

Strokovni prispevek/Professional article

# PROTI METICILINU ODPORNA BAKTERIJA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DOMAČEGA OKOLJA (CA-MRSA)

COMMUNITY-ACQUIRED METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (CA-MRSA)Irena Grmek-Košnik<sup>1</sup>, Urška Dermota<sup>1</sup>, Borut Juteršek<sup>2</sup><sup>1</sup> Laboratorij za medicinsko mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska 12, 4000 Kranj<sup>2</sup> Oddelek za mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

Prispelo 2004-09-07, sprejeto 2005-02-03; ZDRAV VESTN 2005; 74: 159–63

**Ključne besede:** proti meticilinu odporna bakterija *Staphylococcus aureus* (MRSA); MRSA domačega okolja (CA-MRSA); tipizacija; gelska elektroforeza v utripajočem polju

**Izvleček** – Izhodišča. Okužbe z MRSA se pojavljajo tudi zunaj bolnišnic. Izvirajo iz domačega okolja in prizadenejo ljudi brez dejavnikov tveganja. Okužbe z MRSA, pridobljene v domačem okolju (CA-MRSA), so pri sicer zdravih ljudeh lahko resne ali celo smrtne. CA-MRSA se razlikuje od bolnišničnih sevov MRSA. CA-MRSA je bolj občutljiva za antibiotike, ki niso betalaktamski. Ima drugačne podtipse PFGE (angl. pulsed-field gel-electrophoresis) in vsebuje lahko Panton-Valentin leukocidin (PVL), ki ga bolnišnični sevi MRSA ne vsebujejo.

**Metode.** V Laboratoriju za medicinsko mikrobiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo Kranj delamo rutinsko epidemiološko analizo vseh bolnikov, pri katerih smo osamili povzročitelja MRSA. Primerjali smo značilnosti sevov MRSA, ki smo jih osamili pri bolnikih, ki so imeli dejavnike tveganja za okužbo z MRSA, in seve iz kužnin bolnikov, ki niso imeli dejavnikov tveganja za okužbo z MRSA. Vsem sevom bakterije *S. aureus* smo določili občutljivost za antibiotike (penicilin, oksacilin, vankomicin, gentamicin, eritromicin, klindamicin, tetraciklin, ciprofloksacin, kloramfenikol, trimetoprim s sulfametoksazolom, rifampin). Vse seve bakterije CA-MRSA smo testirali na fusidinsko kislino in preiskali, ali proizvajajo stafilokokni enterotoksin (SE). Naredili smo makrorestriksijsko analizo kromosomov z metodo gelske elektroforeze v utripajočem polju (PFGE). Značilnosti CA-MRSA smo primerjali z bolnišničnimi sevi MRSA.

**Rezultati.** Od 1. 1. 1999 do 29. 2. 2004 smo od 1439 sevov MRSA osamili 10 sevov, sumljivih za MRSA domačega okolja, ki so se po občutljivosti za antibiotike (vsi sevi so bili občutljivi za več kot 5 testiranih antibiotikov, za razliko od bolnišničnih MRSA, ki so občutljivi za 3 ali 5 antibiotikov), po spektru izločanja stafilokoknih enterotoksinov (8 od 10 sevov CA-MRSA je izločalo enterotoksin C ali D ali nobenega, za razliko od bolnišničnih MRSA, ki vsi izločajo enterotoksin A) in po tipizaciji s PFGE razlikovali od običajnih v bolnišnici pridobljenih sevov MRSA.

**Zaključki.** Z izključevanjem dejavnikov tveganja v anamnezi, s testiranjem občutljivosti za antibiotike, določanjem SE in s PFGE smo dokazali, da naši sevi CA-MRSA niso običajni bolnišnični sevi. Ugotovili smo prisotnost CA-MRSA tudi v Sloveniji.

**Key words:** methicillin-resistant *S. aureus*; community-acquired methicillin-resistant *S. aureus*; typing; pulsed-field gel-electrophoresis

**Abstract** – Background. Community acquired MRSA (CA-MRSA) infections affect patients without risk factors. CA-MRSA infections can be serious and also fatal even in previously healthy subjects. CA-MRSA differs from hospital acquired MRSA (HA-MRSA). CA-MRSA is more susceptible for non-beta-lactam antibiotics than HA-MRSA, has different PFGE subtypes, and can produce Panton-Valentine leukocidine.

