ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente in strutture ospedaliere di riabilitazione neuromotoria: studio pilota della Fondazione Santa Lucia di Roma

Antonino Salvia (a), Angelo Rossini (a), Maria Pia Balice (a),
Sandra Terziani (a), Emilio Guaglianone (b), Gianfranco Donelli (b)

(a) Fondazione Santa Lucia, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Roma
(b) Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
06/46

Istituto Superiore di Sanità
Infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente in strutture ospedaliere di riabilitazione neuromotoria: studio pilota della Fondazione Santa Lucia di Roma.
Antonino Salvia, Angelo Rossini, Maria Pia Balice, Sandra Terziani, Emilio Guaglianone, Gianfranco Donelli
2006, 29 p. Rapporti ISTISAN 06/46

Vengono riportati i risultati ottenuti, nell'ambito di un recente studio pilota della durata di un anno, circa l'incidenza delle infezioni sostenute da ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) nei pazienti ricoverati presso la struttura ospedaliera per neuroriabilitazione "Fondazione Santa Lucia". Tale studio si inquadra negli obiettivi previsti dall'accordo quinquennale 2003-2008 di collaborazione scientifica tra il Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità e la Fondazione Santa Lucia per lo svolgimento di ricerche sugli aspetti preventivi, diagnostici e terapeutici delle infezioni nosocomiali.
Parole chiave: Infezioni nosocomiali, *Staphylococcus aureus*, Meticillino resistenza, Antibiotico resistenza, Riabilitazione

Istituto Superiore di Sanità
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neurological rehabilitation hospitals: a "Fondazione Santa Lucia" pilot study in Rome.
Antonino Salvia, Angelo Rossini, Maria Pia Balice, Sandra Terziani, Emilio Guaglianone, Gianfranco Donelli
2006, 29 p. Rapporti ISTISAN 06/46 (in Italian)

The results obtained in the framework of a recent 1-year pilot study on the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to the research hospital for neurological rehabilitation Fondazione Santa Lucia". This study belongs to the 2003-2008 agreement of scientific collaboration between the Department of Technologies and Health of the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy) and the Fondazione Santa Lucia focused on the development of researches on the preventive, diagnostic and therapeutic aspects of nosocomial infections.
Key words: Nosocomial infections, *Staphylococcus aureus*, Methicillin resistance, Antibiotic resistance, Rehabilitation

Per informazioni su questo documento scrivere a: gianfranco.donelli@iss.it, a.salvia@hsantalucia.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione*: Paola De Castro, Sara Modigliani* e *Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2006

INDICE

Premessa iii

Introduzione 1

Materiali e metodi 3

Risultati 4

Considerazioni conclusive 8

Bibliografia 9

Appendice A - Testo integrale della scheda informativa, relativa alla diffusione degli stafilococchi meticillino-resistenti nelle strutture sanitarie, aggiornato nel 2006 dai Centers for Disease Control and Prevention (CDCs) statunitensi 13

Appendice B - Testo integrale delle raccomandazioni rivolte al personale sanitario per la prevenzione e il controllo delle infezioni ospedaliere da MRSA pubblicato nel 1999 e aggiornato nel 2004 dai Centers for Disease Control and Prevention (CDCs) statunitensi 19

Appendice C - Testo integrale delle indicazioni specifiche per la diagnosi di laboratorio degli MRSA reso disponibile nel 2005 dai Centers for Disease Control and Prevention (CDCs) statunitensi 25

PREMESSA

La presente ricerca sull'incidenza delle infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti (MRSA, *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*) in una struttura ospedaliera ad alta specializzazione, quale l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) "Fondazione Santa Lucia" di Roma, risponde all'esigenza di affrontare il problema dell'antibiotico-resistenza anche nell'ambito di strutture sanitarie per la riabilitazione neuromotoria.

L'ospedale della Fondazione Santa Lucia è una moderna struttura sanitaria che eroga prestazioni di alta specializzazione nel campo della neuroriabilitazione ed è dotato di 320 posti letto, di cui 290 per il ricovero ordinario e 35 per il *day hospital*.

Sui 290 posti letto vengono in media ricoverati ogni anno circa 2.000 pazienti, affetti da diverse patologie, prevalentemente neurologiche quali ictus cerebrali, mielolesioni, sindromi post-comatose, morbo di Parkinson, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica, ma anche ortopediche quali postumi di fratture e di amputazioni degli arti inferiori.

Attraverso collegamenti funzionali con numerosi ospedali di Roma e del Lazio, l'ospedale ricovera pazienti provenienti dai reparti per acuti in condizioni di norma stabilizzate, ma che richiedono frequentemente interventi assistenziali di elevata intensità.

Stante la gravità dei quadri clinici dei pazienti, la degenza media è di 60 giorni.

Il Laboratorio analisi della Fondazione, dotato di attrezzature all'avanguardia, ha iniziato dal gennaio 2005 il monitoraggio dei casi positivi per MRSA, quali eventi sentinella, al fine di consentire la tempestiva attivazione le idonee misure di profilassi e trattamento dei pazienti.

Lo studio è stato il frutto di una collaborazione tra microbiologi e clinici, sviluppatasi nell'ambito dell'accordo quinquennale 2003-2008 di collaborazione scientifica tra il Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità e l'IRCCS "Fondazione Santa Lucia", per lo svolgimento di ricerche sugli aspetti preventivi, diagnostici e terapeutici delle infezioni nosocomiali.

INTRODUZIONE

Lo *Staphylococcus aureus* è un batterio commensale umano, gram-positivo il cui habitat primario è rappresentato dall'epitelio squamoso delle narici. Si stima che il microrganismo colonizzi l'80% della popolazione, di cui il 20% stabilmente e il 60% ad intermittenza, mentre un 20% non verrebbe mai colonizzato. Tale diversa suscettibilità alla colonizzazione non ha finora trovato spiegazioni esaustive né a livello dei fattori batterici coinvolti nell'adesione agli epiteli nasali, né a livello di fattori predisponenti dell'ospite (1, 2). Il rischio di contrarre un'infezione invasiva da *S. aureus* è minimo nei soggetti sani, aumenta tra i portatori (3) e, nelle strutture ospedaliere, raggiunge livelli significativi nei pazienti cateterizzati (4, 5), immunocompromessi, chirurgici e con ulcere da pressione (6, 7).

