ADVANCEMENTS OF MICROBIOLOGY
2023, 62, 2, 101–111
DOI: 10.2478/am-2023-0010

WYSTĘPOWANIE METYCYLINOOPORNYCH *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) NA ŚWIECIE ORAZ ANTYBIOTYKOTERAPIA WYBRANYCH INFEKCJI WYWOŁYWANYCH PRZEZ MRSA

Kamila Wierzchowska

Instytut Nauk Biologicznych, Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych, Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach

Wpłynęło w kwietniu 2022 r., zaakceptowano w kwietniu 2023 r.

Streszczenie: Gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) jest Gram-dodatnią bakterią, mogącą powodować poważne zakażenia bakteryjne u ludzi. Stanowi ona ważny czynnik etiologiczny wielu chorób, do których należą m.in. zakażenia tkanek miękkich i skóry (m.in. czyraki i ropnie skóry), a także zagrażające życiu martwicze zapalenie płuc, czy zespół wstrząsu toksycznego. Szacuje się, że około 25–30% osób jest nosicielami gronkowca złocistego, głównie w obrębie nozdrzy przednich. Mniejszy odsetek populacji stanowią nosiciele gronkowca złocistego opornego na metycylinę (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA). Szczepy MRSA zgodnie z definicją wykazują brak wrażliwości na niemal wszystkie antybiotyki β-laktamowe. Zjawisko to jest spowodowane obecnością w ścianie komórkowej białka wiążącego penicylinę 2a (penicillin binding protein 2a, PBP2a), będącego produktem genu *mecA*, wchodzącego w skład kompleksu noszącego nazwę SCCmec (staphylococcal cassette chromosome *mec*). Oporne na metycylinę szczepy gronkowca złocistego (methicillin-resistant *S. aureus* – MRSA) powodują endemię w szpitalach na świecie i są jedną z głównych przyczyn zachorowań i śmiertelności w społeczeństwie. Infekcje wywołane przez szpitalne szczepy MRSA (health care-associated MRSA, HA-MRSA) dotyczą głównie chorych z obniżoną odpornością i po zabiegach chirurgicznych. Ponadto wyróżnia się populacje pozaszpitalnych szczepów MRSA (acommunity-associated MRSA, CA-MRSA) oraz populacje odzwierzęcych szczepów MRSA (livestock-associated MRSA, LA-MRSA). Leczenie zakażeń o etiologii MRSA, po wyczerpaniu możliwości standardowych antybiotykoterapii z zastosowaniem m.in. wankomycyny, opiera się na leczeniu antybiotykami nowych generacji, takich jak m.in. dalbawacyna.

1. Wprowadzenie. 2. Kolonizacja różnych części ciała człowieka przez *S. aureus.* 3. Występowanie MRSA na kontynencie europejskim. 4. Występowanie MRSA na kontynencie amerykańskim. 5. Występowanie MRSA w krajach Azji i Pacyfiku. 6. Występowanie MRSA na kontynencie afrykańskim. 7. Leczenie zakażeń wywołanych szczepami MRSA. 7.1. Bakteriemie i zapalenie wsierdzia. 7.2. Zapalenie płuc. 7.3. Zapalenie szpiku. 7.4. Zakażenia tkanek miękkich. 8. Podsumowanie.

THE OCCURRENCE OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) AROUND THE WORLD AND ANTIBIOTIC THERAPY FOR SELECTED INFECTIONS CAUSED BY MRSA

Abstract: *Staphylococcus aureus* is a Gram-positive bacterium, which can cause serious bacterial infections in humans. It constitutes an important etiological factor of many diseases, for instance, soft tissue and skin infections (including skin boils and abscesses), as well as life-threatening necrotizing pneumonia or toxic shock syndrome. It is estimated that about 25–30% of people are carriers of *S. aureus* mainly in the anterior nostrils. A smaller percentage of people are carriers of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). In accordance with its definition, methicillin-resistant *S. aureus* is resistant to almost all β-lactam antibiotics. This phenomenon is mainly caused by the presence of penicillin-binding protein in the cell wall – PBP2a, which is the product of the *mecA* gene, which is part of the complex called SCCmec (staphylococcal cassette chromosome *mec*). Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) results in endemic in hospitals around the world and are one of the leading causes of morbidity and mortality in society. Infections initiated by hospital strains of MRSA (health care-associated MRSA, HA-MRSA) concern mainly immunocompromised patients after surgery. In addition, there are populations of acommunity-associated MRSA (CA-MRSA) strains and populations of livestock-associated MRSA (LA-MRSA) strains. The treatment of infections with MRSA etiology, after exhausting the possibilities of standard antibiotic therapy with the use of i.e. vancomycin, is based on treatment with new-generation antibiotics, such as dalbavacin.

1. Introduction. 2. Colonization of various parts of the human body by *S. aureus* and MRSA. 3. Occurrence of MRSA on the European continent. 4. Occurrence of MRSA on the American continent. 5. Occurrence of MRSA in Asia and the Pacific. 6. Occurrence of MRSA on the African continent. 7. Treatment of infections caused by MRSA strains. 7.1. Bacteremia and Endocarditis. 7.2. Pneumonia. 7.3. Osteomyelitis. 7.4. Soft tissue infections. 8. Summary.

Słowa kluczowe: antybiotykooporność, oporny na metycylinę *Staphylococcus aureus*, zakażenia gronkowcowe
Key words: antibiotic resistance, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, staphylococcal infections

* Autor korespondencyjny: Kamila Wierzchowska, Instytut Nauk Biologicznych, Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych, Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach, ul. Prusa 14, 08-110 Siedlce; e-mail: kamila.wierzchowska@uph.edu.pl

© 2023 Kamila Wierzchowska
This is an open access article licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Cite as:
The occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) around the world and antibiotic therapy for selected infections caused by MRSA, Kamila Wierzchowska, Advancements Microbiol., 2023, 62, 2, 101–111, DOI: 10.2478/am-2023-0010

1. Wprowadzenie

Staphylococcus aureus jest Gram-dodatnią bakterią, o kształcie kulistym i wielkości od 0,5–1,5 µm [Bitrus i wsp. 2018], nie wykazującą zdolności ruchu [Harris i wsp. 2002]. Jako fakultatywny beztlenowiec, uzyskuje energię z oddychania tlenowego lub na drodze fermentacji. Optymalna temperatura wzrostu dla tej bakterii mieści się w zakresie 18–40°C [Gnanamani i wsp. 2017]. Na podłożu agarowym, bogatym w składniki odżywcze, tworzy żółte lub białe kolonie wielkości od 1 do 4 mm, a podczas wzrostu na płytkach agarowych z krwią, kolonie często otoczone są strefą hemolizy [Bitrus i wsp. 2018; Gnanamani i wsp. 2017]. Żółte zabarwienie kolonii związane jest ze zdolnością niektórych szczepów *S. aureus* do wytwarzania stafyloksantyny – karotenoidowego pigmentu. Barwnik ten działa jako czynnik wirulencji, głównie jako bakteryjny przeciwutleniacz, pomagając komórkom bakteryjnym uniknąć reaktywnych form tlenu, które układ odpornościowy gospodarza wykorzystuje do zabijania patogenów [Thomer i wsp. 2016]. *S. aureus* toleruje wysokie stężenie chlorku sodu przynajmniej do 15% [Ochiai 1999].

Zakażenia wywołane przez ten drobnoustrój występują zarówno poza, jak i w środowisku szpitalnym [Truszczyński i wsp. 2013; Turner i wsp. 2019]. Infekcje mogą obejmować praktycznie wszystkie narządy i tkanki, stanowiąc zagrożenie życia [Turner i wsp. 2019]. Patogen, po wniknięciu do tkanek lub krwiobiegu, może wywoływać m.in. zapalenie płuc, kości i szpiku, wsierdzia, ucha środkowego, stanowi ponadto często przyczynę infekcji skórnych oraz może powodować zatrucia pokarmowe [Algammal i wsp. 2020; Garoy i wsp. 2019]. Niepokojący jest fakt szybkiego nabywania przez szczepy gronkowca złocistego oporności na antybiotyki, co powoduje, że leczenie zakażeń wywołanych tym patogenem stanowi poważne wyzwanie dla współczesnej medycyny i epidemiologii [Kobayashi i wsp. 2019]. *S. aureus* oporny na metycylinę (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) jest jednym z ważniejszych bakteryjnych patogenów [Dadashi i wsp. 2018; Turner i wsp. 2019]. Określany jest często mianem „superbakterii" [Loewen i wsp. 2017]. Szacuje się, że około 50–70% szczepów *S. aureus* izolowanych ze środowiska szpitalnego to szczepy MRSA. Rocznie powodują one blisko 100 000 przypadków zakażeń, z czego w samych Stanach Zjednoczonych około 20% kończy się zgonem [Abdolmaleki i wsp. 2019]. Szczepy MRSA i zakażenia wywołane tym patogenem stanowią poważny problem zdrowia publicznego [Zasowski i wsp. 2017]. W raporcie z 2014 roku Światowa Organizacja Zdrowia umieściła MRSA jako jeden z siedmiu patogenów o globalnym zasięgu powodującym schorzenia o wysokim wskaźniku śmiertelności [Hamzah i wsp. 2019]. Ponadto szczepy gronkowca złocistego opornego na metycylinę zaczęły przenikać do różnych środowisk, co dało początek populacjom: szpitalnych szczepów MRSA (healthcare-associated methicillin-resistant *S. aureus*, HA-MRSA), pozaszpitalnych szczepów MRSA (community-associated methicillin-resistant *S. aureus*, CA-MRSA) oraz odzwierzęcych szczepów MRSA (livestock-associated methicillin-resistant *S. aureus*, LA-MRSA) [Garoy i wsp. 2019; Lee i wsp. 2018; Bal i wsp. 2016; Kizerwetter-Świda i wsp. 2017].

