

L'evoluzione della sensibilità e della resistenza agli antibiotici

Evolution in the antibiotic susceptibility and resistance

Stefania Stefani

Dipartimento di Scienze Microbiologiche, Università degli Studi di Catania

I progressi compiuti nel campo della conoscenza scientifica e della tecnologia medica non sono, a tutt'oggi, ancora sufficienti a fronteggiare il problema della resistenza batterica agli antibiotici, che continua a rappresentare un problema in crescente evoluzione, complicando il trattamento delle infezioni nosocomiali e comunitarie e concorrendo ad accrescere, in misura sostanziale, il costo dell'assistenza sanitaria. Infatti, negli ultimi decenni si è assistito, in alcune aree geografiche, all'inesorabile proliferazione di batteri antibiotico-resistenti, spesso con resistenze multiple. Si tratta di un fenomeno che investe tutti i microrganismi patogeni - batteri, funghi e virus - e che ha messo in discussione l'efficacia terapeutica di molti degli agenti antiinfettivi disponibili riproponendo, paradossalmente, una realtà considerata ormai lontana nel tempo quale quella "pre-antibiotica".

La rapida emergenza della resistenza agli antibiotici è il risultato di diversi fattori tra cui la complessità della genetica microbica, il rapido e costante aumento degli spostamenti e dei viaggi non solo dell'uomo ma anche degli animali e delle merci, e soprattutto, decenni di antibiotico-terapia e uso degli antibiotici al di fuori della pratica clinica e, infine, la mancanza di scelte terapeutiche precise in gruppi di pazienti ad alto rischio.

Di pari passo con l'accresciuto utilizzo di un antibiotico aumenta, infatti, la frequenza di isolamento di microrganismi ad esso resistenti, riducendo quindi la durata dell'efficacia dell'antibiotico stesso.

Le resistenze batteriche esercitano un profondo impatto sulle scelte terapeutiche. Nel corso degli anni, infatti, si è assistito ad un cambiamento dell'atteggiamento prescrittivo, dettato ap-

punto dall'evoluzione delle resistenze batteriche, così come descritto da Finch R. et al. in un articolo del 2004: "... Laddove, per il trattamento della meningite, si utilizzava il cloramfenicolo, si è passati prima al ceftriaxone e poi alla terapia di associazione vancomicina+cefalosporina di III generazione. Altrettanto è accaduto per le infezioni delle vie urinarie, dove i fluorochinoloni hanno sostituito il trimetoprim, a sua volta succeduto ai sulfonamidi. Per il trattamento delle infezioni stafilococciche, alla penicillina hanno fatto seguito la flucloxacillina prima e la vancomicina poi ..." [1].

Ma già a distanza di pochi anni dalla pubblicazione di questo articolo, tali scelte terapeutiche pongono un qualche dubbio ascrivibile, ad esempio, alla resistenza di *Escherichia coli* ai fluorochinoloni, che ha raggiunto valori del 30%, o anche allo "scivolamento", verso valori più elevati, delle MIC di vancomicina nei confronti di stafilococco [Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) e hetero Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* (hGISA)]. Alcuni microrganismi costituiscono, forse meglio di altri, esempi esplicativi dei problemi connessi all'evoluzione della resistenza batterica.

In particolare, l'attenzione è oggi rivolta allo *Staphylococcus aureus*, agli stafilococchi coagulasi negativi (CoNS, *Coagulase Negative Staphylococci*), e al problema crescente dei diversi meccanismi di resistenza in enterococco e in altri microrganismi caratterizzati da una resistenza multipla agli antibiotici (MDR, *multidrug resistance*).

Staphylococcus aureus

Nel corso del tempo, questo microrganismo ha modificato non solo le proprie caratteristiche epidemiologiche ma anche il profilo di resisten-

za agli antibiotici. In accordo ai dati forniti dall'EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*), l'Italia, così come la Francia, la Spagna, il Regno Unito, è caratterizzata da un'elevata incidenza di isolamento (25-50%) di ceppi di *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA), benché un'analisi dei valori osservati dal 1999 al 2007 evidenzia una certa tendenza al decremento [2].

