

## SHORT COMMUNICATIONS/NOTE

# Incidenza della meticillino-resistenza in *Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi isolati da emocolture

**Alessandra Siddi, Stefania Mannelli, Simona Roveta**

Università di Genova, DISCAT – Sezione di Microbiologia, Largo R. Benzi 10, 16132 Genova.

**Key words:** blood stream infections, intensive care units, coagulase-negative staphylococci, *Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistance.

**Prevalence of Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures.**

### SUMMARY

**Background:** Staphylococci are major cause of nosocomial blood stream infections. This local surveillance study was carried out to monitor frequency of occurrence of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci (CoNS) in blood stream infections and the incidence of methicillin-resistant (MET-R) strains.

**Materials and methods:** During the period January – December 2006, 9840 blood specimens were analyzed and microorganisms from positive samples were collected. Bacterial identifications were performed according to the standard methods (Murray, 2003). We evaluated, in particular, the antibiotic-resistance phenotype of staphylococci employing disk diffusion test as suggested by the CLSI (2006). The following antimicrobial agents were tested: oxacillin, penicillin, amoxiciclin-clavulanate, cefalotin, cefamandole, imipenem, teicoplanin, linezolid, ciprofloxacin, erythromycin, clindamicin, rifampicin, trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamicin, doxiciclin, fosfomicin.

**Results:** The microorganisms isolated were 551:370 Gram-positives (67%), 131 Gram-negatives (24%), 11 anaerobes (2%) and 39 mycetes (7%). In particular, 121 *S. epidermidis*, 75 *S. aureus*, 42 *S. haemolyticus* and other 39 CoNS were analyzed: methicillin-resistance occurred in more than 80% of *S. aureus* strains collected from Intensive Care Units (ICU) and in about 50 % of those isolated from other divisions. In CoNS the incidence of MET-R ranged from 30 to 80 %, the higher values were registered among *S. epidermidis* and *S. haemolyticus*.

MET-R strains were characterized by high resistance rates even to ciprofloxacin (from 47 to 100%), erythromycin (from 70 to 100%), and in some cases to gentamicin (from 23 to 86%) also.

**Conclusions:** Staphylococci are the prevalent cause of blood stream infections. The distinctive feature of MET-R strains is their resistance not only to all  $\beta$ -lactam antibiotics, but also to a wide range of other antimicrobial agents. However, the glycopeptide teicoplanin remains 100% effective against MET-R *S. aureus* and *S. epidermidis* strains.

### INTRODUZIONE

L'isolamento colturale dei microrganismi dal sangue è estremamente importante per la diagnosi di laboratorio di molte patologie infettive.

L'emocoltura consente di rilevare le batteriemie associate a svariate malattie infettive quali l'endocardite, l'osteomielite, la pielonefrite ascendente, l'artrite settica, la polmonite e rappresenta anche un importante metodo di indagine nelle infezioni associate all'utilizzo di materiali protesici e cateteri endovascolari. Attraverso i cateteri permanenti, infatti, i batteri normalmente presenti sulla cute possono entrare nel circolo sanguigno.

Vi sono numerosi fattori (sia clinici che tecnici) che possono condizionare il risultato di un'emocoltura. L'esito di questo esame può dipendere dal numero e la successione temporale dei prelievi, il

volume del campione, le caratteristiche del sistema analitico utilizzato per evidenziare lo sviluppo batterico (24, 29). Talvolta, le colture di sangue possono rivelare la presenza di batteri che rappresentano una contaminazione derivante dalla cute. Per questo motivo è opportuno disinfettare la cute al momento del prelievo e ripetere l'emocoltura a intervalli di tempo per determinare se è presente una batteriemia persistente oppure transitoria. Un secondo o un terzo set di colture non solo incrementano la possibilità di isolamento del microrganismo eventualmente presente, ma consentono anche di distinguere i probabili patogeni dai possibili contaminanti (13).