Zakażenia o etiologii HA-MRSA odnotowuje się głównie u pacjentów po zabiegach chirurgicznych oraz z obniżoną odpornością [Garoy i wsp. 2019; Lee i wsp. 2018; Bal i wsp. 2016; Kizerwetter-Świda i wsp. 2017].

Szczepy CA-MRSA odpowiadają za zakażenia charakteryzujące się niejednokrotnie ciężkim przebiegiem, wynikającym z ich dużej zjadliwości. Mogą powodować infekcje tkanek miękkich, zaostrzenie objawów atopowego zapalenia skóry, martwicze zapalenie powięzi, martwicze zapalenie płuc, sepsę oraz syndrom szoku toksycznego. Czynnikami predysponującymi do zakażenia CA-MRSA są m.in. cukrzyca oraz długotrwała terapia antybiotykowa (powyżej 6 miesięcy) [Price i wsp. 2000]. W obrębie populacji CA-MRSA wyróżnia się m.in. klony: USA200, USA300 oraz USA400, a także ST80. Izolaty CA-MRSA USA300 i USA400 posiadają zdolność wytwarzania wysoce zapalnych cytolizyn: α-toksyny, γ-toksyny, δ-toksyny, w przeciwieństwie do szczepów USA200. Posiadają także zdolność wytwarzania leukocydyny Panton-Valentine (Panton Valentine Leukocidin, PVL). Ponadto USA300 zawiera gronkowcową kasetę chromosomalną mec (staphylococcal cassette chromosome *mec*, SCCmec) typ IV, co tłumaczy patogenny charakter tego szczepu [Schlievert i wsp. 2010].

Kolejną grupę stanowią szczepy LA-MRSA, które początkowo sporadycznie stwierdzano u zwierząt gospodarskich, jednak od 2005 r. drobnoustroje te coraz częściej opisywano u trzody chlewnej, a z czasem ich występowanie zaczęto odnotowywać u ludzi [Alen i wsp. 2016]. Odzwierzęce szczepy MRSA powodują najczęściej zakażenia układu oddechowego, tkanek miękkich oraz skóry [Van Cleef i wsp. 2011].

Jak wspomniano wcześniej, gronkowce posiadają zdolność do wytwarzania wielu czynników patogenności (w tym toksyn oraz enzymów). Wymieniona już leukocydyna PVL jest dwuskładnikową cytotoksyną, należącą do rodziny białek tworzących pory w błonach komórek docelowych. Zdolność do wytwarzania toksyny Panton-Valentine jest warunkowana występowaniem genów *lukS-PV* oraz *lukF-PV*, znajdujących się w obrębie profaga ϕSa2. Szczepy *S. aureus* wytwarzające PVL mogą powodować m.in. ostre martwicze zapalenia płuc, a także zmiany ropne i martwicze skóry oraz innych tkanek [Ma i wsp. 2012].

Kolejne ważne czynniki patogenności to: koagulaza wolna i związana (clumping factor, CF) powodujące wykrzepianie osocza; receptory wiążące macierz zewnątrzkomórkową (extracellular matrix, ECM), pełniące rolę w adhezji gronkowców do tkanek gospodarza; toksyny, do których należą m.in. cytolizyny gronkowcowe zaliczane do toksyn porotwórczych (pore-forming toxins, PFT) wytwarzane w postaci rozpuszczalnych w wodzie monomerów białkowych, konwertujących do form wbudowujących się w strukturę błon komórek docelowych; toksyny epidermolityczne (eksfoliatyna 1 i 2) powodujące uszkadzanie naskórka; enterotoksyny; toksyna pirogenna TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1), będąca najczęstszą przyczyną zespołu wstrząsu toksycznego. Dodatkowo ważną rolę w patogenności gronkowców odgrywają: fibrynolizyna (stafylokinaza), powodująca rozpuszczanie skrzepów krwi; powierzchniowe białko A, chroniące komórki gronkowca przed fagocytozą poprzez wiązanie się z fragmentem Fc immunoglobulin; hialuronidaza, ułatwiająca rozprzestrzenianie bakterii poprzez rozkładanie kwasu hialuronowego w tkance łącznej; DNazy; lipazy; proteazy; ureazy; stafyloferyny (siderofory) [Lopaciuk i wsp. 2012].

Wspomniane powyżej czynniki determinują zjadliwość szczepów *S. aureus,* powodując ciężkie do wyleczenia infekcje. Ponadto efektywny horyzontalny transfer genów *S. aureus* umożliwia ich doskonałe przystosowanie do warunków panujących w środowisku oraz nabywanie genów oporności na antybiotyki [Lindsay i wsp. 2010].

Pierwszym antybiotykiem, wykrytym w 1929 roku przez Aleksandra Fleminga, była penicylina. Antybiotyk ten istotnie zmienił rokowania u chorych z zakażeniami, przyczyniając się do zmniejszenia umieralności z powodu infekcji, jednak powszechne stosowanie penicylin było przyczyną pojawienia się szczepów *S. aureus* opornych na te leki. W 1959 roku do praktyki klinicznej wprowadzono nowy, półsyntetyczny antybiotyk β-laktamowy – metycylinę, ale po roku od jej zastosowania wyosobniono pierwsze szczepy metycylinooporne [Harkins i wsp. 2017]. Gen warunkujący oporność na metycylinę prawdopodobnie został nabyty znacznie wcześniej niż wprowadzono ten antybiotyk do leczenia, tj. w połowie lat czterdziestych ubiegłego wieku w okresie nadmiernego stosowania penicylin. Wskazuje to, iż w rzeczywistości szerokie stosowanie penicylin (a nie metycyliny), doprowadziło do selekcji szczepów MRSA [Harkins i wsp. 2017; Lee i wsp. 2018]. Oporność tych szczepów na większość antybiotyków β-laktamowych wynika z obecności w ścianie komórkowej białka wiążącego penicylinę 2a (penicillin-binding protein 2a, PBP2a), wykazującego niskie powinowactwo do β-laktamów [Andrade-Figueiredo i wsp. 2016; Foster i wsp. 2019; Gostev i wsp. 2017; Panchal i wsp. 2020; Turner i wsp. 2019]. Białko to jest kodowane przez gen mecA, zlokalizowany na chromosomie bakteryjnym i stanowi część regionu gronkowcowej kasety chromosomalnej SCC*mec* [Alkharsah i wsp. 2018; Andrade-Figueiredo i wsp. 2016; Foster i wsp. 2017; Gostev i wsp. 2017; Panchal i wsp. 2020; Turner i wsp. 2019]. Oporność na metycylinę może być również warunkowana obecnością genu *mecC*, będącego homologiem genu *mecA* [Ciesielczuk i wsp. 2019]. U *S. aureus* opisano także występowanie plazmidowego genu *mecB*, którego obecność pierwotnie odnotowano u *Macrococcus caseolyticus* [Becker i wsp. 2018]. Wskazuje to na możliwość transferu kodowanej przez *mecB* oporności na β-laktamy pomiędzy różnymi rodzajami bakterii [Schwendener i wsp. 2017]. Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę jest dodatkowo niewrażliwy m.in. na tetracykliny, często także na aminoglikozydy, fluorochinolony i chloramfenikole, makrolidy, linkozamidy, ciproflokascynę [Kot i wsp. 2020]. Na przełomie ostatnich lat opracowano zaledwie kilka antybiotyków aktywnych wobec szczepów MRSA, m.in.: ceftobiprol, ceftarolinę, orytawancynę, dalbawancynę oraz delafloksacynę, daptomycynę, linezolid, tygecyklinę, co powoduje, że infekcje o tej etiologii cechują się wysokim wskaźnikiem śmiertelności [Turner i wsp. 2019; Lee i wsp. 2018; Giulieri i wsp. 2020].