Tuttavia, a fronte dell'apparente riduzione della percentuale di ceppi MRSA responsabili delle infezioni contratte in ambito nosocomiale, sta invece emergendo il problema degli MRSA comunitari, che può assimilarsi ad una vera e propria svolta nell'evoluzione di questo microrga-

nismo. Ciò che inizialmente sembrava configurarsi come un fenomeno sporadico, è invece diventato negli ultimi venti anni, e particolarmente negli ultimi tre, una realtà globale.

Da un punto di vista epidemiologico, le diverse segnalazioni relative all'isolamento di ceppi MRSA comunitari delineano una realtà europea contraddistinta da un carattere di policlonalità: nel nostro Paese, sono stati descritti diversi cloni quali ST88, ST30, ST8, ST72 e SlvST813.

Al contrario, negli Stati Uniti, vi è la diffusione di un singolo clone, definito USA300 appartenente al ST8.

Nei ceppi di *S. aureus* sono dunque intervenuti dei profondi cambiamenti, che ne hanno modi-

Tabella 1 - Distribuzione della sensibilità *in vitro* (MIC espressa in mg/L) agli antibiotici di ceppi MRSA (dati personali non pubblicati).

MRSA isolati nel 1980 (n=15)										
	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16
Linezolid	0	0	0	0	2	13	0	0	0	0
Daptomicina	0	0	0	3	5	7	0	0	0	0
Quinopristin/dalfopristin	0	0	8	7	0	0	0	0	0	0
Tigeciclina	13	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Vancomicina	0	0	0	0	13	2	0	0	0	0
Teicoplanina	0	2	9	2	1	0	1	0	0	0
MRSA isolati nel 1990-1999 - periodo A (n=160)										
	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16
Linezolid	0	0	2	0	13	57	78	10	0	0
Daptomicina	0	0	4		32	109	0	0	0	0
Quinopristin/dalfopristin	0	2	4	34	102	18	0	0	0	0
Tigeciclina	0	0	9	59	92	0	0	0	0	0
Vancomicina	0	0	0	1	65	61	29	4	0	0
Teicoplanina	0	0	9	9	50	51	6	35	0	0
MRSA isolati nel 1990-1999 - periodo A (n=160)										
	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16
Linezolid	0	0	0	1	5	47	80	8	0	0
Daptomicina	1	4	18	34	28	39	13	4	0	0
Quinopristin/dalfopristin	0	8	30	28	54	18	3	0	0	0
Tigeciclina	1	76	36	21	7	0	0	0	0	0
Vancomicina	0	0	0	0	19	65	49	8	0	0
Teicoplanina	0	0	0	0	43	34	40	24	0	0

Tabella 2 - Shift dei valori di vancomicina nei confronti di MRSA (dati personali non pubblicati).

Glicopeptidi	Clone Brasiliano, Spagnolo, Italiano 1990-1999 - periodo A (98)			Clone Brasiliano, Spagnolo, Italiano 2000-2007 - periodo B (93)		
	≤0,5	1	≥2	≤0,5	1	≥2
MIC mg/L	≤0,5	1	≥2	≤0,5	1	≥2
Vancomicina	51	28	19	19	20	33
Teicoplanina	49	25	22	41	30	43
% di ceppi con vancomicina a	52,0	28,5	19,4	20,4	44,1	35,5

ficato l'epidemiologia ma anche il profilo di resistenza agli antibatterici. In Tabella 1 sono riportati i risultati di un lavoro effettuato dal nostro gruppo di ricerca (dati attualmente in fase di valutazione per la pubblicazione) relativi alla distribuzione dei valori di MIC di alcuni antibiotici nei confronti di una collezione di ceppi MRSA isolati nel periodo 1980-2007.

Nonostante l'analisi sia riferita ad un numero di ceppi diversi nei vari anni, essa ha evidenziato come, rispetto al 1980, nel periodo 1990-1999 non si siano verificate variazioni considerevoli per quanto riguarda i valori assoluti di sensibilità e come invece, nel periodo 2000-2007, i valori di MIC di vancomicina e teicoplanina abbiano evidenziato un certo slittamento verso MIC più elevate.

