

FULL PAPERS /LAVORI ORIGINALI

Indagine sulla diffusione di stafilococchi resistenti alla meticillina in Liguria

Elisabetta Maioli, Roberto Bandettini, Enrico Battolla, Rosalba Bona, Luigi Carlo Bottaro, Rinaldo Brunetti, Roberto Capuzzo, Gian Luigi Devoto, Maria Dono, Andrea Dusi, Manuela Fedele, Giorgia Ferro, Giovanni Rosario Giusto, Stefania Mannelli, Federica Massucco, Maria Gabriella Mazzarello, Marco Mori, Mascja Perfumo, Gabriella Piatti, Silvia Reali, Agostina Ronca, Luisa Santoriello, Domizio Serra, David Usiglio, Anna Marchese, Eugenio A. Debbia

Gruppo Ligure sulla meticillino-resistenza, Sezione di Microbiologia C.A. Romanzi - DISCAT, Università di Genova

Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococci* in a region of northern Italy (Liguria)

SUMMARY

Introduction. *Staphylococcus aureus* is a major opportunistic pathogen especially in nosocomial settings. An increasing proportion of strains has intrinsic resistance to methicillin (MRSA) and recent reports documented the emergence of MRSA also in the community. The aim of this study was to evaluate methicillin-resistance in Liguria.

Methods. 767 isolates of *Staphylococcus* spp have been collected from 10 laboratories, including 508 *S. aureus*: 292 (57.5%) hospital-acquired, 188 (37%) community-acquired, and 28 (5.5%) from healthcare settings; 259 coagulase-negative staphylococci (CNS): (193 (74.5%) hospital-acquired, 56 (21.6%) community-acquired, and 10 (3.9%) healthcare settings. Susceptibility tests were carried out by the disk diffusion method (CLSI, 2006) using cefoxitin (CFX) (Oxoid, Milan). MRSA has been also evaluated by PBP2' latex agglutination test (Oxoid, Milan) on 52 randomly selected *S. aureus*.

Results. The data obtained indicated an incidence of MRSA in nosocomial settings up to 45.2%, while among the community-acquired isolates the percentage was 6.4%. With respect to CNS the figures were 61.8% and 10.6% for the nosocomial and community-acquired organisms respectively. A 99% agreement between data of the coordinating centre and the various laboratories was found. Methicillin-resistance was confirmed in 52 *S. aureus* by PBP2' latex agglutination test.

Conclusions. Present findings indicate that MRSA in community in the Ligurian area exists and this phenomenon requires future surveillance.

INTRODUZIONE

Gli stafilococchi sono largamente diffusi in natura e sono tra i più importanti commensali nell'uomo ritrovandosi frequentemente sulla cute e sulle mucose dei tratti respiratorio e gastrointestinale. La specie più importante in patologia è sicuramente *Staphylococcus aureus* (4, 16). Poiché questo germe è in grado di elaborare una notevole quantità di enzimi che gli consentono di colonizzare gli ambienti più disparati (3), non sorprende di ritrovarlo in ambiente ospedaliero, dove rappresenta un microrganismo tra i più frequentemente isolati nei reparti di terapia intensiva (4, 8, 16). Tra gli stafilococchi coagulasi negativi di particolare interesse clinico sono: *S. epidermidis*, coinvolto in infezioni associate all'uso di cateteri sintetici e corpi estranei quali protesi valvolari cardiache, bypass atrioventricolari e protesi dell'anca, *S. haemolyticus*, associato a diverse infezioni quali endocardite, setticemia, peritonite, infezioni delle vie urinarie e *S. saprophyticus*, causa di infezioni

alle vie urinarie in donne sessualmente attive. Altre specie di stafilococchi coagulasi negativi quali *S. hominis*, *S. warneri*, *S. capitis*, *S. simulans*, *S. cohnii*, *S. xylosus*, *S. lugdunensis*, *S. schlefferi* si incontrano molto più sporadicamente in campioni clinici (2, 8). Esistono diverse problematiche relative al trattamento delle infezioni da stafilococchi, dovute al fenomeno dell'acquisizione di resistenza agli antibiotici; all'epoca dell'introduzione della penicillina in terapia, infatti, gli stafilococchi risultavano sensibili a questa molecola, ma dopo soli 5 anni il 50% dei microrganismi saggiati era diventato resistente grazie all'acquisizione di un plasmide che codifica la produzione di penicillinasi (19). La disponibilità di meticillina, una penicillina sintetica resistente alle β -lattamasi, sembrò aprire un nuovo capitolo nella terapia antibiotica, tuttavia, entro un anno, vennero descritti i primi microrganismi resistenti a questo principio attivo e, a partire dagli anni '80 il numero delle segnalazioni riguardanti stafilococ-

