

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XIII

Giugno 2010

numero 6

IL PUNTO SU

***Staphylococcus aureus* meticillino-resistente comunitario e nosocomiale in fibrosi cistica: uno studio di epidemiologia molecolare**

Giovanni Taccetti, Priscilla Cocchi, Filippo Festini¹,
Gemma Braccini¹, Francesca Trevisan, Novella Ravenni,
Cesare Braggion, Silvia Campana

*per il Gruppo di Studio su MRSA in fibrosi cistica (vedi elenco
completo in calce all'articolo)*

Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer,
Firenze

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

Centro FC, Laboratorio Microbiologia, Fondazione IRCCS,
Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena
Milano

Laboratorio di analisi, Ospedale «Tatarella» Cerignola

Area Funzionale di Microbiologia, Università «Federico II»
Napoli

Laboratorio di Microbiologia, Ospedale «Civile Maggiore»
Verona

Ospedale Pediatrico «Bambino Gesù» - Roma

Laboratorio di Patologia, Ospedale di Soverato

Laboratorio di Microbiologia, Ospedale «Umberto I», Ancona

Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della
Regione Lombardia, Istituto Clinico di Perfezionamento Divisione
Pediatria dell'Università di Milano

Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della
Regione Marche, Divisione Pediatria Ospedale dei Bambini G.
Salesi, Ancona

Unità Operativa Semplice Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico
Bambino Gesù di Roma

Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Divisione di Pediatria,
Ospedale di Livorno

Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della
Regione Calabria, Divisione Pediatria, Ospedale di Soverato

Centro Regionale Pediatrico la Fibrosi Cistica della Regione
Campania, Azienda Universitaria Policlinico «Federico II»,
Napoli

Servizio di Supporto Fibrosi Cistica Ospedale «G.Tatarella»,
Cerignola

Indirizzo per corrispondenza: g.taccetti@meyer.it

Community-acquired and Nosocomial Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Cystic Fibrosis

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA, hospital-acquired MRSA, community-acquired MRSA, Cystic fibrosis

Summary If a hospitalized patient acquires a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection within 48 h of being hospitalized, it is considered a community-acquired infection. If the patient has had frequent or recent contact with a hospital or clinic, or has undergone recent invasive medical procedures, a MRSA infection is considered nosocomial. The MRSA strains responsible for hospital-acquired (HA-MRSA) or community-acquired (CA-MRSA) infections are genetically different. Although patients who are frequently hospitalized such as those with cystic fibrosis (CF) are considered to be at greatest risk of contracting HA-MRSA strains, CA-MRSA infections have increased, leading us to believe that the epidemiology of MRSA infection is changing. We have performed molecular typing of MRSA strains from 178 CF patients from 9 specialized Italian CF centres. Even though these patients were at risk of acquiring HA-MRSA infections, our molecular study found they had a high incidence of CA-MRSA (31.4%). The role of MRSA infection in the evolution of CF patients' lung damage has to be clarified since published results are contrasting. There is not yet any agreement on treatment modalities for CF patients suffering from their first MRSA infection or when this bacterium persists in their respiratory tract. Frequent hand-washings with soap or alcohol gel are important prevention measures.

RIASSUNTO

Dal punto di vista clinico un'infezione da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) viene ritenuta acquisita in comunità quando è diagnosticata in pazienti non ricoverati o quando si manifesta entro 48 ore dall'ospedalizzazione. Se invece si verifica in pazienti che hanno avuto frequenti o recenti contatti con strutture ospedaliere (o di assistenza sanitaria) o in soggetti recentemente sottoposti a procedure mediche invasive l'infezione è ritenuta acquisita in ospedale. A livello molecolare i ceppi di MRSA possono essere distinti in *hospital-acquired* (HA-MRSA) o *community-acquired* (CA-MRSA). I pazienti con frequenti ospedalizzazioni come i fibrocistici sono ritenuti a maggior rischio di contrarre un'infezione da ceppi di HA-MRSA. Recentemente tuttavia è stato osservato un incremento del numero di infezioni da MRSA anche in pazienti mai ospedalizzati. Tutto ciò ha fatto ipotizzare un cambiamento nell'epidemiologia dell'infezione da

MRSA. È stata valutata dal punto di vista molecolare la tipologia di ceppi di MRSA presenti in 178 pazienti con fibrosi cistica afferenti a 9 centri specialistici italiani. Nonostante i pazienti fossero a rischio di acquisire ceppi ospedalieri di MRSA, lo studio molecolare ha riscontrato un'alta prevalenza di ceppi CA-MRSA (31,4%). Il ruolo dell'infezione da MRSA nell'evoluzione del danno polmonare in pazienti affetti da FC deve ancora essere chiarito e gli studi finora condotti hanno evidenziato risultati apparentemente discordanti. In caso di prima infezione da MRSA o in caso di persistenza del germe a livello delle vie aeree non esiste ancora un accordo univoco sulla necessità e sulle eventuali modalità di trattamento dei soggetti infettati. Il lavaggio frequente delle mani con sapone o gel alcolico rimane una misura importante di prevenzione.

INTRODUZIONE

La fibrosi cistica (FC) è la più comune malattia ereditaria letale nella popolazione caucasica, con un'incidenza di 1:3500-4000 nuovi nati¹. La malattia, a trasmissione autosomica re-

cessiva, dipende sostanzialmente da un difetto a livello del canale transmembrana del cloro, denominato *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR), che porta alla formazione di secrezioni disidratate, dense e viscosi da parte di tutte le ghiandole a secrezione esocrina². Tale alterazione delle caratteristiche delle secrezioni bronchiali finisce per costituire un habitat ideale per le varie specie batteriche, responsabili dei quadri di infezione polmonare di cui i pazienti soffrono (Figura 1) e che condizionano la prognosi³.