S. aureus presenta numerosi meccanismi di resistenza ai farmaci, tra i quali il più importante è la resistenza alla meticillina, prima penicillina semisintetica utilizzata per le infezioni da stafilococchi produttori di β-lattamasi. Anche se la meticillina è stata da tempo sostituita con l'oxacillina e altri β-lattamici per il trattamento delle infezioni da *S. aureus*, l'acronimo MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) continua ad essere utilizzato per descrivere tale resistenza dovuta all'acquisizione del gene *mecA*. Tale gene, localizzato sull'elemento mobile "Staphylococcal Cassette Chromosome mec" (SCCmec) integrato nel cromosoma dei ceppi MRSA, codifica la produzione di una "Penicillin Binding Protein" (PBP2a) con bassa affinità per la maggior parte dei β-lattamici, permettendo quindi la sintesi della parete anche in presenza di antibiotici β-lattamici. Pertanto il gene "*mecA*" è considerato un utile marker molecolare della resistenza all'oxacillina e, più in genere, a tutti i β-lattamici ad ampio spettro: cefalosporine di terza generazione, cefamicine e carbapenemici (8). Tuttavia, l'origine degli elementi genetici mobili SCCmec come pure i meccanismi di acquisizione restano tuttora non ben definiti anche se diversi autori hanno recentemente formulato alcune suggestive ipotesi al riguardo (9-12).

Nel 1961, da uno screening effettuato in Inghilterra su 5.000 isolati clinici, furono evidenziati i primi 3 ceppi di *Staphylococcus aureus* con resistenza al "*Celbenin*" (13), la meticillina introdotta sul mercato appena 6 mesi prima, e tale resistenza interessò rapidamente il resto dell'Europa e del mondo (14). Nei decenni successivi in molti Paesi avanzati si sono adottate politiche di controllo della prescrizione degli antibiotici che hanno comportato una diminuzione nella diffusione dei ceppi MRSA (15), soprattutto in strutture ospedaliere per pazienti ad alto rischio quali le unità di terapia intensiva (16). Tuttavia gli MRSA hanno continuato a rappresentare a livello ospedaliero la causa più comune di batteriemia (17), con una recente inversione di tendenza che ha fatto registrare ancora un aumentata incidenza di nuovi ceppi di *S. aureus* multiresistenti, non solo a livello ospedaliero ma anche comunitario. Infatti, nel 1993 da soggetti appartenenti a comunità aborigene australiane sono stati isolati ceppi di MRSA con un genotipo diverso da quello dei ceppi normalmente isolati negli ambienti ospedalieri (18); tutti gli isolati esprimevano inoltre il fattore di virulenza denominato Panton-Valentine Leukocidin (19). Successivamente, questi cosiddetti CA-MRSA (*Community Associated*-MRSA) sono stati isolati sempre più frequentemente in centri per la riabilitazione (20) e residenze sanitarie assistite (21), comunità indigene (22), istituti di correzione (23), caserme militari (24) e comunità sportive (25, 26).

In tali comunità gli *S. aureus* meticillino-resistenti sono oggi considerati agenti infettivi emergenti che provocano prevalentemente nei soggetti coinvolti infezioni della pelle e ascessi (25).

A partire dal 1997, sono stati inoltre isolati (27-29) ceppi meticillino-resistenti di *S. aureus* caratterizzati anche da una ridotta suscettibilità alla vancomicina, che hanno richiesto il ricorso al trattamento dei pazienti con agenti antimicrobici alternativi quali il linezolid (30).

Dei circa due miliardi di esseri umani colonizzati da *Staphylococcus aureus*, è stato stimato che i portatori di ceppi MRSA siano compresi tra i 2 e i 53 milioni (31).

Il pericolo incombente di una sempre più crescente diffusione di MRSA, con il conseguente prevedibile impatto sia in termini di sanità pubblica che di costi associati, ha stimolato numerosi Paesi ad attuare opportune politiche di sorveglianza e di controllo sanitario con l'obiettivo di predisporre specifiche linee guida.

Negli Stati Uniti i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDCs) di Atlanta hanno pubblicato a partire dal 1999 schede informative sulla prevenzione e la diagnosi delle infezioni nosocomiali sostenute da MRSA, che vengono periodicamente aggiornate (vedi Appendici A, B e C). Inoltre, i CDC, hanno attivato, fin dal 2001, una *Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings* (www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/default.htm) che ha tra i suoi obiettivi principali quello di promuovere una maggiore consapevolezza del personale sanitario nei riguardi dei meccanismi che determinano l'insorgenza di antibiotico-resistenza e il diffondersi nelle strutture ospedaliere di ceppi antibiotico-resistenti, inclusi ovviamente gli stafilococchi meticillino-resistenti.

A livello europeo, nell'ambito dell'EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) sono stati valutati i dati di suscettibilità antimicrobica di 50.759 isolati di *S. aureus* da 495 ospedali di 26 Paesi europei, raccolti tra il gennaio 1999 e dicembre 2002: la prevalenza di MRSA è risultata variare da meno dell'1% nei Paesi del nord Europa ad oltre il 40% nei Paesi dell'ovest e del sud Europa (32). In Italia, è partito nel 2001 il progetto AR-ISS di sorveglianza sull'antibiotico-resistenza, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità con la collaborazione di 62 laboratori-sentinella, che ha evidenziato una percentuale di isolamento di ceppi MRSA del 41,5% (33). È stato inoltre avviato nel 2003 il progetto ARMed che ha coinvolto 9 Paesi del Mediterraneo nei quali si è confermato a livello ospedaliero il dato medio del 43% di isolati di MRSA, pur con ampie variazioni comprese tra il 10% di isolati in Libano e il 65% in Giordania (34).

La sorveglianza epidemiologica, il monitoraggio e la prevenzione delle infezioni da stafilococchi, e in particolare da MRSA, vengono oggi considerati quindi obiettivi prioritari, sia nelle residenze sanitarie assistite che nelle strutture di riabilitazione neuromotoria, dal momento che tali infezioni rappresentano un importante fattore di rischio soprattutto per i pazienti anziani e comportano il prolungamento della durata del ricovero e l'aumento della spesa sanitaria (35).

Il presente studio è stato focalizzato sui seguenti obiettivi: a) valutazione dell'incidenza delle infezioni da MRSA tra i pazienti ricoverati nell'arco di un anno presso la Fondazione Santa Lucia al fine di monitorare nel tempo l'andamento del fenomeno infettivo; b) individuazione delle patologie a maggior rischio di infezione da MRSA; c) identificazione dei fattori, sia ambientali che dell'ospite, che possono favorire l'insorgenza di infezioni da MRSA.

MATERIALI E METODI

Lo studio ha riguardato tutti i pazienti presenti al 1° giugno 2005, ricoverati in regime ordinario presso le 6 unità operative della Fondazione Santa Lucia, nonché tutti quelli ricoverati successivamente fino al 31 maggio 2006 che, in base al sospetto di quadro infettivo, hanno richiesto accertamenti microbiologici.