2. Kolonizacja różnych części ciała człowieka przez *S. aureus*

Gronkowiec złocisty zaliczany jest do organizmów oportunistycznych, które w sprzyjających warunkach wywołują zakażenie. Wrotami umożliwiającymi zainfekowanie organizmu mogą być pęknięte naczynia krwionośne lub uszkodzona skóra [Polgreen i wsp. 2004]. Kolonizacja ciała szczepami *S. aureus* występuje u ludzi w każdym wieku. Badania przeprowadzone na oddziałach noworodkowych wskazują najczęstsze nosicielstwo *S. aureus* (80–100%) u noworodków około 10 doby życia. Około 1–2 roku życia odsetek ten zmniejsza się do 20%.

Nosicielstwo *S. aureus* może mieć charakter stały (10–20% populacji) albo okresowy (20–70% populacji) [Weems i wsp. 2002]. Znaczna większość dzieci jest nosicielami stałymi, natomiast dorośli wykazują tendencję przemijającą. Modyfikacja nosicielstwa stałego w okresowe zachodzi między 10 a 20 rokiem życia [El-Jakee i wsp. 2008]. Okres nosicielstwa *S. aureus* zależy od wieku chorego, występowania towarzyszącej choroby przewlekłej, tj. niewydolności nerek, defektów układu immunologicznego, uwarunkowań genetycznych oraz długości czasu hospitalizacji pacjenta [Karyński i wsp. 2012].

Stwierdza się, że pacjenci z łagodnymi infekcjami skóry cechują się wyższą częstością kolonizacji *S. aureus* w porównaniu do osób z nieprzerwaną ciągłością

skóry [Polgreen i wsp. 2004]. Osoby będące nosicielami *S. aureus* mogą być źródłem zakażenia u osób nieskolonizowanych, zwłaszcza dzieci i osób starszych [Hatcher i wsp. 2016]. Najczęstszym miejscem kolonizacji szczepami gronkowca złocistego jest przedsionek nosa [Hassoun i wsp. 2017]. Nosicielstwo w nozdrzach przednich występuje u około 25–30% zdrowej populacji [Mertz i wsp. 2007; Lu i wsp. 2018]. Kolonizacja pozostałych miejsc ciała szczepami *S. aureus* może dotyczyć odbytnicy, krocza, pachwin oraz gardła. Tym samym pobieranie wymazów wyłącznie z nosa może być niewystarczające do oceny nosicielstwa [Hassoun i wsp. 2017] (czułość takiego badania oscyluje w granicach 66%) [Turner i wsp. 2019]. Pobieranie próbek z więcej, niż jednego miejsca ciała skutkuje wyższymi wskaźnikami wykrywalności kolonizacji szczepem MRSA w testach przesiewowych opartych na technice PCR [Hombach i wsp. 2010].

Badania wskazują, że pacjenci z egzemą są bardziej narażeni na kolonizację *S. aureus* niż osoby zdrowe [Totté i wsp. 2016]. Około 90% powierzchni skóry u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry jest skolonizowanych przez *S. aureus* [Hepburn i wsp. 2016]. Kolonizacja skóry szczepami MRSA u osób z atopowym zapaleniem skóry zmienia skład mikrobioty, zarówno u dzieci, jak i dorosłych, prowadząc do zmniejszenia liczby bakterii komensalnych, występujących na skórze [Shi i wsp. 2018]. Ponadto kolonizacja organizmu szczepami MRSA może przyczyniać się do czterokrotnego zwiększenia ryzyka infekcji w porównaniu do ryzyka zakażeń szczepami metycylinowrażliwymi (methicillin-sensitive *S. aureus*, MSSA) [Safdar i wsp. 2008]. Nosicielstwo MRSA wynosi 0,2% u osób, które nie miały wcześniejszego kontaktu ze środowiskiem szpitalnym, natomiast wśród pozostałych osób, w tym personelu medycznego, jest ono wyższe i wynosi od 3% do 40% w zależności od regionu świata [Neradova i wsp. 2020; Deepashree i wsp. 2021]. Do transmisji MRSA w szpitalach dochodzi głównie przez ręce personelu medycznego [Solberg i wsp. 2000].

U kobiet czynnikami zwiększającymi ryzyko kolonizacji MRSA są wiek powyżej 60 lat, życie w ubóstwie oraz cukrzyca. U mężczyzn zasadniczym czynnikiem jest kontakt ze środowiskiem szpitalnym [Hassoun i wsp. 2017]. Do osób narażonych na zwiększone ryzyko kolonizacji należą ponadto sportowcy, osoby przebywające w zakładach karnych, dzieci, właściciele zwierząt oraz osoby mające częsty kontakt z placówkami służby zdrowia [Turner i wsp. 2019]. Na oddziałach neonatologii i intensywnej terapii noworodka głównymi czynnikami związanymi z kolonizacją MRSA u noworodków są m.in. niższa masa urodzeniowa oraz wcześniactwo [Nelson i wsp. 2012]. Częstość występowania kolonizacji nosa MRSA w tej grupie wynosi od 2% do 4% [Zervou i wsp. 2014].

Rezerwuarem gronkowca złocistego, w tym izolatów metycylinoopornych, może być, oprócz wymienionych wcześniej obszarów ciała, także jama ustna osób dorosłych z objawami infekcji w jej obrębie. W jamie ustnej częstość występowania MRSA wynosi do kilkunastu procent, co uzasadnia potrzebę diagnostyki mikrobiologicznej i monitorowania kolonizacji *S. aureus* w stomatologii [Kwapisz i wsp. 2017].

3. Występowanie MRSA na kontynencie europejskim

Zakażenia szczepami MRSA dotykają ponad 150 000 pacjentów rocznie w całej Unii Europejskiej [Garoy i wsp. 2019; Kot i wsp. 2020; Piechota i wsp. 2018]. W 2018 roku średni odsetek szczepów MRSA wynosił 16,4% [Ziółkowski i wsp. 2020]. Występowanie infekcji powodowanych przez MRSA wykazuje pewną zależność geograficzną i jest niższe w Europie Północnej, natomiast wyższe w Europie Południowo-Wschodniej i Południowej [Pomorska-Wesołowska i wsp. 2017]. W 2020 r. dziewięć (23%) z 40 krajów europejskich zgłaszało odsetek występowania szczepów MRSA poniżej 5%, były to: Austria, Dania, Finlandia, Estonia, Holandia, Luksemburg, Norwegia, Szwajcaria i Szwecja. Natomiast odsetek równy lub większy niż 25% odnotowano w 10 (25%) krajach europejskich, takich jak: Białoruś, Cypr, Chorwacja, Grecja, Włochy, Macedonia Północna, Portugalia, Rumunia, Turcja i Serbia [World Health Organization: Antimicrobial 26.01.2022].

Na kontynencie europejskim większość szpitalnych zakażeń MRSA powodowana jest przez szczepy HA-MRSA, natomiast duży rezerwuar szczepów LA-MRSA (głównie klonu ST398), stanowią zwierzęta hodowlane (świnie, drób, bydło, konie) [Hetem i wsp. 2016]. Szczepy LA-MRSA mogą być przenoszone na ludzi poprzez bezpośredni kontakt ze zwierzętami hodowlanymi, co dowodzi, że posiadają zdolność przełamywania bariery gatunkowej, ale udokumentowano również przypadki występowania szczepów LA-MRSA u osób, które nie miały wcześniejszego kontaktu z żywym inwentarzem [Lee i wsp. 2018; Van Alen i wsp. 2016]. Kolonizacja szczepami LA-MRSA wśród ludzi bywa na ogół bezobjawowa i przemijająca [Sharma i wsp. 2016]. Natomiast dominującą linię szczepów CA-MRSA w Europie stanowi klon ST80, który prawdopodobnie wywodzi się od szczepów gronkowca złocistego wrażliwego na metycylinę wytwarzającego toksynę PVL, a pochodzącego z regionów Afryki Subsaharyjskiej [Figueiredo i wsp. 2017; Kizerwetter-Świda i wsp. 2017].

W 2018 roku średni odsetek występowania szczepów MRSA w Polsce wynosił 15,8% [Ziółkowski i wsp. 2020]. W badaniach przeprowadzonych w Szpitalu

Uniwersyteckim nr 2 w Bydgoszczy w latach 2015–2017 + rozpoznano 8/212 (3,77%) przypadków zakażeń szpitalnych o etiologii MRSA w 2015 roku, 14/272 (5,14%) zakażeń w 2016 roku i 5/268 (1,86%) przypadków zakażeń w 2017 roku [Kuziemski i wsp. 2018]. Zakażenia szpitalne o etiologii MRSA w szpitalach w południowej Polsce występowały częściej na oddziałach intensywnej opieki medycznej (36,8%) niż na oddziałach innych niż OIOM. Ponadto częstość występowania MRSA różniła się w zależności od wieku pacjentów i wynosiła 14,1% u pacjentów w wieku 60–74 lat oraz 19,5% u pacjentów powyżej 75 roku życia [Pomorska-Wesołowska i wsp. 2017].