Nell'ultimo decennio i microrganismi isolati più frequentemente dalle emocolture sono stati i Gram-positivi, in particolar modo gli stafilococchi e si è assistito, nell'ambiente nosocomiale in

generale e nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) in particolare, ad un incremento dell'incidenza della resistenza alla meticillina accompagnata dalla resistenza verso antibiotici di altre classi (5-6, 8-9, 21-22, 26-27, 34). Variazioni nell'incidenza della meticillino-resistenza, tuttavia, si possono osservare non solo tra differenti aree geografiche, ma anche tra diversi ospedali di una stessa zona e addirittura tra i vari reparti ospedalieri.

In questo studio epidemiologico locale, è stata condotta un'indagine retrospettiva analizzando i risultati delle emocolture inviate al nostro laboratorio in un periodo di tempo di un anno. È stata, quindi, valutata la percentuale di positività riscontrata ed il tipo di batteri isolati, prestando particolare attenzione a *Staphylococcus aureus* e agli stafilococchi coagulasi-negativi (SCN) e all'incidenza della meticillino-resistenza in questi microrganismi.

### MATERIALI E METODI

Presso la Sezione di Microbiologia dell'Università di Genova, nel periodo gennaio-dicembre 2006, sono state analizzate 9840 emocolture provenienti da 1737 pazienti. Le emocolture pervenute durante lo studio sono state suddivise in due gruppi: uno comprendeva quelle provenienti da pazienti ricoverati in UTI (Anestesia e Rianimazione, Trapianti, Neurochirurgia) e Malattie Infettive, mentre nell'altro gruppo sono state incluse quelle provenienti dai reparti di Medicina Interna e Chirurgia.

Per ciascuna emocoltura venivano inviati al laboratorio 2 flaconi, uno per aerobi e uno per anaerobi, ciascuno inoculato al momento del prelievo con circa 10 ml di sangue. La positività dei campioni è stata valutata con il sistema automatico Bactec (Becton Dickinson) che provvedeva all'incubazione (a 37°C per un massimo di 7 giorni) e all'agitazione costante dei flaconi. I campioni risultati positivi sono stati seminati su 2 piastre di Columbia agar sangue 5% (una incubata in aerobiosi ed una in anaerobiosi) e 1 piastra di agar-cioccolato (incubata in CO<sub>2</sub>).

L'identificazione dei germi isolati è avvenuta tramite l'impiego di prove metaboliche e biochimiche (23) utilizzando i sistemi API (bioMérieux, France). L'antibiogramma è stato eseguito con il metodo della diffusione su disco (Kirby-Bauer), utilizzando come terreno il Muller-Hinton agar inoculato con la sospensione (0.5 McFarland) del ceppo in esame e incubato a 37°C per 24 ore (7). Sugli stafilococchi sono stati saggiati i seguenti antibiotici: oxacillina (OXA), penicillina (P), amoxicillina-acido clavulanico (AMC), cefalotina (KF), cefamandolo (MA), imipenem (IPM), teicoplanina (TEC), linezolid (LZD) ciprofloxacina

(CIP), eritromicina (E), clindamicina (DA), rifampicina (RD), cotrimossazolo (SXT), gentamicina (GN), doxiciclina (DO), fosfomicina (FOS).

*S. aureus* ATCC 25923, ATCC 29213 e ATCC 43300 stati inclusi come controlli di qualità.

### RISULTATI

Sono risultate positive 1522 emocolture su 9840, pari al 15.5% dei campioni pervenuti. Dal momento che, non sono stati presi in considerazione campioni positivi ripetuti provenienti dallo stesso paziente, i microrganismi effettivamente isolati sono stati 551. Sono stati individuati 370 Gram-positivi (pari al 67%), 131 Gram-negativi (24%), 11 anaerobi (2%) e 39 miceti, tutti appartenenti al genere *Candida* (7%) (Figura I)