Infatti, la stratificazione dei dati relativi alla sensibilità dei cloni nosocomiali di MRSA più diffusi in Italia indica che la percentuale di ceppi con valori di MIC di vancomicina pari o su-

periore a 2 µg/mL era pari al 19,4% del totale degli isolati nel periodo 1990-1999 ma raggiungeva valori ben più elevati, del 35,5%, nel periodo 2000-2007 (Tabella 2). All'analisi statistica, questa differenza tra i due periodi di osservazione è risultata altamente significativa e avvalorata l'osservazione, abbastanza diffusa, di un innalzamento dei valori di MIC di vancomicina, nell'ambito degli MRSA,

Uno degli aspetti più controversi è quello legato al fatto che, all'aumento dei valori di MIC di vancomicina corrisponda una percentuale crescente di ceppi eteroVISA (*Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus*), ovvero ceppi di MRSA che i metodi di routine definiscono come sensibili alla vancomicina (MIC=2-4 µg/mL) ma che presentano una sottopopolazione caratterizzata da una sensibilità al farmaco marcatamente ridotta (MIC >16 µg/mL), come dimostrato dal lavoro di Rybak et al., i cui risultati sono riportati in Tabella 3 [3].

Tabella 3 - Percentuali di ceppi hVISA identificati mediante PAP/AUC e stratificati in base ai valori di MIC di vancomicina (Adattato da [3]).

Antibiotici e MIC (mg/L)	N. ceppi hVISA	N. totale ceppi	% ceppi hVISA
Vancomicina			
<0.5	0	4	0
0.5	3	94	3,2
1	52	858	6,1
2	44	381	11,6
4	11	13	84,6
>4	0	1	0
Teicoplanina			
<0.25	0	14	0
0.25	2	271	0,7
0.5	9	578	1,6
1	31	322	9,6
2	38	123	30,9
4	7	16	43,8
>4	13	23	56,5

I fenotipi GISA, o VISA, comprendono ceppi che hanno sviluppato una ridotta sensibilità ai glicopeptidi.

Il meccanismo sotteso a tale resistenza non è compreso appieno, ma sicuramente svolge un ruolo primario l'ispessimento della parete batterica, che funge da barriera fisica al passaggio dell'antibiotico.

Recentemente, tuttavia, il gruppo di Hiramatsu ha messo in evidenza una maggiore complessità del fenomeno, che sembra coinvolgere anche una sorta di ostruzione metabolica da parte della vancomicina che, in queste cellule a parete spessa, consentirebbe il protrarsi della sintesi del peptidoglicano, rendendo la cellula insensibile all'azione dell'antibiotico.

Questi fenotipi dipendono dall'espressione di numerosi geni; in seguito ad esposizione ripetuta a vancomicina, è stato osservato un lento ma graduale accumulo di mutazioni (35 mutazioni puntiformi in 31 diversi loci genici) [4, 5]. I metodi per evidenziare l'etero-resistenza negli stafilococchi non rientrano nella normale routine microbiologica, ed è quindi elevata la probabilità che un ceppo etero-VISA sfugga all'identificazione. Inoltre, tra i metodi descritti quali appunto lo *screening* quantitativo in agar, l'*analisi di popolazione* (PAP) correlata all'area sotto la curva (AUC) (AUC_T/AUC_C) e il *macro* Etest usando una concentrazione di 2 McFarland come inoculo, non c'è concordanza da parte della comunità scientifica sull'uso del metodo migliore e più standardizzato.

Pur con le difficoltà che caratterizzano l'identificazione dell'eteroresistenza, i ceppi hGISA sono in aumento, come evidenziato da numerosi studi e dai nostri risultati (Tabella 2). Vale la pena sottolineare inoltre che l'eteroresistenza è stata identificata anche nei ceppi meticillinosensibili.

Oltre agli aspetti microbiologici appena descritti, la presenza di ceppi hVISA solleva numerosi problemi clinici, correlando frequentemente con l'aumento di *outcomes* non favorevoli, mettendo in evidenza la necessità di utilizzare terapie antibiotiche alternative, ovvero nuovi farmaci anti-Gram positivi, quali linezolid e daptomicina, ma anche di altre molecole, attualmente ancora in fase di sperimentazione.