**Methods.** In Institute of Public Health Kranj we routinely perform epidemiologic survey of MRSA positive patients. We compared MRSA isolates from patients with and without risk factors for acquisition of MRSA. We tested all *S. aureus* for their susceptibility to antibiotics (penicillin, oxacillin, vancomycin, gentamicin, erythromycin, clindamycin, tetracycline, ciprofloxacin, chloramphenicol, trimethoprim – sulfamethoxazole and rifampin). All CA-MRSA isolates were tested for susceptibility to fusidic acid staphylococcal enterotoxin (SE) production. We performed macrorestriction chromosome analysis with pulse field gel electrophoresis (PFGE). We compared CA-MRSA characteristics with epidemic MRSA strains.

**Results.** In the period from 1999 to 2004 we isolated 1439 MRSA including 10 isolates suspicious for CA-MRSA. This isolates were susceptible for more than 5 antibiotics in contrast to epidemic MRSA which were susceptible for 3 or 5 antibiotics. Eight of 10 CA-MRSA produced SE C or D or no SE, in contrast to epidemic MRSA, which produced exclusively SE A. In PFGE CA-MRSA showed different patterns compared to epidemic HA-MRSA.

**Conclusions.** With exclusion of risk factors for MRSA acquisition in patient's history testing for antibiotic susceptibility, SE production and PFGE we proved that our MRSA isolates differed from ordinary epidemic strains. We identified CA-MRSA also in Slovenia.

## Uvod

Proti meticilinu odporna bakterija *Staphylococcus aureus* (MRSA) je glavna povzročiteljica epidemij bolnišničnih okužb (*angl. hospital acquired MRSA*; HA-MRSA). MRSA po večini ni odporna le proti vsem betalaktamskim antibiotikom, temveč tudi proti številnim drugim antibiotikom. Bolnišnični sevi MRSA povzročajo kolonizacijo ali okužbo z MRSA pri bolnikih, ki imajo prisotne dejavnike tveganja, kot so hospitalizacija zadnji dve leti, bivanje v bolnišnici več kot dva dni po sprejemu, kirurški poseg, prisotnost katetrov in drenov, dosedanji kontakt z zdravstvenim osebjem, predčasno jemanje antibiotikov ali bivanje v domu starejših občanov. Molekularne epidemiološke študije kažejo na to, da se v svetu širi le nekaj klonov MRSA (1). Drugačni sevi MRSA pa se pojavljajo v domačem okolju. Te seve imenujemo MRSA domačega okolja (*angl. community acquired MRSA*; CA-MRSA) (2, 3). CA-MRSA lahko povzročajo resne ali celo smrtne okužbe pri sicer zdravih ljudeh brez dejavnikov tveganja za težak potek bolezni. S CA-MRSA se po navadi okužijo otroci in mladi odrasli. Okužbe so podobne okužbam, povzročenim z bakterijo *S. aureus* občutljivo za meticilin (MSSA).

## Preiskovanci in metode

Z odvzemom presejalnih kužnin na MRSA (bris žrela, bris nosu, bris pazduh ter dimelj in v primeru prisotnosti rane tudi bris rane) lahko zgodaj ugotovimo prisotnost MRSA pri bolnikih. Odvzem presejalnih (nadzornih) kužnin poteka po navodilih Nacionalne komisije za obvladovanje bolnišničnih okužb ali navodil znotraj zdravstvene ustanove.

V Laboratoriju za medicinsko mikrobiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo Kranj smo vse prejete kužnine za osamitev in identifikacijo bakterije *S. aureus* obdelovali po standardnih postopkih (4). Vsem sevom bakterije *S. aureus* smo določili občutljivost za antibiotike (penicilin, oksacilin, vankomicin, gentamicin, eritromicin, klindamicin, tetraciklin, ciprofloksacin, kloramfenikol, trimetoprim s sulfametoksazolom, rifampin) s standardizirano metodo difuzije v agarju z diski po smernicah NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Sumljive seve na CA-MRSA smo testirali na fusidinsko kislino po standardu BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy). V primeru nejasnih rezultatov smo posameznim sevom določili tudi minimalno inhibicijsko koncentracijo (MIK) za izbrane antibiotike z E-testi (AB Biodisk, Solna, Švedska).

Epidemiološko analizo bolnikov smo opravili pri vseh sevih MRSA z neznačilno občutljivostjo za posamezne antibiotike. V naši raziskavi smo primerjali značilnosti 2 sevov HA-MRSA in 10 sevov CA-MRSA. Podatke o sevih MRSA iz različnih kužnin in njihovi občutljivosti smo zbrali s pomočjo računalniškega programa za mikrobiološke preiskave (MBL).

