

Paweł SACHA
Piotr WIECZOREK
Piotr JAKONIUK

Wrażliwość *Staphylococcus aureus* na nowe antybiotyki makrolidowe

Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to new macrolide antibiotics

Zakład Diagnostyki Mikrobiologicznej
Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik Zakładu:
Dr hab. med. Piotr Jakoniuk

Dodatkowe słowa kluczowe:

makrolidy
azalidy
ketolidy
Staphylococcus aureus
wrażliwość

Additional key words:

macrolide
azalide, ketolide
Staphylococcus aureus
susceptibility

Oceniono wrażliwości 73 izolatów *Staphylococcus aureus* (26 - MRSA, 47 - MSSA) na antybiotyki makrolidowe i ich nowe pochodne (azalidy - azytromycyna i ketolidy - telitromycyna). Obserwowano wysoką oporność izolatów MRSA na wszystkie badane antybiotyki. Ponad 96% szczepów było opornych na makrolidy i azalidy, a 92,3% na ketolidy. Większość izolatów MSSA (93,6%) wykazywała najwyższą wrażliwość na telitromycynę. U 47,9% izolatów *Staphylococcus aureus* wykazano występowanie mechanizmu oporności na makrolidy (34 - MLSB i 1 - MSB). Wśród szczepów prezentujących indukcyjny fenotyp oporności (MLSB_κ) stwierdzono aktywność telitromycyny w stosunku do wszystkich MSSA (100%) i 40% MRSA. Nie wykazano wrażliwości na wszystkie badane antybiotyki wśród szczepów o fenotypie konstytutywnym (MLSB_κ).

A total of 73 isolates of *Staphylococcus aureus* (26 - MRSA, 47 - MSSA) were tested for their susceptibility to macrolide antibiotics and new derivatives (azalide - azythromycin and ketolide - telithromycin). We observed a high - level resistance of MRSA isolates to all tested antibiotics. Over 96% of isolates were resistant to macrolides and azalides and 92,3% to ketolides. Majority of MSSA isolates (93.6%) demonstrated a high-level susceptibility to telithromycin. Mechanisms of resistance to macrolide antibiotics (34 - MLSB and 1 - MSB) were found among 47,9% *Staphylococcus aureus* isolates. All of MSSA (100%) and 40% MRSA isolates with induction phenotype of resistance (MLSB_κ) were sensitive to telithromycin. Isolates with constitutive phenotype of resistance (MLSB_κ) were resistant to all of the tested antibiotics.

Wstęp

W Polsce gronkowce złociste to jeden z głównych czynników etiologicznych zakażeń szpitalnych. Szczególną grupę stanowią szczepy oporne na metycylinę (MRSA). Na niektórych oddziałach mogą one stanowić nawet do 60% izolowanych szczepów *S. aureus* [11,24].

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w innych krajach w ramach programu SENTRY wykazały znaczny udział szczepów MRSA (26,2% - USA i 23,7% Europa) w różnego typu postaciach zakażeń szpitalnych [8,19]. Leczenie zakażeń wywołanych przez szczepy MRSA jest trudne z powodu ich oporności na wszystkie antybiotyki β-laktamowe. Bardzo często takie szczepy są oporne na inne grupy antybiotyków jak: makrolidy - linkosamidy - streptograminy (fenotyp MLSB), aminoglikozydy czy tetracykliny [23].

Dotychczas wankomycyna jest jednym z najskuteczniejszych leków wobec wieloopornych szczepów *Staphylococcus aureus* (w tym MRSA). Niepokój budzi pojawienie się szczepów *Staphylococcus aureus* o średniej wrażliwości (VISA) i opornych na wankomycynę (VRSA) oraz narastająca liczba szczepów opornych na wankomycynę wśród ziarniaków z rodzaju *Enterococcus* [4,10,20].

Z tego powodu trwają ciągle poszukiwania nowych leków, skutecznych w zwalczaniu wieloopornych szczepów, a jednocześnie nieposiadających zdolności do indukcji oporności u ziarniaków Gram-dodatnich.

Poszukiwania te doprowadziły do odkrycia nowych grup antybiotyków makrolidowych o lepszych właściwościach farmakologicznych i mikrobiologicznych. Do tej grupy leków zaliczamy: azalidy (azytromycyna) i najnowszą grupę – ketolidy (telitromycyna) [1,2,13,21].