Come accennato in precedenza, il problema emergente legato agli stafilococchi meticillino-resistenti è da ricercarsi anche nel loro diffondersi in comunità (CA-MRSA, *Community Acquired-MRSA*). I ceppi MRSA comunitari, geneticamente ed epidemiologicamente diversi dai

cloni nosocomiali, mostrano caratteristiche di minore resistenza verso gli antibiotici ma una maggiore virulenza, da ricercarsi nel loro ricco corredo di tossine, includendo la PVL (*Panton-Valentine Leukocidin*).

Le segnalazioni finora disponibili in letteratura e i dati epidemiologici di cui oggi si dispone rilevano la maggiore diffusione di CA-MRSA negli Stati Uniti.

Caratteristica peculiare dei ceppi CA-MRSA è il profilo di sensibilità agli antibiotici. Il clone ST30, ad esempio, risulta resistente unicamente ai β -lattamici, mentre conserva sensibilità verso eritromicina, clindamicina, ciprofloxacina, tetraciclina, kanamicina e acido fusidico. Il clone ST80 esprime resistenza verso β -lattamici, tetraciclina e acido fusidico.

Circa la metà dei ceppi è altresì resistente a ciprofloxacina.

Il clone ST8 (USA300), isolato sporadicamente anche in Italia, si può invece definire MDR in quanto resistente a β -lattamici, ciprofloxacina, tetraciclina, eritromicina, clindamicina, streptogramina B e mupirocina. Le caratteristiche dei ceppi comunitari di MRSA impongono scelte terapeutiche adeguate ma, fatta eccezione per linezolid, non sono stati effettuati, a tutt'oggi, *trials* clinici randomizzati per tutti gli antibiotici oggi utilizzati: di fatto, la terapia attuale si basa in larga parte su un'evidenza solo aneddotica (6).

A fronte della minore resistenza agli antibiotici, questi ceppi sono però contraddistinti da maggiore virulenza rispetto alla quale antibiotici quali linezolid e acido fusidico possono essere definiti "anti-virulenza" in quanto sopprimono la produzione di PVL e di altri fattori di virulenza.

Questa stessa definizione è altresì estendibile alla daptomicina il cui peculiare meccanismo d'azione, battericida e non litico, fa in modo che il microrganismo non rilasci tossine. È interessante notare, in questo contesto, come concentrazioni sub-inibenti di oxacillina e nafcillina aumentino, per converso, la produzione di queste tossine [7, 8].

Stafilococchi coagulasi-negativi (CoNS)

Nel corso degli ultimi anni, e con elevata frequenza, gli stafilococchi coagulasi-negativi sono emersi come importanti patogeni ospedalieri, responsabili di infezioni protesiche ma anche di endocarditi su valvola nativa (NVE, *native valve endocarditis*). Secondo quanto riportato da Chu et al., su un totale di 1.635 pazienti affetti

Tabella 4 - Confronto tra le caratteristiche di daptomicina e di altri antibiotici anti-Gram positivi in relazione all'attività esplicata nel biofilm. (Adattato da [16]).

Antibiotici	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			MBC range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
	Range	MIC ₅₀	Mic ₉₀	
Clindamicina	0,125-1024	0,125	>16	1-16
Daptomicina	0,06-0,25	0,06	0,125	1-8
Linezolid	1-2	2	2	32
Tigeciclina	0,06	0,06	0,06	2-8
Vancomicina	0,5-1	0,5	1	4-32

da NVE, con anamnesi negativa di tossicodipendenza per via endovenosa, il 7,8% (n=128) riconosceva la propria eziologia in un CoNS.

Molte segnalazioni di casi clinici isolati che vedono coinvolti, tra gli altri, soprattutto *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus lugdunensis* sono state pubblicate in anni recenti [9]. Endocarditi sostenute da ceppi di *S. haemolyticus* eteroresistenti ai glicopeptidi, sono stati recentemente descritti anche dal nostro gruppo di ricerca [10].

Gli stafilococchi coagulasi negativi, pur essendo microrganismi a bassa virulenza, sono tra i principali produttori di biofilm. I biofilm microbici si formano per processi sequenziali di adesione e di accumulo di una matrice di natura polisaccaridica che consente l'indovamento dei microrganismi, rendendoli quindi resistenti non solo all'azione degli antibiotici ma anche all'azione del sistema immunitario. I biofilm vengono sempre più frequentemente ritenuti responsabili di numerose infezioni croniche, anche gravi, quali batteriemie CVC correlate e endocarditi, ma in generale, di infezioni laddove sia stato possibile colonizzare il dispositivo medicale utilizzato [11-14].

