I).

Over the study period 16 patients received anti-staphylococcal prophylaxis with flucloxacillin. Four patients from our study population (patients colonised by MRSA) received anti-staphylococcal prophylaxis with flucloxacillin. The proportion of patients who underwent anti-staphylococcal prophylaxis with flucloxacillin and did not acquire MRSA was thus 75%.

In the year following first isolation of MRSA there was a rise in the number of in-patient days in four patients (two with chronic colonisation) and deterioration in lung function in five (including all patients with chronic colonisation). Only one patient (intermittent colonisation) had decreased BMI percentile.

All the strains isolated were vancomycin-sensitive. The most frequently found resistance was to rifampin (53% of all isolations) and clindamycin (45%). There was sensitivity to fusidic acid in 76% of isolations.

Discussion

We found a rise in the rate of colonisation by MRSA in the study population of paediatric patients with CF over the study period. This increase is in line with that seen in several CF units over the last few years^{4,7-10}.

Table I – Percentage of MRSA isolated per patient with *Staphylococcus aureus* infection.

	2003	2004	2005	2006	2007
HSM	27%	36%	36%	33%	39%
Paediatrics	9%	18%	10%	7%	12%

No ano após o primeiro isolamento de MRSA, constatou-se um aumento do número de dias de internamento em 4 doentes (2 com colonização crónica) e deterioração da função pulmonar em 5 (incluindo a totalidade dos doentes com colonização crónica). Apenas um doente (colonização intermitente) apresentou diminuição de percentil de IMC.

Todas as estirpes isoladas eram sensíveis à vancomicina. As resistências mais frequentemente encontradas foram à rifampicina e à clindamicina, em 53% e 45% de todos os isolamentos, respectivamente. Verificou-se sensibilidade ao ácido fusídico em 76% dos isolamentos.

Discussão

Durante o período do estudo, verificou-se um aumento da prevalência e incidência da colonização por MRSA na população de doentes pediátricos com FQ. Esta evolução é concordante com a que tem sido observada em vários centros de FQ nos últimos anos^{4,7-10}. Contudo, a prevalência observada no nosso centro em 2007 (14,3%) constitui já uma prevalência elevada e que implica uma série de considerações sobre os eventuais factores implicados.

Como foi descrito anteriormente, constatou-se um aumento de prevalência de isolamentos de MRSA na totalidade dos doentes com infecção por *Staphylococcus aureus* em seguimento no HSM durante o período do estudo.

Poder-se-á então equacionar a possibilidade de o aumento da proporção de isolamentos de MRSA no próprio hospital durante o período do estudo ter constituído um factor determinante para o aumento de prevalência de colonização por MRSA objectivado na população pediátrica com FQ.

No mesmo período, a prevalência de colonização crónica por MSSA manteve-se relati-

The prevalence we found, however, in our unit in 2007 (14.3%) was already high and has implications for the factors likely to be implicated.

As we mentioned above, we found an increased prevalence of MRSA isolated in the patients infected with *Staphylococcus aureus* followed-up at HSM over the course of the study period.

We can thus posit that the increased proportion of MRSA isolated in HSM over the course of the study period was a determining factor in the increased prevalence of MRSA colonisation seen in the paediatric CF population.

Chronic colonisation by MSSA remained relatively stable over the study period (39-44%), with a dip seen in 2004 (27%)³⁰. MSSA was also the most common chronic colonising agent seen over this period³⁰.

There was no change in the patient anti-staphylococcal prophylaxis regimen during the study period (described above).

Antibiotic anti-staphylococcal prophylaxis remains the subject of debate, mainly the risk-benefit, choice of antibiotic agent and length of treatment.

Some CF units claim prophylactic treatment can promote the growth of antibiobial resistance and that this risk outweighs the benefit of reduced chronic colonisation by MSSA, and thus choose not to institute it³¹.

Other units feel the increased prevalence of chronic colonisation by MSSA, conditioned by not instituting prophylactic treatment, might be a determining factor in the selection of resistant strains, in making more frequent administrations of antibiotic treatment for MSSA-caused respiratory flare-ups necessary³¹.

vamente estável (39-44%), tendo sofrido um decréscimo pontual em 2004 (27%)³⁰. O MSSA foi também o agente colonizador crónico mais frequente neste período³⁰.

