

Definicje różnych populacji MRSA.

HA-MRSA szpitalne szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę (*ang.* hospital-acquired MRSA)

Pierwsze metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* (*ang.* meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) pojawiły się na początku lat 60-tych po wprowadzeniu, stabilnych wobec β -laktamaz gronkowcowych, półsyntetycznych penicylin, takich jak metycylina. Przez blisko 30 lat ich występowanie było ograniczone do środowiska szpitalnego (*ang.* hospital-associated MRSA, HA-MRSA), w którym miały przewagę selekcyjną nad szczepami *S. aureus* wrażliwymi na metycylinę (*ang.* meticillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA). Wieloletnia analiza oparta na typowaniu poprzez ustalenie sekwencji nukleotydowej fragmentów wybranych loci (*ang.* Multi-Locus Sequence Typing, MLST) wykazała, że większość występujących na świecie szczepów HA-MRSA należy do pięciu kompleksów klonalnych: CC5, CC8, CC22, CC30 i CC45 (1, 2). Szczepy należące do tych kompleksów klonalnych są często klonami o zasięgu międzynarodowym (klony pandemiczne), rozprzestrzeniającymi się poza miejscem swojego powstania. Ponadto szczepy te niosą duże kasety *SCCmec* typu I, II lub III, nadające często, obok metycyliny, oporność na różne grupy antybiotyków. Sam fakt braku wrażliwości szczepów MRSA na najważniejszą grupę terapeutyczną tj. β -laktamy jest wystarczająco poważną przeszkodą w terapii zakażeń przez nie wywoływanych. Jeżeli do tego dodamy towarzyszącą jej zazwyczaj wielooporność, definiowaną jako oporność na więcej niż trzy grupy chemioterapeutyków, takich jak tetracykliny, aminoglikozydy, makrolidy i linkozamidy, fluorochinolony, chloramfenikol, rifampicynę czy trimetoprim-sulfametoksazol, uzyskujemy patogeny, wobec których dysponujemy znacznie ograniczonymi opcjami terapeutycznymi. Co gorsza, ostatnio raportowane było także nabywanie, zwłaszcza przez szczepy HA-MRSA oporności na leki ostatniej szansy, do których należą glikopeptydy, linezolid oraz daptomycyna. Wyniki wielośrodkowych badań prowadzonych w wielu krajach świata wskazują, że nawet stosunkowo stabilny odsetek izolacji MRSA w szpitalach danego kraju nie musi oznaczać stabilności sytuacji epidemiologicznej. Zastosowanie technik biologii molekularnej pozwoliło na odkrycie, że w takich sytuacjach często dochodzi do zmiany struktury populacji MRSA (3, 4, 5, 6) i zastępowania pewnych klonów przez klony bardziej „skuteczne”. Pojawienie się takich klonów, charakteryzujących się np. podwyższonym potencjałem chorobotwórczym