Dal punto di vista terapeutico, un antibiotico anti-biofilm deve possedere diverse caratteristiche che lo rendano capace di superare questa forma di resistenza "fenotipica" e il poter disporre di antibiotici in grado di penetrare il biofilm stesso, e inoltre dotati di attività battericida, quale daptomicina, costituisce un progresso senz'altro rilevante (15).

La potente attività anti-biofilm di daptomicina è dimostrata da numerosi lavori e da dati riportati in Tabella 4 [16, 17].

Enterococchi

Nell'ambito della resistenza agli antibiotici, come accennato in precedenza, gli enterococchi

rappresentano un altro rilevante capitolo. Tali microrganismi sono contraddistinti da una bassa virulenza intrinseca ma sono in grado di determinare una discreta varietà di infezioni, quali ad esempio batteriemie, complicate o non da endocardite, infezioni intraddominali, della ferita e genitourinarie.

Nel corso degli ultimi venti anni, l'incidenza delle infezioni enterococciche è aumentata in maniera significativa, ed altrettanto significativa è la percentuale di casi sostenuti da ceppi di enterococco MDR.

Gli enterococchi mostrano bassa sensibilità ai β -lattamici, ma è in incremento l'isolamento di ceppi di *E. faecium* resistenti alla penicillina, a causa di una ridotta affinità delle loro *penicillin binding proteins* ed in particolare della PBP5 nei confronti di questa classe di antibiotici. Nessuna cefalosporina è attiva nei confronti di questi microrganismi.

Dal punto di vista terapeutico, è possibile utilizzare un β -lattamico in caso di ceppi sensibili o con una sensibilità di tipo intermedio (MIC comprese nel range 0,1-1 mg/L), in quanto le concentrazioni sieriche dell'antibiotico sono ancora superiori rispetto ai valori di MIC. In caso di isolati con MIC >1 mg/L, è suggerita una terapia di combinazione con un aminoglicoside o con farmaci alternativi (vancomicina, fluoroquinoloni di ultima generazione, quinupristin/dalfopristin, linezolid e daptomicina per la quale tuttavia non sono ancora stati fissati valori di *breakpoint*).

Enterococcus faecium vancomicina-resistente è oggi un microrganismo frequentemente isolato anche nel nostro Paese, con percentuali che si attestano intorno al 10-25% di tutti gli isolati da emocoltura [18, 19]. Inoltre, la concomitante resistenza ad alti livelli (HLR, *high level resistance*), agli aminoglicosidi rende impossibile una terapia di combinazione con questa classe di antibiotici.

Le infezioni sostenute da enterococchi con resistenze alle penicilline, ai glicopeptidi e che mostrano alti livelli di resistenza agli aminoglicosidi sono un enorme problema terapeutico, richiedendo monoterapie alternative quali l'uso del linezolid, per il quale già si dispone di dati clinici, oppure di tigeciclina e daptomicina, molecole per le quali però vi è necessità di acquisire un maggior numero di informazioni di efficacia clinica.

Corynebacterium striatum

Tra i patogeni MDR emergenti in terapia intensiva, *Corynebacterium striatum*, considerato un abituale commensale cutaneo, è emerso recentemente in numerosi ospedali italiani e in altri Paesi europei [20-22]. *C. striatum* ha acquisito un genotipo MDR grazie all'acquisizione di un plasmide che lo ha reso insensibile alla maggior parte degli antibiotici e sensibile solo alle ulti-

me molecole attive verso i Gram-positivi quali glicopeptidi, linezolid, quinupristin/dalfopristin, daptomicina e tigeciclina.

■ CONCLUSIONE

- implementare la sorveglianza microbiologica
- monitorare l'utilizzo degli antibiotici
- promuovere un atteggiamento prescrittivo prudente degli antibiotici
- favorire attività educazionali rivolte agli operatori sanitari e all'utenza
- sostenere le attività di controllo delle infezioni e dell'igiene
- incoraggiare le attività di ricerca, mirate allo sviluppo di nuovi antibiotici e vaccini.