Durante os anos relativos a este estudo não houve qualquer alteração no esquema já descrito de profilaxia antiestafilocócica instituída aos doentes.

A antibioticoterapia profiláctica anti-estafilocócica ainda permanece controversa, nomeadamente no que diz respeito ao balanço entre benefício e risco da sua realização, escolha de antibiótico e duração da terapêutica.

Alguns centros de FQ advogam que a terapêutica profiláctica poderá favorecer o desenvolvimento de resistências antimicrobianas e que esse risco se sobrepõe ao benefício da diminuição da colonização crónica por MSSA, pelo que optam por não a instituir³¹.

Outros centros consideram que o aumento da prevalência de colonização crónica por MSSA, condicionado pela não instituição de terapêutica profiláctica, poderá ser o factor determinante para a selecção de estirpes resistentes, ao obrigar a administrações mais frequentes de antibioticoterapia no contexto de agudizações respiratórias por MSSA³¹. Quatro doentes com posterior isolamento de MRSA cumpriram profilaxia antibiótica antiestafilocócica com flucloxacilina, o que corresponde a 25% do total em seguimento durante o período do estudo que realizaram antibioticoterapia profiláctica. Deste modo, não se verificou que a profilaxia com flucloxacilina se associasse a um risco aumentado de aquisição de MRSA.

Num estudo retrospectivo desenhado para avaliar especificamente factores de risco associados à colonização por MRSA em doentes com FQ, verificou-se igualmente que a profilaxia com flucloxacilina não se asso-

Four patients with posterior isolation of MRSA received anti-staphylococcal prophylaxis with flucloxacillin, i.e. 25% of all patients followed-up over the study period who received prophylactic antibiotic treatment. Accordingly, prophylaxis with flucloxacillin was not seen to be associated with a heightened risk of MRSA acquisition.

A retrospective study designed to evaluate specific risk factors associated to colonisation by MRSA of CF patients also showed that prophylaxis with flucloxacillin was not associated with a heightened risk of MRSA acquisition¹⁹.

Many CF units agree that prevention of cross-infection – and particularly infection by MRSA – is vital and have implemented efficacious control measures^{7,32,33}. It should also be a bedrock principle to minimise any isolating and stigmatising feelings these patients might experience. We have implemented control measures for cross-infection by MRSA at our CF unit which isolate patients colonised by MRSA during their hospital stay and schedule their outpatient appointments for days other than those on which other patients not colonised by this pathogen are scheduled. We also seek to ensure patients spend as little time as possible in the waiting room.

MRSA is essentially seen as a hospital pathogen, however some studies have shown community-acquired MRSA strains in CF patients, more so in paediatric patients^{16,17}. In our study the shortest timeframes between diagnosis of CF and MRSA acquisition were in the patients in whom the diagnosis was made later. This fact could suggest the possible implication of community-acquired MRSA strains and the likely addi-

ciou a um risco aumentado de aquisição de MRSA¹⁹.

É consensualmente aceite e preconizada pelos vários centros de FQ a importância fulcral da prevenção da infecção cruzada, e em particular do contágio por MRSA, mediante a implementação de medidas de controlo de infecção eficazes^{7,32,33}. Dever-se-á, no entanto, ter sempre como premissa fundamental a minimização do isolamento e estigmatização destes doentes. No nosso centro de FQ encontram-se implementadas medidas de controlo de infecção cruzada por MRSA, mediante o isolamento de doentes colonizados por MRSA durante o período de internamento, bem como nas observações em regime ambulatorio realizadas em dias diferentes dos de outros doentes sem colonização por este patógeno. Procura-se ainda incentivar a permanência tão curta quanto possível na sala de espera.

O MRSA é perspectivado como um patógeno essencialmente hospitalar. Todavia, alguns estudos documentaram aquisição de estirpes de MRSA da comunidade por doentes com FQ, com maior expressão na população pediátrica^{16,17}.

No presente estudo, os intervalos de tempo mais curtos que mediaram entre o diagnóstico de FQ e a aquisição de MRSA ocorreram nos três doentes com idade de diagnóstico mais tardia. Este facto poderá sugerir a possível implicação de estirpes de MRSA adquiridas na comunidade e a provável contribuição adicional de factores de risco para a aquisição de MRSA ainda por identificar. A realização futura de um estudo de carácter epidemiológico permitiria a identificação da origem da estirpe de MRSA (nosocomial *vs* comunitária) e de eventual concordância molecular entre as diferentes estirpes isola-

tional contribution of as yet unidentified risk factors for MRSA acquisition.