Vseh 10 sevov CA-MRSA in 2 seva HA-MRSA smo preiskali, ali tvorijo stafilokokni enterotoksin (SE). Uporabili smo test SET-RPLA (Staphylococcal enterotoksin test kit, OXOID). Pri tem testu je na polistirenskih lateksnih delcih vezan antiserum kuncev, imuniziranih z očiščenimi SE A, B, C in D. V prisotnosti ustreznega SE lateksni delci aglutinirajo. Metoda omogoča ugotavljanje toksinov A, B, C in D iz bujonske kulture osamljene bakterije.

Za razlikovanje od bolnišničnih sevov MRSA in za ugotavljanje sorodnosti med sevi CA-MRSA smo v mikrobiološkem laboratoriju Zavoda za zdravstveno varstvo Celje naredili makrorestriksijsko analizo kromosomov z metodo gelske elektroforeze v utripajočem polju (PFGE; *angl. pulsed-field gel electrophoresis*). Seve CA-MRSA in HA-MRSA smo kultivirali preko noči pri temperaturi 37 °C v gojišču TSB (tryptic soy broth). Za nadaljnjo obdelavo smo uporabili nekoliko spremenjeno metodo, ki jo je leta 2000 objavil Chung s sodelavci (5). Za

restrikcijo izoliranega bakterijskega genoma smo uporabili encim *Sma* I., elektroforezo pa izvedli na CHEF-DR III elektroforeznem sistemu (Bio-Rad, Hercules, ZDA) v 0.5x TBE pufru. Pogoji elektroforeze so bili 6 V/cm pri temperaturi 11,6 °C, naraščajoč pulzni čas od 1–35 s in trajanje 22 ur. Gel smo obarvali z etidijevim bromidom in fotografirali pod UV svetlobo z Gel Doc 2000 sistemom (Bio-Rad, Hercules, ZDA). PFGE vzorce smo podrobno analizirali in jih primerjali po merilih, ki jih je objavil Tenover s sodelavci leta 1995 (6). Podatke smo vnesli v program GelCompare II (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgija), kjer smo izračunali sorodnost med vsemi sevi (optimizacija 1%, toleranca 1%), naredili dendrogram in tako še natančneje razložili medsebojno povezanost.

## Rezultati

V Laboratoriju za medicinsko mikrobiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo Kranj smo od 1. 1. 1999 do 29. 2. 2004 skupno osamili 1439 sevov MRSA, od tega 10 sevov z neznačilno občutljivostjo za antibiotike (razpr. 1). Seve bakterije *S. aureus*, sumljive za CA-MRSA, smo osamili iz kužnin 8 bolnikov (1 bris žrela, 2 brisa nosu, 1 bris ulkusa, 4 brise ran, 1 bris kože, 1 urin). Dva seva CA-MRSA smo osamili iz nadzornih kužnin svojcev bolnikov. V teh dveh primerih sta bila nosilca otrok in eden od staršev. Kužnine smo prejeli iz ambulant gorenjske regije (5 sevov), iz porodniških in ginekoloških oddelkov (4 sevi) in kirurškega oddelka (1 sev). Prevladujoča napatna diagnoza je bila okužba rane. Po zagotovitvi napatnih zdravnikov je bilo 7 bolnikov brez dejavnikov tveganja, kot so predhodna hospitalizacija, kirurški poseg, kontakt z zdravstvenim osebjem, jemanje antibiotikov ali bivanje v domu starejših občanov.

1429 bolnišničnih sevov MRSA smo osamili iz različnih kužnin. 295 sevov MRSA smo osamili iz brisov nosu, 180 sevov iz brisov pazduh, 144 sevov iz aspiratov traheje, 127 sevov iz brisov žrela, 83 sevov iz brisov ran, odvzetih po kooperativnem posegu, 69 sevov iz brisov kože, ostalih 531 sevov MRSA pa smo osamili iz drugih kužnin.

V raziskavo smo za primerjavo vključili 2 seva HA-MRSA, osamljena iz bronhoalveolarnega izpirka in brisa hematoma.

