- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:38:15

Rassegne

Un problema allarmante nella terapia delle endocarditi infettive: lo sviluppo di antibiotico-resistenza

Francesco Enia, Rosario Bella, Riccardo Mineo, Gisella Mizio, Giuseppe Reina

U.O. di Cardiologia II, Centro di Riferimento Regionale per l'Epidemiologia Clinica dell'Insufficienza Cardiaca, Azienda Ospedaliera V. Cervello, Palermo

Key words:
Endocarditis; Infective endocarditis.

We shall focus on infective endocarditis due to *Enterococcus spp* and *Staphylococcus aureus*, both able to develop resistance to antibiotics with different mechanisms. Vancomycin-resistant strains produce some of the most challenging nososocomial infections.

Enterococci develop resistance practically to all classes of antibiotics. Vancomycin-resistant strains, in the '90s, passed from 2% to more than 25%. Five types of vancomycin-resistance were reported (from van A to van E), linked to the presence of certain classes of genes regulating the production of abnormal precursors of peptidoglycan which inhibit the action of vancomycin.

***Staphylococcus aureus* is a fearful organism whose infections can reach a mortality rate of 80%. In 1943, as soon as penicillin G was introduced into therapy, *Staphylococcus* strains producers of beta-lactamase were identified. After beta-lactamase-resistant penicillins were introduced into therapy, methicillin-resistant *Staphylococcus* strains appeared in the '60s. In 1996 the first strain of methicillin-resistant and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* was isolated. In 2001, in Japan, the first case of infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and non-responsive to vancomycin was described. The resistance is connected to an increased synthesis of the cell wall, which thickens reducing the activity of vancomycin.**

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (3): 121-127)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 3 novembre 2004; nuova stesura l'11 gennaio 2005; accettato il 17 febbraio 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Enia

Via F. Liszt, 47
90145 Palermo
E-mail: fenia@tin.it

Nel 2002 Cabell et al.[1] della Duke University hanno segnalato le caratteristiche epidemiologiche di 329 pazienti consecutivi ricoverati tra il 1993 e il 1999 con diagnosi di endocardite infettiva (EI) "sicura" o "possibile"[2]. La tabella I[1] riporta i dati microbiologici della casistica. Nel corso degli anni '90, lo *Staphylococcus aureus* è diventato la causa più frequente della malattia (40.1% dei casi), parallelamente all'aumentata incidenza di situazioni predisponenti alle sepsi stafilococciche (dialisi e/o terapia con immunosoppressori). Gli streptococchi viridanti sono passati al secondo posto (10.6% dei casi).

Analizzeremo due eziologie, le EI da *Staphylococcus aureus* (40.1% nella suddetta casistica) e le EI da enterococchi (10%), perché hanno in comune l'allarmante possibilità di indurre, con meccanismi diversi, antibiotico-resistenza. Negli ultimi anni c'è stato un aumento in tutto il mondo di infezioni da germi antibiotico-resistenti, sia nella comunità che negli ospedali (fino al 70% circa delle infezioni ospedaliere)[3]. In questo contesto è particolarmente allarmante la resistenza ai glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina), sulla quale concentreremo la nostra attenzione.

Endocardite infettiva da enterococchi

Gli enterococchi, anaerobi facoltativi gram-positivi, sono responsabili del 10% di tutte le infezioni ospedaliere e del 10% delle EI, soprattutto in pazienti immunocompromessi[3-5].

Benché vi siano almeno 12 specie di enterococchi, la maggior parte di EI è causata dall'*Enterococcus faecalis* (85%) e dall'*Enterococcus faecium* (10%). Questi germi determinano, nelle varie casistiche, il 5-18% di endocarditi su valvole native (con mortalità del 10%, con la sola terapia medica) e il 5-9% di endocarditi su protesi valvolari (con mortalità del 35-40%). L'incidenza di recidive è alta, soprattutto nelle forme con ritardo diagnostico > 3 mesi e con localizzazione mitralica[5]. La tossicodipendenza, l'insufficienza renale e le infezioni ospedaliere sono fattori di rischio per questa eziologia di EI[5].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:38:15

Tabella I. Microbiologia dell'endocardite infettiva.

Staphylococcus aureus	40.1%
Stafilococchi coagulase-negativi	9.4%
Streptococchi viridanti	10.6%
Enterococchi	10%
Streptococcus bovis	2.4%
Candida	1.3%
HACEK	0.8%
Altri germi	14.6%
Emocolture negative	10.3%

HACEK = Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella. Da Cabell et al.[1], modificata.