Nel periodo considerato, il Laboratorio analisi della Fondazione, seguendo le procedure microbiologiche convenzionali per l'isolamento degli stafilococchi e per la determinazione dell'oxacillino-resistenza, ha analizzato complessivamente, per positività a MRSA, 2.041 campioni di urine, espettorato, lesioni cutanee (ferite e ulcere da pressione), ecc. di altrettanti soggetti; sono state escluse dallo studio le colture risultate positive ad un successivo controllo per lo stesso paziente per il quale non si era ottenuta una risoluzione dell'infezione a seguito di idonea terapia antibiotica.

Si è quindi condotta un'attenta analisi delle cartelle cliniche dei pazienti dai quali erano stati isolati MRSA, provvedendo alla rilevazione, per ogni caso, delle seguenti variabili:

- data del ricovero
- provenienza dal domicilio o da altro ospedale
- patologia oggetto del ricovero
- presenza di concomitanti condizioni morbose potenzialmente favorenti l'insorgenza di infezioni (diabete insulino-dipendente, malattia vascolare periferica)
- evidenza di attuate procedure invasive (catetere venoso centrale, agocannula)
- ricorso a catetere urinario (a permanenza o a intermittenza)
- utilizzo di pannolone
- effettuazione di trattamento antibiotico precedente all'isolamento di MRSA
- presenza di ferite chirurgiche (comprendenti anche PEG, tracheostomia, fissatori esterni) o lesioni da pressione al momento del ricovero
- numero di giorni trascorsi dal ricovero alla comparsa di infezione da MRSA
- tipo di campione dal quale è stato effettuato l'isolamento
- quadro clinico associato all'infezione da MRSA

Come anche suggerito dalla più recente letteratura (36) sono state classificate come infezioni acquisite in riabilitazione quelle comparse almeno 72 ore dopo il ricovero. Dal momento che in 11 pazienti la positività per MRSA era già presente all'ingresso o si è riscontrata entro 72 ore dal ricovero, dei 51 su 2.041 risultati positivi, sono soltanto 40 i soggetti positivi per MRSA che rientrano quindi in tali criteri.

RISULTATI

La popolazione studiata (distribuita per età e sesso nella Tabella 1) è costituita da 2.041 soggetti di età media 62,4 (range 12,7-97,1) il cui ricovero, nel periodo giugno 2005-maggio 2006, ha comportato complessivamente 112.325 giorni di degenza.

Tabella 1. Distribuzione percentuale della popolazione in esame per sesso e classi di età

Classe d'età	Maschi		Femmine		Totale
	n.	%	n.	%	
11-20	52	81,3	12	19,0	64
21-30	75	70,0	32	30,0	107
31-40	106	64,0	60	36,0	166
41-50	110	58,0	79	42,0	189
51-60	158	62,0	97	38,0	255
61-70	206	53,0	182	47,0	388
71-80	231	44,0	295	56,0	526
81-90	87	28,0	219	72,0	306
>90	6	15,0	34	85,0	40
Totale	1.031	50,5	1.010	49,5	2.041

In 1.266 casi (62,0%) i pazienti provenivano da reparti di degenza per acuti di altri ospedali, mentre in 775 casi (38,8%) provenivano dal proprio domicilio. Tra quelli con isolamento positivo per MRSA, 40 soggetti (78,4%) risultavano provenienti da strutture per acuti, mentre gli altri (21,6%) risultavano provenienti dal proprio domicilio.

Nel periodo di osservazione sono stati complessivamente individuati, da diverse tipologie di campioni, 51 casi positivi per MRSA (Tabella 2); nella tabella vengono riportati separatamente i dati relativi agli 11 pazienti risultati positivi al momento del ricovero o comunque entro le 72 ore e quelli relativi ai 40 pazienti per i quali l'infezione da MRSA è stata evidenziata lungo il periodo di degenza o comunque dopo 72 ore dal ricovero.

Tabella 2. Distribuzione dei casi di positività per MRSA per tipologia di campione e tempo di diagnosi

Tipo di campione da cui è stato effettuato l'isolamento	Infezione diagnosticata al ricovero o entro 72 ore	Infezione diagnosticata dopo 72 ore dal ricovero	Totale
Urinocoltura	3	13	16
Espettorato	0	8	8
Ferita cutanea	4	3	7
Tracheostomia	0	1	1
Gastrostomia percutanea (PEG)	0	1	1
Lesione da pressione	4	11	15
Altro (orecchio, uretra, vagina)	0	3	3
Totale	**11**	**40**	**51**

Le caratteristiche demografiche dei 40 soggetti, per il 75,0% maschi e per il 25,0% femmine, sono riportate nella Tabella 3. L'età media dei soggetti è risultata essere di 46,7 anni (range: 16,3-95,1) con una maggior incidenza nella classe di età 71-80 anni.

Tabella 3. Distribuzione percentuale per sesso e classi di età dei casi di infezione da MRSA evidenziati durante il periodo di degenza

Classe d'età	Maschi		Femmine		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	% cum.
11-20	1	50,0	1	50,0	2	5,0
21-30	2	66,7	1	33,3	3	7,5
31-40	5	100,0	0	0,0	5	12,5
41-50	4	80,0	0	20,0	4	35,0
51-60	4	66,7	2	33,3	6	50,0
61-70	5	88,9	1	11,1	6	65,0
71-80	6	63,6	3	36,4	9	87,5
81-90	2	57,1	2	42,9	4	97,5
>90	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Totale	**30**	**75,0**	**10**	**25,0**	**40**	

Analizzando la distribuzione dei 40 casi positivi in relazione alla diagnosi di ricovero (Tabella 4), si può notare come l'incidenza di MRSA risulti maggiore nei pazienti con lesioni midollari e nei post-comatosi mentre sia più bassa nel gruppo di pazienti con patologie neurologiche diverse (malattie degenerative croniche, atassie, lesioni vertebrali amieliche, SLA, postumi di tumori del SNC, traumatismi cranici, postumi di neuropatie di origine infettiva), con 1 solo caso nei due gruppi di pazienti affetti rispettivamente da sclerosi multipla e morbo di Parkinson e nei pazienti del gruppo "Altro".

