

Staphylococcus aureus – chorobotwórczość, antybiotykooporność, epidemiologia, perspektywa szczepionki

OPRACOWANIE:

Aneta Mroczkowska, Joanna Empel

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków

Staphylococcus aureus (gronkowiec złocisty), Gram-dodatni ziarniak, jest jednym z wiodących bakteryjnych czynników chorobotwórczych ludzi, odpowiedzialnym za rozwój szeregu zakażeń, w tym zakażeń inwazyjnych, charakteryzujących się wysoką śmiertelnością (1, 2). Przeprowadzona w roku 2019, analiza globalnego obciążenia chorobami wykazała, że bakterie tego gatunku przyczyniły się do ponad 1 miliona zgonów na świecie, co dało im pozycję niechlubnego lidera wśród badanych patogenów (3). Szacunkowo, w samych Stanach Zjednoczonych *S. aureus* jest przyczyną ok. 28 tys. przypadków zgonów rocznie, a roczne koszty związane z leczeniem zakażeń szpitalnych wywołanych przez ten drobnoustrój wynoszą ok. 15 miliardów dolarów (4, 5, 6).

Jako patogen oportunistyczny, *S. aureus* stanowi naturalną florę fizjologiczną różnych miejsc anatomicznych ciała. Niszą, jaką najczęściej kolonizuje jest ciepłe i wilgotne środowisko śluzówek, w szczególności przedsionek nosa, ale może być izolowany również z miejsc takich jak gardło, skóra dłoni, pachwin

lub okolic odbytu (7). Rozprzestrzenianiu *S. aureus* sprzyja bezobjawowe nosicielstwo. Przyjmuje się, że co najmniej 20-30% zdrowych ludzi to stali nosiciele tego drobnoustroju, a ponad połowa populacji to nosiciele przejściowi (8). Okres nosicielstwa *S. aureus* u człowieka jest zróżnicowany i zależy nie tylko od potencjału drobnoustroju, ale przede wszystkim od wieku i kondycji zdrowotnej nosiciela. Do zakażenia dochodzi w sprzyjających warunkach, takich jak uraz ciała, zaostrzenie choroby przewlekłej, leczenie immunosupresyjne lub pobyt w szpitalu. Szacunkowo, infekcje o etiologii *S. aureus* u około 65% osób są spowodowane szczepem, którym były skolonizowane wcześniej, a w przypadku zakażeń inwazyjnych odsetek ten może sięgać nawet 80% (9, 10).

Chorobotwórczość *S. aureus*

Chorobotwórczość *S. aureus* warunkowana jest wytwarzaniem licznych czynników zjadliwości. Umożliwiają one efektywną kolonizację, wnikanie i rozprzestrzenianie w organizmie,

zaburzenie mechanizmów działania układu odpornościowego gospodarza z równoległym uszkodzeniem jego tkanek. Wśród wielu determinant odpowiedzialnych za zjadliwość i inwazyjność gronkowca złocistego wyróżniane są m.in. czynniki odpowiedzialne za adhezję, do których należą liczne białka MSCRAMM (*ang.* microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) umożliwiające przyleganie komórek gronkowca do składników macierzy pozakomórkowej, otoczka polisacharydowa biorąca udział m.in. w procesie kolonizacji oraz wytwarzanie biofilmu (tzw. błony biologicznej), który umożliwia m.in. wiązanie drobnoustroju ze sztucznymi powierzchniami (9, 11). Do czynników posiadających zdolność degradacji komórek gospodarza zaliczane są m.in. hemolizyny (α , β , δ , γ) wykazujące działanie cytotoksyczne i cytolytyczne, warunkujące głównie lizę erytrocytów oraz leukocydyna Panton-Valentine'a (PVL), uważana za jeden z ważniejszych czynników wirulencji gronkowców złocistych. Szczepy *S. aureus* zdolne do produkcji cytotoksyny PVL są zazwyczaj odpowiedzialne za ropne choroby skóry i martwicę tkanki podskórnej. Mogą być również przyczyną ciężkich zakażeń takich jak septyczne zapalenie stawów, bakteremia, plamica piorunująca i pozaszpitalne martwicze zapalenie płuc (12, 13, 14). Czynniki modyfikujące odpowiedź układu odpornościowego gospodarza obejmują egzotoksyny pirogenne o aktywności superantygenu. Należą do nich enterotoksyny odpowiedzialne za zatrucia pokarmowe, eksfoliatyny będące przyczyną chorób skóry o różnym nasileniu (np. choroba Rittera) oraz toksyna zespołu wstrząsu toksycznego 1 (*ang.* toxic shock staphylococcal toxin 1, TSST-1) odpowiedzialna za wstrząs toksyczny oraz niewydolność wielonarządową (15, 16, 17, 18, 19).

W procesie kolonizacji ważną rolę odgrywa również specyficzne gatunkowo białko A (SpA), kodowane przez gen *spa*, który w przeciwieństwie do wielu genów toksyn, syntezy polisacharydów otoczkowych i innych genów białek powierzchniowych, cechuje wysoki poziom ekspresji (20). Kolonizacja może stanowić punkt wyjścia zarówno dla zakażeń miejscowych jak inwazyjnych. Do zakażeń miejscowych należą przede wszystkim infekcje skóry i tkanki podskórnej (czyrak) (21). Drobnoustrój ten posiada również zdolność wywoływania zakażeń miejsca operowanego, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia spojówek i ropni okołomigdałkowych. Do zakażeń

inwazyjnych, charakteryzujących się wysoką śmiertelnością, należą m.in. te przebiegające z bakteremią i zapalenie wsierdzia (2). Dzięki zdolności tworzenia biofilmu, *S. aureus* jest wiodącym czynnikiem ostrego zapalenia kości i stawów (9).