Gli enterococchi, che costituiscono parte della normale flora gastrointestinale e più raramente dell'uretra, interessano non tanto per la virulenza (che non è elevata) quanto per la capacità di sviluppare resistenza in pratica a tutti gli antibiotici: ai beta-lattamici (la prima segnalazione di *Enterococcus faecalis* capace di produrre penicillinasi è del 1980), alle cefalosporine, agli aminoglicosidi (l'alta resistenza alla streptomicina con concentrazione minima inibente-MIC > 2000 μg/ml e alla gentamicina con MIC > 500 μg/ml preclude l'azione sinergica degli aminoglicosidi con i beta-lattamici o con i glicopeptidi) e infine anche ai glicopeptidi[3-6].

Come abbiamo detto, ci interessa in modo particolare la vancomicino-resistenza. Nel corso degli anni '90, negli Stati Uniti, i ceppi di enterococchi vancomicino-resistenti (VRE) sono aumentati dal 2 a più del 25%[3,4]. In Italia le segnalazioni di ceppi di VRE sono ancora rare[7,8]. Questi ceppi determinano infezioni ospedaliere con mortalità del 30% dei casi (in pazienti che comunque hanno anche altre malattie gravi).

Sono descritti cinque tipi di vancomicino-resistenza, legati alla presenza di alcune classi di geni: van A (il più studiato), van B, van C, van D e van E[4]. Il gene van A, trovato nell'*Enterococcus faecium*, nell'*Enterococcus faecalis* e più raramente in altre specie, conferisce una resistenza elevata alla vancomicina (MIC > 64 μg/ml) e alla teicoplanina (MIC > 10 μg/ml). I ceppi con il gene van B sviluppano una resistenza medio-alta alla vancomicina, ma continuano a restare sensibili alla teicoplanina. Una resistenza di basso livello (MIC 8-32 μg/ml), mediata dal gene van C, si trova in molti ceppi di *Enterococcus* (*gallinarum, casseliflavus* e *flavescens*).

Questa resistenza ai glicopeptidi è dovuta alla produzione di abnormi precursori del peptidoglicano, che terminano con la sequenza D-alanina-D-lattato, invece della sequenza D-alanina-D-alanina, normalmente prodotta dagli enterococchi sensibili ai glicopeptidi[9]. Il dipeptide D-alanina-D-alanina, legandosi con il glicopeptide, con il quale ha grande affinità, forma un complesso sulla superficie cellulare che inibisce la sintesi della parete cellulare. Questo non accade con il dipeptide abnorme D-alanina-D-lattato, verso il quale il glicopeptide ha poca affinità, sicché la sintesi della parete cellulare avviene regolarmente. Sono già stati descritti casi di EI da ceppi di VRE[10].

L'antibiotico-resistenza è principalmente dovuta all'intensa pressione antibiotica, legata a un uso eccessivo talora improprio del farmaco: è l'antibiotico stesso a indurre la trascrizione dei geni necessari per lo sviluppo della resistenza. Questa resistenza può essere trasmessa da un ceppo all'altro con il trasferimento, tramite plasmidi o transposoni, del materiale genetico contenente le informazioni necessarie[11,12].

La terapia di queste infezioni è molto difficile. Alcuni suggerimenti empirici, sono basati su segnalazioni sporadiche, su modelli animali e su piccole casistiche non controllate[4]:
- ampicillina/sulbactam ad alte dosi (fino a 30 g/die) più eventualmente un aminoglicoside[13,14]:
- teicoplanina nei casi di resistenza da geni van B e van C (se non c'è resistenza crociata con la vancomicina)[15];
- beta-lattamici (penicillina, ceftriaxone) più vancomicina, più eventualmente gentamicina. Alcuni ceppi di *Enterococcus faecium*, resistenti al singolo antibiotico, sono inibiti dall'associazione[16];
- ampicillina più imipenem, più eventualmente gentamicina (associazione efficace in modelli animali)[17];
- fluorochinolonici più ampicillina, battericidi *in vitro* ma meno efficaci *in vivo*[18-20];
- fluorochinolonici più gentamicina e rifampicina (con il rischio di sviluppo di ulteriori resistenze alla rifampicina e al chinolonico)[21];
- cloramfenicolo[22,23];
- doxiciclina[24];
- quinupristin-dalfopristin, recente farmaco del gruppo delle streptogramine che blocca la sintesi proteica a livello ribosomiale[25-27]. È stata già segnalata la comparsa di enterococchi resistenti[28];
- linezolid, antibiotico di sintesi, capostipite della famiglia degli oxazolidinoni[29,30], che blocca la traduzione del messaggio genetico, inibendo la formazione del complesso ribosomiale e quindi la sintesi proteica;
- nuovi farmaci in corso di sperimentazione: enevermicina, daptomicina, ecc.