Staphylococcus aureus solitamente è il primo patogeno a colonizzare le vie aeree dei pazienti affetti da FC. In era pre-antibiotica, questo patogeno era la principale causa di morbidità e mortalità³⁻⁵. Recentemente si è andata affermando l'importanza dei germi gram negativi non-fermentanti come principali responsabili di infezione polmonare. *P. aeruginosa* è il germe isolato con maggior frequenza dalle vie aeree dei pazienti⁵. Recentemente tuttavia, anche in FC, un argomento di preoccupazione è rappresentato dall'emergenza di ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), la cui prevalenza in alcune casistiche ha raggiunto il 20%⁵⁻¹².

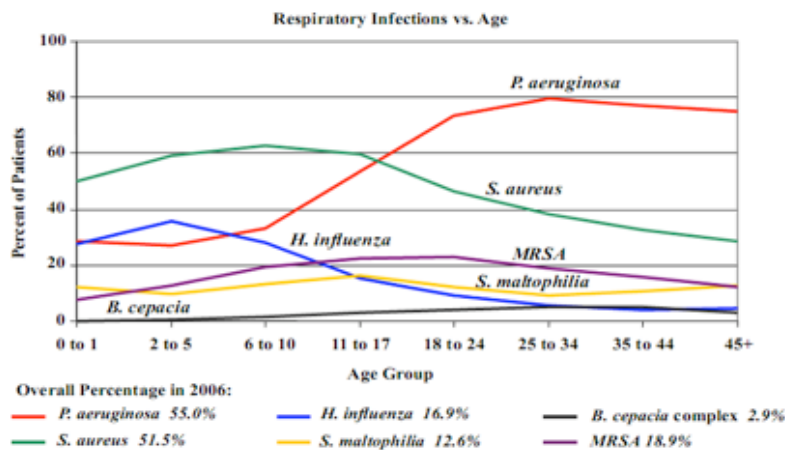


Figura 1. Germi colonizzanti le vie aeree dei pazienti con fibrosi cistica in relazione all'età (Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2006 Annual Report⁵).

Dal suo primo isolamento negli anni '60, questo patogeno è diventato un'importante causa di infezioni e una delle principali cause di infezioni nosocomiali^{7-10,13,14}.

Come per altre specie di *S. aureus*, il normale habitat dei ceppi di MRSA è rappresentato dalla cute e dalle narici.

La meticillino-resistenza è dovuta alla presenza di un elemento genetico mobile chiamato «*Staphylococcal Cassette Chromosome mec*» (SCC*mec*) integrato nel cromosoma di MRSA. Tale elemento genetico porta il gene *mecA*, che codifica per una proteina legante la meticillina (PBP-2) responsabile della ridotta affinità di legame per gli antibiotici beta lattamici¹⁰.

Studi sui fattori di rischio per l'acquisizione di MRSA hanno mostrato che il rischio di carriage nasale di ceppi di MRSA include l'ospedalizzazione, la degenza prolungata, i frequenti contatti con ambienti extra-ospedalieri in cui vengono erogate cure, i trattamenti antibiotici recenti (entro i 60 giorni precedenti) o i frequenti contatti con soggetti con uno o più

dei fattori di rischio precedentemente elencati⁸⁻¹⁵.

In passato si riteneva che le infezioni causate da questo germe si verificassero principalmente per contagio nei luoghi di cura. Recentemente tuttavia è stato segnalato un aumento di epidemie da MRSA in aree rurali e urbane, senza che i pazienti riferissero nell'anamnesi ammissione in strutture sanitarie. Queste osservazioni hanno suggerito un cambiamento nell'epidemiologia delle infezioni da MRSA^{12,16-19}.

Il ruolo di MRSA nella FC è attualmente conosciuto in modo incompleto. I dati riguardo alla sua prevalenza, al pattern di resistenza agli antibiotici, all'epidemiologia, alla trasmissibilità, alla virulenza e all'impatto clinico sui pazienti fibrocistici sono ancora limitati^{11,20-23}. Un miglioramento delle conoscenze su questo importante patogeno potrebbe essere importante per l'ottimizzazione della gestione delle infezioni polmonari in pazienti FC.

NOMENCLATURA

La definizione dei Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) stabilisce che un'infezione è acquisita in comunità quando è diagnosticata in pazienti non ricoverati in ospedale o quando si verifica entro 48 ore dall'ospedalizzazione^{8,9}. L'infezione da MRSA non fa eccezione a questa regola. I ceppi di MRSA acquisiti in comunità sono conosciuti con l'acronimo CA-MRSA (*community-acquired MRSA*).

L'infezione è invece ritenuta acquisita in ospedale quando si verifica in pazienti che hanno avuto frequenti o recenti contatti con strutture ospedaliere (o di assistenza sanitaria) o in soggetti che si sono recentemente sottoposti a procedure mediche invasive²⁴. I ceppi di MRSA acquisiti in ospedale sono conosciuti con l'acronimo HA-MRSA (*hospital-acquired MRSA*). In relazione all'attuale evoluzione dell'organizzazione delle cure, che vede diminuire sempre di più il ricorso all'ospedalizzazione classica, il termine «MRSA acquisito in ambiente di cura» sembra oggi preferibile rispetto al termine «acquisito in ospedale», poiché è stata documentata la possibilità di contagio anche in ambito sanitario extraospedaliero¹⁰.