Tabella 4. Distribuzione della popolazione studiata per gruppi diagnostici, giorni di degenza, casi di infezione da MRSA e incidenza per 1.000 giorni

Gruppi diagnostici	Soggetti ricoverati	Giorni di degenza	Numero di casi di MRSA	Incidenza per 1.000 giorni
Stroke	567	33.370	9	0,27
Pazienti ortopedici	698	32.891	9	0,27
Pazienti con mielolesioni	38	2.912	9	3,09
Pazienti post-comatosi	60	3.683	8	2,17
Pazienti con Sclerosi multipla	99	6.450	1	0,16
Pazienti con Morbo di Parkinson	112	5.774	1	0,17
Pazienti con patologie neurologiche diverse	436	25.944	2	0,08
Altro (neoplasie, sindrome da allettamento)	31	1.341	1	0,75
Totale	**2.041**	**112.365**	**40**	**0,36**

L'incidenza media nel periodo analizzato è risultata pari allo 0,36 per 1.000 giorni di degenza; attraverso l'andamento mensile (Figura 1) si osserva come il massimo dell'incidenza è stato rilevato nel mese di aprile 2006 (0,56 per 1.000 giorni) e il minimo nel mese di febbraio 2006 (0,12 per 1.000 giorni).

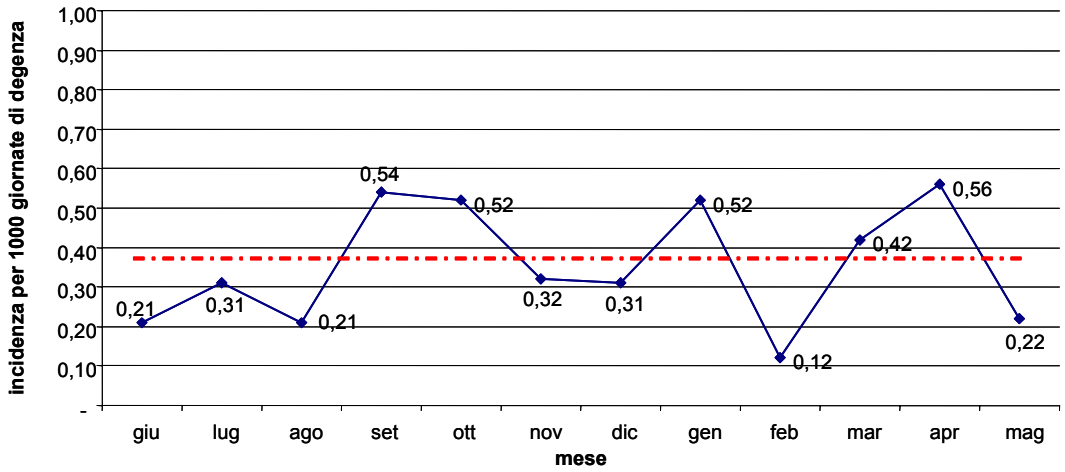

Figura 1. Distribuzione dell'incidenza per mese di rilevazione

Analizzando, nella popolazione degli infetti, la distribuzione delle condizioni morbose e delle procedure invasive concomitanti a rischio di insorgenza di infezione da MRSA è emerso che:

- 1 soggetto presentava diabete mellito insulino-dipendente (2,5% del campione)
- 5 soggetti presentavano una malattia vascolare periferica (12,5% del campione)
- tutti i soggetti presentavano almeno una procedura (invasiva e/o non) considerata a rischio di insorgenza di infezione ospedaliera, e in particolare:
  - 1 soggetto era portatore di catetere venoso centrale
  - 16 soggetti erano portatori di agocannula
  - 25 soggetti erano portatori di catetere vescicale (22 a permanenza e 8 ad intermittenza)
  - 32 soggetti erano stati sottoposti a trattamento antibiotico prima dell'isolamento di MRSA
  - 22 soggetti presentavano una ferita chirurgica
  - 10 soggetti erano portatori di gastrostomia percutanea (PEG)
  - 8 soggetti erano portatori di tracheotomia
  - 24 soggetti presentavano lesioni da pressione di diverso stadio
  - 9 soggetti erano portatori di pannoloni perché incontinenti

Nella Tabella 5 è riportata la distribuzione media dei fattori di rischio per le classi di patologia con un numero maggiore di positività per MRSA.

Tabella 5. Distribuzione del numero medio di fattori di rischio per casi di infezione da MRSA e gruppi diagnostici relativi

Gruppi diagnostici	Numero di casi di infezione da MRSA	Numero medio di fattori di rischio
Stroke	9	4,0
Pazienti ortopedici	9	2,9
Pazienti con mielolesioni	9	5,2
Pazienti post-comatosi	8	7,0
Pazienti con Sclerosi multipla	1	2,0
Pazienti con Morbo di Parkinson	1	8,0
Pazienti con patologie neurologiche diverse	2	7,0
Altro	1	1,0
Totale	**40**	

Nella Figura 2 è rappresentata la distribuzione della popolazione degli infetti per numero di fattori di rischio contemporaneamente presenti.

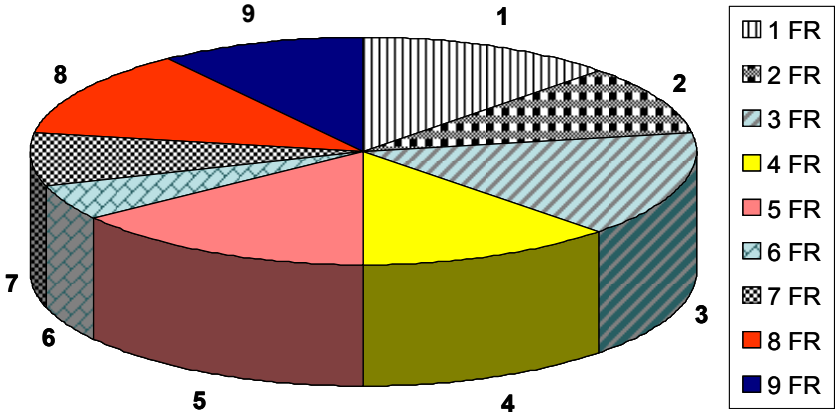

Figura 2. Distribuzione dei 40 pazienti MRSA-positivi in base al numero dei fattori di rischio (FR) contemporaneamente presenti in ciascuno

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Pur nei limiti dovuti all'arco temporale relativamente breve in cui si è svolto questo studio pilota, e al limitato numero di campioni risultati positivi per MRSA, la ricerca ha messo in evidenza elementi di notevole interesse su cui puntare l'attenzione per approfondimenti futuri.

Il dato di maggior rilievo è rappresentato dalla constatazione che il 79,7% dei 65 isolati di *S. aureus* è rappresentato da ceppi di MRSA; tale valore risulta infatti notevolmente più alto di quello riportato in letteratura (20). L'incidenza media rilevata nei 12 mesi di sorveglianza, pari a 0,36 per 1.000 giorni di degenza, risulta invece quasi la metà rispetto a quella (0,69 per 1.000 giorni di degenza) riportata in studi effettuati su tipologie assistenziali simili (21); e tale dato non sembrerebbe spiegabile solo con l'esiguità dei campioni risultati positivi per MRSA ma potrebbe riflettere fattori favorevoli intrinseci alla struttura ospedaliera studiata, quali l'alto livello di prestazioni assistenziali e l'elevata professionalità del personale infermieristico.