chi meticillino-resistenti (MRS) è aumentato in tutto il mondo (13). Inizialmente, le infezioni sostenute da stafilococchi meticillino-resistenti sono state riscontrate esclusivamente in ospedali universitari, ma gradualmente tali germi hanno cominciato a diffondersi anche ad altre strutture nosocomiali non universitarie (11, 19).

Attualmente è possibile riscontrare infezioni sostenute da MRS non solo nei reparti a rischio di grandi nosocomi ma anche in strutture più piccole, nei reparti day-hospital, nelle case di cura e, in alcuni rari casi, anche in ambiente comunitario (7, 14, 15, 22). Questo carattere ben radicato a livello ospedaliero in Italia, ma anche in altri Paesi (10) e che si accompagna a insensibilità anche ad altre classi di antibiotici, quali fluorochinoloni, macrolidi, aminoglicosidi, rende estremamente difficile il trattamento delle infezioni sostenute da tali germi (17-19). In tale contesto il controllo della diffusione di questi microrganismi, sia in ambiente nosocomiale che in ambiente comunitario, appare fondamentale. Per questo motivo sono state attivate da più parti indagini per meglio valutare la proporzione del fenomeno e il quadro complessivo delle resistenze veicolate da questi patogeni.

Lo scopo di questo studio è stato quello di fotografare la situazione ligure valutando la distribuzione di *Staphylococcus* spp resistenti alla meticillina isolati da materiali patologici nei vari laboratori di Microbiologia Clinica in Liguria. Un preliminare resoconto di questo studio è stato presentato al XXXV Congresso Nazionale AMCLI, Torino, 2006.

MATERIALI E METODI

Nel periodo tra febbraio e maggio 2006, è stato richiesto a vari laboratori di Microbiologia Clinica del territorio ligure di collezionare 100 ceppi di stafilococchi isolati consecutivamente da pazienti diversi. Il protocollo prevedeva inoltre la raccolta del maggior numero di informazioni clinico demografiche. Non tutti i ceppi forniti hanno potuto essere inclusi nello studio perché non raccolti secondo i criteri stabiliti dal protocollo. Sono stati collezionati 767 ceppi di *Staphylococcus* spp da 10 centri liguri, così suddivisi: 508 *S. aureus*, 259 *Staphylococcus* coagulasi-negativi (SCN) (150 *S. epidermidis*, 37 *S. haemolyticus*, 28 *S. hominis*, 8 *S. saprofiticus*, 7 *S. capitis*, 5 *S. simulans*, 5 *S. warnerii*, 3 *S. cohnii*, 3 *S. spp.*, 3 *S. intermedius*, 2 *S. lugdunensis*, 2 *S. schleiferi*, 2 *S. sciuri*, 2 *S. xylosum*, 1 *S. caprae*, 1 *S. lentus*). Dei 508 *S. aureus*, 292 erano di provenienza nosocomiale (57.5%), 188 (37%) di origine comunitaria mentre 28 (5.5%) erano di origine comunitaria con fattore di rischio (stipiti isolati da pazienti provenienti da residenze protette o sottoposti a dialisi); dei 259 stafilococchi coagulasi negativi raccolti, 193 (74.5%) erano di

provenienza nosocomiale, 56 (21.6%) di origine comunitaria mentre 10 (3.9%) erano di origine comunitaria con fattore di rischio.