Tra i Gram-positivi, i microrganismi più frequentemente riscontrati sono stati gli stafilococchi (74%) seguiti dagli enterococchi (15%) e dagli streptococchi (4%), mentre gli altri germi costituivano il rimanente 7%. Più dettagliatamente sono stati isolati 121 *Staphylococcus epidermidis*, 75 *S. aureus*, e 42 *S. haemolyticus* e altri 39 stafilococchi coagulasi-negativi (19 *S. hominis*; 13 *S. capitis*; 4 *S. simulans*; 3 *S. warneri*). Tra gli enterococchi sono stati identificati 25 *E. faecium*, 24 *E. faecalis* e 5 *Enterococcus* spp. Tra gli streptococchi sono stati individuati 3 *S. anginosus*, 2 *S. milleri*, 2 *S. mitis*, 2 *S. agalactiae*, 1 *S. constellatus*, 1 *S. pyogenes* e 1 *S. pneumoniae*. Sono inoltre stati isolati i seguenti Gram-positivi: 12 *Corynebacterium* (4 *C. jeikeium*, 2 *C. striatum*, 6 *Corynebacterium* spp.), 8 *Bacillus* spp., 2 *Leuconostoc* spp., 2 *Micrococcus* spp., 1 *Listeria* spp e 1 *L. monocytogenes*.

Il 72% degli isolati Gram-negativi era rappresentato da fermentanti e il 28% da microrganismi non fermentanti. Tra i fermentanti sono stati individuati 36 *E. coli*, 26 *Klebsiella* spp. (24 *K. pneumoniae* e 2 *K. oxytoca*) 16 *Enterobacter* spp. (14 *E. cloacae* e 2 *E. aerogenes*), 6 *Citrobacter freundii*, 5 *Serratia marcescens*, 2 *Proteus mirabilis*, 1 *Morganella morganii*, 1 *Pantoea agglomerans*, 1 *Salmonella* spp. Tra i Gram-negativi non fermentanti sono stati identificati 25 *Pseudomonas aeruginosa*, 7 *Stenotrophomonas maltophilia*, 3 *Acinetobacter* (2 *A. baumannii* e 1 *Acinetobacter* spp.) e 1 *Burkholderia cepacia*. Sempre tra i Gram-negativi, è stato isolato anche un *Campylobacter* spp.

Infine, tra i microrganismi anaerobi, sono stati rinvenuti 6 *Propionibacterium* spp, 4 *Bacteroides* (2 e 2 *Bacteroides* spp.) e 1 *Clostridium* spp.

Il 40% circa degli isolati proveniva da UTI e Malattie Infettive, il 60% dagli altri reparti (per lo più Medicina Interna). Nei due gruppi non sono

state riscontrate sostanziali differenze nella distribuzione relativa tra Gram-positivi e Gram-negativi. Analizzando l'incidenza della meticillino-resistenza negli stafilococchi, sono state riscontrate percentuali più elevate negli stipiti di *S. aureus* provenienti da UTI e Malattie Infettive (Tabelle 1-2): in questi reparti, infatti, la percentuale di resistenza all'oxacillina superava l'80% ed era accompagnata da altrettanta insensibilità a GN, nonché da una totale resistenza anche a CIP ed E. Nei ceppi di *S. aureus* provenienti dai reparti di Medicina Interna e Chirurgia, invece, la percentuale di ceppi resistenti all'oxacillina superava di poco il 50%. Per quanto riguarda *S. epidermidis*, l'oxacillino-resistenza raggiungeva il 63.2% in UTI e Malattie Infettive e il 76.6% negli altri reparti, in tutti i casi accompagnata da percentuali elevate di insensibilità (oltre il 70%) anche a CIP ed E. La resistenza agli

aminoglicosidi (GN), invece, era molto più marcata (86%) nei ceppi provenienti da UTI e Malattie Infettive. In *S. haemolyticus* sono state osservate percentuali di resistenza all'oxacillina ed alle altre classi di farmaci analoghe a quelle descritte per *S. epidermidis*. Resistenza