Key words: bacterial resistance, Gram positive, daptomycin.

RIASSUNTO

Gli ultimi decenni hanno visto, in alcune aree geografiche, l'inesorabile proliferazione di batteri antibiotico-resistenti, spesso con resistenze multiple, che hanno reso inutilizzabili la gran parte delle terapie antibiotiche correnti. La rapida emergenza di resistenza agli antibiotici è il risultato di diversi fattori tra i quali la complessità microbica, il rapido e il costante aumento dei viaggi, non solo dell'uomo ma anche degli animali e delle merci, decenni di antibiotico-terapia e uso degli antibiotici al di fuori della clinica, e la mancanza di scelte terapeutiche precise in gruppi di pazienti ad elevato rischio.

La resistenza agli antibiotici diventa certamente un vero problema quando un microrganismo resistente, ed oggi multiresistente, è presente in un sito infettivo, tanto che in una recente stima del *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC), circa 90.000 decessi all'anno negli Stati Uniti sono da attribuirsi ad infezioni batteriche, metà delle quali sono sostenute da germi resistenti.

Il problema clinico delle resistenze emerge quindi con grande forza e impatto quando i germi sensibili vengono ad essere quasi decimati, permettendo alla flora resistente di essere la sola ad avere il so-

pravvento. La terapia antibiotica semplicemente seleziona le resistenze e ogni microrganismo ha sviluppato un suo particolare percorso verso la sopravvivenza: mutazioni nel proprio contenuto genico o acquisizione esogena di geni della resistenza. Nell'ambito dei batteri Gram-positivi, accanto a *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), troviamo altri microrganismi come gli stafilococchi coagulasi-negativi (CoNS), *Enterococcus faecium* ed *Enterococcus faecalis*, alcune specie di streptococchi e di Corinebatteri multiresistenti. Tra i "nuovi patogeni emergenti" ricordiamo i CoNS quali *S. epidermidis*, *S. hominis* e *S. haemolyticus*, riconosciuti come importanti patogeni nosocomiali, responsabili anche di infezioni invasive e diventati in tempi brevi resistenti alla oxacillina (>60%) e multi-resistenti. L'insospettata fragilità dei glicopeptidi, garanti del successo terapeutico nel trattamento delle infezioni da Gram-positivi per oltre 40 anni, ha messo in evidenza la necessità di nuove molecole. Tra le opzioni terapeutiche ricordiamo linezolid, tigeciclina e daptomicina, ma nuove molecole si stanno affacciando nella pratica clinica e tra queste ricordiamo ceftobiprole e dalbavancina.

SUMMARY

Over the last decade the proliferation of antibiotic-resistant pathogens has been a growing problem, especially in some geographic areas, making useless most of the classical antibiotic therapies. The rapid emergence of resistant bacteria is the result of different factors as the intrinsic microbial complexity, the growing attitude to travel of humans, animals and goods, the use of antibiotics outside hospitals, and the lack of precise therapeutic choices for high risk group of patients.

The antibiotic-resistance becomes certainly a serious problem when a resistant pathogen, and often multiresistant today, is present in an infective site. In fact in a recent estimate of the Centre for Disease Control and Prevention (CDC) about 90.000 deaths per year in the USA are attributable to bacterial infections and in particular to resistant pathogens. It appears clear that the clinic relevance of this problem is the decimation of the sensible germs of the normal flora that leads to the upper hand of the only resistant bacteria.

The antibiotic therapy, in fact, select the resistance and

each bacteria has developed a particular strategy to survive: mutations of the genetic content or acquisition of resistance genes from the external. Among the Gram-positive bacteria, besides methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, there are other pathogens such as coagulase-negative staphylococci (CoNS), *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*, some species of streptococci and multiresistant *Corynebacterium*. The CoNS, eg. *S. epidermidis*, *S. hominis* and *S. haemolyticus*, are recognized as new important nosocomial pathogens and are not only responsible of invasive infections but have become in few years resistant to oxacillin (>60%) and multiresistant.