Endocardite infettiva da *Staphylococcus aureus*

Lo *Staphylococcus aureus*, germe gram-positivo, in genere benigno, ospite nel 30% delle persone sane, in tutti i gruppi etnici, in un habitat naturale costituito dal naso e dalla cute, può diventare un devastante agente patogeno (soprattutto in pazienti di età > 65 anni) con infezioni ospedaliere e della comunità, che possono raggiungere una mortalità dell'80%[31,32].

Questo germe è responsabile, nelle varie casistiche, del 10-40% dei casi di EI su valvole native e del 15-20% dei casi su protesi valvolari. Poiché il germe è invasivo, non sono rare le infezioni disseminate con interessamento di articolazioni, ossa, occhi, sistema nervo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:38:15

so centrale, ecc.[33]. La mortalità delle forme su valvole native in pazienti non tossicodipendenti è del 50% con la sola terapia medica e del 30% se alla terapia medica viene associata la chirurgia. Nei tossicodipendenti il decorso è più favorevole (anche per la prevalente localizzazione nel cuore destro): mortalità del 10%, senza sostanziali vantaggi offerti dalla chirurgia. Nelle forme precoci sulle protesi valvolari (entro 2 mesi dall'intervento) la mortalità è dell'80% (ridotta al 60% con il reintervento chirurgico). Queste forme sono generalmente acquisite in ospedale. Nelle forme tardive, che si manifestano dopo più di 12 mesi dall'intervento e sono da considerare infezioni della comunità, la mortalità è del 50% (ridotta a meno del 40% con la chirurgia). I casi che si manifestano tra 2 e 12 mesi dopo l'intervento sono un misto di infezioni ospedaliere e della comunità[34]. Nei pazienti con interessamento di protesi valvolari e complicanze (ascesso, ecc.), pur in assenza di evidenza clinica di scompenso, il reintervento chirurgico urgente riduce la mortalità, anche se non è stato completato il ciclo di terapia antibiotica[35].

Anche lo *Staphylococcus aureus* ha la capacità di acquisire (sotto pressione antibiotica ambientale) le informazioni genetiche che gli permettono di adattarsi a quell'ambiente, con ceppi selezionati che acquisiscono la resistenza a quell'antibiotico. Nel 2001, in Giappone, è stato descritto il primo caso di EI da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e non rispondente alla vancomicina[36]. Il problema merita un'analisi approfondita.

Il National Nosocomial Infections Surveillance ha registrato, in più di 300 ospedali statunitensi, il rapido incremento di ceppi di MRSA[3]. Come conseguenza c'è stato un aumento dell'uso della vancomicina, talora improprio (per esempio prima di conoscere l'effettiva resistenza dello *Staphylococcus* alla meticillina) con la correlata selezione di germi vancomicino-resistenti.

La prevalenza di portatori di MRSA è alta tra pazienti cronicamente malati, con necessità di terapia endovena o con cateteri venosi mantenuti per un lungo periodo, e tra pazienti con immunodeficienza[31]. Lo stato di portatore può essere eliminato, almeno transitoriamente, con terapia topica con mupirocina[37]. Poiché anche questo farmaco può indurre la comparsa di resistenza (MIC 512 μg/ml), attraverso plasmidi (mupA), è opportuno limitarne l'uso a quei pazienti con alto rischio di infezioni invasive da MRSA[37].

È interessante ripercorrere la storia dell'acquisizione di successive antibiotico-resistenze da parte dello *Staphylococcus aureus*.

La resistenza alla penicillina (antibiotico beta-lattamico) è stata rapida[31]. Nel 1943, appena la penicillina G divenne disponibile, sono stati isolati ceppi penicillino-resistenti, attraverso la produzione di una beta-lattamasi. Oggi il 70-80% dei ceppi di *Staphylococcus aureus* è resistente alla penicillina[38].