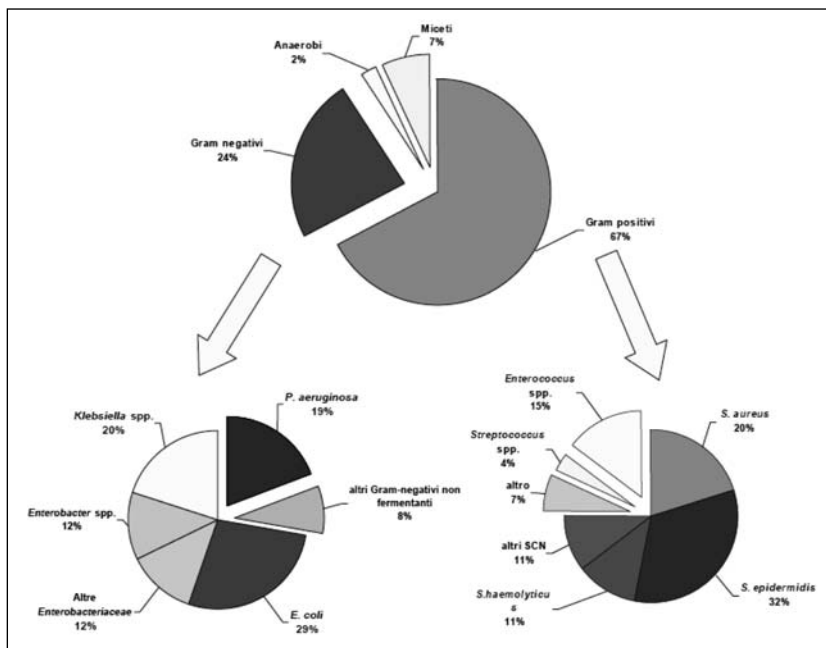


Figura 1: Distribuzione dei 551 microrganismi isolati dalle emocolture.

Tabella 1: Percentuali di antibiotico-resistenza negli stafilococchi provenienti dai reparti di UTI e Malattie Infettive

Microrganismo (n. di ceppi)	OXA	% di antibiotico-resistenza alle altre classi di farmaci														
		P	AMC	KF	MA	IPM	TEC	LZD	CIP	E	DA	RD	SXT	GN	DO	FOS
<b>S.aureus (22)</b>	<b>R (81.8%)</b>	-	-	-	-	-	0	0	100	100	73	27	40	80	0	0
	<b>S (18.2%)</b>	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	0	0
<b>S.epidermidis (57)</b>	<b>R (63.2%)</b>	-	-	-	-	-	0	0	89	71	54	29	61	86	0	18
	<b>S (36.8%)</b>	93	0	0	0	0	0	0	23	29	0	0	12	0	0	0
<b>S.haemolyticus (15)</b>	<b>R (60%)</b>	-	-	-	-	-	0	0	75	78	11	11	56	67	11	11
	<b>S (40%)</b>	53	0	0	0	0	0	0	25	50	0	0	25	20	0	25
<b>Altri SCN (23)</b>	<b>R (60.9%)</b>	-	-	-	-	-	0	0	47	94	53	12	47	82	0	18
	<b>S (39.1%)</b>	78	0	0	0	0	0	0	11	56	11	0	22	11	11	0

Legenda: oxacillina (OXA), penicillina (P), amoxicillina-acido clavulanico (AMC), cefalotina (KF), cefamandolo (MA), imipenem (IPM), teicoplanina (TEC), linezolid (LZD), ciprofloxacina (CIP), eritromicina (E), clindamicina (DA), rifampicina (RD), cotrimossazolo (SXT), gentamicina (GN), doxiciclina (DO), fosfomicina (FOS).

SCN: stafilococchi coagulasi-negativi.

Tabella 2: Percentuali di antibiotico-resistenza negli stafilococchi provenienti dai reparti di Medicina Interna e Chirurgia.

Microrganismo (n. di ceppi)	OXA	% di antibiotico-resistenza alle altre classi di farmaci														
		P	AMC	KF	MA	IPM	TEC	LZD	CIP	E	DA	RD	SXT	GN	DO	FOS
<b>S.aureus (53)</b>	<b>R (52%)</b>	-	-	-	-	-	0	0	95	91	55	14	0	23	5	5
	<b>S (47.2%)</b>	91	0	0	0	0	0	0	9	70	26	0	9	13	0	0
<b>S.epidermidis (64)</b>	<b>R (76.6%)</b>	-	-	-	-	-	0	0	79	78	35	20	45	63	0	20
	<b>S (23.4%)</b>	62	0	0	0	0	0	0	40	54	8	8	15	31	0	0
<b>S.haemolyticus (27)</b>	<b>R (79.7%)</b>	-	-	-	-	-	4	0	89	70	48	19	52	81	14	14
	<b>S (20.3%)</b>	52	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	17	0	0	17
<b>Altri SCN (16)</b>	<b>R (31.3%)</b>	-	-	-	-	-	0	0	80	86	29	0	57	83	29	14
	<b>S (68.7%)</b>	56	0	0	0	0	0	0	36	50	14	0	36	21	0	21