Dopo averne valutato la corretta identificazione mediante test della coagulasi e semina su piastre al mannitolo, i ceppi inviati al laboratorio sono stati analizzati al fine di determinarne la meticillino-resistenza con la metodica suggerita da CLSI (2006) mediante la tecnica di diffusione da dischetto e utilizzando come paragone la cefoxitina come riportato altrove (1, 5). È stata inoltre valutata la produzione di PBP2' su 52 ceppi campione di *S. aureus* scelti a caso tra quelli inclusi nello studio mediante il test di agglutinazione al lattice al fine di rilevare ceppi MRSA. I dati complessivi così ottenuti sono stati poi elaborati e confrontati con i risultati ottenuti dai laboratori centri di origine degli stipiti. Hanno partecipato allo studio i seguenti centri: Centro 1, ASL 1 Imperiese, Imperia; Centro 2, ASL2 Ospedale San Paolo, Savona; Centro 3 ASL 3 San Carlo, Genova-Voltri; Centro 4, Azienda Ospedaliera "Villa Scassi", Genova-Sampierdarena; Centro 5, Ente Ospedaliero "Ospedali Galliera", Genova; Centro 6, Ospedale Evangelico Internazionale, Genova; Centro 7, UO di Microbiologia Clinica, sez. Microbiologia Università degli Studi di Genova; Centro 8, Istituto Giannina Gaslini, Genova; Centro 9, ASL 4 Chiavarese, Genova; Centro 10, ASL 5 Spezzina, Ospedale Civile S. Andrea, La Spezia.

RISULTATI

Dai risultati ottenuti utilizzando la resistenza alla cefoxitina come indice di meticillino-resistenza, è emerso che dei 767 ceppi saggiati, 352 (45.9%) sono risultati cefoxitino-resistenti (tabella 1).

Tabella 1. Percentuali di resistenza a cefoxitina dei 767 ceppi raccolti durante lo studio

	N° CEPPI (%)	CEFOXITINA-R (%)
<i>Staphylococcus</i> spp	767	352(45.9%)
Nosocomiali	485(63.2%)	300(61.8%)
Comunitari	244(31.8%)	26(10.6%)
Comunitari con fattore di rischio	38(5%)	26(68.4%)
<i>S. aureus</i>	508(66.2%)	161(31.7%)
Nosocomiali	292(57.5%)	132(45.2%)
Comunitari	188(37%)	12(6.4%)
Comunitari con fattore di rischio	28(5.5%)	17(60.7%)
<i>S. coag. neg.</i>	259(33.8%)	191(73.7%)
Nosocomiali	193(74.5%)	168(87%)
Comunitari	56(21.6%)	14(25%)
Comunitari con fattore di rischio	10(3.9%)	9(90%)

Per quanto riguarda *S. aureus*, sono stati osservati 161 (31.7%) ceppi resistenti. Il confronto con i dati ottenuti dai centri di origine dei ceppi ha mostrato che dei 508 isolati di *S. aureus* giunti al centro di riferimento, 505 ceppi (99%), hanno confermato la sensibilità o la resistenza alla cefoxitina come riportato nel laboratorio d'origine.

Tra gli stafilococchi coagulasi negativi, 191 (73.7%) hanno evidenziato oxacillino-resistenza. La concordanza tra il dato ottenuto nel centro partecipante e quello di riferimento è stata del 97.3% (tabella 1).

La situazione dei singoli centri è riportata in dettaglio nelle tabelle 2-11.

Tabella 2. Percentuali di resistenza a cefoxitina dei ceppi raccolti presso il Centro 1.

	N° CEPPI (%)	CEFOXITINA-R (%)
<i>Staphylococcus</i> spp	111	46(41.4%)
Nosocomiali	73(65.8%)	40 (54.8%)
Comunitari	29 (26.1%)	-
Comunitari con fattore di rischio	9 (8.1%)	6 (66.6%)
<i>S. aureus</i>	65(58.6%)	15(23.1%)
Nosocomiali	38(58.5%)	13 (34.2%)
Comunitari	23(35.4%)	-
Comunitari con fattore di rischio	4(6.1%)	2 (50%)
<i>S. coag. neg.</i>	46(41.4%)	31(67.4%)
Nosocomiali	35(76.1%)	27 (77.1%)
Comunitari	6(13%)	-
Comunitari con fattore di rischio	5(10.9%)	4 (80%)

Tabella 3. Percentuali di resistenza a cefoxitina dei ceppi raccolti presso il Centro 2

	N° CEPPI (%)	CEFOXITINA-R (%)
<i>Staphylococcus</i> spp	41	21(51.2%)
Nosocomiali	32(78.1%)	20(62.5%)
Comunitari	9(21.9)	1(11.1%)
Comunitari con fattore di rischio	-	-
<i>S. aureus</i>	28(68.3%)	11(39.3%)
Nosocomiali	20(71.4%)	10(50%)
Comunitari	8(28.6%)	1(12.5%)
Comunitari con fattore di rischio	-	-
<i>S. coag. neg.</i>	13(31.7%)	10(76.9%)
Nosocomiali	12(92.3%)	10(83.3%)
Comunitari	1(7.7%)	-
Comunitari con fattore di rischio	-	-