I termini «associato» o «acquisito» vengono in pratica usati indifferentemente^{7,8}. Il termine «associato» è preferibile quando viene fatto riferimento a ceppi, isolati indifferentemente nella comunità o negli ambienti di cura, in un contesto in cui non sia stabilito con certezza il nesso causale, mentre il termine «acquisito» viene preferito quando viene dimostrata la trasmissione dell'infezione¹⁰.

MICROBIOLOGIA

L'isolamento e l'identificazione di MRSA si basa su l'uso di terreni e test specifici¹² alla portata di tutti i laboratori di microbiologia diagnostica. La corretta differenziazione su base molecolare fra CA-MRSA e HA-MRSA necessita invece di un approccio genetico molecolare specifico, attuabile esclusivamente in laboratori specialistici²⁵⁻²⁷.

I CA-MRSA possono essere distinti dagli HA-MRSA su base molecolare per la differenza dell'elemento genetico mobile chiamato «*Staphylococcal cassette chromosome mec*» (SCC*mec*) che determina la ridotta affinità di legame per gli antibiotici beta-lattamici.

Sono stati evidenziati vari tipi di SCC*mec*, che hanno portato alla classificazione dei tipi SCC*mec* I, II, III, IV, V e VI²⁵⁻³². I ceppi HA-MRSA appartengono a SCC*mec* tipo I, II, III mentre SCC*mec* tipo IV e V appartengono a CA-MRSA.

È stato dimostrato che la definizione di CA-MRSA e HA-MRSA basata sui soli criteri clinici, senza caratterizzazione molecolare di SCC*mec*, sottostima di circa un terzo la prevalenza dei CA-MRSA³³.

I ceppi di CA-MRSA possono avere un diverso background genetico in diverse aree geografiche³⁴ e ceppi diversi di CA-MRSA possono essere riscontrati in vari Paesi³⁵⁻³⁷, riflettendo la loro diversa capacità a causare infezioni, a persistere e a diffondersi. La maggior parte dei CA-MRSA studiati fino a ora appartengono a SCC*mec* type IV, suggerendo che questo sia il tipo più adattabile all'ospite e all'ambiente e il più facilmente trasmissibile.

La maggior parte dei ceppi HA-MRSA sono di solito resistenti a varie classi di antibiotici mentre la maggior parte dei ceppi CA-MRSA sono suscettibili al trimetoprim-sulfametossazolo, alla gentamicina, e alle tetracicline^{8,10}. La sensibilità alla clindamicina può essere variabile.

I ceppi che appartengono a CA-MRSA sono in genere caratterizzati anche dalla produzione della leucocidina di *Panton-Valentine* (PVL), da considerare un fattore di virulenza³⁸. Il gene PVL è situato nel genoma batterico in sede diversa rispetto a SCC*mec*. In ambito extra-FC, ceppi di CA-MRSA sintetizzanti la PVL (PVL+), sono stati epidemiologicamente correlati con infezioni cutanee³⁹ e polmonari a decorso severo⁴⁰⁻⁴⁷.

EPIDEMIOLOGIA

MRSA è attualmente riconosciuto come un problema di salute pubblica mondiale, per l'incremento della prevalenza di infezioni sostenute da questo patogeno^{7,8,48}. In ambito non FC le infezioni causate da questo germe si verificavano principalmente per contagio nei luoghi di cura. Recentemente tuttavia è stato osservato un aumento di epidemie da MRSA in aree rurali e urbane, senza che i pazienti avessero in alcun modo nell'anamnesi ammissione in strutture sanitarie. Queste osservazioni hanno suggerito un cambiamento nell'epidemiologia delle infezioni da MRSA^{12,16-19, 49}.

Studi recenti, utilizzando sofisticate tecniche molecolari, hanno dimostrato che la definizione clinica relativa alla distinzione fra ceppi HA-MRSA e CA-MRSA non correla con i dati molecolari.

In particolar modo la definizione clinica del CDC sottostima la prevalenza di CA-MRSA perché molti pazienti, pur frequentando ambienti ospedalieri, albergano ceppi che hanno caratteristiche genetiche e pattern di sensibilità antibiotica tipiche dei CA-MRSA. Recenti osservazioni, basate su studi molecolari, suggeriscono che la sola associazione anamnestica con ambienti ospedalieri abbia un basso valore predittivo per distinguere i pazienti infettati da CA-MRSA da quelli infettati da HA-MRSA^{33,50} (Figura 2).