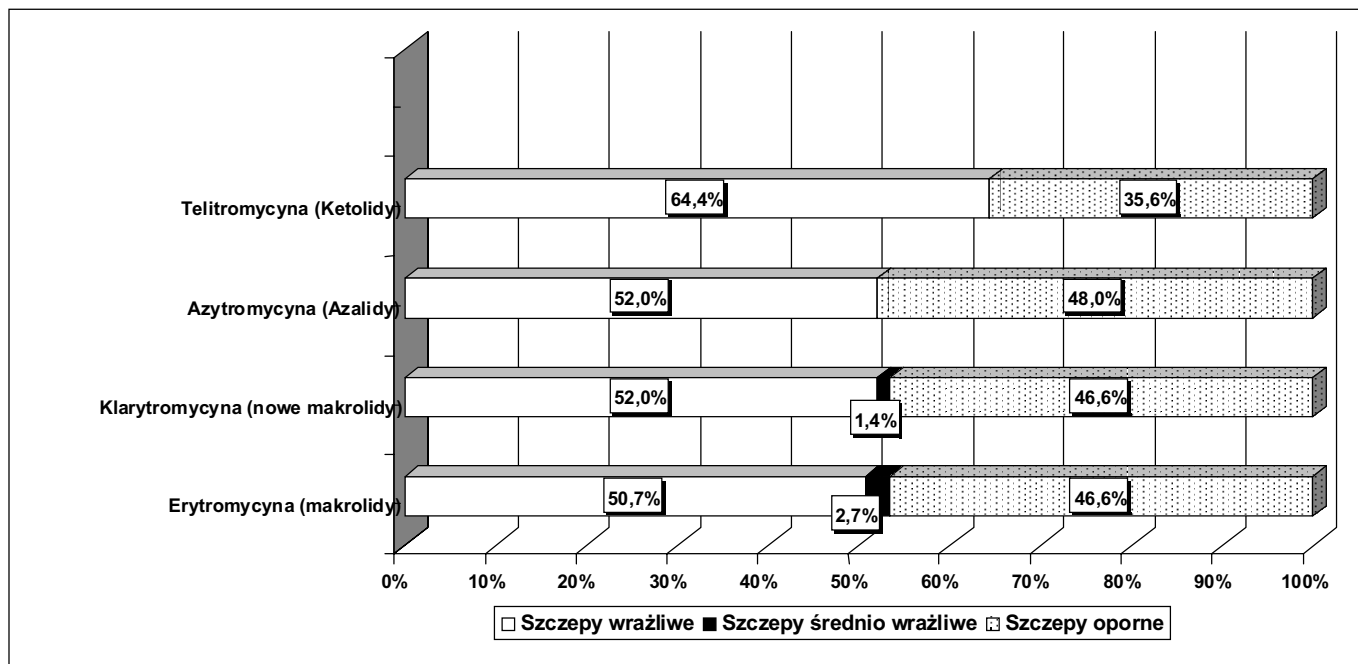
Nowe antybiotyki makrolidowe i ich pochodne wykazują wysoką aktywność wobec ziarniaków Gram-dodatnich (tlenowych i beztlenowych), opornych na penicylinę (np. *Streptococcus pneumoniae*) i erytromycynę (np. *Staphylococcus aureus*). Niektóre z tych leków (telitromycyna) mogą także wykazywać aktywność wobec szczepów MRSA [1,6].

Cel podjętych badań:

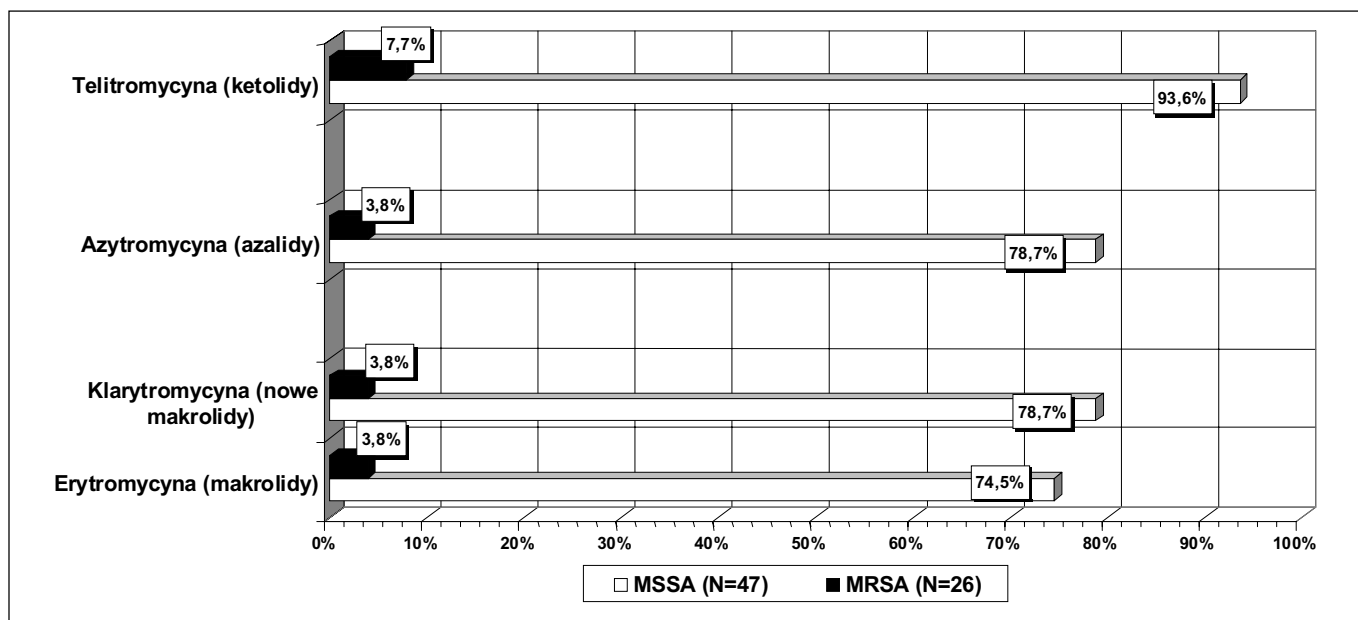
- Ocena wrażliwości szczepów *Staphylococcus aureus* na antybiotyki makrolidowe i ich pochodne.
- Porównanie wrażliwości na makrolidy szczepów MRSA i MSSA (szczepy *Staphylococcus aureus* wrażliwe na metycylinę).
- Ocena wrażliwości szczepów izolo-

Adres do korespondencji:

Dr n med. Paweł Sacha
Zakład Diagnostyki Mikrobiologicznej AMB
15 - 274 Białystok, ul. Waszyngtona 15A
Tel: (085) 746 8751, 7468746
Fax: (085) 746 8571
e-mail: sachpt@umwb.edu.pl



Rycina 1
Wrażliwość *Staphylococcus aureus* na antybiotyki makrolidowe i ich nowe pochodne.
Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to macrolide antibiotics and new derivatives.



Rycina 2
Odsetek izolatów *Staphylococcus aureus* (wśród szczepów MRSA i MSSA) wrażliwych na antybiotyki makrolidowe i ich nowe pochodne.
Percentage of isolates of *Staphylococcus aureus* (among MRSA and MSSA strains) susceptible to macrolide antibiotics and new derivatives.
Objaśnienia: MRSA - izolaty *Staphylococcus aureus* metycylinooporne; MSSA - izolaty *Staphylococcus aureus* metycylinowrażliwe

wanych z różnych materiałów klinicznych

- Porównanie wrażliwości na telitromycynę (ketolidy) szczepów *Staphylococcus aureus* o różnych fenotypach oporności.

Materiał i metody

1. Izolaty *Staphylococcus aureus*.

Materiał do badań stanowiły 73 szczepy *S. aureus* izolowane z różnych materiałów klinicznych. Przynależność do gatunku określano przy użyciu komercyjnych zestawów identyfikacyjnych ID 32 Staph lub kart GPI (i systemu Vitek - bioMerieux).

2. Szczepy wzorcowe.

W celu kontroli prowadzonych badań stosowano następujące szczepy referencyjne: *S. aureus* ATCC 25 923 – oznaczenie wrażliwości na antybiotyki metodą dyfuzyjno-krążkową oraz *S. aureus* ATCC 43 300 – oznaczenie oporności na metycylinę (szczep MRSA).

Wszystkie szczepy referencyjne stosowano również w celu kontroli poprawnej identyfikacji badanych izolatów do gatunku.