CA-MRSA se po občutljivosti za antibiotike razlikujejo od običajnih bolnišnično pridobljenih sevov MRSA (2, 3). Običajni v bolnišnicah pridobljeni sevi MRSA so po večini občutljivi le za pet ali tri testirane antibiotike. 1 sev HA-MRSA, osamljen iz bronhoalveolarnega izpirka, je bil občutljiv za vankomicin, tetraciklin, trimetoprim s sulfametoksazolom, kloramfenikol in rifampin. 1 sev (bris hematoma) pa je bil občutljiv za vankomicin, trimetoprim s sulfametoksazolom in kloramfenikol. 6 sevov CA-MRSA (bris žrela, 2 brisa nosu, urin, bris rane, bris kože) je bilo občutljivih za vankomicin, gentamicin, eritromicin, klindamicin, tetraciklin, ciprofloksacin, trimetoprim s sulfametoksazolom, kloramfenikol in rifampin. 2 seva (bris rane, bris ulkusa) sta bila občutljiva za vankomicin, eritromicin, klindamicin, tetraciklin, trimetoprim s sulfametoksazolom, kloramfenikol in rifampin. 1 sev (bris kooperativne rane) je bil občutljiv za vankomicin, gentamicin, eritromicin, klindamicin, trimetoprim s sulfametoksazolom, kloramfenikol in rifampin ter 1 sev (bris kooperativne rane) je bil občutljiv za vankomicin, gentamicin, eritromicin, klindamicin, ciprofloksacin, trimetoprim s sulfametoksazolom, kloramfenikol in rifampin.

6 sevov CA-MRSA je bilo občutljivih na fusidinsko kislino, medtem ko so bili ostali 4 sevi (3 brisi ran, 1 bris nosu) po metodi disk difuzija odporni proti fusidinski kislini. Oba seva HA-MRSA, vključena v raziskavo, sta bila občutljiva za fusidinsko kislino.

S testiranjem smo ugotovili, da naši bolnišnični sevi MRSA izločajo enterotoksin tipa A (7). 2 seva, sumljiva za CA-MRSA sta

Razpr. 1. *Sevi MRSA Laboratorija za medicinsko mikrobiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo Kranj, ki so sumljivi za CA-MRSA in potrebujejo nadaljnjo molekularno diagnostiko.*

Table 1. *MRSA clones, isolated in Institute of Public Health Kranj, which are suspected for CA-MRSA and require further molecular diagnostic.*

Zaporedna številka seva	Bolnik	Leto rojstva	Kužnina	Kužnina, poslana iz	Bolezen	Poprejšnjahospitalizacija, jemanje antibiotikov	Datum osamitve	Poprejšnji stik z zdravstvenimi delavci	Občutljivost za antibiotike (S)	Odpornost (R), občutljivost na FUS (S)	Enterotoksin
No of strain/done	Patient	Year of birth	Surveillance culture	Surveillance culture sent from	Disease	Prior hospitalisation, antibiotic exposure	Isolation date	Prior contact with health workers	Susceptibility to antibiotics (S)	Resistance (R), susceptibility to FUS (S)	Enterotoxin
1	LW	1998	Bris žrela Throat smear	otroške ambulate pediatric outpatient clinic	St. febrilis St. febrilis	Ne No	18. 1. 1999	Ne No	VAN, GEN, ERY, CLI, TET, CIPX, SMX/TMP, CHL, RIF	S	Negativen Negative
2	FJ	1932	Bris rane Wound smear	diabetološke ambulate diabetologi outpatient clinic	Okužena rana Infected wound	Ne No	21. 3. 2000	?	VAN, ERY, CLI, TET, SMX/TMP, CHL, RIF	S	Tip A A type
3	MV	1940	Bris rane Wound smear	kirurškega oddelka bolnišnice surgical department	Okužena rana Infected wound	Da Yes	6. 7. 2000	?	VAN, GEN, ERY, CLI, TET, CIPX, SMX/TMP, CHL, RIF	R	Negativen Negative
4	KP	1931	Bris ulkusa Ulcer smear	dermatol. ambulate dermatolog. outpatient clinic	Okužena rana Infected wound	Ne No	4. 4. 2001	?	VAN, ERY, CLI, TET, SMX/TMP, CHL, RIF	S	Tip A A type
5	KD novoroj. KD newborn	2001	Urin Urine	porodnišnice maternity home	St. febrilis St. febrilis	Ne No	22. 10. 2001	Da Yes	VAN, GEN, ERY, CLI, TET, CIPX, SMX/TMP, CHL, RIF	S	Tip A, D A, D type
6	VD mati KD VD mother KD	1974	Bris nosu Nose smear	porodnišnice maternity home	/	Ne No	24. 10. 2001	Ne No	VAN, GEN, ERY, CLI, TET, CIPX, SMX/TMP, CHL, RIF	S	Tip A, D A, D type
7	MR	1984	Bris kože Skin smear	splošne ambulate general outpatient clinic	Mikrosporija Microsporia	Ne No	17. 3. 2003	Ne No	VAN, GEN, ERY, CLI, TET, CIPX, SMX/TMP, CHL, RIF	S	Tip C C type
8	JR oče MR JR father MR	1952	Bris nosu Nose smear	splošne ambulate general outpatient clinic	/	Ne No	26. 3. 2003	Ne No	VAN, GEN, ERY, CLI, TET, CIPX, SMX/TMP, CHL, RIF	R	Tip C C type
9	MK	1940	Bris operativne rane - serom Operation wound smear	ginekološkega oddelka bolnišnice department of gynecology	Okužena rana Infected wound	Da Yes	10. 5. 2003	Da Yes	VAN, GEN, ERY, CLI, SMX/TMP, CHL, RIF	R	Negativen Negative
10	ST	1974	Bris operativne rane po carskem rezu Operation wound smear after cesarean section	ginekološkega oddelka bolnišnice department of gynecology	Okužena rana Infected wound	Da Yes	23. 5. 2003	Da Yes	VAN, GEN, ERY, CLI, CIPX, SMX/TMP, CHL, RIF	R	Negativen Negative