A future epidemiological study would allow identification of the origin of the MRSA strain (hospital *vs*. community) and any molecular agreement between the different strains isolated. The presence of the latter is highly suggestive of cross-infection.

We found no antimicrobial resistance to vancomycin and resistance to rifampin and clindamycin in 53% and 45% of all isolates in turn. These were the most frequently found forms of antimicrobial resistance, differing from the results found in the Valenza *et al.* study performed in a German CF unit. Here resistance to clindamycin was more prevalent (75%), and there was no rifampin-resistant strain identified over the course of the study period (2006)³.

The high rate of clindamycin resistance we found could suggest the predominance of hospital strains of MRSA.

We follow the systematic institution of antibiotic treatment in our CF unit in the face of an inaugural isolation of MRSA, even if the patient shows no sign of pulmonary worsening at the time. In subsequent isolations, antibiotic treatment is only instituted when there is concomitant clinical repercussion. The choice of antibiotic treatment is initially guided by the antibiogram of the preceding isolation (if there was prior colonisation) and posterior adjustment in line with the antibiogram of the isolation in question. We do not conduct systematic research into mucocutaneous colonisation by MRSA via oropharyngeal, axillary and fingernail swabs in our unit. When MRSA is isolated at the mucocutaneous level, topical antibiotic treatment (e.g. nasal mupirocin, oral van-

das, esta última, a verificar-se, altamente sugestiva da ocorrência de infecção cruzada.

No que concerne às resistências antimicrobianas encontradas neste estudo, salienta-se a inexistência de resistência à vancomicina e a ocorrência de resistência à rifampicina e clindamicina em 53% e 45% de todos os isolamentos, respectivamente. Estas constituíram as resistências antimicrobianas mais frequentemente encontradas, distinguindo-se dos resultados encontrados por um estudo realizado por Valenza *et al.* num centro de FQ na Alemanha, em que a resistência à clindamicina foi a mais prevalente (75%), não tendo contudo sido identificada nenhuma estirpe resistente à rifampicina no período abrangido pelo estudo (ano de 2006)³.

A elevada taxa de resistência à clindamicina constatada no presente estudo pode sugerir a predominância de estirpes nosocomiais de MRSA.

No nosso centro de FQ preconiza-se a instituição sistemática de antibioticoterapia aquando do isolamento inaugural de MRSA, mesmo que o doente não cumpra critérios de exacerbação pulmonar em período temporalmente coincidente. Em isolamentos subsequentes é instituída antibioticoterapia apenas quando existe repercussão clínica concomitante. A escolha da antibioticoterapia é inicialmente orientada pelo antibiograma do isolamento precedente (em casos de colonização prévia) e, posteriormente, ajustada de acordo com o antibiograma do isolamento em questão. No nosso centro não é ainda efectuada de modo sistemático a pesquisa de colonização mucocutânea por MRSA, mediante a realização de zaragatoas nasal, da orofaringe, axilar e da região inguinal. Em situações de isolamento de MRSA a nível mucocutâneo, é fundamental a insti-

comycin) and baths with chlorhexidine² must be instituted.

Different CF units have different MRSA decolonisation strategies in place. The current literature is limited in terms of performing studies into the decolonisation of this pathogen in CF patients, particularly paediatric ones^{2,28}. There is as yet no study comparing the efficacy of different decolonisation protocols. The Macfarlane *et al.* (Northern Ireland Paediatric CF Unit) five-year prospective study (1999-2004), encompassed only patients with intermittent colonisation by MRSA and documented decolonisation by MRSA in 94% of patients (16/17 patients) via a three-step decolonisation protocol. This consisted of treatment with fusidic acid and oral rifampin for five days followed by repeating the oral antibiotic treatment regimen described above in those patients in whom decolonisation had not been successful and additional intravenous antibiotic treatment with teicoplanin for 10-14 days in those patients with no prior decolonisation².

The long-term clinical impact of colonisation by MRSA in paediatric CF patients remains to be elucidated and is the target of several studies.