Dopo l'introduzione in terapia di penicilline beta-lattamasi-resistenti (meticillina, oxacillina), negli anni '60 comparvero ceppi meticillino-resistenti. Questa resistenza è dovuta alla produzione di una proteina abnorme capace di legare l'antibiotico nella parete cellulare e di inibirne l'azione[31].

I ceppi di MRSA sono in continuo aumento, costituendo non più un problema episodico (con buone possibilità di controllo se adeguatamente affrontato nella struttura dove è stato identificato) bensì un problema epidemico. I dati europei del SENTRY (studio multicentrico che ha coinvolto, nel 2001, 25 università) dimostrano un'alta prevalenza di MRSA (> 50%) in Portogallo, Spagna, Italia e Turchia[39]. In uno studio multicentrico prospettico, condotto per 6 mesi in 14 reparti francesi di terapia intensiva, la prevalenza di MRSA è del 7%[40]. Soltanto uno screening generale, con tamponi nasali e cutanei, su tutti i pazienti ricoverati, rivela la presenza di MRSA. Un'analisi costo-beneficio conferma l'utilità di un simile screening generale preventivo[41]: la bassa prevalenza in Olanda di colonizzazione e/o infezione di MRSA (meno dell'1% dei pazienti) può essere dovuta alle rigorose misure per il controllo dell'infezione stabilite dal Dutch Working Party on Infection Prevention. Tutti i pazienti trasferiti in un ospedale olandese sono messi in quarantena per almeno 48 ore. In questo periodo (insieme all'assistenza medica necessaria) vengono eseguite alcune colture di screening, a intervalli di 1 ora per 5 ore, su materiale prelevato dalla cute, dal naso, dalla gola, dal perineo, dallo sputo, dalle urine e, se presenti, da ferite. Soltanto se queste colture sono negative, il paziente è trasferito in una corsia aperta[41].

Il paese con maggior prevalenza di ceppi MRSA è il Giappone: più del 70% di tutti i ceppi di *Staphylococcus aureus* isolati[41]. Questi ceppi di MRSA devono essere trattati con i glicopeptidi, che costituiscono attualmente l'unica terapia efficace.

Dal 1987, negli Stati Uniti sono cominciate le segnalazioni di ceppi di stafilococchi coagulase-negativi vancomicino-resistenti (fenomeno di entità più limitata rispetto ai ceppi di VRE)[42].

Nel 1996 Hiramatsu et al.[43] a Tokyo hanno isolato il primo ceppo di MRSA anche vancomicino-resistente (VRSA), il ceppo Mu50. La resistenza alla vancomicina di questo ceppo è stabile (MIC 8 μg/ml) e definita "intermedia" secondo i criteri del National Committee for Clinical Laboratory Standards[44]. È presente anche resistenza crociata alla teicoplanina (MIC 16 μg/ml).

La vancomicino-resistenza sembra legata a un ispessimento del "cell wall" batterico, dovuto alla formazione di materiale extracellulare (la cui composizione chimica è ancora poco conosciuta) che sembra avere la capacità di sequestrare la vancomicina riducendone l'attività antibatterica[45,46]. Si tratta quindi di un meccanismo insolito di resistenza, diverso per esempio da quello degli enterococchi (è stato descritto comunque anche il transfer *in vitro* del gene van A dall'enterococco allo *Staphylococcus aureus*)[47].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:38:15

L'acquisizione di vancomicino-resistenza negli stafilococchi sembra avvenire senza l'incorporamento di geni estrinseci, attraverso una selezione farmacologica in due tappe di ceppi MRSA del clone tipo II-A, in origine sensibile alla vancomicina. Il ceppo giapponese di MRSA (rappresentato proprio dal clone tipo II-A) può sviluppare VRSA più rapidamente rispetto ai ceppi MRSA di altri paesi[48].

I ceppi di MRSA (spesso multiresistenti) si sviluppano velocemente negli ospedali ma con difficoltà nella comunità, probabilmente per il costo biologico pagato dal batterio per mantenere la multiresistenza, costo che riduce la sua possibilità globale di sopravvivenza[49]. Questa ipotesi è stata contraddetta dall'isolamento nella comunità, in Australia e nel Nord America, di ceppi altamente virulenti e invasivi di MRSA (C-MRSA), diffusi senza la pressione selettiva antibiotica peculiare degli ambienti ospedalieri[50-53].