FUS - fusidinska kislina, VAN - vankomicin, ERY - eritromicin, CLI - klindamicin, TET - tetraciklin, CIPX - ciprofloksacin, SMX/TMP - trimetoprim s sulfametoksazolom, CHL - kloramfenikol, RIF - rifampin, GEN - gentamicin, ? - ni podatka

FUS - fusidic acid, VAN - vancomycin, ERY - erythromycin, CLI - clindamycin, TET - tetracycline, CIPX - ciprofloxacin, SMX/TMP - sulphamethoxazole/trimethoprim, CHL - chloramphenicol, RIF - rifampicin, GEN - gentamicin, ? - no data

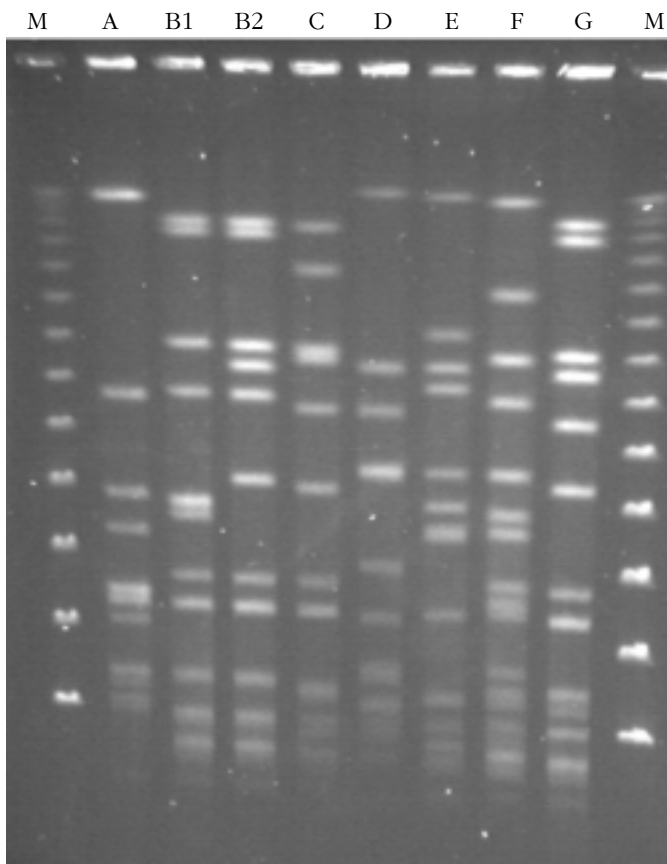
izločala enterotoksin tipa A, 2 seva enterotoksin tipa C, medtem ko sta 2 seva izločala enterotoksin tipa A in D. 4 sevi pa niso izločali nobenega enterotoksina.

Z metodo PFGE smo pri sevih, sumljivih za CA-MRSA dobili 5 različnih PFGE genotipov (A-E) (sl. 1), pri sevih HA-MRSA pa 2 različna genotipa. Vsakemu tipu, sumljivih za CA-MRSA sta

pripadala po dva seva, HA-MRSA pa sta pripadala dvema med sabo in v primerjavi z ločenima tipoma, sumljivih za CA-MRSA, kar kaže na to, da sta v regionalni bolnišnici med bolniki razširjena najmanj 2 različna seva HA-MRSA, ki sta z CA-MRSA, ki smo jih osamili pri bolnikih z dejavniki tveganja in brez njih, nesorodna.