Recent studies into both paediatric and adult populations show significant decline in FEV1 when there is colonisation by MRSA²³⁻²⁵. We found an increased morbidity in the year the following inaugural isolation of MRSA, particularly in the group of patients with chronic colonisation. We found deterioration in lung function in all patients with chronic colonisation and increased number of in-patient days in two of the three patients with chronic colonisation by MRSA.

tuição de antibioticoterapia tópica (ex: mupirocina nasal, vancomicina oral) e realização de banho com clorexidina².

As estratégias implementadas para erradicação de MRSA não apresentam uniformidade entre os diferentes centros de FQ. De facto, a literatura actual é ainda limitada no que diz respeito à realização de estudos sobre a erradicação deste patógeno em doentes com FQ, nomeadamente em idade pediátrica^{2,28}. Até à data não foi realizado nenhum estudo comparativo da eficácia de diferentes protocolos de erradicação. Um estudo prospectivo realizado por Macfarlane *et al.* (Centro de FQ Pediátrico da Irlanda do Norte) durante um período de 5 anos (1999 a 2004), incluindo apenas doentes com colonização intermitente por MRSA, documentou a erradicação de MRSA em 94% dos doentes (16 em 17), mediante a aplicação de um protocolo de erradicação trietápico: terapêutica com ácido fusídico e rifampicina oral durante 5 dias, seguida de repetição do esquema de antibioticoterapia oral já descrito nos doentes sem erradicação sucedida e antibioticoterapia endovenosa adicional com teicoplanina durante 10 a 14 dias nos doentes sem erradicação prévia².

O impacto clínico a longo prazo da colonização por MRSA em doentes pediátricos com FQ não se encontra ainda completamente esclarecido, permanecendo alvo de inúmeros estudos.

Estudos recentes, englobando populações pediátrica e adulta, documentaram declínio significativo do VEMS no contexto de colonização por MRSA²³⁻²⁵. No presente estudo, verificou-se aumento da morbidade no ano subsequente ao isolamento inaugural de MRSA, nomeadamente no grupo de doentes com colonização crónica. Verificou-se a

Early institution of MRSA decolonisation measures prior to chronic colonisation being established seem to be of vital importance.

Conclusions

Our study found significance clinical deterioration in patients with chronic colonisation by MRSA, reinforcing the importance of implementing efficacious and timely decolonisation strategies for this pathogen.

However, it was not possible to establish any consistent correlation between intermittent colonisation by MRSA and the presence of greater morbidity in these patients. We did not find prophylaxis with flucloxacillin to be associated with a heightened risk of MRSA acquisition.

We considered it mandatory to step up primary prevention measures for MRSA contagion, namely through isolation of contacts and also through timely promoting and decolonising of this agent via implementing a new protocol.

Acknowledgments

Our thanks are due to Professor Doctor Melo Cristino (Bacteriology Laboratory) for providing the data on prevalence of MRSA isolated in patients with *Staphylococcus aureus* infection followed-up at HSM over the study period.

deterioração da função pulmonar na totalidade dos doentes com colonização crónica e aumento do número de dias de hospitalização em 2 dos 3 doentes com colonização crónica por MRSA.

A instituição precoce de medidas de erradicação de MRSA, antes da colonização crónica estabelecida, parece assumir importância fulcral.

Conclusões

Este estudo revelou ocorrência de deterioração clínica importante em doentes com colonização crónica por MRSA, reforçando a importância da implementação de estratégias eficazes e precoces de erradicação deste patógeno.

Contudo, não foi possível estabelecer uma correlação consistente entre a colonização intermitente por MRSA e a ocorrência de maior morbilidade nesses doentes.

Não se verificou que a profilaxia com flucloxacilina se associasse a um risco aumentado de aquisição de MRSA.

Consideramos ser obrigatório intensificar as medidas de prevenção primária de contágio por MRSA, nomeadamente através de isolamento de contactos, e ainda promover a erradicação precoce deste agente mediante a implementação de novo protocolo.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Melo Cristino (laboratório de Bacteriologia), pela cedência dos dados relativos à prevalência de isolamento de MRSA nos doentes com infecção por *Staphylococcus aureus* seguidos no HSM durante os anos referentes ao estudo.