Wysoki potencjał zakaźny *S. aureus*, 10-30% śmiertelność w wywoływanych zakażeniach przebiegających z bakteremią (22), predyspozycja do stosunkowo łatwego nabywania oporności na stosowane w terapii antybiotyki, a dodatkowo zdolność do klonalnego rozprzestrzeniania powoduje, że szczepy tego gatunku stanowią przedmiot badań i analiz epidemiologicznych w skali światowej.

Oporność *S. aureus* na wybrane antybiotyki

S. aureus jest gatunkiem naturalnie wrażliwym na większość antybiotyków, jednak jego zdolność nabywania mechanizmów oporności na różne klasy leków doprowadziła z biegiem lat do pojawienia się szczepów, które znalazły się na liście drobnoustrojów tworzących tzw. grupę ESCAPE – (akronim od pierwszych liter nazw patogenów *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) obejmującą wielolekooporne (MDR) bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne (23, 24, 25). Z klinicznego i epidemiologicznego punktu widzenia szczególnie groźne są szczepy *S. aureus* wykazujące oporność na metycylinę (*ang.* methicillin-resistant *S. aureus*; MRSA), a tym samym na wszystkie stosowane obecnie w leczeniu antybiotyki β -laktamowe, z wyjątkiem β -laktamów przeciw MRSA, ceftaroliny i ceftobiprolu (26).

Odkrycie i wprowadzenie do lecznictwa penicyliny (1940 r.) stanowiło przełom w walce z zakażeniami. Początkowo uzyskiwano bardzo dobre efekty terapeutyczne, co przyczyniło się do wyraźnego spadku śmiertelności powodowanej m.in. zakażeniami gronkowcowymi. Niestety w przypadku *S. aureus*, zaledwie dwa lata po wprowadzeniu tego antybiotyku, opisano pierwsze szczepy penicyliooporne (27). Oporność na penicyliny naturalne warunkowana jest obecnością genu *blaZ*, który może znajdować się w chromosomie lub, jak w większości przypadków, na plazmidzie, co sprzyja szybkiemu rozprzestrzenianiu się tego mechanizmu oporności między szczepami. Ocenia się, że 80-90% wszystkich izolatów *S. aureus* niesie mechanizm oporności na penicyliny (10). W odpowiedzi na wzrost zakażeń gronkowcowych, powodowanych przez szczepy wytwarzające

β -laktamazy, pod koniec lat pięćdziesiątych XX wieku wprowadzono do praktyki klinicznej metycylinę – pierwszy półsyntetyczny antybiotyk β -laktamowy. Jednak już w krótkim czasie po wprowadzeniu do leczenia (Wielka Brytania, 1961r.) opisano pierwsze szczepy odporne na metycylinę, określane jako MRSA (28). Przez wiele lat sądzono, że oporność na metycylinę rozwinęła się u *S. aureus* jako bardzo szybka odpowiedź adaptacyjna po ekspozycji na ten antybiotyk. Jednak, jak pokazują wyniki analiz genomowych, MRSA pojawiły się jeszcze przed wprowadzeniem metycyliny do leczenia, a do ich wyselekcjonowania doprowadziło powszechne stosowanie β -laktamów naturalnych, takich jak penicylina (29). Wykorzystanie metycyliny w badaniu lekowrażliwości umożliwiło natomiast uwidocznienie i opisanie istniejącego wcześniej fenotypu MRSA. Należy zaznaczyć, że chociaż w powszechnym użyciu funkcjonuje historyczny termin „gronkowiec złocisty odporny na metycylinę – MRSA”, metycyлина nie jest obecnie stosowana do badania lekowrażliwości ani leczenia zakażeń gronkowcowych, ze względu na niską aktywność, małą stabilność i toksyczność. Do wykrywania oporności na metycylinę u gronkowców, z wyjątkiem *Staphylococcus pseudintermedius* i *Staphylococcus schleiferi*, rekomendowana jest obecnie, metoda dyfuzyjno-krążkowa z krążkiem nasączonym cefoksytyną (30).

Oporność gronkowca złocistego na metycylinę związana jest z produkcją białka wiążącego penicylinę – PBP2a (inaczej PBP2'), wykazującego obniżone powinowactwo do wszystkich antybiotyków β -laktamowych z wyjątkiem β -laktamów przeciw MRSA (31). Wytwarzanie białka PBP2a związane jest z obecnością nabytego genu *mecA*, zlokalizowanego w ruchomym elemencie genetycznym tzw. kasecie chromosomalnej *SCCmec* (32). W populacji MRSA opisane zostały również izolaty, w których fenotyp oporności na metycylinę, warunkowany jest przez inne geny *mec*: *mecB* (*mecA_m*) – jedyny plazmidowy, oraz *mecC* (*mecA_{IGA251}*), wykazujący 69% homologię z genem *mecA* i 63% identyczność z białkiem PBP2a (33, 34). Gen *mecC*, podobnie jak *mecA*, zlokalizowany jest w kasecie *SCCmec*, przy czym, ze zidentyfikowanych dotychczas 14. typów elementów *SCCmec* wśród szczepów MRSA tylko typ XI niesie gen *mecC* (35). Wśród niosących gen *mecA* szczepów MRSA, charakteryzowanych molekularnie w ostatniej dekadzie, najczęściej opisywane są elementy *SCCmec* typu I, II, III, IV i V (27, 36, 37).