wynikającym z wytwarzania konkretnej toksyny lub prezentujących niespotykany dotychczas na danym obszarze fenotyp oporności, może być wskaźnikiem przyszłych zmian w sytuacji epidemiologicznej. Doświadczenia innych krajów, w tym europejskich dowodzą, że na zastępowanie wcześniej szeroko rozpowszechnionych klonów MRSA przez inne klony może mieć wpływ zwiększona migracja ludności z i do danego kraju, a także odmienne standardy terapeutyczne i programy kontroli zakażeń w nich obowiązujące (5). Wiąże się to również z powszechnym dostępem do służby zdrowia na terenie krajów należących do Unii, co może mieć swoje konsekwencje w pojawianiu się nowych klonów MRSA w rejonach przygranicznych. Takiej sytuacji sprzyja bezobjawowe nosicielstwo gronkowca złocistego w przedśionku nosa, zwiększone ryzyko kolonizacji związanej z pobytem w zakładach opieki zdrowotnej oraz brak ujednoliconych procedur kontroli zakażeń szpitalnych na terenie Unii Europejskiej (5). Sukces klonów wieloopornych, związany z nabyciem przez nie dużych kaset SCC*mec* posiadających inne poza *mecA* determinanty oporności był zapewne odpowiedzią na narastającym w latach 70 i 80-tych XX w. zużyciem antybiotyków a więc zwiększoną ich presją selekcyjną oporność. (7). Najbardziej spektakularny sukces osiągnęły klony pochodzące z linii genetycznych podatnych na wbudowywanie dużych kaset, które były sobie w stanie poradzić z kosztem metabolicznym (*ang.* fitness cost), jaki stanowi ekspresja tak dużego elementu genetycznego. Wielu badaczy postuluje, że same kasety nie są jedynym kluczem do sukcesu. Ułatwiają one przetrwanie w środowisku szpitalnym, głównie ze względu na oporność na antybiotyki β -laktamowe, nadal pozostające antybiotykami najczęściej stosowanymi w terapii licznych zakażeń. Jednak w momencie, gdy większość epidemicznych klonów szpitalnych MRSA uzyskała cenną cechę, jaką jest wielooporność związana z nabyciem dużej kasety, klony zaczęły ewoluować w kierunku innej strategii. Ostatnie badania wykazały, że szczepy należące do głównych linii genetycznych MRSA (HA-MRSA) charakteryzują się, swego rodzaju „otwartym genomem”, nieustająco się zmieniającym dzięki nabywaniu i traceniu pewnych elementów genetycznych, umożliwiających dostosowywanie się do zmieniających się warunków środowiska. Co ciekawe, wykazano, że wymiana elementów genetycznych, także na zasadzie rekombinacji zachodzi stosunkowo często wśród szczepów należących do tej samej linii genetycznej (8). Wykazano, że poszczególne linie genetyczne utrzymują się w środowisku właśnie dzięki mechanizmom restrykcji-modyfikacji, zapewniającym im specyficzny układ genetyczny (9).

Udział MRSA w populacji szpitalnej gronkowca złocistego różni się między krajami. I tak np. w USA i Wielkiej Brytani sięgają średnio do 50%, w Polsce niewiele ponad 20%, natomiast w Holandii nie przekraczają 1 %. Sukces Holandii jest wynikiem znakomych i wcześniej wprowadzonych systemów kontroli zakażeń („serach and destroy” strategy).

CA-MRSA pozaszpitalne szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę (*ang.* community-acquired MRSA)

Szczepy CA-MRSA, podobnie jak szczepy szpitalne są zdolne do wywoływania różnorodnych postaci infekcji, to jednak najczęściej odpowiedzialne są za pierwotne infekcje skóry i tkanek miękkich oraz martwicze zapalenie płuc, któremu zawsze towarzyszy bakteremia, będące często następstwem powikłań pogrypowych (10, 11, 12, 13, 14). Niebezpieczeństwo zakażeń wywoływanych przez pozaszpitalne szczepy MRSA polega głównie na tym, że w przeciwieństwie do zakażeń wywoływanych przez szczepy szpitalne, infekcja występuje zazwyczaj u osób młodszych (średnia wieku 15 lat) [11, 15] i uprzednio zdrowych, bez wyraźnych czynników ryzyka. Dodatkowo, szczepy takie stwarzają problemy diagnostyczne, ponieważ charakteryzują się zazwyczaj bardzo niskim, heterogennym poziomem oporności na antybiotyki β -laktamowe, czyli 1 CFU (jednostka tworząca kolnię) na 10^7 komórek danej populacji (16), co niesie ryzyko nie rozpoznania tego mechanizmu w rutynowej diagnostyce mikrobiologicznej. W przeciwieństwie do szpitalnych szczepów MRSA, większość CA-MRSA posiada geny *lukPV* kodujące leukocydynę Panton-Valentine prawdopodobnie odpowiedzialną za wywoływanie objawów chorobowych charakterystycznych dla infekcji CA-MRSA. Większość doniesień o zakażeniach wywoływanych przez CA-MRSA dotyczy pierwotnych zakażeń skóry i tkanek miękkich, które w początkowej fazie zakażenia mogą być mylone przez chorych z „ugryzieniami pająków” i lekceważone. Zmiany skórne są zazwyczaj zlokalizowane na kończynach, pośladkach i wokół odbytu (16). Ze względu na fakt, że obraz kliniczny zakażenia MSSA i MRSA jest taki sam a rutynowo nie oznacza się typu kasety *SCCmec* oraz typ sekwencyjny (ST), istnieje prawdopodobieństwo podjęcia nieprawidłowej terapii, co może mieć bardzo poważne następstwa w przypadku zakażenia szczepami CA-MRSA (17). Zakażenia MSSA poddają się leczeniu β -laktamami (kloksacylina, cefalosporyny I i II generacji, podczas gdy