Tabella 4. Percentuali di resistenza a cefoxitina dei ceppi raccolti presso il Centro 3

	N° CEPPI (%)	CEFOXITINA-R (%)
<i>Staphylococcus</i> spp	120	59(49.2%)
Nosocomiali	75(62.5%)	51(68%)
Comunitari	45(37.5%)	8(17.8%)
Comunitari con fattore di rischio	-	-
<i>S. aureus</i>	71(59.2%)	28(39.4%)
Nosocomiali	49(69%)	25(51%)
Comunitari	22(31%)	3(13.6%)
Comunitari con fattore di rischio	-	-
<i>S. coag. neg.</i>	49(40.8%)	31(63.3%)
Nosocomiali	26(53.1%)	26(100%)
Comunitari	23(46.9%)	5(21.7%)
Comunitari con fattore di rischio	-	-

Tabella 5. Percentuali di resistenza a cefoxitina dei ceppi raccolti presso il Centro 4

	N° CEPPI (%)	CEFOXITINA-R (%)
<i>Staphylococcus</i> spp	20	15(75%)
Nosocomiali	17(85%)	14(82.3%)
Comunitari	3(15%)	1(33.3%)
Comunitari con fattore di rischio	-	-
<i>S. aureus</i>	7(35%)	3(42.8%)
Nosocomiali	5(71.4%)	3(60%)
Comunitari	2(28.6%)	-
Comunitari con fattore di rischio	-	-
<i>S. coag. neg.</i>	13(65%)	12(92.3%)
Nosocomiali	12(92.3%)	11(91.7%)
Comunitari	1(7.7%)	1(100%)
Comunitari con fattore di rischio	-	-

Tabella 6. Percentuali di resistenza a cefoxitina dei ceppi raccolti presso il Centro 5

	N° CEPPI (%)	CEFOXITINA-R (%)
<i>Staphylococcus</i> spp.	49	23(46.9%)
Nosocomiali	20(40.8%)	13(5%)
Comunitari	23(46.9%)	5(21.7%)
Comunitari con fattore di rischio	6(12.3%)	5(83.3%)
<i>S.aureus</i>	25(51%)	9(36%)
Nosocomiali	9(36%)	4(44.4%)
Comunitari	14(56%)	3(21.4%)
Comunitari con fattore di rischio	2(8%)	2(100%)
<i>S. coag. neg.</i>	24(49%)	14(58.3%)
Nosocomiali	11(45.8%)	9(81.8%)
Comunitari	9(37.5%)	2(22.2%)
Comunitari con fattore di rischio	4(16.7%)	3(75%)

Tabella 7. Percentuali di resistenza a cefoxitina dei ceppi raccolti presso il Centro 6

	N° CEPPI (%)	CEFOXITINA-R (%)
<i>Staphylococcus</i> spp	57	25(43.8%)
Nosocomiali	24(42.1%)	14(58.3%)
Comunitari	17(29.8%)	1(5.9%)
Comunitari con fattore di rischio	16(28.1%)	10(62.5%)
<i>S. aureus</i>	55(96.5%)	23(41.8%)
Nosocomiali	23(41.8%)	13(56.5%)
Comunitari	16(29.1%)	-
Comunitari con fattore di rischio	16(29.1%)	10(62.5%)
<i>S. coag. neg.</i>	2(3.5%)	2(100%)
Nosocomiali	1(50%)	1(100%)
Comunitari	1(50%)	1(100%)
Comunitari con fattore di rischio	-	-

Tabella 8. Percentuali di resistenza a cefoxitina dei ceppi raccolti presso il Centro 7

	N° CEPPI (%)	CEFOXITINA-R (%)
<i>Staphylococcus</i> spp	27	13(48.1%)
Nosocomiali	25(92.6%)	13(52%)
Comunitari	2(7.4%)	-
Comunitari con fattore di rischio	-	-
<i>S. aureus</i>	20(74.1%)	9(45%)
Nosocomiali	18(90%)	9(50%)
Comunitari	2(10%)	-
Comunitari con fattore di rischio	-	-
<i>S. coag. neg.</i>	7(25.9%)	4(57.1%)
Nosocomiali	7(100%)	4(57.1%)
Comunitari	-	-
Comunitari con fattore di rischio	-	-