Lekiem z wyboru w leczeniu ciężkich zakażeń MRSA, w tym bakteriemii, pozostaje wankomycyna (38, 39). Jest to lek z grupy glikopeptydów, którego mechanizm działania polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej. Pomimo, że wankomycyna została wprowadzona do leczenia zakażeń wywoływanych przez szczepy *S. aureus* odporne na penicylinę pod koniec lat 50. ubiegłego stulecia, znaczny wzrost jej użycia nastąpił dopiero w latach 80., na skutek m.in. wzrostu częstości występowania zakażeń wywoływanych przez szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę. Należy podkreślić, że wskaźnik śmiertelności związany z zakażeniem łożyska krwi wywołanym przez *S. aureus* jest znacznie wyższy w przypadku szczepów MRSA niż szczepów wrażliwych na metycylinę (*ang. methicillin-susceptible S. aureus*; MSSA) (40). Wynika to najprawdopodobniej z mniejszej skuteczności wankomycyny i daptomycyny zalecanych w leczeniu zakażeń o etiologii MRSA, niż antybiotyków β -laktamowych w leczeniu zakażeń o etiologii MSSA (41).

Izolaty MRSA o fenotypie obniżonej wrażliwości na wankomycynę (*ang. vancomycin-intermediate S. aureus*, VISA), wyselekcjonowane w następstwie terapii z użyciem wankomycyny, zostały po raz pierwszy opisane pod koniec lat 90. (42, 43). Z kolei pierwsze dwa szczepy MRSA odporne na wankomycynę (*ang. vancomycin-resistant S. aureus*, VRSA) wyizolowano od pacjentów z dwóch różnych szpitali w USA w 2002 r. (44, 45). W obu przypadkach fenotyp VRSA był związany z nabyciem, od enterokoków opornych na wankomycynę (*ang. vancomycin-resistant enterococci*, VRE), plazmidu niosącego operon *vanA*, który warunkuje oporność na wankomycynę i teikoplaninę (46, 47). Pojawienie się szczepów VRSA wywołało obawy związane z możliwością globalnego rozprzestrzenienia się wśród *S. aureus* oporności na glikopeptydy, jak to miało miejsce w przypadku enterokoków, oraz zapoczątkowało dyskusję na temat zapobiegania temu zjawisku (48). Obecnie wydaje się, że pomimo powszechnego stosowania wankomycyny w terapii zakażeń bakteryjnych, częstość nabywania przez bakterie z rodzaju *Staphylococcus* elementów genetycznych niosących operon *vanA* jest niezwykle niska. Dlatego uważa się, że ryzyko rozprzestrzenienia szczepów VRSA jest stosunkowo niewielkie, co jednak nie upoważnia do nierozważnego stosowania glikopeptydów w lecznictwie; do 2019 r. opisano ok. 50 szczepów VRSA na świecie (49, 50), w tym jeden w Europie (51, 52).

W Polsce, szczepy *S. aureus* prezentujące fenotyp oporności na metycylinę (MRSA), obniżonej wrażliwości na glikopeptydy, w tym wankomycynę (VISA), odporne na glikopeptydy, w tym wankomycynę (VRSA) oraz odporne na oksazolidynony, w tym linezolid (*ang.* linezolid-resistant *S. aureus*, LRSA) klasyfikowane są jako patogeny alarmowe (Załącznik nr 1 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala z dnia 23 grudnia 2011 r. Dz.U. Nr 294, poz. 1741 z późn. zm.).

Epidemiologia MRSA

Szczepy MRSA stanowią i nadal stanowią, jeden z najważniejszych czynników zakażeń szpitalnych (*ang.* hospital-associated MRSA, HA-MRSA). W klasyfikacji epidemiologicznej zakażeń HA-MRSA wyróżnia się zakażenia o początku szpitalnym (*ang.* hospital-onset MRSA, HO-MRSA) oraz pozaszpitalnym (*ang.* community-onset MRSA, CO-MRSA). Zakażenia HO-MRSA diagnozowane są po 48 godz., a CO-MRSA – w pierwszych 48 godz. hospitalizacji. W przypadku zakażeń CO-MRSA musi być udokumentowany co najmniej jeden czynnik ryzyka związany z opieką zdrowotną (np. obecność cewnika lub sondy dożołądkowej, wcześniejsze zakażenie/kolonizacja MRSA, wykonany zabieg chirurgiczny, wcześniejsza hospitalizacja, dializy lub przebywanie w domu opieki długoterminowej w okresie 12 m-cy poprzedzających wyhodowanie MRSA) (26, 53).

Charakterystyczną cechą szpitalnych klonów HA-MRSA jest obecność dużych kaset *SCCmec* typu I – III, które oprócz genu *mecA* mogą zawierać geny warunkujące oporność na inne grupy leków przeciwbakteryjnych (54). HA-MRSA należą zazwyczaj do epidemicznych szczepów wielolekoopornych. Znakomity przykład stanowi tutaj wielolekooporny klon brazylijsko-węgierski ST239-*SCCmecIII* (z kompleksu klonalnego CC8/CC239), prawdopodobnie najstarszy pandemiczny szczep MRSA, występujący obecnie głównie w Azji i Australii, który na przełomie XX i XXI wieku, był jednym z wiodących klonów szpitalnych na świecie, w Europie, również w Polsce (55, 56, 57, 58, 59).