Bibliografia/Bibliography

1. Conway SP, Brownlee KG, Denton M, Peckham DG. Antibiotic treatment of multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis. *Am J Respir Med* 2003; 2:321-332.
2. Macfarlane M, Leavy A, McCaughan J, Fair R, Reid AJM. Successful decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) using a three-step protocol. *J Hosp Infect* 2007; 65:231-236.
3. Valenza G, Tappe D, Turnwald D, Frosch M, König C, *et al.* Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7:123-127.
4. Razvi S, Quitrell L, Sewall A, Quinton H, Marshall B, *et al.* Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995-2005. *Chest* 2009 Jun 8 (Epub ahead of print).
5. Jevons MP. Celbenin-resistant staphylococci. *BMJ* 1961; 1:124-125.
6. Grubb WB. Genetics of MRSA. *Rev Med Microbiol* 1998; 9:153-162.
7. Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:S6-S52.
8. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 1995.
9. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2001.
10. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2005.
11. Semczuk K, Dmenska H, Dzierzanowska D, Kolodziejczyk M, Gabinska E, *et al.* The analysis of the isolated microorganisms from the respiratory tract of cystic fibrosis patients treated in Children's Memorial Health Institute 1999-2002. *Pneumonol Alergol Pol* 2005; 73:41-47.
12. Garcia AD, Ibarra A, Rodriguez FC, Casal M. Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from patients with cystic fibrosis. *Rev Esp Quimioter* 2004; 17:332-335.
13. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, *et al.* Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298:1763-1771.
14. Purcell K, Fergie J. Epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a 14-year study at Driscoll Children's Hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:980-985.
15. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantone-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:978-984.
16. Glikman D, Siegel JD, David MZ, Okoro NM, Boyle-Vavra S, *et al.* Complex molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children with cystic fibrosis in the era of epidemic community-associated methicillin-resistant *S. aureus*. *Chest* 2008; 133:1381-1387.
17. Vergison A, Denis O, Deplano A, Casimir G, Claeys G, *et al.* National survey of molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* colonization in Belgian cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:893-899.
18. Goodrich JS, Sutton-Shields TN, Kerr A, Wedd JP, Miller MB, *et al.* Prevalence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2009;47:1231-1233.
19. Nadesalingam K, Conway SP, Denton M. Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005; 4:49-52.
20. Thomas SR, Gyi KM, Gaya H, Hodson ME. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) – impact at a national cystic fibrosis centre. *J Hosp Infect* 1998; 40:203-209.
21. Gopal R, Gaya H, Hodson M, *et al.* MRSA in cystic fibrosis. Meeting report. *J Hosp Infect* 1998; 40:179-191.
22. Miall LS, McGinley NT, Brownlee KG, Conway SP. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 84:160-162.
23. Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, Boyle MP. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:814-821.
24. Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, Schechter MS, Wagener JS, *et al.* Presence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fi-

- brosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:513-518.
25. Girón RM, Buendía B, Pinedo C, Casanova A, Hoyos N, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:85-88.
26. Hadjiliadis D, Steele MP, Chaparro C, *et al.* Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring panresistant bacteria other than *Burkholderia cepacia*, compared with patients harboring sensitive bacteria. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:834-838.
27. Garske LA, Kidd TJ, Gan R, Bunting JP, Franks CA, *et al.* Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. *J Hosp Infect* 2004; 56:208-214.
28. Solís A, Brown D, Hughes J, Van Saene HK, Heaf DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: an eradication protocol. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:189-195.
29. Cantón R, *et al.* Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2005; 41:1-25.
30. Reis P, Castanhinha S, Fermeiro J, Pereira L, Barreto C. Epidemiological profile of bacteria isolated from the respiratory tract of cystic fibrosis patients. Abstract Book. 31st European Cystic Fibrosis Conference. Prague, Czech Republic. June 2008.
31. Quintas S, Pereira L, Lito L, Barreto C. Perfil epidemiológico das infeções bacterianas do aparelho respiratório em doentes com fibrose quística. *Rev Port Pneumol* 2003; 9:337-352.
32. Zhou J, Garber E, Saiman L. Survey of infection control policies for patients with cystic fibrosis in the United States. *Am J Infect Control* 2008; 36:220-222.
33. Zuckerman JB, Zuaro DE, Prato BS, Ruoff KL, Sawicki RW, *et al.* Bacterial contamination of cystic fibrosis clinics. *J Cyst Fibros* 2009; 8:186-192.