CA-MRSA są z definicji odporne na wszystkie leki tej grupy. CA-MRSA poza opornością na wszystkie antybiotyki β -laktamowe, charakteryzują się wrażliwością na wiele innych grup antybiotyków, niestety coraz częściej wykazują oporność na więcej niż 1-2 grupy antybiotyków (poza β -laktamowymi), co do tej pory uznawano za cechę pozwalającą wyróżnić je od zazwyczaj wieloopornych szczepów HA-MRSA w rutynowym oznaczaniu lekowrażliwości (18). Podobnie jak w przypadku klonów HA-MRSA o zasięgu międzynarodowym (klony pandemiczne), część klonów CA-MRSA rozprzestrzenia się poza miejscem swojego powstania. W ciągu ostatnich kilku lat pojawiła się jednak lawina doniesień o ogniskach epidemicznych wywoływanych przez szczepy CA-MRSA na terenie szpitali a także w domach opieki (19). Szczepy takie mogły zostać zawleczone do szpitali przez osoby skolonizowane w środowisku pozaszpitalnym i na skutek błędów w postępowaniu personelu szpitalnego zostać przeniesione na innych pacjentów i wywołać u nich objawy chorobowe typowe dla CA-MRSA. Z drugiej strony, przypuszcza się, że szczepy takie mogą być już endemiczne na terenie pewnych szpitali, co oznacza, że stały się klonami szpitalnymi o odmiennych od typowych HA-MRSA cechach genetycznych (20).

CO-MRSA pozaszpitalne szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę, zawleczone ze szpitali (*ang.* community-onset MRSA)

Przez blisko 30 lat występowanie szczepów MRSA było ograniczone do środowiska szpitalnego. Opisywano przypadki zakażeń MRSA w środowisku pozaszpitalnym, ale były i są to szczepy zawleczone ze szpitali. Do transmisji szczepu do środowiska pozaszpitalnego najczęściej są dochodzi za pośrednictwem uprzednio hospitalizowanych lub poddawanych zabiegowi chirurgicznemu pacjentów (u których mogą ale nie muszą wystąpić objawy chorobowe) a także personelu szpitalnego, ulegającego kolonizacji w miejscu pracy. Do zakażeń szczepami CO-MRSA dochodzi często w dziennych ośrodkach opieki, gdzie personel stanowią często osoby zatrudnione także w szpitalach, a pacjenci stanowią grupę ryzyka zakażeń MRSA (osoby w podeszłym wieku, często z chorobami metabolicznymi). Szczepy te należą do tych samych klonów co szczepy HA-MRSA (21).

FA-MRSA odzwierzęce (pochodzące od trzody chlewnej) szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę (*ang.* farm-associated MRSA)