Wydawało się, że występowanie MRSA jest ograniczone wyłącznie do środowiska szpitalnego doputy, we wczesnych latach 80., nie opisano pierwszych przypadków zakażeń wywołanych pozaszpitalnymi szczepami MRSA (*ang.* community-associated

MRSA, CA-MRSA). Po raz pierwszy wykryto je w Detroit (USA) u osób nie obarczonych ryzykiem zakażenia związanym z opieką zdrowotną (60, 61), a kilka lat później także wśród społeczności Aborygenów w Australii (62). Wykazano, że szczepy CA-MRSA należą do odrębnych linii genetycznych w porównaniu ze szczepami szpitalnymi, niosą nieduże kasety *SCCmec* (głównie IV lub V) i często charakteryzują się specyficznymi czynnikami wirulencji. Przykładem takiego szczepu CA-MRSA jest USA300 (CC8), niosący geny kodujące leukocydynę PVL i ACME (*ang.* arginine catabolic mobile element), który w Stanach Zjednoczonych odniósł sukces jako czynnik etiologiczny zakażeń szpitalnych (63, 64). Szczepy CA-MRSA, izolowane z zakażeń pozaszpitalnych, stanowią częstą przyczynę pierwotnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (63). Odpowiedzialne są ponadto za zapalenie płuc u dzieci i zdrowych dorosłych bez istotnych czynników ryzyka, często w okresie epidemii grypy (65, 66).

W klasyfikacji epidemiologicznej, pozaszpitalne zakażenia MRSA diagnozowane są w pierwszych 48 godz. hospitalizacji, tak jak CO-MRSA. Wymagany jest brak udokumentowanych czynników ryzyka związanych z opieką zdrowotną (26, 53).

Trzecią grupą szczepów *S. aureus* wywodzących się z konkretnego środowiska są szczepy odzwierzęce, związane ze środowiskiem zwierząt gospodarskich (*ang.* livestock-associated *S. aureus*, LA-SA). Dwie dekady temu zaobserwowano po raz pierwszy we Francji znaczący wzrost odsetka bezobjawowego nosicielstwa *S. aureus* wśród osób mających kontakt z trzodą chlewną, w porównaniu z grupą kontrolną (44,6% vs. 24,1%) (67). Analiza molekularna pobranego wówczas materiału pozwoliła na zidentyfikowanie pierwszych izolatów MSSA i MRSA charakteryzujących się nowym typem sekwencyjnym – ST398 (68). W tym samym czasie, 2004-2005 r., w Holandii wyizolowano pierwsze CC398-MRSA z nosicielstwa u osób pracujących na fermach trzody chlewnej i ich rodzin (69). Odzwierzęce szczepy *S. aureus*, nie tylko należały do nowego kompleksu klonalnego, ale charakteryzowały się również unikatowymi cechami w typowaniu molekularnym, m.in. obecnością specyficznej metylacji genomowego DNA, uniemożliwiającej typowanie ich jedną z podstawowych wówczas metod – RFLP-PFGE (*ang.* restriction fragment length polymorphism by pulsed-field gel electrophoresis) z użyciem endonukleazy restrykcyjnej *SmaI* oraz brakiem genów kodujących toksyny (70, 71). Pojawiające się

donesienia o odzwierzęcych, metycylinoopornych szczepach *S. aureus* stały się podstawą do obaw, że tak jak w przypadku CA-MRSA, również LA-MRSA rozprzestrzenia się w różnych środowiskach, także w szpitalach, nabywając jednocześnie nowe, niespotykane u nich wcześniej cechy zjadliwości, przykładowo, cytotoksynę PVL. I rzeczywiście, w kolejnych latach szczepy CC398 identyfikowano, zarówno w nosicielstwie jak i zakażeniach, głównie w krajach europejskich, obu Amerykach i Australii, również u innych zwierząt gospodarskich, rzadziej w Azji i Afryce (72, 73).

Przeprowadzone w Polsce, w latach 2010-2012, badania na fermach i ubojniach trzody chlewnej, również potwierdziły występowanie MSSA i MRSA CC398, zarówno wśród zwierząt oraz ludzi mających z nimi profesjonalny kontakt jak w ich środowisku (74, 75). W roku 2010 i kolejnych latach wyizolowano pierwsze szczepy CC398-MRSA z zakażeń łożyska krwi (76). Publikacje dotyczące zakażeń o etiologii *S. aureus* w polskich szpitalach świadczą o sporadycznych izolacjach szczepów CC398 w latach 2008-2014 (77, 78, 79, 80, 81).