Nel 1997 ricercatori giapponesi hanno dimostrato la selezione di ceppi vancomicino-resistenti in un gruppo di colonie di MRSA inizialmente sensibili alla vancomicina, ceppi MRSA Mu3[48]. Queste colonie esprimono gradi variabili di vancomicino-resistenza (con MIC tra 3 e 8 μg/ml), definita "eterogenea" (mentre i ceppi Mu50 hanno un MIC costante di 8 μg/ml).

Applicando particolari criteri, è stata studiata, in 1149 ceppi di MRSA isolati in 203 ospedali giapponesi, la prevalenza dei ceppi con etero-VRSA, che possono rappresentare i precursori della tipica VRSA[48]. I risultati allarmanti sono stati i seguenti: 20% alla Juntendo University di Tokyo; 9.3% in 7 altri ospedali universitari; 1.3% in ospedali non universitari.

Dopo questa segnalazione sono stati isolati anche negli Stati Uniti e in Europa ceppi di etero-VRSA[54].

Negli Stati Uniti, fino a giugno 2002 erano stati segnalati 8 casi di infezione da *Staphylococcus aureus* con ridotta sensibilità alla vancomicina (MIC 8 μg/ml)[44,55]. Questi germi, definiti *Staphylococcus aureus* con resistenza intermedia alla vancomicina (MIC 8-16 μg/ml), sono stati isolati in pazienti cronicamente malati, spesso con insufficienza renale, trattati con vancomicina.

Nel giugno 2002, nel Michigan, è stato documentato il primo caso di infezione da VRSA con piena resistenza (MIC ≥ 128 μg/ml)[56]. Il ceppo è stato isolato in un catetere per dialisi renale in un paziente di 40 anni con diabete, vasculopatia periferica e insufficienza renale cronica, da 1 anno trattato con molti antibiotici (compresa la vancomicina) per ulcerazioni croniche dei piedi. Dalla coltura si sono sviluppati ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti all'oxacillina (MIC ≥ 16 μg/ml), alla vancomicina (MIC ≥ 128 μg/ml) e alla teicoplanina (MIC ≥ 32 μg/ml).

Non vi è stata alcuna trasmissione di questo VRSA ad altri pazienti, a parenti o a personale sanitario. Il centro di dialisi coinvolto seguiva correttamente le precauzioni standard indicate nelle linee guida del Center for Disease Control and Prevention[56]. Dopo l'isolamento del ceppo sono state seguite le ulteriori specifiche raccomandazioni concernenti l'uso di guanti, mascherine e camici durante i contatti con il paziente; la dialisi è stata eseguita con una macchina dedicata in un'area separata dagli altri pazienti[57,58].

È opportuno un centro di coordinamento al quale riportare le segnalazioni di *Staphylococcus aureus* con resistenza intermedia alla vancomicina con MIC di 4 μg/ml. Negli Stati Uniti è possibile contattare il Center for Disease Control and Prevention (http://www.cdc.gov/ncidod/hip), che ha programmi specifici per le infezioni ospedaliere[59,60].

La resistenza alla vancomicina dei ceppi di MRSA non è ancora paragonabile ai livelli della resistenza dei VRE. Tuttavia la diffusione di questi ceppi con ridotta sensibilità (fino alla resistenza) ai glicopeptidi costituisce una sfida allarmante per la sanità pubblica. Nel 1997 un microbiologo ha intitolato un commento "Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: apocalypse now?"[61]. In effetti oggi non abbiamo efficaci alternative ai glicopeptidi per i ceppi MRSA[62].

Il problema del controllo dei ceppi MRSA ha dato luogo a qualche polemica tra i fautori dei programmi pubblici di medicina preventiva[63-65] e i fautori della ricerca microbiologica[66,67]. I primi considerano "cost-effective" i programmi di igiene pubblica per il controllo della diffusione dei ceppi di MRSA, considerati un fattore indipendente di rischio di morte. I secondi sostengono che è meglio impiegare i fondi nella ricerca, che possa aiutare a capire i meccanismi della resistenza.