4. Występowanie MRSA na kontynencie amerykańskim

W Stanach Zjednoczonych zakażenia wywołane szczepami MRSA powodują rocznie większą liczbę zgonów niż jakikolwiek inny czynnik etiologiczny [Alkharsah i wsp. 2018]. Według danych amerykańskiego Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorobom (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) w 2019 roku MRSA był odpowiedzialny za 119 000 infekcji i 20 000 zgonów w USA [Kourtis i wsp. 2019]. W szpitalnych oddziałach ratunkowych drobnoustrój ten stanowi najczęstszą przyczynę zakażeń skóry i tkanek miękkich (Skin and Soft Tissue Infections, SSTIs). Sytuacja ta związana jest w dużej mierze z pojawieniem się w 2000 roku szczepu CA-MRSA, w szczególności klonu USA300 [Lee i wsp. 2018]. Klon ten jest dominującym w Stanach Zjednoczonych w zakażeniach o etiologii CA-MRSA [Figueiredo i wsp. 2017].-

5. Występowanie MRSA w krajach Azji i Pacyfiku

Azja stanowi jeden z obszarów o największej częstości występowania MRSA na świecie. Od 1980 roku obserwuje się tu ciągły wzrost częstości izolacji tych szczepów w placówkach opieki zdrowotnej [Junie i wsp. 2018]. W Arabii Saudyjskiej nosicielstwo MRSA wśród pracowników służby zdrowia jest szeroko rozpowszechnione i wynosi 76% [Iyer i wsp. 2014]. Na Bliskim Wschodzie oporność na metycylinę wykazuje około 70% szpitalnych izolatów *S. aureus*, a ponad 85% przypadków zapalenia płuc na Półwyspie Arabskim wywołanych jest szczepami MRSA [Zigmond i wsp. 2014].

W prowincji Yunnan, w Chinach, 60% zakażeń o etiologii *S. aureus* jest spowodowane przez szczepy metycylinooporne, a główną przyczyną zakażeń szpitalnych są klony ST239 i ST59 [Liao i wsp. 2020]. Podobny odestek odnotowuje się w Korei Południowej [Song i wsp. 2013]. W 2017 roku w Szanghaju wskaźnik izolacji MRSA wynosił około 49% [Hu i wsp. 2018], natomiast w Nepalu, według najnowszych badań, drobnoustroje te odpowiadają za ponad jedną trzecią wszystkich zakażeń o etiologii *S. aureus* [Khanal i wsp. 2021]. Również w Indiach, według badań przeprowadzonych w 2017 roku przez Indyjską Radę Badań Medycznych (Indian Council of Medical Research, ICMR), częstość występowania MRSA wynosiła ponad 37%. W krajach Rady Współpracy Zatoki Perskiej w latach 2005–2019 wskaźnik zakażeń spowodowanych szczepami metycylinoopornymi wahał się od 9% do 38% [Tabaja i wsp. 2021]. Natomiast spadek zakażeń o tej etiologii obserwuje się w Japonii i na Tajwanie, dzięki wdrożeniu m.in. odpowiednich praktyk kontroli zakażeń MRSA [Sit i wsp. 2017].

6. Występowanie MRSA na kontynencie afrykańskim

W krajach afrykańskich, takich jak Nigeria, Senegal, Etiopia, Republika Południowej Afryki, Kenia oraz Sudan Południowy, pojawienie się szczepów MRSA zaobserwowano w połowie lat 80-tych ubiegłego wieku [Iliya i wsp. 2020]. Badania przeprowadzone w latach 2014–2020 pokazują, że głównymi klonami występującymi w Afryce są: CC5, CC8 i CC88 [Lawal i wsp. 2022]. W szpitalach Afryki Subsaharyjskiej MRSA stanowi główny czynnik zakażeń noworodków [Okomo i wsp. 2019]. W Kenii częstość izolacji MRSA jest zróżnicowana i wynosi od 1% do 84,1%, w zależności od lokalizacji miejsca infekcji [Nyasinga i wsp. 2022].

7. Leczenie zakażeń wywołanych szczepami MRSA

7.1. Bakteriemie i zapalenie wsierdzia

Częstość występowania bakteriemii spowodowanej szczepami MRSA uległa zmniejszeniu w ciągu ostatniej dekady. Mimo tego, nadal wiąże się ona z gorszymi rokowaniami w porównaniu z infekcjami wywoływanymi szczepami MSSA.

Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu bakteriemii MRSA jest wankomycyna [Hassoun i wsp. 2017], jednak od 1997 roku izoluje się szczepy o zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę (vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*, VISA), a od roku 2002 także szczepy oporne na wankomycynę (vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA) [Giulieri i wsp. 2020]. Badania prowadzone na szczepach VISA wykazały obecność zmian w strukturze ich ściany komórkowej. Składająca się z peptydoglikanu ściana u tych szczepów jest grubsza, niż u szczepów wrażliwych na wankomycynę, co utrudnia wnikanie antybiotyku do komórki [Sadowy i wsp. 2021]. Zasadniczą rolę

w powstawaniu zmodyfikowanej ściany komórkowej pełnią mutacje w regionie *walKR* (znanym również jako *vicKR*, *micAB*, *yycGF*), biorącym udział w kontrolowaniu procesu syntezy ściany komórkowej [Howden i wsp. 2011]. Natomiast szczepy VRSA niosą kopie transpozonu Tn1546, nabytego od opornych na wankomycynę szczepów *Enterococcus faecalis*. Transpozon posiadający geny kodujące oporność typu VanA, koduje dehydrogenazę (VanH), redukującą pirogronian do D-Lac i ligazę VanA, katalizującą powstawanie wiązania estrowego pomiędzy D-Ala i D-Lac. W wyniku tego dipeptyd D-Ala-D-Ala jest zastępowany przez depsypeptyd D-Ala-D-Lac, co zmniejsza powinowactwo dla wankomycyny [Depardieu i wsp. 2007].

Leczenie wankomycyną może przysparzać wiele trudności i wiąże się z ryzykiem rozwoju neurotoksyczności [Hassoun i wsp. 2017, Neely i wsp. 2014]. Dodatkowo, czynnikami ograniczającymi efektywność leczenia wankomycyną są: słaba penetracja do tkanek i powolna aktywność bakteriobójcza [Hassoun i wsp. 2017].

Oprócz wankomycyny, w leczeniu bakteriemii o etiologii MRSA oraz prawostronnego zapalenia wsierdzia, stosuje się daptomycynę. Daptomycyna zakłóca funkcjonowanie błony komórkowej, poprzez m.in. wiązanie się z nią, co powoduje jej szybką depolaryzację. Dodatkowo hamuje syntezę DNA, RNA i białek, co ostatecznie prowadzi do śmierci komórki [Heidary i wsp. 2018]. Daptomycyna nie powinna być jednak używana w leczeniu bakteriemii wtórnej, której towarzyszy zapalenie płuc, gdyż jest ona inaktywowana przez surfaktant płucny. Ponadto wcześniejsze leczenie wankomycyną może sprzyjać powstawaniu oporności na daptomycynę u *S. aureus* [Hassoun i wsp. 2017]. Stwierdzono, że oporność na daptomycynę regulują mutacje w genie *mprF* [Ernst i wsp. 2019]. Leczenie bakteriemii wankomycyną lub daptomycyną u około 30–50% pacjentów kończy się niepowodzeniem [Mikkaichi i wsp. 2019].

Kolejnym antybiotykiem stosowanym w leczeniu bakteriemii o etiologii MRSA jest teikoplanina [Holland i wsp. 2014; Yoon i wsp. 2014]. Związek ten jest dużą molekułą, hamującą syntezę ściany komórkowej bakterii, poprzez tworzenie wiązań wodorowych z D-alanylo-D-alaniną [Schmitz i wsp. 1997].

Najnowsze badania *in vitro*, przeprowadzone na modelu zwierzęcym, dały pozytywne efekty w leczeniu zapalenia wsierdzia o etiologii MRSA poprzez zastosowanie skojarzonej terapii z użyciem daptomycyny i fosfomycyny [García-de-la-Mària i wsp. 2018]. Fosfomycyna jest pochodną kwasu fosfonowego, o szerokim spektrum działania, nie wykazującą oporności krzyżowej z innymi antybiotykami, co więcej wykazuje aktywność wobec większości szczepów MRSA [Dadej i wsp. 2009; Shaw i wsp. 2015].

Kolejnym antybiotykiem, dającym nadzieję na efektywne leczenie bakteriemii, jest ceftarolina stosowana w monoterapii lub w połączeniu z innym antybiotykiem przeciwgronkowcowym [Hassoun i wsp. 2017]. Cefalosporyny, do której należy ceftarolina, hamują syntezę ściany komórkowej bakterii, w szczególności peptydoglikanu. Ceftarolina jest nową cefalosporyną o szerokim spektrum działania obejmującym szczepy MRSA, ze względu na silne powinowactwo do białek PBP, w tym PBP2a. Antybiotyk ten hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii, w szczególności peptydoglikanu. Leczenie ceftaroliną daje pozytywne efekty u blisko 70% pacjentów [Auer i wsp. 2017; Villegas-Estrada i wsp. 2008].