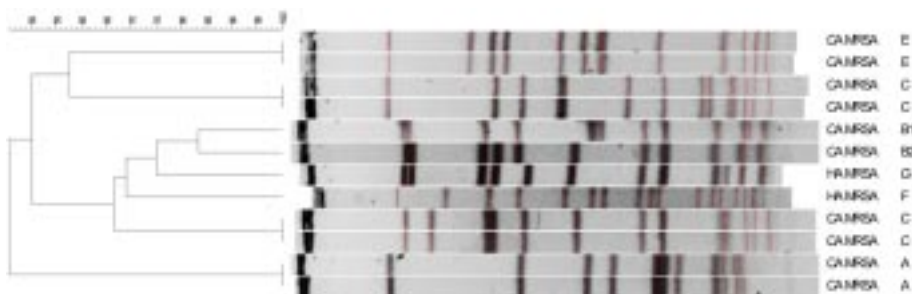
Seva, pripadajoča genotipu B, nista bila identificirana kot identična in smo ju opredelili kot podtipa. Sevi različnih genotipov so se razlikovali v več kot sedmih fragmentih, kar je po Tenoverjevih kriterijih dokaz, da gre za nesorodne seve (sl. 2) (6). Pri genotipu B smo ugotovili, da gre za seva, ki se med sabo razlikujeta v 4 fragmentih, kar po zgoraj omenjenih me-

rih pomeni, da gre za morebitno povezana oziroma sorodna seva. Vseh deset sevov, sumljivih za CA-MRSA se je razlikovalo od dveh bolnišničnih sevov MRSA, ki smo ju vključili v testiranje. Primerjava PFGE profilov z rezultati izločanja enterotoksinov nam pokaže, da sevi posameznega PFGE tipa vedno izločajo isti enterotoksin, oziroma ga določeni tipi sploh ne izločajo. Tako sevi, sumljivi za CA-MRSA PFGE tipa A in E enterotoksina ne izločajo, tipu B (B1 in B2) je skupno izločanje toksina A, PFGE tipu C enterotoksina A in D in tipu D enterotoksin tipa C.



Sl. 1. Primerjava PFGE (z metodo gelske elektroforeze v utripajočem polju) profilov, s *Sma I* rezane kromosomske DNK MRSA sevov, vključenih v študijo. M – molekularski označevalec  $\lambda$  konkatemer; A–G – oznake pomenijo tip oziroma podtip PFGE.

Figure 1. Comparison of PFGE profiles with *Sma I* restriction endonuclease of the 12 MRSA strains. M – molecular marker; A–G – marks stand for PFGE type or subtype.



Sl. 2. Dendrogram prikazuje filogenetsko sorodnost pregledanih PFGE tipov in podtipov CA-MRSA in HA-MRSA. CA-MRSA (MRSA domačega okolja), HA-MRSA (bolnišnični sevi MRSA). Oznake (A–G) pomenijo tip oziroma podtip PFGE.

Figure 2. Genetic distance dendrogram of PFGE type and subtype CA-MRSA and HA-MRSA. CA-MRSA (Community acquired MRSA), HA-MRSA (Hospital acquired MRSA). A–G: marks stand for PFGE type or subtype.

## Razpravljanje

Mikrobiologi so prve primere CA-MRSA ugotovili v začetku 1990 med aborigini v zahodni Avstraliji (8). Kasneje so objavili primere okužb s CA-MRSA med zaporniki, uživalci intravenskih drog, športnimi moštv, šolarji v ZDA in Evropi (8–11). CDC je leta 1999 poročal o smrtih štirih prej zdravih otrok iz Minesote in Severne Dakote, ki so se v domačem okolju okužili z MRSA (12). Prvi podatki o evropski CA-MRSA so bili s Finske, kjer so zabeležili tri različne seve (13). Leta 2002 so Francozi opisali 14 bolnikov, okuženih s CA-MRSA, od katerih sta dva umrla zaradi pljučnice. Bolniki so živeli v različnih krajih Francije (14). CA-MRSA z edinstvenim makrorestriksijskim vzorcem po cepitvi z encimom *Sma I* so opazili tudi na Nizozemskem kot posamezen primer nozokomialne okužbe (15). Ravno tako so CA-MRSA s primerljivim makrorestriksijskim vzorcem in citotoksinom Panton-Valentin levkocidin (PVL) zabeležili tudi na Norveškem in Škotskem (16). MRSA je povzročila okužbe kože in mehkih tkiv pri ameriških atletih (17). V klubu sabljačev Kolorado so imeli tri potrjene in dva verjetna primera okužb kože in podkožja z bakterijo MRSA. Vse okužbe so se pozdravile po jemanju antibiotika. Člani ekipe so si pogosto menjali opremo, nosili so jo nad obleko, ki je niso rutinsko čistili. V januarju 2003 so opisali dva primera okužbe s CA-MRSA pri rokoborcih. Rokoborca nista imela neposrednega kontakta, možno pa je, da sta si delila skupne predmete. V letih 2000 in 2002 so poročali o okužbi s CA-MRSA med igralci nogometnih klubov v Pensilvaniji in Kaliforniji. V obeh primerih je šlo za poškodbe kože z uporabo skupnih predmetov.