Tabella 9. Percentuali di resistenza a cefoxitina dei ceppi raccolti presso il Centro 8

	N° CEPPI (%)	CEFOXITINA-R (%)
<i>Staphylococcus</i> spp	22	9(40.9%)
Nosocomiali	21(95.5%)	9(42.8%)
Comunitari	1(4.5%)	-
Comunitari con fattore di rischio	-	-
<i>S. aureus</i>	12(54.5%)	2(16.7%)
Nosocomiali	11(91.7%)	2(18.2%)
Comunitari	1(8.3%)	-
Comunitari con fattore di rischio	-	-
<i>S. coag. neg.</i>	10(100%)	7(70%)
Nosocomiali	10(100%)	7(70%)
Comunitari	-	-
Comunitari con fattore di rischio	-	-

Tabella 10. Percentuali di resistenza a cefoxitina dei ceppi raccolti presso il Centro 9

	N° CEPPI (%)	CEFOXITINA-R (%)
<i>Staphylococcus</i> spp	150	93(62%)
Nosocomiali	102 (68%)	84 (82.3%)
Comunitari	47 (31.3%)	8 (17%)
Comunitari con fattore di rischio	1 (0.7%)	1 (100%)
<i>S. aureus</i>	95 (63.3%)	43 (45.3%)
Nosocomiali	55 (57.9%)	38 (69.1%)
Comunitari	40 (42.1%)	5 (12.5%)
Comunitari con fattore di rischio	-	-
<i>S. coag. neg.</i>	55 (36.7%)	50 (53.8%)
Nosocomiali	47 (85.5%)	46 (97.9%)
Comunitari	7 (12.7%)	3 (42.8%)
Comunitari con fattore di rischio	1 (1.8%)	1 (100%)

Tabella 11. Percentuali di resistenza a cefoxitina dei ceppi raccolti presso il Centro 10

	N° CEPPI (%)	CEFOXITINA-R (%)
<i>Staphylococcus</i> spp	170	46 (27%)
Nosocomiali	96 (56.5%)	41 (42.7%)
Comunitari	68 (40%)	3 (4.4%)
Comunitari con fattore di rischio	6 (3.5%)	2 (33.3%)
<i>S. aureus</i>	130 (76.5%)	17 (13.1%)
Nosocomiali	64 (49.2%)	15 (23.4%)
Comunitari	60 (46.2%)	-
Comunitari con fattore di rischio	6 (4.6%)	2 (33.3%)
<i>S. coag. neg.</i>	40 (23.5%)	29 (72.5%)
Nosocomiali	32 (18.8%)	26 (81.2%)
Comunitari	8 (4.7%)	3 (37.5%)
Comunitari con fattore di rischio	-	-

Come atteso la diffusione della resistenza alla meticillina è molto variabile in funzione dell'area geografica considerata e dell'origine dei ceppi nosocomiali o comunitari. In particolare le percentuali di MRSA e SCN meticillino-resistenti variavano rispettivamente dal 18.2 al 69.1% e dal 70 al 100%.

In comunità, considerando i centri che sono riusciti a fornire almeno 10 stipiti, le percentuali di meticillino-resistenza oscillavano tra lo 0% sino ad un massimo del 20% sia per *S. aureus* che per SCN. Ceppi comunitari con fattori di rischio sono stati forniti solo da un numero limitato di centri: 4 e 3 rispettivamente per *S. aureus* e SCN. Per questi ultimi microrganismi, come atteso l'incidenza di meticillino-resistenza era più elevata rispetto ai ceppi comunitari senza fattori di

rischio: 57 e 70% sul totale degli stafilococchi raccolti nello studio.

Il test di agglutinazione al lattice per la rilevazione della PBP2' in *S. aureus* ha identificato i ceppi MRSA nel 100% dei casi se confrontati con i risultati ottenuti con la tradizionale tecnica di diffusione da dischetto di cefoxitina.