L'incidenza di MRSA, come prevedibile (35), è risultata maggiore in quelle patologie per le quali, essendo più lungo il periodo di ospedalizzazione, risulta più alto il rischio di infezioni; nella popolazione studiata, infatti, la degenza media pre-isolamento è risultata di 99,9 giorni nei soggetti affetti da mielolesioni e di 52,5 giorni nel caso di pazienti con postumi di episodio di coma, mentre è risultata pari a 13,8 giorni per i pazienti con patologie ortopediche e di 38,1 giorni per i pazienti affetti da *stroke*. Le altre 4 classi di patologie non sono state prese in considerazione né valutate vista l'estrema esiguità degli isolati di MRSA.

In merito all'individuazione dei fattori di rischio (patologie concomitanti e trattamenti assistenziali), l'indagine svolta indica che la loro presenza è associata all'insorgenza nei pazienti di infezioni da MRSA, dato confermato dalla presenza di almeno un fattore di rischio in tutti i 40 soggetti analizzati (Figura 2).

Come uniformemente raccomandato da tutte le linee guida internazionali, il lavaggio delle mani da parte del personale con sapone disinfettante o con preparati a base di alcool, dopo aver trattato pazienti colonizzati da MRSA, sembra rappresentare la misura con maggiore compliance e minori costi, in relazione al fatto che le mani rappresentano il mezzo con cui può essere trasmesso l'MRSA al paziente (37). D'altronde, l'applicazione di misure più severe quali l'isolamento del paziente infetto da MRSA, soprattutto in ospedali per la riabilitazione neuromotoria, avrebbero un impatto negativo sulla qualità di vita e su molteplici aspetti logistico-organizzativi, e non sembrerebbero comunque ridurre significativamente la trasmissione degli MRSA (38).

Alla luce dei risultati finora emersi, la Direzione sanitaria della Fondazione Santa Lucia ha comunque provveduto ad implementare, con approccio multidisciplinare, le misure preventive già in atto, sia a livello formativo e informativo del personale sanitario (*case report* interni, questionari comportamentali) che attraverso l'intensificazione delle analisi microbiologiche ed epidemiologiche e la verifica dell'efficacia e delle migliori modalità di utilizzo dei presidi di antisepsi attualmente disponibili.

Numerosi dati di letteratura indicano infatti come sia possibile ottenere significative riduzioni dei casi di infezione da MRSA tramite la rigorosa applicazione delle norme di asepsi previste dalle linee guida per la prevenzione delle infezioni ospedaliere oggi disponibili sia a livello europeo che statunitense (39-41).

BIBLIOGRAFIA

1. Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends Microbiol* 2001;9(12):605-10.
2. von EC, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(1):11-6.
3. Casewell MW, Hill RL. The carrier state: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(Suppl A):1-12.
4. Donelli G, Francolini I, Di Carlo V, Di Rosa R, Mastrilli F, Antonelli M, Fadda G. *Protocollo per la prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni associate a cateteri venosi centrali.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/34).
5. Donelli G, Di Carlo V, Guaglianone E, Francolini I, Di Rosa R, Antonelli M, Fadda G, Parisi AI, Musco S, Ierna A, Mastrilli F. *Protocollo per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle infezioni delle vie urinarie associate ai cateteri vescicali.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. (Rapporti ISTISAN 03/40).
6. Donelli G, Guaglianone E, Antonelli M, Fadda G, Ierna A, Salvia A. *Infezioni associate alle ulcere da pressione: metodologie di prevenzione, diagnosi e trattamento.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/41).
7. Ellis SL, Finn P, Noone M, Leaper DJ. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pressure sores using warming therapy. *Surg Infect (Larchmt)* 2003;4(1):53-5.
8. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(4):781-91.
9. Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(12):1179-86.
10. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001;9(10):486-93.
11. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(7):2637-51.
12. Foster TJ. The *Staphylococcus aureus* "superbug". *J Clin Invest* 2004;114(12):1693-6.
13. Jevons MP. "Celbenin"-resistant Staphylococci. *Br Med J* 1961;1:124-5.
14. Ayliffe GA. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):S74-S79.
15. Rosdahl VT, Knudsen AM. The decline of methicillin resistance among Danish *Staphylococcus aureus* strains. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12(2):83-8.
16. The Microbiology Surveillance Network of Northern France. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Enterobacteriaceae producing extended-spectrum [beta]-lactamase (ESBLE) in Northern France: a five-year multicentre incidence study. *Journal of Hospital Infection* 2002;52(2):107-13.
17. Mylotte JM, McDermott C, Spooner JA. Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Rev Infect Dis* 1987;9(5):891-907.
18. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, Liassine N, Bes M, Greenland T, Reverdy ME, Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus*

aureus carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9(8):978-84.

19. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, Etienne J, Richet H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002;35(7):819-24.
20. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Vickers RM, Rihs JD, Hancock GA, Yee YC, Miller JM, Yu VL. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991;114(2):107-12.
21. Minary-Dohen P, Bailly P, Bertrand X, Talon D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in rehabilitation and chronic-care-facilities: what is the best strategy? *BMC Geriatr* 2003;3:5.
22. Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS, Smith K, Johnson S, Boxrud D, Moore KA, Cheek JE. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. *JAMA* 2001;286(10):1201-5.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Correctional Facilities-Georgia, California, Texas, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(41):992-6.
24. Zinderman CE, Conner B, Malakooti MA, LaMar JE, Armstrong A, Bohnker BK. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. *Emerg Infect Dis* 2004;10(5):941-4.
25. Barr B, Felkner M, Diamond PM. High school athletic departments as sentinel surveillance sites for community-associated methicillin-resistant staphylococcal infections. *Tex Med* 2006;102(4):56-61.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Among Competitive Sports Participants-Colorado, Indiana, Pensylvania, and Los Angeles County, 2000-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(33):793-5.
27. Sieradzki K, Tomasz A. Inhibition of cell wall turnover and autolysis by vancomycin in a highly vancomycin-resistant mutant of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1997;179(8):2557-66.
28. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin: United States 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(26):565-7.
29. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004;38(3):448-51.
30. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du CP, Grabsch EA, Roberts SA, Robson J, Read K, Bak N, Hurley J, Johnson PD, Morris AJ, Mayall BC, Grayson ML. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004;38(4):521-8.
31. Grundmann H, ires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006;368(9538):874-85.
32. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, Monen J, Witte W, Grundman H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis* 2004;10(9):1627-34.
33. Boccia D, D'Ancona F, Salmaso S, Monaco M, Del GM, D'Ambrosio F, Giannitelli S, Lana S, Fokas S, Pantosti A. [Antibiotic-resistance in Italy: activity of the first year of the surveillance project AR-ISS]. *Ann Ig* 2005;17(2):95-110.
34. Borg M, Scicluna E, De KM, Van dS-B, Tiemersma E, Gur D, Ben RS, Rasslan O, Elnassar Z, Benbachir M, Pieridou BD, Rahal K, Daoud Z, Grundmann H, Monen J. Antibiotic resistance in

the southeastern Mediterranean - preliminary results from the ARMed project. *Euro Surveill* 2006;11(7):164-7.