Una politica per il controllo dovrebbe essere attuata tenendo conto dei seguenti punti:

- organizzazione di un efficace comitato per la lotta alle infezioni ospedaliere. Negli anni '50, furono proprio le sepsi stafilococciche a stimolare, negli Stati Uniti, lo sviluppo di questi comitati;
- implementazione delle linee guida per il controllo delle infezioni ospedaliere, cominciando dalle semplici regole standard: igiene delle mani, uso dei guanti passando da un paziente all'altro, ecc.;
- monitoraggio accurato delle zone a rischio come le rianimazioni, le ortopedie o i centri per ustionati (con rischio elevato di dispersione ambientale di *Staphylococcus aureus*);
- perfezionamento delle tecniche di laboratorio per identificare questi ceppi;
- applicazione di misure rigide di controllo (che possono arrivare anche all'isolamento del paziente);
- razionalizzazione dell'uso degli antibiotici, momento critico per ridurre l'antibiotico-resistenza[46].

Per quanto riguarda la ricerca, segnaliamo il lavoro di ricercatori giapponesi che sono riusciti a leggere completamente i genomi di due ceppi di *Staphylococcus aureus*[68]: il ceppo MRSA N315, isolato nel 1982 (64 000 sequenze) e il ceppo VRSA Mu50, isolato nel 1996 (63 000 sequenze). Sono stati identificati transposoni e batteriofagi; strane sequenze ripetitive; 70 nuovi geni, probabilmente deputati alla produzione di fattori poten-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:38:15

zialmente virulenti. Metà circa del genoma dello *Staphylococcus aureus* è trasmesso verticalmente, l'altra metà è acquisita orizzontalmente da altri batteri, da mitocondri delle piante e anche da vertebrati (homo sapiens compreso). L'abilità dello *Staphylococcus aureus* nell'acquisire geni da vari organismi riflette la grande plasticità del genoma e la notevole potenzialità patogena[68].

Capire i meccanismi molecolari responsabili dell'antibiotico-resistenza in questo straordinario microrganismo chimerico può essere un passo decisivo verso la soluzione del problema.

Riassunto

Gli enterococchi e lo *Staphylococcus aureus*, cause frequenti di endocardite infettiva, possono indurre, con meccanismi diversi, antibiotico-resistenza. In questo contesto è particolarmente allarmante la vancomicino-resistenza.

Gli enterococchi possono sviluppare resistenza in pratica a tutti gli antibiotici. I ceppi vancomicino-resistenti sono aumentati, nel corso degli anni '90, dal 2 a più del 25%. Sono descritti cinque tipi di vancomicino-resistenza (da van A a van E), legati alla presenza di alcuni geni che regolano la produzione di abnormi precursi del peptidoglicano inibenti l'azione della vancomicina.

Lo *Staphylococcus aureus* è un temibile germe le cui infezioni possono avere una mortalità dell'80%. Nel 1943, appena la penicillina G fu disponibile, comparvero ceppi di stafilococchi resistenti, produttori di beta-lattamasi. Dopo l'introduzione in terapia delle penicilline beta-lattamasi-resistenti, nel 1960 comparvero ceppi di stafilococco meticillino-resistenti. Nel 1996 è stato descritto il primo ceppo di *Staphylococcus aureus* meticillino e vancomicino-resistente. Nel 2001 è stata segnalata in Giappone la prima endocardite da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente e non rispondente alla vancomicina. La resistenza dipende da un'aumentata sintesi del "cell wall", che ispessendosi riduce l'azione della vancomicina.

Parole chiave: Endocardite; Endocardite infettiva.