CONCLUSIONI

Il primo caso di stafilococco meticillino-resistente venne riportato nel 1961, un anno dopo l'introduzione di questa penicillina semi-sintetica (9). Da allora tale fenomeno non si è mai arrestato interessando, con il tempo e in diversa misura, i nosocomi di vari paesi. Di particolare interesse risulta la percentuale della meticillino-resistenza in *S. aureus* riscontrata nelle nazioni europee: essa varia di circa 100 volte, da valori inferiori all'1% dei paesi del nord Europa, a valori del 40% e oltre di Grecia, Regno Unito e Italia (20-21). Questo studio ha dimostrato che, in linea con quanto sopra citato, anche nei nosocomi liguri la meticillino-resistenza è diffusa con valori di poco al di sopra di quelli registrati in ambito nazionale. È da sottolineare il fatto che mentre inizialmente gli stafilococchi meticillino-resistenti si riscontravano unicamente in ambito ospedaliero, attualmente si cominciano a rinvenire anche in ambito comunitario, un evento facilmente prevedibile. Nell'area ligure il fenomeno appare incidere per circa un 7% in *S. aureus* e in maggior misura tra i ceppi CNS. Tali dati necessitano di ulteriori conferme anche con studi più approfonditi per meglio identificare il genotipo degli isolati. Tutti i germi isolati in comunità sono risultati totalmente sensibili alla clindamicina, come riportato altrove (12) e alla rifampicina, ma non sono state osservate particolari differenze di sensibilità alle altre classi di antibiotici tra i ceppi comunitari e quelli nosocomiali. Il presente studio indica che ormai la diffusione di questi cloni seppur ancora limitata è iniziata e sarà destinata a consolidarsi, come tutte le evoluzioni verso la resistenza agli antibiotici che abbiamo osservato negli anni recenti, se fattori diversi non interverranno a circoscriverne la portata.

BIBLIOGRAFIA

- Andrews J, Brenwald N, Brown DFJ, Perry J, King A, Gemmel C. Evaluation of a 10µg cefoxitin disc for the detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* by BSAC methodology. *J Antimicrob Chemoter* 2005; 267: 599-600.
- Archer GL, Climo MW. *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Disease. Sixth Ed. Churchill Livingstone Philadelphia, USA 2005; 2352-60.
- Archer GL. *Staphylococcus aureus*: a well armed pathogen. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1179-81.
- Bannerman TL. *Staphylococcus, Micrococcus* and other catalase positive cocci that grow aerobically. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White
- Brown DFJ, Edwards DI, Hawkey PM, et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemoter* 2005; 56: 1000-18.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Tests; Fifteenth Informational Supplement. M2-A8. and Supplement M100-S16, Wayne, PA, 2006.
- Cooper BS, Medley GF, Stone SP, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and the community: Stealth dynamics and control catastrophes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10223-8.
- Foster TJ. Immune evasion by staphylococci *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 948-58.
- Jevons MP. Celbenin-resistant staphylococci *Br Med J* 1961; i: 124-5.
- Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahn DF, Bradley JS. Rates of antimicrobial resistance among common bacterial pathogens causing respiratory, blood, urine, and skin and soft tissue infections in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 445-55.
- Klutymans-VandenBergh M, Klitymans J. Community-acquired MRSA: current perspectives. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (suppl. 1): 9-15.
- Liao RS, Storch GA, Buller RS, et al. Blinded comparison of repetitive-sequence PCR and multilocus sequence typing for genotyping methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a children's hospital in St. Louis, Missouri. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2254-7.
- Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Epidemiology, molecular mechanism and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 813-49.
- Moellering RC Jr. The growing menace of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 2006; 144: 368-70.
- Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1050-8.
- Moreillon P, Que YA, Glauser MP. *Staphylococcus aureus*, including staphylococcal toxic shock. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill Livingstone. Philadelphia, USA. Sixth Ed. 2005; 2321-51.
- Raad I, Alrahwan A, Rolston K. *Staphylococcus epidermidis*: emerging resistance and need for alternative agents. *Clin Inf Dis* 1998; 26: 1182-7.
- Robinson DA, Enright MC. Evolutionary models of the emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemoter* 2003; 47: 3926-34.
- Schito GC. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Microb and Infections* 2006; 2 (suppl. 1).

20. Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1179-86.
21. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1627-34.
20. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-84.

Eugenio A. Debbia

Sez. Microbiologia C.A. Romanzi
DISCAT, Università degli Studi di Genova
Largo Rosanna Benzi, 10
16132 Genova
Tel.: + 39-10-3537655 Fax: +39-10-3537698
E-mail: eugenio.debbia@unige.it
<http://www.microbiologia.unige.it/dpb/debbia.htm>