Szczepy LA-SA, poza często obserwowanym fenotypem oporności na metycylinę, są zazwyczaj odporne na tetracykliny, jedne z najczęściej używanych antybiotyków w terapii zakażeń trzody chlewnej (82). Wykrywany jest również u nich gen *cfr* kodujący metylotransferazę 23S rRNA nadającą charakterystyczny fenotyp PhLOPSA (*ang.* cross-resistance phenotype to phenicols, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilins and streptogramin A) prezentujący oporność krzyżową na fenikole, linkozamidy, oksazolidinony (linezolid), pleuromutyliny (lefamulina) i streptograminę A (83, 84, 85). Możliwość rozprzestrzenienia się zarówno szczepów *S. aureus* niosących gen *cfr*, jak samego genu *cfr* jest niepokojąca z klinicznego punktu widzenia, ze względu na fakt, że mogłoby to znacząco ograniczyć stosowanie linezolidu w leczeniu zakażeń, m.in. w terapii zakażeń MRSA. Co więcej, mogłoby również ograniczyć stosowanie lefamuliny, nowego leku dopuszczono przez FDA (*ang.* U.S. Food and Drug Administration) w 2019 r, do leczenia dorosłych z pozaszpitalnym, bakteryjnym zapaleniem płuc. Jak pokazały wyniki, prowadzonego w ramach programu SENTRY, badania lekowrażliwości na lefamulinę, gen *cfr* może u szczepów *Staphylococcus* nadawać oporność na ten antybiotyk (86).

Obserwowany w ostatnich latach na świecie, również

w Europie, spadek inwazyjnych zakażeń MRSA jest źródłem umiarkowanego optymizmu. Trudno powiedzieć czy spadek ten jest wyłącznie wynikiem podejmowanych na szeroką skalę interwencji mających na celu ograniczenie transmisji MRSA czy również ważną rolę odgrywa obserwowana w szpitalach kolejna fala zastępowania starych klonów MRSA nowymi, początkowo gorzej przystosowanymi do tego środowiska.

Według ostatniego rocznego raportu epidemiologicznego EARS-Net za rok 2022 (87), liczba przebadanych izolatów MRSA pochodzących z krwi w Polsce wyniosła 2 tys. (przy szacowanym pokryciu populacji 18%). Odsetek notowanych szpitalnych zakażeń inwazyjnych MRSA w naszym kraju pozostaje od 5. lat na zbliżonym poziomie; w 2022 r. wynosił 13,3%. Dla porównania, średnia ważona zakażeń inwazyjnych MRSA dla populacji EU/EEA wynosiła 15,2%.

W czerwcu 2023 r. Rada UE przyjęła Zalecenie w sprawie zintensyfikowania działań UE na rzecz zwalczania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe w ramach podejścia „Jedno zdrowie” (2023/C 220/01), w którym zalecane jest m.in. osiągnięcie zmniejszenia całkowitej częstości występowania w UE izolacji MRSA z krwi o 15% do 2030 r (88).

Szczepionka przeciw *S. aureus* – perspektywy

Chociaż najskuteczniejszym sposobem zapobiegania transmisji szczepów *S. aureus*, w tym MRSA, a tym samym obniżenia ryzyka zakażenia o etiologii *S. aureus* w środowisku szpitalnym jest przestrzeganie higieny rąk przez personel medyczny (89), wydaje się, że szczepionka przeciwko *S. aureus*, mogłaby wspomóc zapobieganie kolonizacji, ograniczyć występowanie zakażeń wywoływanych przez ten drobnoustrój, obniżyć śmiertelność związaną z ciężkimi zakażeniami, zwłaszcza u dzieci i osób starszych, a także zredukować wydatki związane z hospitalizacją pacjentów (90, 91).

Niestety, prowadzone przez ostatnie dwie dekady intensywne badania, zmierzające do opracowania szczepionki przeciwko *S. aureus*, nie przyniosły na razie spodziewanego rezultatu. Żadna z opracowanych szczepionek nie przeszła fazy III testów klinicznych (92). Jednym z głównych czynników hamujących jest brak przełożenia właściwości ochronnych obserwowanych w badaniach przedklinicznych, m. in. w zwierzęcych modelach zakażeń, na skuteczność ochronną u ludzi (90, 93).

Trudność wyboru uniwersalnych kandydatów do szczepionki wynika nie tylko z dużego zróżnicowania szczepów gronkowca złocistego, ich wysokiego potencjału wirulencji oraz zdolności szybkiej adaptacji do nowych warunków środowiskowych, ale również ze złożoności zakażeń o etiologii *S. aureus* jak i zróżnicowania populacji docelowych, objętych odmiennym ryzykiem nosicielstwa lub zakażenia tym patogenem (93, 94). Wydaje się, że opracowanie szczepionki zapewniającej całkowitą ochronę przed wszystkimi klinicznymi objawami zakażeń *S. aureus* może być celem zbyt ambitnym. Alternatywą dla niej jest opracowanie szczepionki przeciwko konkretnemu zakażeniu *S. aureus* lub ich grupie, jednakże byłoby to bardzo kosztowne i z pewnością stanowiłoby wyzwanie w przypadku stosowania w krajach o niskich dochodach. Bardziej prawdopodobnym osiągnięciem może być zmniejszenie ciężkości infekcji, co miałyby istotny wpływ na obniżenie śmiertelności (95).

Pomimo braku spodziewanego produktu, prace nad opracowaniem szczepionki przeciwko *S. aureus* przyniosły wiele innowacyjnych rozwiązań. Obserwowana jest coraz większa liczba platform szczepionkowych, obejmujących różnorodne antygeny, nowe adiuwanty i systemy dostarczania, które być może w przyszłości doprowadzą do uzyskania skutecznej szczepionki dającej silną odpowiedź immunologiczną, humoralną i komórkową (93).