35. Bradley SF. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nursing homes. Epidemiology, prevention and management. *Drugs Aging* 1997;10(3):185-98.
36. Salaripour M, McKernan P, Devlin R. A multidisciplinary approach to reducing outbreaks and nosocomial MRSA in a university-affiliated hospital. *Healthc Q* 2006;9(Spec No):54-60.
37. Nijssen S, Bonten MJ, Weinstein RA. Are active microbiological surveillance and subsequent isolation needed to prevent the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Clin Infect Dis* 2005;40(3):405-9.
38. Brun-Buisson C, Girou E. Isolation of patients with MRSA infection. *Lancet* 2005;365(9467):1303-5.
39. Kobayashi H National hospital infection surveillance on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Dermatology* 2006;212(Suppl 1):1-3.
40. Mishal J, Sherer Y, Levin Y, Katz D, Embon E. Two-stage evaluation and intervention program for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. *Scand J Infect Dis* 2001;33(7):498-501.
41. Wagenvoort JH. Dutch measures to control MRSA and the expanding European Union. *Euro Surveill* 2000;5(3):26-8.

Appendice A

Testo integrale della scheda informativa, relativa alla diffusione degli stafilococchi meticillino-resistenti nelle strutture sanitarie, aggiornato nel 2006 dai Centers for Disease Control and Prevention (CDCs) statunitensi

MRSA IN HEALTHCARE SETTINGS

http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_spotlight_2006.html

Released: October 6, 2006

MRSA has been featured in the news and on television programs a great deal recently. MRSA stands for Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. This type of bacteria causes "staph" infections that are resistant to treatment with usual antibiotics.

MRSA occurs most frequently among patients who undergo invasive medical procedures or who have weakened immune systems and are being treated in hospitals and healthcare facilities such as nursing homes and dialysis centers. MRSA in healthcare settings commonly causes serious and potentially life threatening infections, such as bloodstream infections, surgical site infections, or pneumonia.

In addition to healthcare associated infections, MRSA can also infect people in the community at large, generally as skin infections that look like pimples or boils and can be swollen, painful and have draining pus. These skin infections often occur in otherwise healthy people.

Electron micrograph depicting a group of MRSA bacteria (CDC/Janice Carr)

How MRSA Spreads in Healthcare Settings

When we talk about the spread of an infection, we talk about sources of infection – where it starts, and the way or ways it spreads – the *mode* or *modes of transmission*.

In the case of MRSA, patients who already have an MRSA infection or who carry the bacteria on their bodies but do not have symptoms (colonized) are the most common sources of transmission.

Improving the quality of health care, community by community

This 4-part primetime television series explores the quality crisis and the innovative solutions being undertaken by providers, patients and their families to transform the care provided by the institutions we all depend on. The goal of *Remaking American Medicine* is to inspire and empower viewers, both members of the general public and health care professionals, to join in efforts to transform American health care.

CDC is one of numerous National Partners in the Remaking American Medicine national outreach campaign. This campaign is spreading the word about the pioneering work being accomplished in improving health care, and to generate the widest possible audience for the public television series.

- Visit the Remaking American Medicine campaign site http://www.ramcampaign.org/default.htm
- Learn about the television programs http://www.remakingamericanmedicine.org/

The main mode of transmission to other patients is through human hands, especially healthcare workers' hands. Hands may become contaminated with MRSA bacteria by contact with infected or colonized patients. If appropriate hand hygiene such as washing with soap and water or using an alcohol-based hand sanitizer is not performed, the bacteria can be spread when the healthcare worker touches other patients.

MRSA and the Expensive Results of Antimicrobial Resistance

Along with *Staphylococcus aureus*, many significant infection-causing bacteria in the world are becoming resistant to the most commonly prescribed antimicrobial treatments. What causes this and what does it mean?

Antimicrobial resistance occurs when bacteria change or adapt in a way that allows them to survive in the presence of antibiotics designed to kill them. In some cases bacteria become so resistant that no available antibiotics are effective against them. At this time, treatment options still exist for healthcare-associated MRSA but are limited because healthcare-associated MRSA is resistant to many antibiotics.

People infected with antibiotic-resistant organisms like MRSA are more likely to have longer and more expensive hospital stays, and may be more likely to die as a result of the infection. When the drug of choice for treating their infection doesn't work, they require treatment with second- or third-choice medicines that may be less effective, more toxic and more expensive.

So this means that if you or I get an MRSA infection, we may suffer more, and we may pay more for our treatment. Yet American society as a whole suffers more and pays more too because of the increased burden and expense in the healthcare system.

MRSA: a Growing Problem in the Healthcare Setting, But One with a Cure

MRSA is becoming more prevalent in healthcare settings. According to CDC data, the proportion of infections that are antimicrobial resistant has been growing. In 1974, MRSA infections accounted for two percent of the total number of staph infections; in 1995 it was 22%; in 2004 it was some 63%.

The good news is that MRSA is preventable. The first step to prevent MRSA, is to prevent healthcare infections in general. Infection control guidelines produced by CDC and the Healthcare Infection Control and Prevention Advisory Committee (HICPAC) are central to the prevention and control of healthcare infections and ultimately, MRSA in healthcare settings. To learn more about infection control guidelines to prevent infections and MRSA go to http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp.

CDC welcomes the increased attention and dialogue on the important problem of MRSA in healthcare. CDC, state and local health departments and partners nationwide are collaborating to prevent MRSA infections in healthcare settings. For example, CDC:

- monitors trends in infections and MRSA through surveillance systems such as the National Healthcare Safety Network, formerly the National Nosocomial Infection Surveillance System and the Dialysis Surveillance Network to identify which patients are at highest risk and where prevention efforts should be targeted;
- works with multiple prevention partners including state health departments, academic medical centers, and regional and national collaboratives to identify and promote effective strategies to prevent MRSA transmission;
- developed an overarching strategy to help guide healthcare facilities to control antibiotic resistance called The Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings. This campaign includes specific strategies for various healthcare populations, including hospitalized adults and children, dialysis patients, surgical patients, and long-term care patients.