Dobre efekty w leczeniu bakteriemii uzyskuje się także w przypadku stosowania linezolidu, który jest antybiotykiem oksazolidynonowym [Hassoun i wsp. 2017]. Linezolid uniemożliwia biosyntezę białek poprzez hamowanie powstawania kompleksu inicjatorowego translacji w rybosomach bakteryjnych [Foster i wsp. 2017]. Ponadto, hamuje ekspresję niektórych czynników wirulencji (koagulazy i α-hemolizyny) wytwarzanych przez *S. aureus* [Mądry i wsp. 2004]. Najnowsze dane wskazują, że grupą antybiotyków bakteriostatycznych w leczeniu bakteriemii o etiologii MRSA mogą być linkozamidy, szczególnie u młodych pacjentów, w stanie stabilnym [Guthridge i wsp. 2021].

7.2. Zapalenie płuc

Opcje terapeutyczne dostępne w leczeniu zapalenia płuc o etiologii MRSA są dość ograniczone. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (Infectious Diseases Society of America, IDSA) z 2011 roku [Liu i wsp. 2011a, 2011b] w przypadku zapalenia płuc wywołanego przez HA-MRSA, antybiotykami pierwszego rzutu są: dożylnie podawana wankomycyna, doustnie lub dożylnie podawany linezolid oraz klindamycyna [Eliakim-Raz i wsp. 2017]. Linezolid wykazuje dobrą penetrację do tkanek. Ponadto terapia linezolidem może zmniejszać ryzyko zgonu pacjenta, w porównaniu do terapii wankomycyną [Wilke i wsp. 2017]. Stosowanie linezolidu jest jednak ograniczone możliwymi interakcjami lekowymi oraz działaniami niepożądanymi wynikającymi z długotrwałej terapii, takimi jak m.in. mielosupresja, neuropatia, podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych, leukopenia, pancytopenia, trombocytopenia. Ponadto, po wprowadzeniu antybiotyku do lecznictwa, zaobserwowano obniżenie wrażliwości szczepów *S. aureus* na linezolid, a także pojawiły się doniesienia o wyizolowaniu szczepów MRSA opornych na ten lek [Michalska i wsp. 2006; Shaw i wsp. 2011].

W leczeniu zapalenia płuc o etiologii MRSA stosuje się także trimetoprim w połączeniu z sulfametoksazo-

lem. Sulfametaksazol należący do grupy sulfonamidów, stanowi antybiotyk o szerokim spektrum działania, wykazujący działanie bakteriostatyczne. Trimetoprim również wykazuje silne działanie bakteriostatyczne i wzmacnia aktywność sulfametaksazoulu poprzez zahamowanie przekształcania kwasu dihydrofoliowego w tetrahydrofoliowy [Eliakim-Raz i wsp. 2017].

Nową opcję terapeutyczną w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc oraz respiratorowego zapalenia płuc stanowi telawancyna, należąca do grupy bakteriobójczych lipopeptydów, hamująca syntezę ściany komórkowej bakterii. Jednak jej stosowanie powinno być ograniczone i zalecane wyłącznie w przypadku wyczerpania dostępnych skutecznych metod leczenia [Rodvold i wsp. 2014].

7.3. Zapalenie szpiku

MRSA jest przyczyną zapalenia szpiku w 10–59% przypadków tego typu zakażeń o etiologii *S. aureus* [Jerzy i wsp. 2018]. Wytwarzanie biofilmu przez gronkowca złocistego komplikuje leczenie infekcji kości [Turner i wsp. 2019]. Komórki bakteryjne będące w strukturze biofilmu wykazują od 10 do 1000 razy większą oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe, niż komórki planktonowe [Zhang i wsp. 2021].

Leczenie przewlekłego zapalenia szpiku kostnego polega na chirurgicznym oczyszczeniu kości martwiczej w połączeniu z długotrwałą antybiotykoterapią [Zhang i wsp. 2021]. Antybiotykiem pierwszego rzutu jest wankomycyna, mimo dość słabej efektywności leczenia, wynikającej z niskiej penetracji do kości [Turner i wsp. 2019]. Bardzo dobrą penetrację do kości wykazuje natomiast linezolid, ze skutkami ubocznymi wspomnianymi powyżej [Turner i wsp. 2019]. Oprócz wymienionych antybiotyków w leczeniu zapalenia kości i szpiku o etiologii MRSA wykorzystuje się daptomycynę. Ponadto, najnowsze badania, opierające się na modelu zwierzęcym wykazały, że dalbawacyna jest skutecznym antybiotykiem w leczeniu zakażenia kości piszczelowej o etiologii MRSA u szczura [Silva i wsp. 2020]. Wykazuje ona również aktywność wobec szczepów VISA [Juul i wsp. 2016]. Kolejnym antybiotykiem, dającym nadzieje na pomyślne leczenie zapalenia szpiku jest, działająca bakteriobójczo, ceftarolina. Należy jednak pamiętać, że jej stosowanie może wywoływać wiele reakcji nieporządanych [Lalikian i wsp. 2017].

7.4. Zakażenia skóry i tkanek miękkich

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (complicated Skin and Soft Ttissue Infections, cSSTI) stanowią ciężką postać infekcji, obejmującej głębsze tkanki miękkie. Skutecznym antybiotykiem w jej leczeniu jest wankomycyna, której efektywność porównywalna jest do antybiotyków nowszej generacji (linezolid, tygecyklina, daptomycyna, dalbawancyna, oritawancyna), jednakże słaba penetracja do głębszych tkanek powoduje obniżenie skuteczności leczenia ciężkich przypadków cSSTI. Linezolid stanowi nowszą alternatywę dla glikopeptydowych środków przeciwdrobnoustrojowych, zatwierdzoną do stosowania w przypadku ciężkich cSSTI o etiologii MRSA [Leong i wsp. 2018]. Innymi skutecznymi antybiotykami są ceftarolina, dalbawancyna i oritawancyna [Tirupathi i wsp. 2019]. Leczenie może obejmować jedną lub dwie dawki wymienionych antybiotyków [Agarwal i wsp. 2018]. Omadacyklina, należąca do nowej generacji tetracyklin, również wykazuje aktywność przeciwko szczepom MRSA i może być stosowana w leczeniu SSTI [Tirupathi i wsp. 2019].

Nowymi antybiotykami, przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, w tym szczepom gronkowca złocistego opornego na metycylinę, są malacydyny. Obecnie prowadzi się wiele badań w kierunku zastosowania tych związków w terapii. Antybiotyki te, wykryte w próbkach gleby i przetestowane *in vivo* na zwierzętach z zakażeniami skóry, skutecznie hamowały dalszy rozwój infekcji o etiologii MRSA [Hover i wsp. 2018].

8. Podsumowanie

Penicylina, pierwszy odkryty antybiotyk, zasadniczo zmieniła rokowania u chorych z zakażeniami i przyczyniła się do zmniejszenia umieralności z powodu infekcji bakteryjnych, jednak pojawienie się szczepów opornych na różne grupy antybiotyków, w tym szczepów MRSA, i dynamiczne ich rozprzestrzenianie na świecie, ograniczyło możliwości terapeutyczne.

Problem bakterii antybiotykoopornych dotyka zarówno państw wysoko rozwiniętych, jak i krajów o niskich dochodach. Przewiduje się, że do 2050 roku, przy braku rozwoju nowych terapii, śmiertelność powodowana nieuleczalnymi infekcjami, wywołanymi przez antybiotykooporne bakterie, w tym MRSA, może wzrosnąć ponad dziesięciokrotnie [van Hal i wsp.]. W 2017 roku eksperci Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) uznali MRSA za jeden z ważniejszych organizmów wieloantybiotykoopornych i tym samym podkreślili potrzebę zwiększenia wysiłków w zakresie poszukiwań i badań nowych antybiotyków, a także innowacyjnych metod profilaktycznych, skierowanych przeciwko tym drobnoustrojom. Populacje szczepów MRSA nieustannie ulegają dynamicznym zmianom, co prawdopodobnie wynika z presji selekcyjnej antybiotyków, jak również z przenoszenia klonów epidemicznych między różnymi środowiskami. Dlatego zapobieganie rozprzestrzenianiu się szczepów MRSA oraz zwalczanie zakażeń o tej etiologii wymaga wielokierunkowych działań.