CA-MRSA povzroča okužbe kože in mehkih tkiv športnikov zato, ker si člani klubov menjajo opremo, ki je rutinsko ne čistijo. Najpomembnejši preventivni ukrepi za preprečevanje širjenja okužb so pokrivanje rane. Športni organizatorji naj spodbujajo dobre higienske navade, zagotovijo dovolj mila in tople vode, skušajo preprečiti menjavo osebne in športne opreme med člani, delijo navodila za redno čiščenje opreme in prostorov, izobrazijo ljudi, da spoznajo okužene rane in spodbujajo športnike, da v primeru ran, ki se slabše celijo, poiščejo zdravniško pomoč.

V literaturi obstaja več hipotez o nastanku CA-MRSA. Po prvi hipotezi naj bi zaradi manjše uporabe antibiotikov v domačem okolju bolnišnični sevi MRSA izgubili zapis za odpornost proti številnim antibiotikom. Po drugi hipotezi naj bi se stafilokokni kasetni kromosom, ki nosi gen *mecA*, iz bolnišničnega seva MRSA vnesel v kromosom za metilicilin občutljivega *S. aureus*. Vendar so ugotovili, da PVL negativna MRSA in PVL pozitivni klon MRSA izražata makrorestriksijski model, ki pa se razlikuje od CA-MRSA (3). Zato so ovrgli hipotezi, da je MRSA pridobil gena za PVL (*lukS-lukF*) ali da je PVL pozitivni klon MRSA

pridobil *mecA* gena. Poleg tega proti tej hipotezi govori tudi razlika v transposonu za *mecA* gene med HA-MRSA in CA-MRSA (9). Ta transposon nosi zapis za odpornost proti betalaktamskim antibiotikom preko spremenjenih vezavnih beljakovin za penicilin 2A. Pri HA-MRSA ta transposon nosi tudi druge gene odpornosti. CA-MRSA pa je pridobil le en odpornostni gen in ohranja lastnosti divjega seva (9, 18, 19).

Po tretji hipotezi pa naj bi sevi CA-MRSA zaradi selekcijskih prednosti (hitrejši čas podvojevanja, dodatni virulenci dejavniki) zamenjali za meticilin občutljivi *S. aureus*. CA-MRSA sevi morajo v svojem okolju tekmovati za kolonizacijo s številnimi bakterijskimi vrstami. Prednost CA-MRSA v primerjavi z bolnišničnimi sevi MRSA je krajši čas podvojevanja za najmanj 10 minut (2, 20). Sevi CA-MRSA imajo 19 dodatnih virulencnih genov. Gen (*lukS-lukF*) z zapisom za citotoksin Panton-Valentin levkocidin se nahaja na bakteriofagu. HA-MRSA tega toksina ne izdelujejo. Toksin tvori pore na površini levkocitov in jih s tem uniči. Povezan je z nastankom nekrotizantne pljučnice (8, 20).

Z molekularnimi metodami so potrdili omejeno število MRSA klonov, ki proizvajajo PVL. Ker so PVL-pozitivne in proti fusidinski kislini odporne seve CA-MRSA osamili iz bolnikov v različnih geografskih področjih, gre verjetno za širšo raztrositev (3, 8, 21, 22). Ti kloni se genetsko razlikujejo od epidemskih nozokomialnih bolnišničnih sevov HA-MRSA (3). Ti sevi povzročajo okužbe mehkih tkiv ter pljuč, rezultati zdravljenja pa so slabši kot pri okužbah z meticilin občutljivim *S. aureus*, posebej če bolnika empirično zdravimo z betalaktamskimi antibiotiki. Zaradi tega moramo misliti na te vrste okužb tudi pri bolnikih, ki prihajajo iz domačega okolja.