3. Oznaczenie wrażliwości na antybiotyki metodą dyfuzyjno-krążkową wg NCCLS (CLSI).

Badania przeprowadzono na podłożu *Muller-Hinton agar* (Oxoid) z zastosowaniem krążków z następującymi antybiotykami: erytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna, telitromycyna, klindamycyna, cefoksytyna i oksacylina.

Stosowano zawiesinę bakteryjną o gęstości 0,5 McFarlanda i inkubowano 18 godzin w temperaturze 35°C (inkubację dla oksacyliny i cefoksytyny prowadzono pełne 24 godziny). Interpretacji wyników dokonywano zgodnie z zaleceniami NCCLS (CLSI) [5,18].

4. Oznaczenie wartości MIC dla oksacyliny i cefoksytyny z zastosowaniem E-testów.

W celu potwierdzenia oporności o charakterze

MRSA (wszystkich szczepów opornych w metodzie dyfuzyjnej na oksacylinę i/lub cefoksytynę) dodatkowo oznaczano wartość MIC (mg/L) dla tych antybiotyków. Badania przeprowadzono zgodnie z zaleceniami producenta E-testów.

5. Oznaczenie fenotypu oporności na makrolidy (MLSB).

W celu określenia fenotypu oporności MLSB na makrolidy (MLSB_k – konstytutywny, MLSB_i – indukcyjny lub MSB – fenotyp aktywnego usuwania makrolidów) stosowano krążki zawierające klindamycynę (2 mg) i erytromycynę (15 mg). Badania wykonano na podłożu *Muller-Hinton agar* (Oxo-id), postępując zgodnie z zaleceniami NCCLS (CLSI) oraz stosując modyfikacje opisane przez Fiebelkom i wsp. [7]. Wyniki oznaczeń oceniano według kryteriów opisanych przez Hamilton-Miller i wsp. [9] oraz Hryniewicz i wsp. [12].

Wyniki

Najwyższą aktywność wobec szczepów *Staphylococcus aureus* wykazano w przypadku telitromycyny – 64,4% wszystkich badanych było wrażliwych (rycina 1). Aktywność pozostałych antybiotyków makrolidowych wahała się w granicach 50,7% do 52%. Stwierdzono występowanie szczepów średnio wrażliwych na erytromycynę (2,7%) i klarytromycynę (1,4%).

Na rycinie 2 przedstawiono odsetek szczepów wrażliwych wśród szczepów MRSA i MSSA na różne grupy antybiotyków makrolidowych. Przeprowadzone badania wykazały dwukrotnie wyższą aktywność telitromycyny (7,8%) wobec szczepów MRSA w porównaniu z innymi antybiotykami (3,8%).

Z kolei wśród MSSA od 74,5% do 78,7% szczepów było wrażliwych erytromycynę, klarytromycynę i azytromycynę natomiast aż 93,6% na telitromycynę.

W tabeli I dokonano porównania wrażliwości szczepów *Staphylococcus aureus* izolowanych z różnych materiałów klinicznych. Najwięcej szczepów opornych na antybiotyki makrolidowe izolowano z materiałów pobranych z układu oddechowego, ropy i wymazów z ran.

Największe różnice w aktywności pomiędzy telitromycyną i innymi makrolidami obserwowano wśród szczepów izolowanych z gardła – 14,3% opornych na telitromycynę i 42,9% – na erytromycynę, klarytromycynę i azytromycynę.

Szczepy wykazujące wysoką oporność na wszystkie badane grupy antybiotyków makrolidowych izolowano najczęściej z płwociny (75% opornych) i z wymazów z oskrzeli (62,5%).

U 36 (49,3%) z 73 badanych szczepów *Staphylococcus aureus* wykazano występowanie różnych fenotypów oporności na antybiotyki (MRSA i/lub MLSB). Większość izolatów MLSB – dodatknych występowała w grupie szczepów MRSA (25/26). W przypadku MSSA jedynie u 9 z 47.

Wśród szczepów posiadających mechanizm konstytutywnej oporności na makrolidy (MLSB_K) nie wykazano aktywności telitromycyny (tabela II).

Z kolei w grupie szczepów prezentujących fenotyp indukcyjny oporności (MLSB_I) obserwowano aktywność telitromycyny w stosunku do 40% szczepów MRSA i 100% – MSSA.