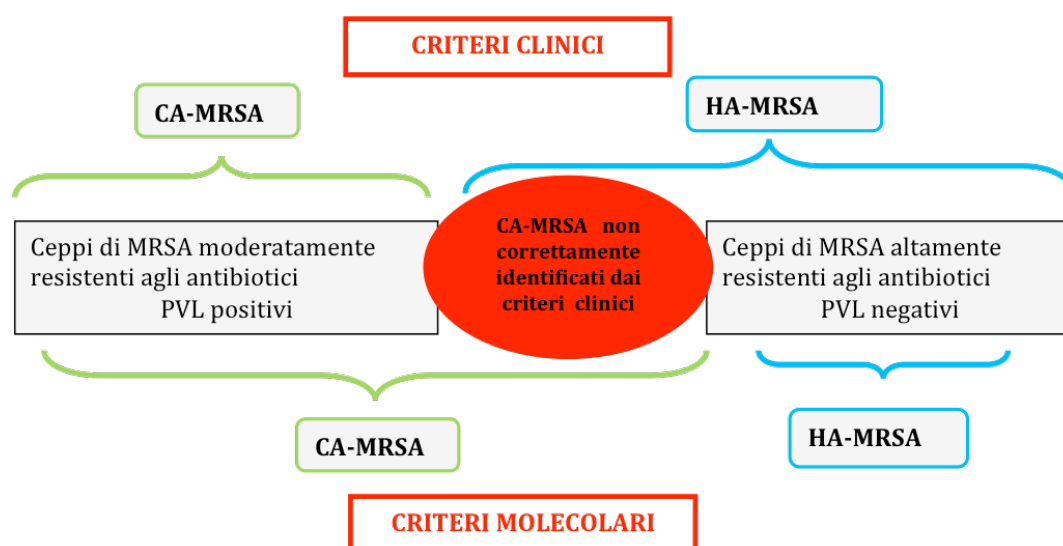


Figura 2. A scopo esemplificativo, in alto viene mostrata la definizione di MRSA basata su criteri clinici. Per HA-MRSA vengono considerati i frequenti e recenti contatti con strutture ospedaliere e/o esecuzione di metodiche diagnostiche/terapeutiche invasive. In basso viene invece illustrato il risultato dell'identificazione basata su criteri molecolari. L'utilizzo dei soli criteri clinici porta a una marcata sottostima dei ceppi comunitari (Da: David MZ, Glikman D, Crawford SE, et al. J Infect Dis 2008;197:1235-43, modificato).

In USA, e in misura minore in Europa, ceppi di CA-MRSA sono descritti in continuo aumento in ambito nosocomiale, con tendenza a rimpiazzare progressivamente i ceppi di MRSA *healthcare-associated* ritenuti responsabili di infezioni ospedaliere⁵¹⁻⁵⁶.

In fibrosi cistica i dati disponibili sull'epidemiologia di MRSA sono ancora da considerare parziali e solo un numero li-

mitato di studi ha analizzato questa problematica^{12,21,23,57-61}.

Presso il Laboratorio del Centro Regionale Toscano Fibrosi Cistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, dove sono presenti le facilities e le competenze per la caratterizzazione molecolare dei ceppi, è stato condotto uno studio epidemiologico policentrico biennale su MRSA valutando il pattern di sensibilità agli antibiotici, la produzione di PVL, la prevalenza di SCCmec types e caratterizzando i ceppi con *Multi-Locus-Sequence-Typing* (MLST)²². Dati preliminari derivanti da tale studio hanno evidenziato che 178 (7,5%) dei 2362 pazienti FC di 9 Centri erano infettati da MRSA. È stata osservata una variabilità estrema nella prevalenza di MRSA tra i Centri FC⁵⁷⁻⁶¹.

La Tabella I illustra la percentuale di sensibilità di 178 isolati di MRSA da pazienti fibrocistici valutati con il test di diffusione su disco su agar Mueller-Hinton.

Agenti antimicrobici	Sensibili (%)	Resistenti (%)	Intermedi (%)
Tobramicina	13	86	1
Gentamicina	25	75	-
Erithromicina	2	90	8
Ciprofloxacina	22	73	5
Levofloxacina	25	63	12
Trimetoprim/sulfametossazolo	87	13	-
Rifampicina	72	28	-
Vancomicina	100	-	-
Teicoplanina	100	-	-
Linezolid	100	-	-

Non è stata dimostrata resistenza a vancomicina, teicoplanina, e linezolid. La sensibilità a trimetoprim-sulfametossazolo e rifampicina è elevata.

La Tabella II illustra la distribuzione di SCCmec type in 178 ceppi di MRSA.

SCCmec tipo I n (%)	SCCmec tipo II n (%)	SCCmec tipo III n (%)	SCCmec tipo IV n (%)	Non determinato n (%)	Profilo multiplo n (%)	Totale
88 (49,4%)	2 (1,1%)	7 (3,9%)	56 (31,4%)	14 (7,8%)	11 (6,1%)	178

Può essere osservata un'alta prevalenza di ceppi CA-MRSA, apparentemente inusuale in pazienti considerati a rischio di acquisizione di HA-MRSA²². La maggior parte di HA-MRSA appartengono a SCCmec type I, invece che al type II, descritto di solito come il ceppo di HA-MRSA più comunemente isolato. In base alle nostre osservazioni, anche nel

campo di una patologia caratterizzata da frequenti ospedalizzazioni dei pazienti come la fibrosi cistica, la sola definizione clinica sottostima la reale prevalenza dei CA-MRSA, come viene evidenziato dall'uso della definizione microbiologica basata su criteri molecolari.

Nella casistica precedentemente illustrata tutti i ceppi di CA-MRSA sono stati testati per la presenza dei geni PVL, ma nessun ceppo è risultato positivo.

Poiché esiste solo un numero limitato di esperienze riguardo a studi di tipizzazione su isolati di MRSA di pazienti FC, non è attualmente noto se il complessivo incremento della prevalenza di MRSA, osservato anche in altre casistiche, sia dovuto a ceppi CA-MRSA o HA-MRSA. Glikman et al. hanno tuttavia suggerito che CA-MRSA potrebbe diventare predominante, principalmente tra i pazienti FC con nuova infezione.