Legenda: oxacillina (OXA), penicillina (P), amoxicillina-acido clavulanico (AMC), cefalotina (KF), cefamandolo (MA), imipenem (IPM), teicoplanina (TEC), linezolid (LZD), ciprofloxacina (CIP), eritromicina (E), clindamicina (DA), rifampicina (RD), cotrimossazolo (SXT), gentamicina (GN), doxiciclina (DO), fosfomicina (FOS). SCN: stafilococchi coagulasi-negativi.

alla teicoplanina è stata segnalata solamente in uno stipite proveniente da Medicina Interna. Negli altri stafilococchi coagulasi-negativi i valori di meticillino-resistenza riscontrati in UTI e Malattie Infettive sono stati inferiori al 61%, con percentuali ancora più basse negli altri reparti (31.3%).

## CONCLUSIONI

L'emocultura ha assunto negli ultimi anni una sempre maggiore importanza, dovuta al consistente aumento delle batteriemie acquisite in ospedale. Procedure invasive, come la cateterizzazione e altre misure di sostegno alla sopravvivenza, possono infatti favorire l'ingresso dei microrganismi nel sangue. L'insorgenza di batteriemie e sepsi può anche essere favorito dall'indebolimento delle difese immunitarie conseguente ad alcune patologie o indotto dall'impiego di chemioterapici e farmaci immuno-soppressivi (19-20).

Nei pazienti affetti da sepsi l'instaurazione tempestiva di una terapia antimicrobica corretta contribuisce in modo significativo alla riduzione della morbilità e della mortalità (11, 12, 15, 18). Una grande varietà di microrganismi (Gram-positivi, Gram-negativi, anaerobi, miceti) può essere coinvolta nelle sepsi, pertanto l'identificazione del germe e la determinazione del suo spettro di sensibilità agli antibiotici possono fornire al clinico informazioni molto utili per intraprendere la terapia antibiotica più appropriata (4).

In questo studio molti dei campioni risultati positivi erano rappresentati da isolati ripetuti dello stesso microrganismo. Se confrontiamo il numero delle emocolture positive con i microrganismi isolati possiamo, infatti, osservare che ciascun ceppo è stato riscontrato mediamente 3 volte in uno stesso paziente. Più di una serie di emocolture per ciascun paziente veniva dunque inviata al laboratorio allo scopo di incrementare la possibilità di isolamento del microrganismo eventualmente presente e consentire la distinzione dei probabili patogeni dai possibili contaminanti. Solitamente è più facile trovare contaminanti in una singola serie di colture mentre i patogeni tipicamente si riscontrano da più di una serie di campioni. Una sola emocoltura positiva in assenza di sintomi o di segni clinici può riflettere una contaminazione. Tuttavia, qualsiasi emocoltura positiva merita un'attenta valutazione clinica prima di essere considerata come insignificante, specialmente quando occorre interpretare un risultato positivo per stafilococchi coagulasi negativi, o altri microrganismi (corinebatteri, streptococchi viridandi e *Bacillus* spp.) spesso considerati in passato come contaminanti (3, 10, 13).

Questo studio conferma che sia gli stafilococchi coagulasi-negativi che *S.aureus* sono microrganismi estremamente diffusi nell'ambiente nosocomiale e i ceppi meticillino-resistenti costituiscono un problema di crescente gravità, specialmente nei pazienti ricoverati in UTI. Le elevate percentuali di antibiotico-resistenza riscontrate nei campioni pervenuti in questo laboratorio confermano che negli isolati nosocomiali la meticillino-resistenza è spesso accompagnata non solo dall'insensibilità a tutte le altre molecole della classe dei  $\beta$ -lattamici, ma anche ad altri agenti come macrolidi, chinoloni e aminoglicosidi (2, 33). Contro questi ceppi multiresistenti le opzioni terapeutiche sono considerevolmente limitate. I glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina) sono stati considerati per anni i farmaci di ultima risorsa nei confronti degli stafilococchi meticillino-resistenti, tuttavia ceppi con sensibilità ridotta o eterogenea a questi antibiotici sono stati descritti a partire dagli anni '90 (16-17, 25, 31). Contro i microrganismi resistenti ai glicopeptidi si sono dimostrati attivi nuovi farmaci, come il linezolid, la daptomicina e la tigeciclina, caratterizzati ciascuno da un meccanismo d'azione completamente nuovo (1, 14, 28). Gli isolati clinici di *S. aureus* resistenti ai glicopeptidi sono comunque piuttosto rari (30) e in questo studio non ne sono stati segnalati. È stato individuato solamente uno stipite di *S. haemolyticus* resistente alla teicoplanina; l'espressione di resistenza eterogenea alla teicoplanina è abbastanza comune in questa specie che, pertanto, è caratterizzata da una predisposizione ad acquisire resistenza ai glicopeptidi (32-33).