S. aureus jest także ważnym czynnikiem etiologicznym chorób u zwierząt hodowlanych, w tym ptactwa, a także zwierząt towarzyszących człowiekowi. Zwierzęta bardzo często są bezobjawowymi nosicielami gronkowca złocistego, w tym MRSA na skórze i w nozdrzach. Z tego względu stanowią poważny rezerwuuar szczepów tego drobnoustroju potencjalnie chorobotwórczych dla człowieka. Do niedawna MRSA izolowane od zwierząt pochodziły od człowieka, ale ostatnio wykazano kolejne rozszerzenie rezerwuaru MRSA o bezobjawowe nosicielstwo szczepów świńskich u hodowców świń i członków ich rodzin, a także weterynarzy nadzorujących trzodę chlewną, u których jest ono znacznie wyższe niż u osób nie mającymi kontaktu ze świnią. Badania z zastosowaniem technik biologii molekularnej wykazały, że osoby te są często kolonizowane klonem MRSA (FA-MRSA, *ang.* farm-associated), odpowiedzialnym za kolonizację świń, różniącym się we właściwościach genetycznych od opisywanych do tej pory klonów HA-MRSA jak i CA-MRSA. Klon ten należy do kompleksu klonalnego CC398, ze zdecydowanie dominującym typem sekwencyjnym ST398 i obecnością kaset SCC*mec* typu IV lub V. Realne zagrożenie, że FA-MRSA będą stanowiły dodatkowe źródło potencjalnie niebezpiecznych klonów MRSA zostało potwierdzone w ostatnich doniesieniach, kiedy za objawy chorobowe u osób, nie mających bezpośredniego kontaktu ani ze zwierzętami ani z osobami związanymi z gospodarstwami hodowlanymi odpowiedzialne były szczepy należące do klonu ST398, niosące geny kodujące PVL, do tej pory wykrywaną w klonach CA-MRSA i szczepach pozaszpitalnych MSSA, ale nie w szczepach odzwierzęcych (22,23,24). Ostatnie doniesienia wskazują na obecność ruchomych elementów genetycznych (transpozony, plazmidy) w klonie ST398, niosących nowe, do tej pory nie opisywane u *S. aureus* geny oporności na pewne grupy antybiotyków (makrolidy, linkozamidy, streptograminy, trimetoprim, tetracykliny) [25]. Podobnie jak to miało miejsce w przypadku klonów CA-MRSA, istnieje poważna obawa zawleczenia takich klonów na teren szpitali i ich epidemicznego rozprzestrzeniania się.

Literatura

1. **Enright, M. C.,** D. A. Robinson, G. Randle, E. J. Feil, H. Grundmann, B. G. Spratt. 2002. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99:7687-7692.
2. **Robinson, D. A.,** M. C. Enright. 2003. Evolutionary models of the emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 47:3926-3934.
3. **Amorim, M. L.,** N. A. Faria, D. C. Oliveira, C. Vasconcelos, J. C. Cabeda, A. C. Mendes, E. Calado, A. P. Castro, M. H. Ramos, J. M. Amorim, H. de Lencastre. 2007. Changes in the clonal nature and antibiotic resistance profiles in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with the spread of EMRSA-15 clone in a tertiary-care Portuguese Hospital. *J Clin Microbiol.* 45:2881-2888.
4. **Conceição, T.,** M. Aires-de-Sousa, M. Füzi, Á. Tóth, J. Pászti, E. Ungvári, W. B. van Leeuwen, A. van Belkum, H. Grundmann, H. de Lencastre. 2007. Replacement of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Hungary over time: a 10-year surveillance study. *Clinical Microbiol Infect.* 13:971-979.
5. **Deurenberg, R. H.,** C. Vink, G. J. Oudhuis, J. E. Mooij, C. Drissen, G. Coppens, J. Craeghs, E. De Brauwier, S. Lemmen, H. Wagenvoort, A. Friedrich, W. Scheres, J. Stobberingh. 2005. Different clonal complexes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are disseminated in the Euregio Meuse-Rhine region. *Antimicrob Agents Chemother.* 49:4263-4271.
6. **Durand, G.,** M. Bes, H. Meugnier, M. C. Enright, F. Forey, N. Liassine, A. Wenger, K. Kikuchi, G. Lina, F. Vandenesch, J. Etienne. 2006. Detection of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones containing the toxic shock syndrome toxin 1 gene responsible for hospital – and community-acquired infections in France. *J Clin Microbiol.* 44:847-853.
7. **Ito, T.,** Y. Katayama, K. Asada, N. Mori, K. Tsutsumimoto, C. Tiensasitorn, K. Hiramatsu. 2001. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome *mec* integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 45:1323-1336.
8. **Diep, B. A.,** S. R. Gill, R. F. Chang, T. H. Phan, J. H. Chen, M. G. Davidson, F. Lin, J. Lin, H. A. Carleton, E. F. Mongodin, G. F. Sensabaugh, F. Perdreau-Remington. 2006. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 367:731-739.
9. **van Wamel, W. J. B.,** S. H. M. Rooijackers, M. Ruyken, K. P. M. van Kessel, J. A. G. van Strijp. 2006. The innate immune modulators staphylococcal complement inhibitor

and chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus* are located on β -hemolysin-converting bacteriophages. J Bacteriol. 188:1310–1315.