Omówienie

Od początku lat 90-tych ubiegłego stulecia obserwuje się wzrost zainteresowania antybiotykami makrolidowymi, a właściwie ich pochodnymi (azalidy i ketolidy) [1,21]. Zjawisko to spowodowane jest narastającą opornością ziarniaków Gram-dodatnich (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) i poszukiwaniem antybiotyków o dobrych cechach farmakologicznych (oporność na pH soku żołądkowego, dobra penetracja do tkanek itd.) oraz mikrobiologicznych (zadawające spektrum aktywności, niska zdolność indukcji oporności).

Powszechne stosowanie w leczeniu zakażeń spowodowanych przez ziarniaki Gram-dodatnie „starych” antybiotyków makrolidowych (erytromycyna), doprowadziło

Tabela I

Oporność szczepów *Staphylococcus aureus* izolowanych z różnych materiałów klinicznych na antybiotyki makrolidowe i nowe pochodne.

Resistance to macrolide antibiotics and new derivatives of *Staphylococcus aureus* strains isolated from different clinical specimens.

Materiał kliniczny	Liczba badanych szczepów (N=73)	Szczepy oporne				Liczba szczepów o różnym fenotypie oporności na antybiotyki	
		KETOLIDY		MAKROLIDY (AZALIDY) *			
		Telitromycyna		Erytromycyna Klarytromycyna (Azytromycyna)		MRSA (N=26)	MLSB (N=34)
		%	n	%	n		
Wymaz z rany	14	28,6%	4	42,9%	6**	3	5
Ropa	10	40,0%	4	50,0%	5	2	5
Wymaz z oskrzeli	8	62,5%	5	62,5%	5	6	5
Wymaz z gardła	7	14,3%	1	42,9%	3	2	3
Wymaz z rurki intubacyjnej lub tracheostomijnej	7	42,9%	3	57,1%	4	4	4
Cewniki i dreny	5	40,0%	2	40,0%	2	2	2
Płwocina	4	75%	3	75%	3	3	3
Wymaz z oka	4	0%	0	0%	0	0	0
Krew	3	0%	0	0%	0	0	0
Mocz	3	33,3%	1	66,7%	2	1	2
Wymaz z odbytu lub kał	3	0%	0	0%	0	0	1
Wymaz z jamy brzusznej	1	100%	1	100%	1	1	1
Wymaz z jamy ustnej	1	0%	0	100%	1	0	1
Płyn z opłucnej	1	0%	0	0%	0	0	0
Treść pęcherzyka żółciowego	1	100%	1	100%	1	1	1
Wymaz z ucha	1	100%	1	100%	1	1	1

MRSA - szczepy metycylinooporne *Staphylococcus aureus*.; MLSB - szczepy oporne na makrolidy, linkosamidy i streptograminy.; * - obserwowano krzyżową oporność w przypadku szczepów MRSA i MLSB.; ** - jeden szczep średniowrażliwy na klarytromycynę prezentujący mechanizm oporności MSB.

Tabela II

Wrażliwość na telitromycynę szczepów *Staphylococcus aureus* o różnych fenotypach oporności na antybiotyki.

Susceptibility to telithromycin of *Staphylococcus aureus* strains with different phenotypes of resistance to antibiotics.

Fenotyp oporności		N	Telitromycyna		
R	MLSB _K	MRSA	20	0 %	100%
		MSSA	6	0 %	100%
	MLSB _I	MRSA	5	40%	60%
		MSSA	3	100%	0%
	MSB *	MSSA	1	100%	0%
S	MLSB _{ujemne}	MRSA i MSSA	38	100%	0%

Objaśnienia:

N - liczba szczepów; R - szczepy oporne na makrolidy, linkosamidy i streptograminy;

S - szczepy wrażliwe na antybiotyki makrolidowe.; MLSB_K - fenotyp konstytutywny;

MLSB_I - fenotyp indukcyjny;

MSB - fenotyp aktywnego usuwania makrolidów (* - zachowana wrażliwość na klindamycynę);

MLSB_{ujemne} - izolaty wrażliwe na makrolidy, linkosamidy i streptograminy;

MRSA - szczepy *Staphylococcus aureus* metycylinooporne;

MSSA - szczepy *Staphylococcus aureus* metycylinowrażliwe.

do wykształcenia przez szczepy *S. aureus* szeregu mechanizmów oporności na tę grupę leków.