L'analisi con MLST (*Multi-Locus-Sequence-Typing*) consente di caratterizzare univocamente ogni ceppo batterico verificando se esso appartenga o meno a cloni epidemici noti a livello mondiale. Questa metodica rappresenta oggi un potente mezzo di analisi epidemiologica basato sull'analisi dei singoli isolati batterici mediante il sequenziamento di 7 geni specifici²⁵. In base alla nostra esperienza gli isolati batterici analizzati con questa tecnica hanno rivelato che in Italia in pazienti fibrocistici i cloni di HA-MRSA ad ampia diffusione europea sono scarsamente rappresentati. Il clone più rappresentativo che raggruppa 22 isolati di 6 centri diversi è costituito da CA-MRSA con lo stesso background genetico di cloni epidemici americani, quali USA500/USA300, noti per aver causato gravi episodi epidemici negli Stati Uniti⁶².

Il quadro epidemiologico italiano di MRSA delineato da questo studio dimostra che i ceppi di CA-MRSA, seguendo una tendenza generale, stanno diffondendo a livello ospedaliero interessando pazienti soggetti a frequenti ospedalizzazioni come quelli con fibrosi cistica. Utilizzando l'esperienza maturata, è attualmente in corso uno studio prospettico policentrico coordinato dal Centro Regionale Toscana Fibrosi Cistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer con il coinvolgimento di 13 Centri di cura a livello nazionale. Tale studio è volto a valutare longitudinalmente per un periodo di 4 anni il ruolo dell'infezione persistente da ceppi di CA- o HA-MRSA sulle condizioni cliniche dei pazienti affetti da FC (variazioni di FEV1 nel tempo, esacerbazioni respiratorie, uso di antibiotici e stato nutrizionale).

RUOLO CLINICO DI MRSA IN FIBROSI CISTICA

Se è ben noto il quadro clinico determinato da MRSA in molte malattie dell'uomo⁴⁰⁻⁴⁷, la storia naturale dell'infezione da MRSA in FC è invece solo parzialmente conosciuta. Mancano infatti informazioni esaustive sulla persistenza del germe nelle vie aeree e sulla sua capacità di causare un aggravamento del danno polmonare.

Studi condotti su numeri rilevanti di pazienti hanno evidenziato che il 30% circa dei pazienti FC vengono colonizzati solamente in modo transitorio^{20,58,63}.

A differenza di quanto si verifica in FC per altri patogeni (*P. aeruginosa*), al momento attuale non esistono criteri uniformemente accettati sulla definizione di cronicità di infezione a livello delle vie aeree. Recentemente MRSA è stato definito persistente quando presente in tre o più colture durante un follow-up di 3-5 anni²⁰.

L'impatto clinico del germe in pazienti affetti da FC continua a essere argomento di dibattito. In alcune esperienze la presenza continuativa di MRSA nelle vie aeree non sembra significativamente associata con un peggioramento delle condizioni cliniche⁶⁴, in altri studi è stata evidenziata invece un'influenza sull'accrescimento staturale-ponderale e sull'indice di massa corporea (BMI), un più rapido declino del FEV1 e la necessità di ricorrere più frequentemente alla terapia antibiotica e all'ospedalizzazione⁶⁵⁻⁶⁷ (Figura 3). Le difficoltà finora registrate nell'attribuire un reale ruolo patogeno a MRSA in FC possono dipendere da molteplici fattori, come ad esempio le infezioni polmonari da flora polimicrobica, la brevità del periodo di osservazione degli studi, il limitato numero di soggetti inclusi nelle casistiche^{21,23,68,69}.

Ulteriori studi sono necessari per verificare l'eventuale diverso effetto patogeno di MRSA sul polmone in relazione alle diverse caratteristiche molecolari dei ceppi di MRSA.

Attualmente l'infezione o la colonizzazione da MRSA non sono considerate controindicazioni assolute per il trapianto d'organo⁷⁰.

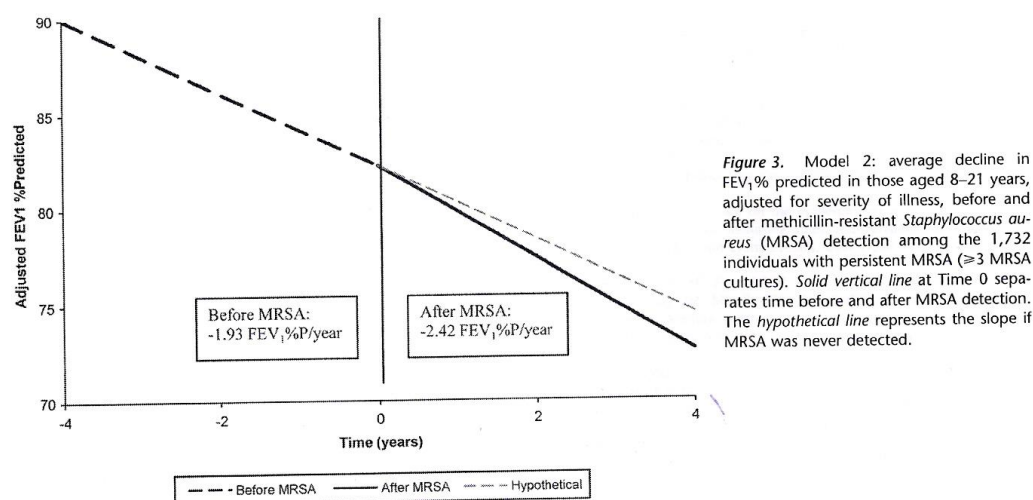


Figura 3. Declino della funzionalità polmonare (espressa come FEV₁%/predetto) nel periodo precedente (a sinistra) e in quello successivo (a destra) all'acquisizione di MRSA (Dasenbrook EC, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:814-21).