Podsumowanie

Staphylococcus aureus, jeden z najczęściej izolowanych drobnoustrojów szpitalnych zajmuje pozycję niechlubnego lidera wśród patogenów bakteryjnych pod względem przyczyny zgonów na świecie w następstwie zakażenia. Z klinicznego punktu widzenia szczególnie niebezpieczne są szczepy MRSA, zwłaszcza te z nabytymi mechanizmami wirulencji. Niezależne pojawienie się na świecie, w odizolowanych środowiskach, szczepów HA-MRSA, CA-MRSA i LA-MRSA, szybkie przystosowywanie się do nowych warunków, jak również transmisja szczepów pozaszpitalnych do szpitali, a szczepów szpitalnych w kierunku odwrotnym, jest przykładem ogromnych zdolności adaptacyjnych *S. aureus*. Złożona natura gronkowca złocistego, wysoki potencjał zakaźny, predyspozycja do stosunkowo łatwego nabywania oporności na stosowane w terapii anty-

biotyki, a dodatkowo zdolność do klonalnego rozprzestrzeniania sprawiają, że drobnoustrój ten nadal pozostaje w czołówce najgroźniejszych patogenów na świecie, przeciw któremu nie ma skutecznej szczepionki.

Literatura

- Balasubramanian D, Harper L, Shopsis B, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* pathogenesis in diverse host environments. *Pathog Dis.* 2017;75(1).
- Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical microbiology reviews.* 2015;28(3):603-61.
- Collaborators GBDAR. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2022;400(10369):2221-48.
- Klein EY, Jiang W, Mojica N, Tseng KK, McNeill R, Cosgrove SE, et al. National costs associated with methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospitalizations in the United States, 2010-2014. *Clin Infect Dis.* 2019;68(1):22-8.
- Kourtis AP, Hatfield K, Baggs J, Mu Y, See I, Epton E, et al. Vital signs: epidemiology and recent trends in methicillin-resistant and in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(9):214-9.
- Suaya JA, Mera RM, Cassidy A, O'Hara P, Amrine-Madsen H, Burstin S, et al. Incidence and cost of hospitalizations associated with *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in the United States from 2001 through 2009. *BMC Infect Dis.* 2014;14:296.
- Beck RW. *A Chronology of Microbiology in Historical Context: ASM Press;* 2000.
- Sakr A, Bregeon F, Mege JL, Rolain JM, Blin O. *Staphylococcus aureus* nasal colonization: an update on mechanisms, epidemiology, risk factors, and subsequent infections. *Front Microbiol.* 2018;9:2419.
- Lister JL, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:178.
- Monaco M, Pimentel de Araujo F, Cruciani M, Coccia EM, Pantosti A. Worldwide epidemiology and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;409:21-56.
- Foster TJ, Geoghegan JA, Ganesh VK, Hook M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(1):49-62.
- Fijałkowski K, Karakulska J, Nawrotek P. Leukocydyna Panton-Valentine – aspekty znane i nieznanne. 2015 *Postępy Mikrobiologii.*
- Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1128-32.
- Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Pantone-Valentine leukocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(1):43-54.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valenti-

- ne leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002;359(9308):753-9.
16. Le Loir Y, Baron F, Gautier M. *Staphylococcus aureus* and food poisoning. *Genet Mol Res*. 2003;2(1):63-76.
 17. Oliveira D, Borges A, Simoes M. *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infectious diseases. *Toxins (Basel)*. 2018;10(6).
 18. Omoe K, Hu DL, Ono HK, Shimizu S, Takahashi-Omoe H, Nakane A, et al. Emetic potentials of newly identified staphylococcal enterotoxin-like toxins. *Infect Immun*. 2013;81(10):3627-31.
 19. Sergelidis D, Angelidis AS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a controversial food-borne pathogen. *Lett Appl Microbiol*. 2017;64(6):409-18.
 20. Sun Y, Emolo C, Holtfreter S, Wiles S, Kreiswirth B, Missiakas D, et al. Staphylococcal protein A contributes to persistent colonization of mice with *Staphylococcus aureus*. *Journal of bacteriology*. 2018;200(9).
 21. Nowicka D, Grywalska E. *Staphylococcus aureus* and Host Immunity in Recurrent Furunculosis. *Dermatology*. 2019;235(4):295-305.
 22. Bai AD, Lo CKL, Komorowski AS, Suresh M, Guo K, Garg A, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(8):1076-84.
 23. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(8):1079-81.
 24. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12.
 25. Holden MT, Hsu LY, Kurt K, Weinert LA, Mather AE, Harris SR, et al. A genomic portrait of the emergence, evolution, and global spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pandemic. *Genome Res*. 2013;23(4):653-64.
 26. Empel J, Żabicka D, Hryniewicz W. Oznaczenie wrażliwości i wykrywanie mechanizmów oporności na antybiotyki β -laktamowe. NPOA. 2021.
 27. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clinical microbiology reviews*. 2018;31(4).
 28. Jevons MP. "Celbenin"-resistant Staphylococci. *British Medical Journal* 1961;1:124.
 29. Harkins CP, Pichon B, Doumith M, Parkhill J, Westh H, Tomasz A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome Biol*. 2017;18(1):130.
 30. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters EUCAST (electronic resource) 2023; Version 13.0:34-40.
 31. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(9):629-41.
 32. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(3):222-35.
 33. Becker K, van Alen S, Idelevich EA, Schleimer N, Seggewiss J, Mellmann A, et al. Plasmid-Encoded Transferable *mecB*-Mediated Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(2):242-8.
 34. Cuny C, Layer F, Strommenger B, Witte W. Rare occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC130 with a novel *mecA* homologue in humans in Germany. *PLoS One*. 2011;6(9):e24360.
 35. Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*. 2014;22(1):42-7.
 36. Ochoa SA, Cruz-Cordova A, Mancilla-Rojano J, Escalona-Venegas G, Esteban-Kenel V, Franco-Hernandez I, et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains associated with a hospital outbreak involving contamination from anesthesia equipment using UV-C. *Front Microbiol*. 2020;11:600093.
 37. Urushibara N, Aung MS, Kawaguchiya M, Kobayashi N. Novel staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) type XIV (5A) and a truncated SCC*mec* element in SCC composite islands carrying *speG* in ST5 MRSA in Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(1):46-50.
 38. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. 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*. 2011;52(3):285-92.
 39. Hryniewicz W, Ozorowski T, Deptuła A. Protokół postępowania z pacjentem, u którego stwierdzono bakterię o etiologii *Staphylococcus aureus*. NPOA. 2018.
 40. Wang FD, Chen YY, Chen TL, Liu CY. Risk factors and mortality in patients with nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Infect Control*. 2008;36(2):118-22.
 41. Lodise TP, Jr., McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(10):3731-3.
 42. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(1):135-6.
 43. Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet*. 1998;351(9110):1212.
 44. Centers for Disease C, Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(26):565-7.
 45. Centers for Disease C, Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(40):902.
 46. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1342-7.
 47. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, McDougal LK, Chaitram J, McAllister S, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):275-80.
 48. Johnson AP, Woodford N. Glycopeptide-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50(5):621-3.
 49. Hu Q, Peng H, Rao X. Molecular events for promotion of vancomycin resistance in vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol*. 2016;7:1601.
 50. Cong Y, Yang S, Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *J Adv Res*. 2020;21:169-76.
 51. Friaes A, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M, Melo-Cristino J. Epidemiological survey of the first case of vancomycin-resistant *Staphylococcus*