Piśmiennictwo

1. Abdolmaleki Z., Mashak Z., Dehkordi F.S.: Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic resistance in the methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from hospital cockroaches. *Antimicrob. Resist. In.* DOI: 10.1186/s13756-019-0505-7 (2019)
2. Agarwal R., Bartsch S.M., Kelly B.J., Prewitt M., LiuY., Chen Y., Umscheid C.A.: Newer glycopeptide antibiotics for treatment of complicated skin and soft tissue infections: systematic review, network meta-analysis and cost analysis. *Clin. Microbiol. Infec*. **24**, 361–368 (2018)
3. Alen S. van, Ballhausen B., Peters G., Friedrich A.W., Mellmann A., Köck R., Becker K.: In the centre of an epidemic: Fifteen years of LA-MRSA CC398 at the University Hospital Münster. *Vet. Microbiol*. DOI: 10.1016/j.vetmic.2016.01.021 (2016)
4. Algammal A., Hetta H.F., Elkelish A., Alkhalifah D., Hozzein W., Batiha G., El Nahhas N., Mabrok M.: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): One Health Perspective Approach to the Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic--Resistance, and Zoonotic Impact. *Infection and Drug Resistance*, **13**, 3255–3265 (2020)
5. Alkharsah K.R., Rehman S., Alkhamis F., Alnimr A., Diab A., Al Ali A.K.: Comparative and molecular analysis of MRSA isolates from infection sites and carrier colonization sites. *Ann. Clin. Microb. Anti.* DOI:10.1186/s12941-018-0260-2 (2018)
6. Alkharsah K.R., Rehman S., Alnimr A., Diab A., Hawwari A., Tokajian S.: Molecular typing of MRSA isolates by spa and PFGE. *Journal of King Saud University – Science*, **31**, 999–1004 (2019)
7. Andrade-Figueiredo M., Leal-Balbino T.C.: Clonal diversity and epidemiological characteristics of *Staphylococcus aureus*: high prevalence of oxacillin-susceptible mecA-positive *Staphylococcus aureus* (OS-MRSA) associated with clinical isolates in Brazil. *BMC Microbiol*. DOI 10.1186/s12866-016-0733-4 (2016)
8. Auer G.K., Weibel D.B.: Bacterial cell mechanics. *Biochemistry,* **56**, 3710–3724 (2017)
9. Bal A.M., Coombs G., Holden M.T.G., Lindsay J.A., Nimmo G.R., Tattevin P., Skov R.L.: Genomic insights into the emergence and spread of international clones of healthcare-, community- and livestock-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus:* Blurring of the traditional definitions. *J. Glob. Antimicrob. Re*. **6**, 95–101 (2016)
10. Becker K., van Alen S., Idelevich E.A., Schleimer N., Seggewiß J., Mellmann A., Kaspar U., Peters G.: Plasmid-Encoded Transferable *mecB*-Mediated Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus. Emerg. Infect. Dis.* **24**, 242–248 (2018)
11. Bitrus A.A., Peter O.M, Abbas M.A, Goni M.D.: *Staphylococcus aureus*: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms. *Veterinary Sciences: Research and Reviews*, **4**, 43–54 (2018)
12. Ciesielczuk H., Xenophontos M., Lambournea J.: Methicillin--Resistant *Staphylococcus aureus* Harboring *mecC* Still Eludes Us in East London, United Kingdom. *J. Clin. Microbiol*. **57**, e00020-19 (2019)
13. Dadashi M., Nasiri M.J., Fallah F., Owlia P., Hajikhani B., Emaneini M.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Iran: A systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Antimicrob. Re.* **12**, 96–103 (2018)
14. Dadej R., Jędrzejczak-Dadej A.: Zakażenia układu moczowego u mężczyzn w podeszłym wieku. *Geriatria*, **3**, 151–161 (2009)
15. Deepashree R., Khanum S., Sujatha S., Tejashree A., Prasad N., Rayma B.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage among health care personnel in non outbreak settings in tertiary care hospital in Mysore, *Am. J. Infect. Control*. **49**, 1499–1502 (2021)
16. Depardieu F., Podglajen I., Leclercq R., Collaz E., Courvalin P.: Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. *Clin. Microbiol. Rev*. **20**, 79–114 (2007)
17. Eliakim-Raz N., Hellerman M., Yahav D., Cohen J., Margalit I., Fisher S., Zusman O., Shaked H., Bishara J.: Trimethoprim/sulfamethoxazole versus vancomycin in the treatment of healthcare/ventilator-associated MRSA pneumonia: a case-control study. *J. Antimicrob. Chemoth.* **72**, 882–887 (2017)
18. El-Jakee J., Nagwa A.S., Bakry M., Zouelfakar S., Elgabry E., Gad El-Said W.A.: Characteristics of *Staphylococcus aureus* strains isolated from human and animal sources. *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci*. **4**, 221–229 (2008)
19. Ernst C.M, Peschel A.: MprF-mediated daptomycin resistance. *Int. J. Med. Microbiol.* **309**, 359–363 (2019)
20. Figueiredo A.M.S.: What is behind the epidemiological difference between community-acquired and health-care associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Virulence*, **8**, 640–642 (2017)
21. Foster T.J.: Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Status and prospects. *FEMS Microbiol. Rev.* **41**, 430–449 (2017)
22. Foster T.J.: Can β-Lactam Antibiotics Be Resurrected to Combat MRSA? *Trends Microbiol.* **27**, 26–38 (2019)
23. Fowler Jr V.G., Cosgrove S.E. i wsp.: Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. *New Engl. J. Med*. **355**, 653–665 (2006)
24. García-de-la-Mària C., Miró J.M. i wsp.: The combination of daptomycin and fosfomycin has synergistic, potent, and rapid bactericidal activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rabbit model of experimental endocarditis. *Antimicro. Agents. Chemother.* DOI: 10.1128/AAC.02633-17 (2018)
25. Garoy E.Y., Gebreab Y.B., Achila O.O., Tekeste D.G., Kesete R., Ghirmay R., Kiflay R., Tesfu T.: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Prevalence and Antimicrobial Sensitivity Pattern among Patients – A Multicenter Study in Asmara, Eritrea. *Can. J. Infect. Dis. Med*. DOI:10.1155/2019/8321834 (2019)
26. Giulieri S.G., Tong S.Y.C., Williamson D.A.: Using genomics to understand meticillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Microbial Genomics*, DOI: 10.1099/mgen.0.000324 (2020)
27. Gnanamani A, Hariharan P, Paul-Satyaseela M.: *Staphylococcus aureus*: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach. *Frontiers in Staphylococcus aureus*, DOI: 10.5772/67338 (2017)
28. Gostev V., Kruglov A., Kalinogorskaya O., Dmitrenko O., Khokhlova O., Yamamoto T., Lobzin Y., Ryabchenko I., Sidorenko S.: Molecular epidemiology and antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* circulating in the Russian Federation. *Infect. Genet. Evol*. **53**, 189–194 (2017)
29. Guthridge I., Smith S., Law M., Binotto E., Hanson J.: Efficacy and Safety of Intravenous Lincosamide Therapy in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob. Agents Ch.* DOI: 10.1128/AAC.00343-21 (2021)
30. Hamzah A.M.C., Yeo C.C., Puah S.M., Chua K.H., Chew CH.: *Staphylococcus aureus* Infections in Malaysia: A Review of Antimicrobial Resistance and Characteristics of the Clinical Isolates, 1990–2017. *Antibiotics*, DOI:10.3390/antibiotics8030128 (2019)
31. Harkins C.P., Pichon B., Doumith M., Parkhill J., Westh H., Tomasz A., de Lencastre H., Bentley S.D., Kearns A.M., Holden M.T.G.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome Biol*. DOI: 10.1186/s13059-017-1252-9 (2017)
32. Harris L.G., Foster S.J., Richards R.G.: An introduction to *Staphylococcus aureus*, and techniques for identifying and quantifying *S. aureus* adhesins in relation to adhesion to biomaterials: review. *European cells and Materials*, **4**, 39–60 (2002)