CONTROLLO DELL'INFEZIONE

L'opinione medica corrente è che pazienti FC con infezioni da MRSA dovrebbero essere segregati tra di loro e da tutti gli altri pazienti FC^{8,12,51,57,71,72}. La trasmissione di MRSA tra pazienti FC è stata documentata sia in ambienti ospedalieri sia in pazienti extraospedalieri. La percentuale di isolati MRSA è più alta in pazienti FC ospedalizzati rispetto ai non-ospedalizzati. MRSA, pur essendo abitualmente un ospite delle fosse nasali dei pazienti, può contaminare le superfici degli arredi nelle stanze degli ospedali e la diffusione del germe è stata descritta. Ogni Centro FC dovrebbe avere una politica di sorveglianza microbiologica che tenga in considerazione il rischio di infezione crociata da MRSA¹¹.

L'igiene delle mani (lavaggio o disinfezione con soluzioni alcoliche) è un componente importante delle Precauzioni Standard e molti studi hanno dimostrato una relazione temporale tra miglior aderenza alle raccomandazioni di igiene delle mani e controllo della trasmissione di organismi multifarmacoresistenti^{7,8,12,71,72}.

Varie esperienze suggeriscono che indossare camici e guanti al momento dell'ingresso nella stanza del paziente e gettarli prima di uscirne è utile per controllare la diffusione dell'infezione^{12,71,72}. Tuttavia esistono dati limitati riguardo l'impatto di precauzioni del contatto in pazienti FC e l'evidenza dell'efficacia è scarsa. Uno studio ha mostrato che pazienti per cui sono state adottate precauzioni da contatto per MRSA hanno espresso molta insoddisfazione rispetto al loro trattamento, hanno manifestato un maggior numero di eventi avversi e hanno ricevuto un minor numero di trattamenti rispetto ai pazienti controllo non sottoposti a isolamento⁷³.

TERAPIA MEDICA

Le infezioni da MRSA dovrebbero essere evitate per la possibile riduzione nelle opzioni per il trattamento antibiotico e la possibilità di deterioramento della funzione polmonare. Come per altri patogeni, la possibilità di eradicare MRSA dalle

vie aeree in pazienti affetti da fibrosi cistica potrebbe teoricamente portare un beneficio ai pazienti e ridurre la possibilità di diffusione del germe⁴, ma mancano studi clinici al riguardo.

Un'associazione di acido fusidico e rifampicina per 6 mesi ha consentito di eradicare dalle vie aeree il germe in 5 su 7 adulti fibrocistici⁶⁸. Schemi di trattamento con gli stessi farmaci, in associazione con mupirocina al 2% applicata localmente nelle narici per 5 giorni, con eventuale ripetizione del trattamento, hanno portato a analoghi risultati^{74,75}. La vancomicina nebulizzata, associata a trattamenti locali, si dimostrata efficace nel determinare la clearance del germe¹¹. L'uso della vancomicina per via inalatoria appare tuttavia criticabile per la possibile emergenza di ceppi resistenti al farmaco⁷⁶ e tale via di somministrazione non è inclusa nelle *Guidelines* relative all'impiego del farmaco. Recentemente, esperienze aneddotiche segnalano la possibilità di eradicazione del germe con trattamento per via orale con linezolid, un agente batteriostatico della famiglia degli oxazolidinoni¹¹.

Per quanto invece riguarda il trattamento delle esacerbazioni polmonari acute in pazienti affetti da FC è necessario il trattamento per via parenterale e la vancomicina è considerata la molecola di scelta^{7,8}. In maniera analoga a quanto suggerito per la terapia di altri tipi di infezione sostenute da MRSA, è consigliato usare la vancomicina in associazione con altri farmaci, come gentamicina o la rifampicina^{7,8,11,77}. Altri farmaci che potrebbero essere usati in alternativa alla vancomicina hanno una minore attività nei confronti del germe e il loro uso dovrebbe esser basato sui risultati delle prove di suscettibilità.

L'uso dei chinolonici, in pazienti non FC, può essere considerato un fattore di rischio per l'acquisizione di MRSA⁷⁸. Il loro uso empirico dovrebbe essere evitato, limitandone l'impiego ai pazienti in ben definiti protocolli di trattamento di eradicazione precoce di *P. aeruginosa* e a pazienti infettati cronicamente da *P. aeruginosa* con lievi esacerbazioni respiratorie. La resistenza ai chinolonici da parte di MRSA sembra

svilupparsi con facilità durante il trattamento. Altri antibiotici attivi nei confronti di MRSA, come TMP-SMX e minociclina, possono essere usati in caso di intolleranza o tossicità della vancomicina⁷ o nel caso di lievi esacerbazioni. Il linezolid ha una biodisponibilità paragonabile per via orale o parenterale. In pazienti affetti da FC l'esperienza è limitata ma la possibilità di poter utilizzare il farmaco per via orale appare

una prospettiva importante. Recentemente è stata segnalata l'emergenza di resistenza al linezolid in un bambino trattato a lungo in precedenza con questo tipo di farmaco¹².

Non è stata finora studiata l'utilità di trattamenti antibiotici soppressivi cronici nei confronti dei pazienti che albergano cronicamente MRSA nelle vie aeree in FC (Tabella III).