Posebej zanimiva je odpornost CA-MRSA proti fusidinski kislini. Odpornost je kodirana na genu *far1*. Evropski sevi CA-MRSA so po večini odporni proti fusidinski kislini, ameriški pa so občutljivi (20). Prisotnost MRSA z odpornostjo proti fusidinski kislini je prvi signal, da gre lahko za CA-MRSA (10).

## Zaključki

CA-MRSA se pojavljajo v domačem okolju kot tudi pri otrocih v vrtcih, zapornikih in v športnih klubih. Ima velik potencial širjenja. CA-MRSA povzročajo okužbe mehkih tkiv ter pljuč. Rezultati zdravljenja CA-MRSA okužb so slabši kot zdravljenje okužb z MRSA, posebej če bolnike zdravimo z betalaktamskimi antibiotiki. Zato je MRSA grožnja javnemu zdravju prebivalcev.

CA-MRSA je prisotna tudi pri nas. Z izključevanjem dejavnikov tveganja v anamnezah bolnikov, s testiranjem občutljivosti in s PFGE smo dokazali, da naši sevi MRSA, vključeni v raziskavo, niso običajni bolnišnični sevi. Za natančnejšo določitev sevov CA-MRSA pa bo potrebno opraviti še dodatna molekularna testiranja.

## Literatura

1. Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(12): 1179–86.
2. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002; 40(11): 4289–94.
3. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290: 2976–84.
4. Grmek-Košnik I, Kavčič M, Ihan A, Rems M, Pucer-Kruljac M, Dermota U, Švent-Kučina N. Združevanje nadzornih brisov na MRSA – rezultati raziskave. In: Lužnik-Bufon T, Gubina M. Bolnišnične okužbe 2003: zbornik predavanj. Ljubljana: Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije, Slovensko zdravniško društvo; 2003. p. 135–44.
5. Chung M, de Lencastre H, Matthews P, et al. Multilaboratory Project Collaborators. Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis: comparison of results obtained in a multilaboratory effort using identical protocols and MRSA strains. *Microb Drug Resist* 2000; 6(3): 189–98.
6. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33(9): 2233–9.
7. Grmek-Košnik I, Frei R, Dolenc M, Virnik B, Seljak M, Trampuž A. Isolates of Methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) from stool of patients with acute gastroenterocolitis (AGEC) often produce enterotoxins. In: Schito GC, Piccino F. 12<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Milan. Book of abstract. Milano: *Clin Microbiol Infect* 2002. p. 87.
8. Struelens MJ. How Europe is facing up to antibiotic resistance. *Euro Surveill* 2004; 9: 4.
9. Charlebois ED, Perdreau-Remington F, Kreiswirth B, et al. Origins of community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 39(1): 47–54.
10. Witte W, Bräulke C, Cuny C, Heuck D, Kresken M. Changing pattern of antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from German hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22(11): 683–6.
11. Shetty A, Barnes RA. Community-acquired MRSA infection in a child. *J Hosp Infect* 2003; 53: 315.
12. Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. *Clin Infect Dis* 2003; 37(8): 1050–8.
13. Salmenlinna S, Lyytikäinen O, Vuopio-Varkila J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Finland. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(6): 602–7.
14. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Pantone-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002; 35(7): 819–24.
15. Wannet W. Virulent MRSA strains containing the Pantone-Valentine leukocidin gene in the Netherlands. *Eurosurveillance Weekly* 2003; 7(10): 06/03/2003. (<http://www.eurosurveillance.org/ew/2003/030306.asp>)
16. Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen BE. A community outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: Abstract P1257.
17. Gantz N, Harmon H, Handy J, Gershman K, Butwin J, Mascola L, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants – Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles country, 2000–2003. *Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 2003; 52: 793–5.
18. Aires de Sousa M, Lencastre H. Evolution of sporadic isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals and their similarities to isolates of community-acquired MRSA. *J Clin Microb* 2003; 41(8): 3806–15.
19. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome *mec* identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1147–52.
20. Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K, Oguchi A, et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 2002; 359: 1819–27.
21. Liassine N, Auckenthaler R, Descombes MC, Bes M, Vandenesch F, Etienne J. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Switzerland contains the Pantone-Valentine leukocidin or exfoliative toxin genes. *J Clin Microb* 2004; 42(2): 825–8.
22. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantone-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(8): 978–84.