Oporność ta związana jest z występowaniem różnych genów (*erm A*, *erm B* i *erm C*) odpowiedzialnych za wytwarzanie enzymu: N-6-metylotransferazy. Geny te zlokalizowane są w transpozonach lub małych plazmidach. Ich obecność w komórce warunkuje oporność enzymatyczną typu indukcyjnego – MLS_B_I (*ermA* i/lub *ermC*) lub konstytutywnego – MLS_B_K (*erm B*). Szczepy takie są również odporne na linkosamidy i streptograminy B [17].

Innym mechanizmem oporności *Staphylococcus aureus* na makrolidy (i streptograminy B) jest zdolność czynnego usuwania leku z komórki, którą warunkuje gen obecny na plazmidach: tzw. *msrA*. Jest on odpowiedzialny za kodowanie ATP-zależnych białek błonowych związanych ze zjawiskiem aktywnego usuwania antybiotyku z komórki bakteryjnej [14,15]. Obecność tego genu nie oznacza występowania oporności na linkosamidy (jedynie na makrolidy), a fenotyp prezentowanej oporności określa się jako – MSB [9,22].

Uzyskane z badań własnych wyniki wrażliwości *Staphylococcus aureus* na antybiotyki makrolidowe, wykazały występowanie mechanizmów oporności o charakterze MLS_B i MSB u 47,9% (35/73) badanych izolatów.

Fenotyp oporności na makrolidy posiadało 96,2% (25/26) szczepów MRSA oraz 21,3% (10/47) MSSA w tym 1 szczep (MSSA) o fenotypie MSB.

Dominowały szczepy o fenotypie MLS_B_K – 76,9% zarówno u MRSA (20/26) jak i MSSA (6/9). Fenotyp indukcyjny (MLS_B_I) obserwowaliśmy u 19,2% (MRSA) i 33,3% MSSA (MLS_B – dodatnich).

Wyniki naszych badań wykazały częstsze występowanie fenotypu konstytutywnego oporności, co pozostaje w dużej zgodności z wynikami badań przeprowadzonych przez Młynarczyk i wsp. [16]. Inni badacze [9], wykazali natomiast częstsze występowanie wśród *Staphylococcus aureus* fenotypu o charakterze indukcyjnym. Z kolei badania wykonane przez Eiff i wsp. [6] wykazały występowanie na podobnym poziomie fenotypu indukcyjnego i konstytutywnego wśród szczepów MRSA i MSSA. Różnice te są prawdopodobnie wynikiem różnego pochodzenia szczepów *S. aureus* oraz opisywanym w literaturze zjawiskiem mutacji genu *erm A* i przejścia z fenotypu oporności o charakterze indukcyjnym w konstytutywny [14,15].

Wyniki badań własnych potwierdzają opisywaną w literaturze [23] wysoką oporność szczepów MRSA na makrolidy i ich pochodne.

Jedynie wśród szczepów o fenotypie MSSA obserwowaliśmy zadawalającą wrażliwość (>70%) na erytromycynę, klarytromycynę i azytromycynę. W przypadku telitromycyny wrażliwość ta dotyczyła nawet 93,6% szczepów MSSA oraz 7,7% MRSA.

Dane te są zbliżone do wyników badań przeprowadzonych w ramach projektu PROTEK w latach 1999-2000 na szczepach *S. aureus* izolowanych w różnych rejonach świata [4].

Telitromycyna wykazywała wysoką aktywność w stosunku do szczepów o indukcyjnym fenotypie oporności. Nie była aktywna w przypadku szczepów o fenotypie konstytutywnym. Wyniki tych spostrzeżeń znajdują potwierdzenie w literaturze zarówno w stosunku do telitromycyny oraz innych, nowych ketolidów [2,6,23].

Wnioski

1. Najaktywniejszym (64,4% szczepów wrażliwych) antybiotykiem wobec szczepów *Staphylococcus aureus* była telitromycyna.
2. Ponad 90% szczepów MRSA było opornych na makrolidy i ich nowe pochodne.
3. Najwyższą oporność wykazywały szczepy izolowane z dróg oddechowych, ran i ropi.
4. Telitromycyna może być stosowana w eradykacji szczepów *S. aureus* (MRSA i MSSA) o typie indukcyjnej oporności na makrolidy.