Learning More

- *http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa.html*
  Overview, facts, prevention and control information for healthcare personnel, educational materials, more
- *http://www.cdc.gov/drugresistance/index.htm*
  Gateway to resources both inside and outside CDC

Appendice B

Testo integrale delle raccomandazioni rivolte al personale sanitario per la prevenzione e il controllo delle infezioni ospedaliere da MRSA pubblicato nel 1999 e aggiornato nel 2004 dai Centers for Disease Control and Prevention (CDCs) statunitensi

INFORMATION ABOUT MRSA FOR HEALTHCARE PERSONNEL

http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_healthcareFS.html

Updated: August 31, 2004
Released: August 1999

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has become a prevalent nosocomial pathogen in the United States. In hospitals, the most important reservoirs of MRSA are infected or colonized patients. Although hospital personnel can serve as reservoirs for MRSA and may harbor the organism for many months, they have been more commonly identified as a link for transmission between colonized or infected patients. The main mode of transmission of MRSA is via hands (especially health care workers' hands) which may become contaminated by contact with a) colonized or infected patients, b) colonized or infected body sites of the personnel themselves, or c) devices, items, or environmental surfaces contaminated with body fluids containing MRSA. Standard Precautions, as described in the "Guideline for Isolation Precautions in Hospitals" (Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:53-80), should control the spread of MRSA in most instances.

Standard Precautions

Standard Precautions include:

1) *Handwashing*

   Wash hands after touching blood, body fluids, secretions, excretions, and contaminated items, whether or not gloves are worn. Wash hands immediately after gloves are removed, between patient contacts, and when otherwise indicated to avoid transfer of microorganisms to other patients or environments. It may be necessary to wash hands between tasks and procedures on the same patient to prevent cross-contamination of different body sites.

2) *Gloving*

   Wear gloves (clean nonsterile gloves are adequate) when touching blood, body fluids, secretions, excretions, and contaminated items; put on clean gloves just before touching mucous membranes and nonintact skin. Remove gloves promptly after use, before touching noncontaminated items and environmental surfaces, and before going to another patient, and wash hands immediately to avoid transfer of microorganisms to other patients or environments.

3) *Masking*

   Wear a mask and eye protection or a face shield to protect mucous membranes of the eyes, nose, and mouth during procedures and patient-care activities that are likely to generate splashes or sprays of blood, body fluids, secretions, and excretions.

4) *Gowning*

   Wear a gown (a clean nonsterile gown is adequate) to protect skin and prevent soiling of clothes during procedures and patient-care activities that are likely to generate splashes or sprays of blood, body fluids, secretions, and excretions or cause soiling of clothing.

5) *Appropriate device handling*

   Handle used patient-care equipment soiled with blood, body fluids, secretions, and excretions in a manner that prevents skin and mucous membrane exposures, contamination of clothing, and transfer of microorganisms to other patients and environments. Ensure that reusable equipment is not used for the care of another patient until it has been appropriately cleaned and reprocessed and that single-use items are properly discarded.

6) *Appropriate handling of laundry*
   Handle, transport, and process used linen soiled with blood, body fluids, secretions, and excretions in a manner that prevents skin and mucous membrane exposures, contamination of clothing, and transfer of microorganisms to other patients and environments. If MRSA is judged by the hospital's infection control program to be of special clinical or epidemiologic significance, then Contact Precautions should be considered.

Contact Precautions

Contact Precautions consist of:

1) Placing a patient with MRSA in a private room. When a private room is not available, the patient may be placed in a room with a patient(s) who has active infection with MRSA, but with no other infection (cohorting).
2) Wearing gloves (clean nonsterile gloves are adequate) when entering the room. During the course of providing care for a patient, change gloves after having contact with infective material that may contain high concentrations of microorganisms (e.g., fecal material and wound drainage). Remove gloves before leaving the patient's room and wash hands immediately with an antimicrobial agent. After glove removal and handwashing, ensure that hands do not touch potentially contaminated environmental surfaces or items in the patient's room to avoid transfer of microorganisms to other patients and environments.
3) Wearing a gown when entering the room if you anticipate that your clothing will have substantial contact with the patient, environmental surfaces, or items in the patient's room, or if the patient is incontinent, or has diarrhea, an ileostomy, a colostomy, or wound drainage not contained by a dressing. Remove the gown before leaving the patient's room. After gown removal, ensure that clothing does not contact potentially contaminated environmental surfaces to avoid transfer of microorganisms to other patients and environments.
4) Limiting the movement and transport of the patient from the room to essential purposes only. If the patient is transported out of the room, ensure that precautions are maintained to minimize the risk of transmission of microorganisms to other patients and contamination of environmental surfaces or equipment.
5) Ensuring that patient-care items, bedside equipment, and frequently touched surfaces receive daily cleaning.
6) When possible, dedicating the use of noncritical patient-care equipment and items such as stethoscope, sphygmomanometer, bedside commode, or electronic rectal thermometer to a single patient (or cohort of patients infected or colonized with MRSA) to avoid sharing between patients. If use of common equipment or items is unavoidable, then adequately clean and disinfect them before use on another patient.

Culturing of Personnel and Management of Personnel Carriers of MRSA

Unless the objective of the hospital is to eradicate all MRSA carriage and treat all personnel who are MRSA carriers, whether or not they disseminate MRSA, it may be prudent to culture only personnel who are implicated in MRSA transmission based on epidemiologic data. MRSA-carrier personnel who are epidemiologically linked to transmission should be removed from direct patient care until treatment of the MRSA-carrier status is successful. If the hospital elects to culture all personnel to identify MRSA carriers, a) surveillance cultures need to be done frequently, and b) it is likely that personnel colonized by MRSA who are not linked to transmission and/or who may not be MRSA disseminators will be

identified, subjected to treatment, and/or removed from patient contact unnecessarily. Because of the high cost attendant to repeated surveillance cultures and the potential of repeated culturing to result in serious consequences to health care workers, hospitals should weigh the advantages and the adverse effects of routinely culturing personnel before doing so.

Control of MRSA Outbreaks

When an outbreak of MRSA infection occurs, an epidemiologic assessment should be initiated to identify risk factors for MRSA acquisition in the institution; clinical isolates of MRSA should be saved and submitted for strain typing. Colonized or infected patients should be identified as quickly as possible, appropriate barrier precautions should be instituted, and handwashing by medical personnel before and after all patient contacts should be strictly adhered to.

All personnel should be reinstructed on appropriate precautions for patients colonized or infected with multiresistant microorganisms and on the importance of handwashing and barrier precautions in preventing contact transmission.

If additional help is needed by the hospital, a consultation with the local or state health department or CDC may be necessary.