33. Hassoun A., Linden P.K., Friedman B.: Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations – a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit. Care.* DOI 10.1186/s13054-017-1801-3 (2017)
34. Hatcher S.M., Heaney C. i wsp.: The Prevalence of Antibiotic--Resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage among Industrial Hog Operation Workers, Community Residents, and Children Living in Their Households: North Carolina, USA. *Environ. Health Persp.* **125**, 560–569 (2016)
35. Heidary M., Khosravi A.D., Khoshnood S., Nasiri M.J., Soleimani S., Goudarzi M.: Daptomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* **73**, 1–11 (2018)
36. Hepburn L., Hijnen D.J., Sellman B.R., Mustelin T., Sleeman M.A., May R.D., Strickland I.: The complex biology and contribution of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis, current and future therapies. *Brit. J. Dermatol.* **177**, 63–71 (2016)
37. Hetem D.J., Derde L.P.G., Empel J., Mroczkowska A., Orczykowska-Kotyna M., Kozińska A., Hryniewicz W., Goossens H., Bonten M.J.M. on behalf of the MOSAR WP3 Study Group.: Molecular epidemiology of MRSA in 13 ICUs from eight European countries. *J. Antimicrob. Chemoth*. **71**, 45–52 (2016)
38. Holland T.L., Arnold C., Fowler Jr V.G.: Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA*, **312**, 330–341 (2014)
39. Hombach M., Pfyffer G.E., Roos M., Lucke K.: Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Specimens from Various Body Sites: Performance Characteristics of the BD Gene Ohm MRSA Assay, the Xpert MRSA Assay, and Broth-Enriched Culture in an Area with a Low Prevalence of MRSA Infections. *J. Clin. Microbiol.* **48**, 3882–3887 (2010)
40. Hover B.M., Brady S.F. i wsp.: Culture-independent discovery of the malacidins as calcium-dependent antibiotics with activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Nat. Microbiol*. **3**, 415–422 (2018)
41. Howden B.P., Stineare T.P. i wsp.: Evolution of multidrug resistance during *Staphylococcus aureus* infection involves mutation of the essential two component regulator WalKR. *PLoS Pathog.* DOI: 10.1371/journal.ppat.1002359. (2011)
42. Hu F., Zhu D., Wang F., Wang M.: Current Status and Trends of Antibacterial Resistance in China. *Clinical Infectious Diseases*, **67**, 128–134 (2018)
43. Iliya S., Mwangi J., Maathai R., Muriuki M.: Phenotypic analysis and antibiotic susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Kiambu County, Kenya. *J. Infect. Dev. Countr*. **14**, 597–605 (2020)
44. Iyer A., Kumosani T., Azhar E., Barbour E., Harakeh S.: High incidence rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among healthcare workers in Saudi Arabia. *J. Infect. Dev. Countr.* **8**, 372–378 (2014)
45. Jerzy K., Francis H.: Chronic Osteomyelitis – Bacterial Flora, Antibiotic Sensitivity and Treatment Challenges. *The Open Orthopaedics Journal*, **12**, 153–163 (2018)
46. Junie L.M., Jeican I.I., Matroş L., Pandrea S.L.: Molecular epidemiology of the community- associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones: a synthetic review. *Clujul Medical*, **91**, 7–11 (2018)
47. Juul J.J., Mullins C.F., Peppard W.J., Huang A.M.: New developments in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: considerations for the effective use of dalbavancin. *Ther Clin. Risk. Manag.* **12**, 225–232 (2016)
48. Karyński M., Krzysztoń-Russjan J., Grzesiowski P.: Zmiany w epidemiologii inwazyjnych klonów MRSA w wybranych szpitalach w Polsce. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie*, **3**, 311–317 (2012)
49. Khanal A., Sulochan G.C., GaireA., Khanal A., EstradaR., Ghimir R., Panthee P.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Nepal: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **103**, 48–55 (2021)
50. Kizerwetter-Świda M., Pławińska-Czarnak J.: Odzwierzęce szczepy *Staphylococcus aureus* oporne na metycylinę (LA--MRSA) – obecny stan wiedzy. *Med. Weter*. **73**, 92–98 (2017)
51. Kobayashi S.D., DeLeo F.R.: Towards a Monoclonal Antibody--Based Therapy for Prevention and Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections. *J. Infect. Dis*. **219**, 848–850 (2019)
52. Kot B., Wierzchowska K., Piechota M., Grużewska A.: Antimicrobial Resistance Patterns in Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* from Patients Hospitalized during 2015–2017 in Hospitals in Poland. *Med. Prin. Pract*. **29**, 61–68 (2020)
53. Kourtis A.P., Cardo D. i wsp.: *Vital Signs:* Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections – United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **68**, 214–219 (2019)
54. Kuziemski A., Frankowska K., Gonia E.: Etiologia zakażeń szpitalnych rejestrowanych w Szpitalu Uniwersyteckim nr 2 w Bydgoszczy w latach 2015–2017. *Zakażenia XXI wieku*, **5**, 241–245 (2018)
55. Kwapisz E., Garbacz K., Wierzbowska M., Krause K.: Występowanie metycylinooopornych *Staphylococcus aureus* u dorosłych pacjentów z objawami infekcji jamy ustnej. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia*, **69**, 209–214 (2017)
56. Lalikian K., Parsiani R., Won R., Chang E., Turner R.B.: Ceftaroline for the treatment of osteomyelitis caused by methicillin--resistant *Staphylococcus aureus*: a case series. *J. Chemotherapy*, **30**, 124–128 (2017)
57. Lawal O.U., Ayobami O., Abouelfetouh A., Mourabit N., Kaba M., Egyir B., Abdulgader S.M., Shittu A.O.: A 6-Year Update on the Diversity of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones in Africa: A Systematic Review. *Front. Microbiol.* DOI: 10.3389/fmicb.2022.860436 (2022)
58. Lee A.S., de Lencastre H., Garau J., Kluytmans J., Malhotra-Kumar S., Peschel A., Harbarth S.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat. Rev. Dis. Primers*. **4**, 18033 (2018)
59. Leong H.N., Kurup A., Tan M.Y., Kwa A.L.H., Liau K.H., Wilcox M.H.: Management of complicated skin and soft tissue infections with a special focus on the role of newer antibiotics. *Infection and Drug Resistanc*e, **11**, 1959–1974 (2018)
60. Liao F., Mo Z., Gu W., Xu W., Fu X., Zhang Y.: A comparative genomic analysis between methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains of hospital acquired and community infections in Yunnan province of China. *BMC Infect. Dis.* DOI:10.1186/s12879-020-4866-6 (2020)
61. Lindsay J.A.: Genomic variation and evolution of *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Med. Microbiol.* **300**, 98–103 (2010)
62. Liu C., Chambers H.F i wsp.: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin. Infect. Dis.* **52**, e18–e55 (2011a)
63. Liu C., Chambers H.F. i wsp.: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin. Infect. Dis*. **52**, 285–292 (2011b)
64. Loewen K., Schreiber Y., Kirlew M., Bocking N., Kelly L.: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Can. Fam. Physician*, **63**, 512–520 (2017)
65. Lopaciuk U., Dzierżanowska D:. Gronkowce metycylinooporne: mechanizmy oporności, czynniki zjadliwości oraz metody genotypowania. *Postępy Mikrobiologii*, **41**, 401–418 (2012)