10. **Lindsay J. A.** 2008. *S. aureus* evolution: lineages and mobile genetic elements (MGEs), pp. 45-69, In J. A. Lindsay (ed). Staphylococcus molecular genetics. Caister Academic Press, Norfolk, UK.
11. **Dufour, P.,** Y. Gillet, M. Bes, G. Lina, F. Vandenesch, D. Floret, J. Etienne, H. Richet. 2002. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: Emergence of single clone that produces Panton-Valentine leucocidin. Clin Infect Dis. 35:819-824.
12. **Holmes, M.,** S. Ganner, T. McGuane, L. Pitt, B. D. Cookson, A. M. Kearns. 2005. *Staphylococcus aureus* isolates carrying Panton-Valentine leucocidin genes in England and Wales: frequency, characterization and association with clinical disease. J Clin Microbiol. 43:2384-2390.**Kurbis, C. A.,** J. L. Wylie. 2001. Community-based cluster of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Monitoba. Can J Infect Dis. 12:149-152.
13. **Lina, G.,** Y. Piemont, F. Godail-Gamot, M. Bes, M. Peter, V. Gauduchon, F. Vandenesch, J. Etienne. 1999. Involvement of Panton-Valentine leukocidin–producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis. 29:1128-1132.
14. **Saravolatz, L. D.,** D. J. Pohlod, L. M. Arking. 1982. [Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks](#). Ann Intern Med. 97:325–329.
15. **Wylie, J. L.,** D. L Nowicki. 2005. Molecular epidemiology of community - and health care - associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Monitoba, Canada. J Clin Microbiol. 43:2830-2835.
16. **Ochoa, T. J.,** J. Mohr, A, Wagner, J. R. Murphy. 2005. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric patients. Emerg Infect Dis. 11:966-968.
17. **Moran, G. J.,** R. N. Amii, F. M. Abrahamian, D. A. Talan. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired skin infections. Emerg Infect Dis. 11:928-930.
18. **Han, L. L.,** L. K. McDougal, R. J. Gorwitz, K. H. Mayer, J. B. Patel, J. M. Sennott, J. L. Fontana. 2007. High frequencies of clindamycin and tetracycline resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pulsed-field type USA300 isolates collected at a Boston Ambulatory Health Center. J Clin Microbiol. 45:1350–1352.
19. **Monaco, M.,** R. Antonucci, P. Palange, M. Venditti, A. Pantosti. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia. Emerg Infect Dis. 11:1647-1648.

20. **Vandenesch, F.,** T. Naimi, M. C. Enright, G. Lina. 2003. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis.* 29:978-984.
21. Klevens, R. M. et. al. 2007. Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 298:1763-1771.
22. **European Commission.** Commission regulation (EC) No 2788/98 of 22 December 1998 amending Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feeding stuffs as regards the withdrawal of authorization for certain growth promoters.
23. **Report of the Task Force on Zoonoses Data Collection** on a proposal for technical specifications for a baseline survey on the prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in breeding pigs. 2007. *The EFSA Journal.* 129:1-14.
24. **Welinder-Olsson, C.,** K. Floren-Johansson, L. Larsson, S. Öberg, L. Karlsson, C. Ahren. 2008. Infection with Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* t034. *Emerg Infect Diseases.* 14:1271.
25. **Kadlec, K., and S. Schwarz.** 2010. Identification of a plasmid-borne resistance gene cluster comprising the resistance genes *erm(T)*, *dfrK*, and *tet(L)* in a porcine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 strain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54:915-918

Opracowanie:

Dr Agnieszka Łuczak-Kadłubowska

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków w Warszawie