The unsuspected fragility of glycopeptides, which for 40 years have been the most important treatment against infections due to Gram-positive bacteria, has posed the need for new antimicrobial molecules. Among the therapeutic possible options there are linezolid, tigecycline and daptomycin, but new other molecules are appearing in the clinical use like ceftobiprole and dalbavancin.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Finch R.G. Antibiotic resistance: a view from the prescriber. *Nature Rev. Microbiol.* 2 (12), 989-994, 2004.
- [2] EARSS, Annual Report 2007. Period of data collection: January 1999-December 2007. Document prepared by the EARSS Management Team, members of the Advisory Board, and national representatives of EARSS, Bilthoven, The Netherlands, October 2008.
- [3] Rybak M.J., Leonard S.N., Rossi K.L., Cheung C.M., Sader H.S., Jones R.N. Characterization of vancomycin-heteroresistant *Staphylococcus aureus* from the metropolitan area of Detroit, Michigan, over a 22-year period (1986 to 2007). *Clin. Microbiol.* 46 (9), 2950-2954, 2008.
- [4] Meehl M, Herbert S, Götz F, Cheung A. Interaction of the GraRS two-component system with the *VraFG* ABC transporter to support vancomycin-intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51 (8), 2679-2689, 2007.
- [5] Mwangi M.M., Wu S.W., Zhou Y., et al. Tracking the in vivo evolution of multidrug resistance in *Staphylococcus aureus* by whole-genome sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104 (22), 9451-9456, 2007.
- [6] Moellering R.C. Jr. Current treatment options for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin. Infect. Dis.* 46 (7), 1032-1037, 2008.
- [7] Stevens D.L., Ma Y., Salmi D.B., McIndoo E., Wallace R.J., Bryant A.E. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Dis.* 195 (2), 202-211, 2007.
- [8] Dumitrescu O., Boisset S., Badiou C., et al. Effect

of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51 (4), 19, 2007.

[9] Chu V.H., Woods C.W., Miro J.M. et al., and the International Collaboration on Endocarditis-Propective Cohort Study Group. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* 46 (2), 232-242, 2008.

[10] Falcone M., Campanile F., Giannella M., Borbone S., Stefani S., Venditti M. *Staphylococcus haemolyticus* endocarditis: clinical and microbiologic analysis of 4 cases. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 57 (3), 325-331, 2007.

[11] Mermel L.A., Farr B.M., Sherertz R.J., Raad I.I., O'Grady N., Harris J.H., Craven D.E. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin. Infect. Dis.* 32, 1249-1272, 2001.

[12] LaPlante K.L., Mermel L.A. In vitro activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on staphylococcal biofilms in a central venous catheter model. *Nephrol Dial Transplant.* 22 (8), 2239-2246, 2007.

[13] Gotz F. *Staphylococcus* and biofilm. *Mol. Microbiol.* 43 (6), 1367-1378, 2002.

[14] Sutherland I.W. The biofilm matrix: an immobilized but dynamic microbial environment. *Trend in Microbiol.* 9, 111-116, 2001.

[15] Raad I, Hanna H., Jiang Y., et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51 (5), 1656-1660, 2007.

[16] Smith K., Perez A., Ramage G., Gemmell C.G., Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibi-

otics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 33 (4), 374-378, 2009.

[17] Hajdu S., Lassnigg A., Graninger W., Hirschl A.M., Presterl E. Effects of vancomycin, daptomycin, fosfomicin, tigecycline, and ceftriaxone on *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *J. Orthop. Res.* 2009.

[18] European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), http://www.rivm.nl/earss/lamges/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf

[19] WHO document at: www.who.int/emc-documents/antimicrobial_resistance/docs/EGlobal_strat.pdf

[20] Campanile F., Carretto E., Barbarini D., et al. Clonal multi-drug resistant *Corynebacterium striatum* strains, Italy. *Emerg. Infect. Dis.* (1), 75-78, 2009.

[21] Otsuka Y, Ohkusu K., Kawamura Y., Baba S., Ezaki T., Kimura S. Emergence of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* as a nosocomial pathogen in long-term hospitalized patients with underlying diseases. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 54 (2), 109-114, 2006.

[22] Lee PP, Ferguson DA Jr, Sarubbi FA. *Corynebacterium striatum*: an underappreciated community and nosocomial pathogen. *J Infect.* 50 (4), 338-343, 2005.