Piśmiennictwo

1. Ackermann G., Rodloff A.C.: Drugs of 21st century: telithromycin (HMR 3647) - the first ketolide. J. Antimicrob. Chemother. 2003, 51, 497.
2. Bozzolascio M., Debbia E.A., Roveta S. et al.: In vitro activity of ABT773, a new ketolide derivative exhibiting innovative microbiological properties against well-characterized antibiotic resistant pathogens in Italy. International J. Antimicrob. Agents 2004, 23, 11.
3. Canton R., Loza E., Morosini M.I. et al.: Antimicrobial resistance amongst isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* in the PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999-2000. J. Antimicrob. Chemother. 2002, 50 Suppl. S1, 9.
4. Centikaya Y., Falk P., Mayhall G.C.: Vancomycin-resistant enterococci. Clin. Microbiol. Rev. 2000, 13, 686.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS) 2005. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement. CLSI M100-S15 (M2 - A8 and M7 - A6).. Wayne, PA: CLSI 2005.
6. Eiff C., Peters G.: Comparative in vitro activity of ABT - 773 and two macrolides against staphylococci. J. Antimicrob. Chemother. 2002, 49, 189.

7. Fiebelkorn K.R., Crawford S.A., McElmeel M.L. et al.: Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in staphylococcus aureus and coagulase - negative Staphylococci. J. Clin. Microbiol. 2003, 41, 4740.
8. Fluit A.C., Jones M.E., Schmitz F.J., et al.: Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. Clin. Infect. Dis. 2000, 30, 454.
9. Hamilton-Miller J.M., Shah S.: Patterns of phenotypic resistance to the macrolide - lincosamide - ketolide - streptogramin group of antibiotics in staphylococci. J. Antimicrob. Chemother. 2000, 46, 941.
10. Howe R.A., Bowker K.E., Walsh T.R. et al.: Vancomycin - resistant staphylococcus aureus. Lancet 1998, 351, 602.
11. Hryniewicz W.: Problemy oporności na antybiotyki u najczęstszych patogenów szpitalnych. Nowa Medycyna 1998, 11, 3.
12. Hryniewicz W., Sulikowska A., Krzysztofi-Russjan J. i wsp.: Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki. Diag. Lab. 2004, 40, 41.
13. Hunter P.A.: Ketolides - novel form of macrolide: the way forward? DDT 1998, 3, 257.
14. Matsuoka M., Inoue M., Endo Y. et al.: Characteristic expression of three genes, *mrs(A)*, *mph(C)* and *erm(Y)* that confer resistance to macrolide antibiotics on *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol. Lett. 2003, 220, 287.
15. Matsuoka M., Janosi L., Endou K. et al.: Cloning and sequences of inducible and constitutive macrolide resistance genes in *Staphylococcus aureus* that correspond to an ABC transporter. FEMS Microbiol. Lett. 1999, 181, 91.
16. Młynarczyk A., Młynarczyk G., Łuczak M. i wsp.: Oporność na antybiotyki szczepów *Staphylococcus aureus* izolowanych w różnych szpitalach warszawskich. Med. Dośw. Mikrobiol. 2001, 53, 217.
17. Nakajima Y.: Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. J. Infect. Chemother. 1999, 5, 61.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 2004. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fourteenth informational supplement. NCCLS M100 - S13 (M2 - A8 and M7 - A6). Wayne, PA: NCCLS 2004.
19. Pfaller M.A., Jones R.N., Orn G.V. et al.: Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). Antimicrob. Agents Chemother. 1998, 42, 1762.
20. Ploy M.C., Grelaud C., Martin C. et al.: First clinical isolate of vancomycin - intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. Lancet 1998, 351, 1212.
21. Schlunzen F., Harm J.M., Franceschi F. et al.: Structural basis for the antibiotic activity of ketolides and azalides. Structure 2003, 11, 329.
22. Schmitz F.J., Petridou J., Milatovic D. et al.: In vitro activity of new ketolides against macrolide - susceptible isolates with defined resistance gene status. J. Antimicrob. Agents 2002, 49, 573.
23. Smith T.L., Jarvis W.R.: Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. Microb. Infect. 1999, 1, 795.
24. Trzcíński K., Skoczyńska A., Hryniewicz W.: Diagnostyka, epidemiologia i leczenie zakażeń wywołanych przez odporne na metycylinę szczepy gronkowca złocistego. Nowa Medycyna 1997, 4, 2.