Appendice C

Testo integrale delle indicazioni specifiche per la diagnosi di laboratorio degli MRSA reso disponibile nel 2005 dai Centers for Disease Control and Prevention (CDCs) statunitensi

LABORATORY DETECTION OF: OXACILLIN/METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_lab_mrsa.html

February 2, 2005

What are the susceptibility patterns of clinical *S. aureus* isolates?

Approximately 10% of *S. aureus* isolates in the United States are susceptible to penicillin. However, many *S. aureus* strains, while resistant to penicillin, remain susceptible to penicillinase-stable penicillins, such as oxacillin and methicillin. Strains that are oxacillin and methicillin resistant, historically termed methicillin-resistant S. *aureus* (MRSA), are resistant to all ß-lactam agents, including cephalosporins and carbapenems. Hospital-associated MRSA isolates often are multiply resistant to other commonly used antimicrobial agents, including erythromycin, clindamycin, and tetracycline, while community-associated MRSA isolates are often resistant only to ß-lactam agents and erythromycin. Since 1996, MRSA strains with decreased susceptibility to vancomycin (minimum inhibitory concentration [MIC], 8-16 µg/ml) and strains fully resistant to vancomycin (MIC $\geq$ 32 µg/ml) have been reported.

Why are MRSA important?

Pathogenicity

MRSA have many virulence factors that enable them to cause disease in normal hosts. For example, MRSA are frequent causes of healthcare-associated bloodstream and catheter-related infections. MRSA are also an emerging cause of community-associated infections, especially skin and soft tissue infections and necrotizing pneumonia.

Limited treatment options

Vancomycin and two newer antimicrobial agents, linezolid and daptomycin, are among the drugs that are used for treatment of severe healthcare-associated MRSA infections. Although some strains remain susceptible to trimethoprim/sulfamethoxazole, gentamicin, or rifampin, these drugs are not typically used as first-line agents. Because of the rapid emergence resistance to rifampin, this drug should never be used as a single agent to treat MRSA infections.

MRSA are transmissible

An MRSA outbreak can occur when one strain is transmitted to other patients or close contacts of the infected persons in the community. Often this occurs when a patient or health-care worker is colonized with an MRSA strain (i.e., carries the organism but shows no clinical signs or symptoms of infection) and, through contact, spreads the strain to another person. Handwashing and screening patients for MRSA should be performed to decrease transmission and reduce the number of patients infected with MRSA.

How should clinical laboratories screen for MRSA?

The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), now called the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), recommends the cefoxitin disk screen test, the latex agglutination test for PBP2a, or a plate containing 6 µg/ml of oxacillin in Mueller-Hinton agar supplemented with NaCl (4% w/v; 0.68 mol/L) as alternative methods of testing for MRSA. For methods of inoculation, see CLSI Approved Standard M100-S15 (1).

Is it difficult to detect oxacillin/methicillin resistance?

Accurate detection of oxacillin/methicillin resistance can be difficult due to the presence of two subpopulations (one susceptible and the other resistant) that may coexist within a culture of staphylococci (2). All cells in a culture may carry the genetic information for resistance, but only a small number may express the resistance *in vitro*. This phenomenon is termed heteroresistance and occurs in staphylococci resistant to penicillinase-stable penicillins, such as oxacillin.

Cells expressing heteroresistance grow more slowly than the oxacillin-susceptible population and may be missed at temperatures above 35°C. This is why CLSI recommends incubating isolates being tested against oxacillin, methicillin, or nafcillin at 33-35° C (maximum of 35°C) for a full 24 hours before reading (1).

Can all susceptibility tests detect MRSA?

When used correctly, broth-based and agar-based tests usually can detect MRSA. The cefoxitin disk diffusion method can be used in addition to routine susceptibility test methods or as a back-up method.

Are there additional tests to detect oxacillin/methicillin resistance?

Nucleic acid amplification tests, such as the polymerase chain reaction (PCR), can be used to detect the *mec*A gene, which mediates oxacillin resistance in staphylococci.

How is the *mec*A gene involved in the mechanism of resistance?

Staphylococcal resistance to oxacillin/methicillin occurs when an isolate carries an altered penicillin-binding protein, PBP2a, which is encoded by the *mec*A gene. The new penicillin-binding protein binds beta-lactams with lower avidity, which results in resistance to this class of antimicrobial agents.

What are the breakpoints for testing the susceptibility of staphylococci to oxacillin?

The CLSI breakpoints for *S. aureus* are different than those for coagulase-negative staphylococci (CoNS) (1).

Interpretive Criteria (in µg/ml) for Oxacillin MIC Tests

	Susceptible	Intermediate	Resistant
S. aureus	≤ 2 µg/ml	N/A	≥ 4 µg/ml
CoNS	≤ 0.25 µg/ml	N/A	≥ 0.5 µg/ml

Interpretive Criteria (in mm) for Oxacillin Disk Diffusion Tests

	Susceptible	Intermediate	Resistant
S. aureus	≥ 13 mm	11-12 mm	≤ 10 mm
CoNS	≥ 18 mm	N/A	≤ 17mm

N/A = not applicable

Interpretive Criteria (in mm) for Cefoxitin Disk Diffusion Test

	Susceptible*	†	Resistant**
S. aureus	≥ 20 mm		≤ 19 mm
CoNS	≥ 25 mm		≤ 24 mm

* Report as oxacillin susceptible
†There is no intermediate category with the cefoxitin disk diffusion test
** Report as oxacillin resistant

Why are oxacillin and cefoxitin tested instead of methicillin?

First, methicillin is no longer commercially available in the United States. Second, oxacillin maintains its activity during storage better than methicillin and is more likely to detect heteroresistant strains. However, cefoxitin is an even better inducer of the *mecA* gene and disk diffusion tests using cefoxitin give clearer endpoints and are easier to read than tests with oxacillin.

If oxacillin is tested, why are the isolates called “MRSA” instead of “ORSA”?

When resistance was first described in 1961, methicillin was used to test and treat infections caused by *S. aureus.* However, oxacillin, which is in the same class of drugs as methicillin, was chosen as the agent of choice for testing staphylococci in the early 1990s. The acronym MRSA is still used by many to describe these isolates because of its historic role.

1. CLSI. 2005. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI approved standard M100-S15. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
2. Bannerman, TL. 2003. *Staphylococcus*, *Micrococcus* and other catalase-positive cocci that grow aerobically. In P.R. Murray, E.J. Baron, J.H. Jorgensen, M.A. Pfaller, R.H. Yolken (eds.), Manual of Clinical Microbiology 8 th ed. ASM Press, Washington, D.C.

La riproduzione parziale o totale dei Rapporti *e* Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.

Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma

Roma, dicembre 2006 (n. 4) 11° Suppl.