Bibliografia

1. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing pattern characteristics and the effect on mortality in endocarditis. Arch Intern Med 2002; 162: 90-4.
2. Durack DT, Lukes AJ, Bright MK, et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. Am J Med 1994; 96: 200-9.
3. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Am J Infect Control 1996; 24: 380-8.
4. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med 2000; 342: 710-21.
5. Eliopoulus GM. Enterococcal endocarditis. In: Kaye D, ed. Infective endocarditis. New York, NY: Raven Press, 1992: 209-29.
6. Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. Lancet 1993; 342: 76-9.
7. Fontana RM, Ligozzi A, Mazzariol G, et al. Resistance of enterococci to ampicillin and glycopeptide antibiotics in Italy. Clin Infect Dis 1999; 27 (Suppl I): I584-I586.
8. Angeletti S, Lorino G, Gherardi G, Battistoni F, De Cesaris M, Dicuonzo G. Routine molecular identification of enterococci by gene-specific PCR and 16S ribosomal DNA sequencing. J Clin Microbiol 2001; 39: 794-7.
9. Arthur M, Reynolds PE, Depardieu F, et al. Mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. J Infect Dis 1999; 32: 11-6.
10. Konstantinov IE, Zehr KJ. Aortic root replacement in patients with vancomycin-resistant Enterococcus faecium endocarditis and leukaemia. Chest 2001; 120: 1744-6.
11. Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, et al. The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. Arch Intern Med 1998; 158: 1127-32.
12. Pugliese G, Weinstein RA. Issues and controversies in prevention and control of vancomycin-resistant enterococci. Chicago, IL: Aetna Communications, 1998: 19-22.
13. Mekonen ET, Noskin GA, Haceck DM, Peterson LR. Successful treatment of persistent bacteremia due to vancomycin-resistant, ampicillin-resistant Enterococcus faecium. Microb Drug Resist 1995; 1: 249-53.
14. Dodge RA, Daly JS, Davaro R, Glew RH. High-dose ampicillin plus streptomycin for treatment of a patient with severe infection due to multiresistant antibiotics. Clin Infect Dis 1997; 25: 1260-70.
15. Losonsky GA, Wolf A, Schwalbe RS, et al. Successful treatment of meningitis due to multiply resistant Enterococcus faecium with a combination of intrathecal teicoplanin and intravenous antimicrobial agents. Clin Infect Dis 1994; 19: 163-5.
16. Leclerq R, Bingen E, Su QH, et al. Effects of combination of beta-lactams, daptomycin, gentamicin and glycopeptides against glycopeptide-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 92-8.
17. Brandt CM, Rouse MN, Laue NW, et al. Effective treatment of multidrug resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell wall active agents. J Infect Dis 1996; 173: 909-13.
18. Rambaldi N, Ambrosone C, Migliaresi S, Rambaldi A. Combination of co-trimoxazolo and ciprofloxacin as therapy of a patient with infective endocarditis caused by an enterococcus highly resistant to gentamicin. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 737-8.
19. Sacker HL, Miller WC, Landau SW, et al. Relapsing native valve enterococcal endocarditis: a unique cure with oral ciprofloxacin combination therapy. J Clin Pharmacol 1991; 31: 719-21.
20. Tripodi MF, Locatelli A, Adinolfi LE, Andreana A, Utili R. Successful treatment with ampicillin and fluoroquinolones of human endocarditis due to high-level gentamicin resistant enterococcus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 155: 734-6.
21. Whitman MS, Pitsakis PG, Zausner A, et al. Antibiotic treatment of experimental endocarditis due to vancomycin- and ampicillin-resistant Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 2069-73.
22. Norris AH, Reilly JP, Edelstein PH, Brennan PJ, Schuster