## BIBLIOGRAFIA

1. Akins RL, Haase KK. Gram-positive resistance: pathogens, implications, and treatment options: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2005; 25: 1001-1010.
2. Barrett JF. MRSA: status and prospects for therapy? An evaluation of key papers on the topic of MRSA and antibiotic resistance. *Expert Opin Ther Targets*. 2004; 8: 515-519.
3. Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005; 26: 559-566.
4. Berild D, Mohseni A, Diep LM, Jensenius M, Ringertz SH. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 326-330.
5. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004; 50: 59-69.
6. Clark NM, Hershberger E, Zervos MJ, Lynch JP 3rd.

- Antimicrobial resistance among gram-positive organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2003; 9: 403-412.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 16th informational supplement. M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, 2006.
  8. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN. Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 412-418.
  9. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M; SENTRY Participants Group. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 2): S114-S132.
  10. Favre B, Hugonnet S, Correa L, Sax H, Rohner P, Pittet D. Nosocomial bacteremia: clinical significance of a single blood culture positive for coagulase-negative staphylococci. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005; 26: 697-702.
  11. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit. Care Med*. 2003; 31:2742-2751.
  12. Grossi P, Gasperina DD. Antimicrobial treatment of sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006; 7 (Suppl 2): S87-S91.
  13. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19: 788-802.
  14. Hancock RE. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 209-218.
  15. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am. J. Med*. 2003; 115:529-535.
  16. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanki FI, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet*. 1997; 350: 1670-1673.
  17. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguzi T, Tenover F.C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40: 135-136.
  18. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2005; 49: 760-766.
  19. Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clin Infect Dis*. 2000; 31 (Suppl 4): S139-S143.
  20. Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Davies HD. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis*. 2003; 187: 1452-1459.
  21. Mamishi S, Pourakbari B, Ashtiani MH, Hashemi FB. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from bloodstream infections at Children's Medical Center, Tehran, Iran, 1996-2000. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 26: 373-379.
  22. Marshall SA, Wilke WW, Pfaller MA, Jones RN. *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci from blood stream infections: frequency of occurrence, antimicrobial susceptibility, and molecular (mecA) characterization of oxacillin resistance in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998; 30: 205-214.
  23. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. Manual of clinical microbiology. 8th Edition. American Society of Microbiology Press. Washington DC, 2003.
  24. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19: 157-163.
  25. Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet*. 1998; 351: 1212
  26. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53: 1018-1032.
  27. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Med*. 2006; 119 (Suppl 1) :S11-S19.
  28. Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. *Pharmacotherapy*. 2006; 26: 1099-1110.
  29. Roveta S, Viale P, Debbia EA, Marchese A. Patogeni isolabili da emocoltura. *Microb Med*. 2003; 18: 292-294.
  30. Ruef C. Epidemiology and clinical impact of glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *Infection*. 2004; 32: 315-327.
  31. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med*. 1999; 340: 517-523.
  32. Sieradzki K, Villari P, Tomasz A. Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42: 100-107.
  33. Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2003; 9: 1179-1186.
  34. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 309-317.

**Simona Roveta**

Sez. Microbiologia - DISCAT  
 Università degli Studi di Genova  
 Largo Rosanna Benzi 10 - 16132 Genova  
 Tel.: 010 3537655 - Fax: 010 3537698  
 E-mail: [simona.roveta@unige.it](mailto:simona.roveta@unige.it)