- aureus* infection in Europe. *Epidemiol Infect.* 2015;143(4):745-8.
52. Melo-Cristino J, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M. First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet.* 2013;382(9888):205.
 53. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA.* 2007;298(15):1763-71.
 54. Funaki T, Yasuhara T, Kugawa S, Yamazaki Y, Sugano E, Nagakura Y, et al. SCCmec typing of PVL-positive community-acquired *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) at a Japanese hospital. *Heliyon.* 2019;5(3):e01415.
 55. Aires de Sousa M, Sanches IS, Ferro ML, Vaz MJ, Saraiva Z, Tendeiro T, et al. Intercontinental spread of a multidrug-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. *Journal of clinical microbiology.* 1998;36(9):2590-6.
 56. Mlynarczyk A, Szymanek-Majchrzak K, Grzybowska W, Durlik M, Deborska-Materkowska D, Paczek L, et al. Molecular and phenotypic characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from hospitalized patients in transplantation wards. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2579-82.
 57. Monecke S, Slickers P, Gawlik D, Muller E, Reissig A, Ruppelt-Lorz A, et al. Molecular typing of ST239-MRSA-III from diverse geographic locations and the evolution of the SCCmec III element during its intercontinental spread. *Front Microbiol.* 2018;9:1436.
 58. Coombs GW, Daley DA, Mowlaboccus S, Lee YT, Pang S, Australian Group on Antimicrobial R. Australian Group on antimicrobial resistance (AGAR) Australian *Staphylococcus aureus* sepsis outcome programme (ASSOP) Annual Report 2018. *Commun Dis Intell (2018).* 2020;44.
 59. Krzyszton-Russjan J, Empel J, Leski T, Gniadkowski M, Hryniewicz W. Clonal structure of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) population in Poland: revision and update. *Microbial drug resistance.* 2005;11(2):127-36.
 60. Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L, Pohlod D, Fisher E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Ann Intern Med.* 1982;96(1):11-6.
 61. Levine DP, Cushing RD, Jui J, Brown WJ. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in the Detroit Medical Center. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):330-8.
 62. Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J Hosp Infect.* 1993;25(2):97-108.
 63. Rolo J, Miragaia M, Turlej-Rogacka A, Empel J, Bouchami O, Faria NA, et al. High genetic diversity among community-associated *Staphylococcus aureus* in Europe: results from a multicenter study. *PLoS One.* 2012;7(4):e34768.
 64. Ellington MJ, Yearwood L, Ganner M, East C, Kearns AM. Distribution of the ACME-*arcA* gene among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from England and Wales. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(1):73-7.
 65. Liu CW, Lin SP, Wang WY, Huang YH. Influenza With Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *Am J Med Sci.* 2019;358(4):289-93.
 66. Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special? *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6-7):324-30.
 67. Aubry-Damon H, Grenet K, Sall-Ndiaye P, Che D, Cordeiro E, Bournoux ME, et al. Antimicrobial resistance in commensal flora of pig farmers. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(5):873-9.
 68. Armand-Lefevre L, Ruimy R, Andrement A. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(5):711-4.
 69. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(12):1965-6.
 70. Hallin M, De Mendonca R, Denis O, Lefort A, El Garch F, Butaye P, et al. Diversity of accessory genome of human and livestock-associated ST398 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Infect Genet Evol.* 2011;11(2):290-9.
 71. Bens CC, Voss A, Klaassen CH. Presence of a novel DNA methylation enzyme in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with pig farming leads to uninterpretable results in standard pulsed-field gel electrophoresis analysis. *Journal of clinical microbiology.* 2006;44(5):1875-6.
 72. Aires-de-Sousa M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among animals: current overview. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(6):373-80.
 73. Abdullahi IN, Lozano C, Saidenberg ABS, Latorre-Fernandez J, Zarazaga M, Torres C. Comparative review of the nasal carriage and genetic characteristics of *Staphylococcus aureus* in healthy livestock: Insight into zoonotic and anthroponotic clones. *Infect Genet Evol.* 2023;109:105408.
 74. Mroczkowska A, Zmudzki J, Marszałek N, Orczykowska-Kotyła M, Komorowska I, Nowak A, et al. Livestock-associated *Staphylococcus aureus* on Polish pig farms. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170745.
 75. Krupa P, Bystróż J, Podkowiak M, Empel J, Mroczkowska A, Bania J. Population structure and oxacillin resistance of *Staphylococcus aureus* from pigs and pork meat in South-West of Poland. *Biomed Res Int.* 2015;2015:141475.
 76. Brzozowska M, Tomczak M, Kozłowska A, Hryniewicz W, Empel J. Pierwsze szczepy *Staphylococcus aureus* CC398 z zakażeń łożyska krwi w polskich szpitalach. Poster. 2015 Sympozjum Postępy w Medycynie Zakażeń
 77. Ogonowska P, Szymczak K, Empel J, Urbas M, Wozniak-Pawlikowska A, Baranska-Rybak W, et al. *Staphylococcus aureus* from atopic dermatitis patients: its genetic structure and susceptibility to phototreatment. *Microbiology spectrum.* 2023;11(3):e0459822.
 78. Wisniewska K, Szewczyk A, Piechowicz L, Bronk M, Samet A, Swiec K. The use of *spa* and phage typing for characterization of clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the University Clinical Center in Gdansk, Poland. *Folia Microbiol (Praha).* 2012;57(3):243-9.
 79. Romaniszyn D, Rozanska A, Wojkowska-Mach J, Chmielarczyk A, Pobjega M, Adamski P, et al. Epidemiology, antibiotic consumption and molecular characterisation of *Staphylococcus aureus* infections--data from the Polish Neonatology Surveillance Network, 2009-2012. *BMC Infect Dis.* 2015;15:169.
 80. Ilczyszyn WM, Sabat AJ, Akkerboom V, Szkarlat A, Klepacka J, Sowa-Sierant I, et al. Clonal structure and characterization of *Staphylococcus aureus* strains from invasive infections in paediatric patients from South Poland: association between age, *spa* types, clonal complexes, and genetic markers. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151937.
 81. Chmielarczyk A, Pomorska-Wesolowska M, Szczypta A, Romaniszyn D, Pobjega M, Wojkowska-Mach J. Molecular analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from different types of infections from patients hospitalized in 12 regional, non-teaching hospitals in southern Poland. *J Hosp Infect.* 2017;95(3):259-67.
 82. Patyra E, Przeniosło Siwczynska M, Grelik A, Kwiatek K. Use of tetracyclines