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:38:15

NG. Chloramphenicol for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections. Clin Infect Dis 1995; 20: 1137-44.
23. Lautenbach E, Shuster MG, Biker WB, Brennan PJ. The role of chloroamphenicol in the treatment of bloodstream infection due to vancomycin-resistant enterococcus. Clin Infect Dis 1998; 27: 1259-65.
24. Moreno F, Jorgensen JH, Weiner MH. An old antibiotic for a new multiple-resistant Enterococcus faecium? Diagn Microbiol Infect Dis 1994; 20: 41-3.
25. Lynn WA, Clutterbuck E, Want S, et al. Treatment of CAPD-peritonitis due to glycopeptide-resistant Enterococcus faecium with quinupristin/dalfopristin. Lancet 1994; 344: 1025-6.
26. Linden PK, Pasculle AW, McDevitt D, Kramer DJ. Effect of quinupristin/dalfopristin on the outcome of vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteraemia: comparison with a control cohort. J Antimicrob Chemother 1997; 39 (Suppl A): 145-51.
27. Moellering LC, Linden PK, Reinhardt J, et al. The efficacy and safety of quinupristin-dalfopristin for the treatment of infection caused by vancomycin-resistant Enterococcus faecium. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 251-61.
28. Aeschlimann JR, Zervos MJ, Rjbak MJ. Treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium with RP 59 500 (quinupristin-dalfopristin) administered by intermittent or continuous infusion, alone or in combination with doxycycline, in an in vitro pharmacodynamic infection model with simulated endocarditis vegetations. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2710-7.
29. Eliopoulos GM, Wennestern CB, Gold HS, Moellering RC Jr. In vitro activities in new oxazolidinone antimicrobial agents against enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1745-7.
30. Noskin GA, Siddiqui F, Stosor V, Kruzynski J, Peterson LR. Successful treatment of persistent vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia with linezolid and gentamicin. Clin Infect Dis 1999; 28: 689-90.
31. Waldvogel FA. Staphylococcus aureus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Benett's principles and practice of infectious diseases. 4th edition. New York, NY: Churchill Livingstone, 1995: 1754-77.
32. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med 1998; 339: 520-32.
33. Watanakunakorn C, Tan JS, Phair JP. Some salient features of Staphylococcus aureus endocarditis. Am J Med 1973; 54: 473-81.
34. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Burkley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. Circulation 1985; 72: 31-7.
35. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. Clin Infect Dis 1998; 26: 1302-9.
36. Takayama Y, Yoshida K, Yamaguchi Y, et al. Investigation of infective endocarditis clinical isolates of methicillin resistant Staphylococcus aureus non-responsive to vancomicin. Kansenshogaku Zasshi 2001; 75: 473-9.
37. Miller MA, Dascal A, Portnoy J, et al. Development of mupiricin resistance among methicillin-resistant Staphylococcus aureus after widespread use of nasal mupiricin ointment. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 811-3.
38. Atkinson BA, Lorian V. Antimicrobial agent susceptibility patterns of bacteria in hospitals from 1971 to 1982. J Clin Microbiol 1984; 20: 791-6.
39. Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3051 Staphylococcus aureus isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY Study. J Clin Microbiol 2001; 39: 3727-32.
40. Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Regnier B. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin resistant Staphylococcus aureus at admission to the intensive care unit. Arch Intern Med 2003; 163: 181-8.
41. Verhoef J. Stopping short the spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. CMAJ 2001; 165: 31-2.
42. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. N Engl J Med 1987; 316: 927-31.
43. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 135-6.
44. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 5th edition. Approved standard, M7-A5. Wayne, Pennsylvania, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
45. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. N Engl J Med 1999; 340: 517-23.
46. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. Glycopeptide-Intermediate Staphylococcus aureus Working Group. N Engl J Med 1999; 340: 493-501.
47. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC 12 201 to Staphylococcus aureus. FEMS Microbiol Lett 1992; 93: 195-8.
48. Hiramatsu K, Haritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997; 350: 1670-3.
49. Aldeen DA. A non multiresistant community MRSA exposes its genome. Lancet 2002; 359: 1791-2.
50. Udo EE, Pearman GW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Western Australia. J Hosp Infect 1993; 25: 97-108.
51. Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a rural American Indian community. JAMA 1999; 286: 1201-5.
52. Fergie JE, Purcell K. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in south Texas children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 860-3.
53. Hussain FM, Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in healthy children attending an outpatient clinic. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 763-7.
54. Lessing MP, Raftery MJ. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet 1999; 351: 601-2.
55. Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and -resistant Staphylococcus aureus: what the infectious disease specialist needs to know. Clin Infect Dis 2001; 32: 108-15.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin - United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly 2002; 51: 565-7.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR Morb Mortal Wkly 2001; 50 (RR-5): 1-43.
58. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for prevention and control of Staphylococcal infections associated with reduced susceptibility to vancomycin. MMWR Morb Mortal Wkly 1997; 46: 626-35.
59. Center for Disease Control and Prevention. Monitoring hos-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:38:15

pital-acquired infections to promote patient safety - United States, 1990-1999. MMWR Morb Mortal Wkly 2000; 49: 149-53.
60. CDC's Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 105-13.
61. Tabaqchali S. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: apocalypse now? Lancet 1997; 350: 1644-5.
62. Boucher HW, Thauvin-Eliopoulos C, Loenberderg D, Eliopoulos GM. In vivo activity of evernimicin (SCH 27 899) against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 208-11.
63. Report of combined Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, The Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses association. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in hospitals. J Hosp Infect 1998; 39: 253-90.
64. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus. A cost-benefit analysis in an intensive care unity. JAMA 1999; 282: 1745-51.
65. Kim T, Oh PI, Simor AE. The economic impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Canadian hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22: 99-104.
66. Teare EL, Barrett SP. Stop the ritual of tracing colonised people. BMJ 1997; 314: 665-6.
67. Farrington M, Redpath C, Trundle C, Coomber S, Brown NM. Winning the battle but losing the war: methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection at a teaching hospital. QJM 1998; 91: 539-48.
68. Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, et al. Whole genome sequencing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet 2001; 357: 1225-40.