Antibiotico	Via di somministrazione	Dose (mg/kg/die)	Numero di somministrazioni
Acido Fusidico*	orale, ev	25-50	2-3
Rifampicina	orale, ev	15	2
Vancomicina	ev	40	2
Teicoplanina	ev	10	1
Linezolid	orale, ev (< 5 anni)	10	3
Linezolid	orale, ev (> 5 anni)	20	3
Ciprofloxacina	orale	20-30	2
Tobramicina	ev	10	3**
Gentamicina	ev	9-12	3
TMP-SMX	orale	trimethoprim 8-10	2
TMP-SMX	ev	trimethoprim 10-20	4
Minociclina	orale, ev	4	2
Doxiciclina	orale	4.4	2
Clindamicina	orale	3-8	3-4

* In Italia non sono presenti in commercio specialità per uso parenterale o per os a base di questo principio attivo.

** Per la tobramicina esiste uno studio che suggerisce l'impiego in monodose in FC (Smyth A, et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:573-8).

Questo lavoro è stato supportato dalla Fondazione Italiana per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (grant#11/2007) con il contributo della famiglia Riggi.

Gruppo di Studio su MRSA in fibrosi cistica:

LABORATORI

CENTRI DI CURA

Bibliografia

- Casazza G, Viviani L, Bossi A. The Italian cystic fibrosis registry epidemiologic changes in 13 years. *J Cyst Fibros* 2001;1:254.
- Ratjen F, Doering G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-9.
- Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis: mechanism of disease. *N Engl J Med* 2005;352:1992-2001.
- Doering G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2004;3:67-91.
- Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2006 Annual Report, Bethesda Maryland.
- Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;46:344-349.

- Lowy FD. Staphylococcal Infections. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th ed. New York: McGraw Hill 2008:872-881.
- American Academy of Pediatrics. Staphylococcal Infections. In Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book 2009 Report of the Committee on Infectious Disease*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2009:601-615.
- David MZ, Glikman D, Crawford SE, et al. What is community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *J Infect Dis* 2008;197:1235-43.
- Flynn N, Cohen SH. The continuing saga of MRSA. *J Infect Dis* 2008;197:1217-19.
- Cystic Fibrosis Trust, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Working Group, Cystic Fibrosis Trust. Available at the <http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Accessed> 29 October 2009.
- Stone A, Saiman L. Update on the epidemiology and management of *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:515-21.
- Sakoulas G, Moellering RC. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin Infect Dis* 2008;46:360-67.
- Diekema DJ, BootsMiller BJ, Vaughn TE, et al. Antimicrobial resistance trends and outbreaks frequency in United States hospitals. *Clin Infect Dis* 2004;38:78-85.
- Borer A, Gilad J, Yagupsky P, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in institutionalized adults with developmental disabilities. *Emerg Infect Dis* 2002;8:966-70.

- Chambers HF, The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001;7:178-82.
- Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *J Emerg Infect Dis* 2003;9:978-84.
- Fritz SA, Garbutt J, Elward A, Shannon W, Storch GA, Prevalence of and risk factors for community-acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* colonization in children seen in a practice-based research network. *Pediatrics* 2008;121:1090-98.
- Crawford SE, Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. In: Scheld WM, Hooper DC, Hughes JM, eds. *Emerging infections 2007*. Washington DC: ASM press; 153-179.
- Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, Boyle MP. Persistent Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* and Rate of FEV1 Decline in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:814-21.
- Miall LS, McGinley NT, Brownlee KG, Conway SP, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:160-162.
- Campana S, Cocchi P, Döring G, Taccetti G, Moroney SM. Emergence of an epidemic clone of community-associated methicillin-resistant panton-valentine leucocidin-negative *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patient populations. *J Clin Microbiol* 2007;45:3146.
- Elizur A, Orscheln RC, Ferkol TW, et al. Panton-valentine leucocidin-positive methicillin resistant *Staphylococcus aureus* lung infection in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2007;131:1718-25.
- Community Associated MRSA information for Clinicians, Infection control topics, Centers for Disease Control and Prevention, last modified February 3, 2005. Available at the http://www.cdc.gov/ncdod/dhqp/ar_mrsa_ca_clinicians.html. Accessed 1 November 2008.
- Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock J, Spratt G. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1008-15.
- Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2155-61.
- Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome mec types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005;43:5026-33.
- Ito T, Katayama Y, Asada K, et al. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1323-36.
- 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;48:2637-51.
- Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, et al K. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1147-52.
- Chongtrakool P, Ito T, Ma XX, Kondo Y, Trakulsomboon S, Tiensasitorn C, Jamklang M Chavalit T, Song JH, Hiramatsu K. Staphylococcal cassette chromosome mec (SCC-mec) typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in 11 Asian countries: a proposal for a new nomenclature for SCCmec elements. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1001-12.
- Oliveira DC, Milheriço C, de Lencastre H. Redefining a structural variant of Staphylococcal cassette chromosome mec, SCCmec type VI. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3457-59.
- David MZ, Glikman D Crawford SE, et al. What is community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *J Infect Dis* 2008;197(9):1235-43.
- Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002;40:4289-94.
- Berglund C, Ito T, Ikeda M, Ma XX, Söderquist B, Hiramatsu K. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated in Sweden. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3512-6.
- Denis O, Deplano A, De Beenhouwer H, et al. Polyclonal emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harbouring Panton-valentine leucocidin genes in Belgium. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:1103-06.
- Kilic A, Li H, Stratton CW, Tang YW. Antimicrobial susceptibility patterns and staphylococcal cassette chromosome mec types of, as well as Panton-Valentine leukocidin occurrence among, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children and adults in middle Tennessee. *J Clin Microbiol* 2006;44:4436-40.
- Baba T, Takeuchi F, Kuroda M et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 2002;359:1819-27.
- King M, Humphrey B, Wang Y, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med* 2006;144:309-17.
- Hidron AI, Low CE, Honig EG, Blumberg HM. 2009. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotising community onset pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2009;9:384-92.
- Goodrich JS, Sutton-Shields Tn, Kerr A, Wedd JP, Miller MB, Gilligan PH. Prevalence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1231-33.
- Kourbatova E, Halvosa J, King M, Ray SM, White N, Blumberg HM. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone

- as a cause of health care-associated infections among patients with prosthetic joint infections. *Am J Infect Control*. 2005;33:385-91.
- Larsen A, Stegger M, Goering R, et al. Emergence and dissemination of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in Denmark. (2000-2005). *Euro Surveill* 2007;12:22-4.
 - Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Marie-Odile P, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29:1128-32.
 - Wannet W, Spalburg JB, Heck E, et al. Emergence of virulent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains carrying Panton-Valentine leucocidin genes in the Netherlands. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3341-45.
 - Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 2008;46:378-385.
 - Stryjewski ME, Chambers HF, Skin and soft-tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 2008;46:368-377.
 - Harbarth S, Francois P, Schrenzel J, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Switzerland. *Emerg Infect Dis*, 2005;11:962-5.
 - Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis* 2008;197:1226-34.
 - Rossney AS, Shore AC, Morgan PM, Fitzgibbon MM, O'Connell B, Coleman DC. The emergence and importation of diverse genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) harboring the Panton-Valentine leukocidin gene (pvl) reveal that pvl is a poor marker for community-acquired MRSA strains in Ireland. *J Clin Microbiol* 2007;45:2554-63.
 - Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Cystic Fibrosis Foundation. Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(5 Suppl): S6-52.
 - Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains? *Clin Infect Dis*. 2008;46:787-94.
 - Diekema DJ, BootsMiller BJ, Vaughn TE, et al. Antimicrobial resistance trends and outbreaks frequency in United States hospitals. *Clin Infect Dis*. 2004;38:78-85.
 - Goering RV, Ribhi MS, Scangarella NE, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from global clinical trials. *J Clin Microbiol* 2008;46:2842-47.
 - Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis*. 2006;42:647-56.
 - Karchmer AW, Bayer AS. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving clinical challenge. *Clin Infect Dis* 2008;46 (suppl 5).
 - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. Fact sheet for healthcare providers (update 2/19/08), Health Care Agency Public Health Services, Epidemiology and Assessment.
 - Taccetti G, Neri AS, Festini F, Galici V, Cocchi P, Campana S. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:309.
 - Glikman D, Siegel JD, David MZ, et al. Complex molecular epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children with cystic fibrosis in the era of epidemic community-associated methicillin resistant *S. aureus*. *Chest* 2008;133:1381-87.
 - Vergison A, Denis O, Deplano A, et al. National survey of molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus*, colonization in Belgian cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:893-899.
 - Campana S. Project Title: «Community acquired-MRSA and hospital acquired MRSA in Cystic fibrosis patients: a multicenter study regarding national and global epidemiology, antibiotic susceptibility, natural history and clinical relevance». Project FFC #11/2007 Available at <http://www.fibrosicisticaricerca.it/> Accessed 20 October 2009.
 - Tenover FC, McDougal LK, Goering RV, et al. Characterization of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 2006 widely disseminated in the United States. *J Clin Microbiol* 2006;44:108-18.
 - Taccetti G, Neri A, Cocchi P et al. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in cystic fibrosis patients: prevalence and clinical findings. *Pediatr Pulmonol* 2008;S31:343.
 - Sawicki GS, Rasouliyan L, Pasta DJ, et al. Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. The impact of incident methicillin resistant *Staphylococcus aureus* detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:1117-23.
 - Boyle MP, Ross T, Casewell MW et al. Molecular epidemiology of MRSA infection in cystic fibrosis and its clinical implications. *Pediatr Pulmonol* 2005;Suppl 28:288. Abstract 286.
 - Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, et al. Presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:513-518.
 - Solis A, Brown D, Hughes J, Van Saene HK, Heaf DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: an eradication protocol. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:189-195.
 - Garske LA, Kidd TJ, Gan R, et al. Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. *J Hosp Infect* 2004;56:208-14.
 - Thomas RS, Gyi HG, Hodson ME, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, impact at a national cystic fibrosis centre. *J Hosp Infect* 1998;40:203-209.
 - Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. Pulmonary Sci-

- fic Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update- a consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
- Siegel JD, Jackson L, Chiarello M. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006 CDC. Available at the <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroguideline2006.pdf> Accessed 29 October 2009.
 - Festini F, Buzzetti R, Bassi C, et al. Isolation measures for prevention of infection with respiratory pathogens in cystic fibrosis: a systematic review. *J Hosp Infect* 2006;64:1-6.
 - Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000;356:1307-12.
 - Macfarlane M, Leavy A, McCaughan J, Fair R, Reid AJM, Successful decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) using a three-step protocol. *J Hosp Infect* 2007;65:231-36.
 - Maiz L, Cantón R, Mir N, Baquero F, Escobar H, Aerolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1998;26:287-89.
 - Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*. 1995 Sep 22;44(RR-12):1-13.
 - Moellering RC. Current treatment options for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1032-37.
 - LeBlanc L, Pépin J, Toulouse K, et al. Fluorochinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1398-1405.