- in feeds: causes and consequences. *Medycyna Weterynaryjna*. 2019;75(5), 280-286.
83. Witte W, Cuny C. Emergence and spread of *cfr*-mediated multiresistance in staphylococci: an interdisciplinary challenge. *Future Microbiol*. 2011;6(8):925-31.
84. Lee GY, Kim GB, Yang SJ. Co-occurrence of *cfr*-mediated linezolid-resistance in ST398 LA-MRSA and non-aureus staphylococci isolated from a pig farm. *Veterinary microbiology*. 2022;266:109336.
85. Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. The *cfr* rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(7):2500-5.
86. Mendes RE, Paukner S, Doyle TB, Gelone SP, Flamm RK, Sader HS. Low prevalence of gram-positive isolates showing elevated lefamulin MIC results during the SENTRY Surveillance Program for 2015-2016 and characterization of resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(4).
87. ECDC. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual Epidemiological Report for 2022.
88. EUR-Lex. Zalecenie Rady w sprawie intensyfikacji działań w zakresie zwalczania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe w ramach podejścia „Jedno zdrowie” 2023/C 220/012023.
89. Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Willems RJJ, Gniadkowski M, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(1):31-9.
90. Chand U, Priyambada P, Kushawaha PK. *Staphylococcus aureus* vaccine strategy: Promise and challenges. *Microbiol Res*. 2023;271:127362.
91. Lindsay JA. Prospects for a MRSA vaccine. *Future Microbiol*. 2007;2(1):1-3.
92. Redi D, Raffaelli CS, Rossetti B, De Luca A, Montagnani F. *Staphylococcus aureus* vaccine preclinical and clinical development: current state of the art. *New Microbiol*. 2018;41(3):208-13.
93. Clegg J, Soldaini E, McLoughlin RM, Rittenhouse S, Bagnoli F, Phogat S. *Staphylococcus aureus* vaccine research and development: the past, present and future, including novel therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2021;12:705360.
94. Garcia-Lara J, Foster SJ. Anti-*Staphylococcus aureus* immunotherapy: current status and prospects. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(5):552-7.
95. Giersing BK, Dastgheyb SS, Modjarrad K, Moorthy V. Status of vaccine research and development of vaccines for *Staphylococcus aureus*. *Vaccine*. 2016;34(26):2962-6.