66. Lu Y.J., Sasaki T., Kuwahara-Arai K., Uehara Y., Hiramatsu K.: Development of a new application for comprehensive viability analysis based on microbiome analysis by next generation sequencing: insights into *Staphylococcal* carriage in human nasal cavities. *Appl. Environ. Microb.* DOI: 10.1128/AEM.00517-18 (2018)
67. Ma X., Chang W., Zhang C., Zhou X., Yu F.: *Staphylococcal* panton-valentine leukocidin induces pro-inflammatory cytokine production and nuclear factor-kappa B activation in neutrophils. *PLoS ONE,* DOI: 10.1371/journal.pone.0034970 (2012)
68. Mądry K.: Nowe antybiotyki. *Współczesna Onkologia*, **2**, 52–57 (2004)
69. Mertz D., Frei R., Jaussi B., Tietz A., Stebler C., Flückiger U., Widmer A.F.: Throat Swabs Are Necessary to Reliably Detect Carriers of *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 475–477 (2007)
70. Michalska K., Tyski S.: Oksazolidynony – nowa grupa chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych. *Zakażenia*, **1**, 24–28 (2006)
71. Neely M.N., Youn G., Jones B., Jelliffe R.W., Drusano G.L., Rodvold K.A., Lodise T.P.: Are Vancomycin Trough Concentrations Adequate for Optimal Dosing? *Antimicrob. Agents Ch.* **58**, 309–316 (2014)
72. Nelson M.U., Gallagher P.G.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the neonatal intensive care unit. *Semin. Perinatol.* **36**, 424–430 (2012)
73. Neradova K., Jakubu V., Pomorska K., Zemlickova H.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in veterinary professionals in 2017 in the Czech Republic. *BMC Vet. Res.* DOI: 10.1186/s12917-019-2223-z (2020)
74. Nyasinga J., Omuse G., Njenga J., Nyerere A., Abdulgader S.: Epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections in Kenya: current state, gaps and opportunities. *Open Journal of Medical Microbiology,* **10**, 204–221 (2022)
75. Ochiai T.: *Staphylococcus aureus* Produces Autolysin-Susceptible Cell Walls during Growth in a High-NaCl and Low-Ca2+ Concentration Medium. *Microbiol. Immunol.* **44**, 705–709 (1999)
76. Okomo U., Akpalu E.N.K., Doare K.D., Roca A., Cousens S., Jarde A., Sharland M., Kampmann B., Lawn J.E.: Aetiology of invasive bacterial infection and antimicrobial resistance in neonates in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis in line with the STROBE-NI reporting guidelines. *The Lancet Infectious Diseases*, **19**, 1219–1234 (2019)
77. Panchal V.V., Griffiths C., Mosaei H., Bilyk B., Sutton J.A.F., Carnell O.T., Hornby D.P., Green J., Hobbs J.K., Kelley W.L., Zenkin N., Foster S.J.: Evolving MRSA: High-level β-lactam resistance in *Staphylococcus aureus* is associated with RNA Polymerase alterations and fine tuning of gene expression. *PLOS Pathog.* DOI:10.1371/journal.ppat.1008672 (2020)
78. Piechota M., Kot B., Frankowska-Maciejewska A., Grużewska A., Woźniak-Kosek A.: Biofilm Formation by Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Strains from Hospitalized Patients in Poland. *Biomed. Rese. Int.* DOI:10.1155/2018/4657396 (2018)
79. Polgreen P.M., Herwaldt L.A.: *Staphylococcus aureus* colonization and nosocomial infections: implications for prevention. *Curr. Infect. Dis. Rep*. **6**, 435–441 (2004)
80. Pomorska-Wesołowska M., Różańska A., Natkaniec J., Gryglewska B., Szczypta A., Dzikowska M., Chmielarczyk A., Wójkowska-Mach J.: Longevity and gender as the risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in southern Poland. *BMC Geriatr.* DOI: 10.1186/s12877-017-0442-3 (2017)
81. Price M.F., Carlini M., Houston S., Gentry L.O.: Prevalence of nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in selected patient populations. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* **21**, 603–605 (2000)
82. Rodvold K.A., McConeghy K.W.: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Therapy: Past, Present, and Future. *Clin. Infect. Dis*. **58**, S20–S27 (2014)
83. Sadowy E.: Mobile genetic elements beyond the VanB-resistance dissemination among hospital-associated enterococci and other Gram-positive bacteria. *Plasmid*, DOI: 10.1016/j.plasmid.2021.102558 (2021)
84. Safdar N., Bradley E.A.: The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am. J. Med*. **121**, 310–315 (2008)
85. Schlievert P.M., Strandberg K.L., Lin Y.C., Peterson M.L., Leung D.Y.: Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus,* and its relevance to atopic dermatitis. *J. Allergy. Clin. Immunol*. **125**, 39–49 (2010)
86. Schmitz F.J., Jones M.E.: Antibiotics for treatment of infections caused by MRSA and elimination of MRSA carriage. What are the choices? *Int. J. Antimicrob. Agents*, **9**, 1–19 (1997)
87. Schwendener S., Cotting K., Perreten V.: Novel methicillin resistance gene mecD in clinical *Macrococcus caseolyticus* strains from bovine and canine sources. *Scientific Reports*, DOI: 10.1038/srep43797 (2017)
88. Sharma M., Anjum M.F. i wsp.: Livestock-Associated Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) Clonal Complex (CC) 398 Isolated from UK Animals belong to European Lineages. *Front. Microbiol.* DOI:10.3389/fmicb.2016.01741 (2016)
89. Shaw E., Pujol M. i wsp.: Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. *BMJ Open*, DOI:10.1136/bmjopen-2014-006723 (2015)
90. Shaw K.J., Barbachyn M.R.: The oxazolidinones: past, present, and future. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. **1241**, 48–70 (2011)
91. Shi B., Leung D.Y.M., Taylor P.A., Li H.: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization Is Associated with Decreased Skin Commensal Bacteria in Atopic Dermatitis. *J. Invect. Dermatol*. **138**, 1668–1671 (2018)
92. Silva V., Poeta P. i wsp.: Therapeutic potential of dalbavancin in a rat model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-osteomyelitis. *Int. J. Antimicrob. Ag.* DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106021 (2020)
93. Sit P.S., Teh C.S.J., Idri N., Sam I.C., Omar S.F.S., Sulaiman H., Thong K.L., Kamarulzaman A., Ponnampalavanar S.: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection and the molecular characteristics of MRSA bacteraemia over a two-year period in a tertiary teaching hospital in Malaysia. *BMC Infect. Dis*. DOI: 10.1186/s12879-017-2384-y (2017)
94. Solberg C.O.: Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. *Scand. J. Infect. Dis.* **32**, 587–595 (2000)
95. Song K.H., Kim H.B. i wsp.: Characteristics of invasive *Staphylococcus aureus* infections in three regions of Korea, 2009–2011: a multi-center cohort study. *BMC Infect. Dis.* **13**, 581–589 (2013)
96. Tabaja H., Hindy J.R., Kanj S.S.: Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Arab Countries of the Middle East and North African (MENA) Region. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.* **13**, e2021050 (2021)
97. Thomer L., Schneewind O., Missiakas D.: Pathogenesis of Staphylococcus aureus Bloodstream Infections, *Annu. Rev. Pathol-Mech*. **11**, 343–364 (2016)
98. Tirupathi R., Areti S., Salim S.A., Palabindala V., Jonnalagadda N.: Acute bacterial skin and soft tissue infections: new drugs in ID armamentarium. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, **9**, 310–313 (2019)
99. Totté J.E.E,. van der Feltz W.T, Hennekam M., van Belkum A., van Zuuren E.J.,. Pasmans S.G.M.A : Prevalence and odds of

S*taphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis, *Brit. J. Dermatol*. **175**, 687–695 (2016)
100. Truszczyński M., Pejsak Z.: Źródła i drogi szerzenia się antybiotykooporności bakterii. *Med. Weter*. **96**, 203–207 (2013)
101. Turner N.A., Sharma-Kuinkel B.K., Maskarinec S.A., Eichenberger E.M., Shah P.P., Carugati M., Holland T.L., Fowler Jr V.G.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat. Rev. Microbiol*. **17**, 203–218 (2019)
102. Van Alen S., Kaspar U., Idelevich E.A., Köck R., Becker K.: Increase of zinc resistance in German human derived livestock-associated MRSA between 2000 and 2014. *Vet. Microbiol*. **214**, 7–12 (2018)
103. Van Cleef A.G.L., Kluytmans A.J.W.: Livestockassiociated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Humans, Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, **17**, 502–505 (2011)
104. Van Hal S.J., Jensen S.O., Vaska V.L., Espedido B.A., Paterson D.L., Gosbell I.B.: Predictors of Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews,* **25**, 362–386 (2012)
105. Villegas-Estrada A., Lee M., Hesek D., Vakulenko S.B., Mobasheryet S.: Co-opting the cell wall in fighting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: potent inhibition of PBP2a by two anti-MRSA β-lactam antibiotics. *J. Am. Chem. Soc*. **130**, 9212–9213 (2008)
106. Weems J.J., Beck L.B.: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a risk factor for skin and soft tissue infections. *Curr. Infect. Dis. Rep*. **4**, 420–425 (2002)
107. Wilke M.H., Becker K., Kloss S., Heimann S.M., Goldmann A., Weber B., Pletz M.W., Simon P., Petrik C.: Treatment of MRSA pneumonia: Clinical and economic comparison of linezolid vs. vancomycin – a retrospective analysis of medical charts and re-imbursement data of real-life patient populations. *GMS Infectious Diseases*, DOI: 10.3205/id000028 (2017)
108. World Health Organization: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2020, 26.01.2022,https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/who-and-ecdc-report-antimicrobial-resistance-remains-health-threat-europe (05.07.2022)
109. Yoon Y.K., Kim M.J. i wsp.: Multicenter prospective observational study of the comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob. Agents Chemother*. **58**, 317–324 (2014)
110. Zasowski E.J., Trinh T.D., Claeys K.C., Casapao A.M., Sabagha N., Lagnf A.M., Klinker K.P., Davis S.L., Rybak M.J.: Multicenter Observational Study of CeftarolineFosamil for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob. Agents Ch*. DOI: 10.1128/AAC.02015-16 (2017)
111. Zervou F.N., Zacharioudakis I.M., Ziakas P.D., Mylonakis E.: MRSA colonization and risk of infection in the neonatal and pediatric ICU: a meta-analysis. *Pediatrics.* **133**, e1015–1023 (2014)
112. Zhang F., Wang B., Liu S., Chen Y., Lin Y., Liu Z., Zhang X., Bin Yu B.: *Bacillus subtilis* revives conventional antibiotics against *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Microb. Cell Fact*. DOI: 10.1186/s12934-021-01592-5 (2021)
113. Zigmond J., Pecan L., Hájek P., Raghubir N., Omrani A.: MRSA infection and colonization rates in Africa and Middle East: a systematic review & meta-analysis. *International Congress on Infectious Diseases*, **21**, 391 (2014)
114. Ziółkowski G., Pawłowska I., Jachowicz E., Stasiowski M.: Antibiotic Stewardship in *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection Treatment–Analysis Based on 29,747 Patients from One Hospital. *Antibiotics*, DOI:10.3390/antibiotics9060338 (2020)
115. Mikkaichi T., Yeaman MR., Hoffmann A.: MRSA Systems Immunobiology Group. Identifying determinants of persistent MRSA bacteremia using mathematical modeling. *PLoS Comput Biol*. 15(7): e1007087. doi:10.1371/journal.pcbi.1007087 (2019)