ZKBS
Zentrale Kommission
für die Biologische Sicherheit

Az. 45241.0256 November 2023

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus caprae* und *Staphylococcus hominis* als Spender- und Empfängerorganismen gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Staphylococcus capitis ist ein Gram-positives, fakultativ anaerobes Bakterium, das zu den Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) gehört [1, 2]. Sein Wachstumsoptimum liegt zwischen 30 und 40 °C [1]. Auf Agar mit menschlichem Blut wirkt *S. capitis* hämolytisch, auf Rinder- oder Schafblut-Agar zeigt es jedoch nur schwache oder keine Hämolyse-Aktivität [1, 3]. Die Spezies umfasst die zwei Unterarten *S. capitis* ssp. *capitis* und *S. capitis* ssp. *ureolyticus*. Typisch für *S. capitis* ssp. *ureolyticus* ist vor allem seine Urease-Aktivität [3].

S. capitis gilt als Kommensale der menschlichen Haut, erste Isolate wurden 1975 beschrieben [1]. Die Isolate stammen hauptsächlich von der Kopfhaut, aber auch von Hautpartien der Arme, Beine, Achselhöhlen und der Nase [1]. Die Unterart *S. capitis* ssp. *ureolyticus* wurde auch im Magen nachgewiesen [4]. Ebenso wurden Isolate von *S. capitis* ssp. *capitis* auf der Haut von anderen, gesunden Säugetieren identifiziert [2, 5]. In einigen Fällen verursachte *S. capitis* bei den Säugetieren Gelenk- und Harnwegsinfektionen [6, 7].

In selten Fällen kann *S. capitis* im Menschen Infektionen auslösen, insbesondere bei immungeschwächten Personen. Die Infektionen sind häufig nosokomial und können in Zusammenhang mit dem Einsatz von medizinischen Geräten (bspw. Herzklappen- und Hüftprothesen) auftreten [8–11]. Die Symptomatik einer Infektion mit *S. capitis* kann dabei eine Endokarditis [9, 12–14], Osteomyelitis [10, 11, 15–18], Peritonitis [19], Meningitis [20] oder septische Arthritis [21] umfassen. Insbesondere in den letzten Jahren haben zudem Berichte über Bakteriämien bei Frühgeborenen zugenommen [8, 11].

Vereinzelte Studien berichten auch von *S. capitis*-Infektionen bei immunkompetenten Personen. Bei einem bis dahin gesunden 29-jährigen Mann, der an anhaltendem Fieber und Herzrhythmusstörungen litt, wurde eine Endokarditis diagnostiziert. In sechs Blutkulturen wurde *S. capitis* als Erreger nachgewiesen. Zudem wurde eine Mitralinsuffizienz des Herzens (Herzklappenstörung) festgestellt, wobei nicht klar hervorging, ob diese durch die Endokarditis verursacht wurde oder bereits vorher bestand [13, 14]. In einer anderen Fallstudie wurde bei einem 11-jährigen Jungen ohne Vorerkrankungen eine akute Osteomyelitis des Hüftgelenks festgestellt. In Blutkultur wurde *S. capitis* nachgewiesen. Es wird vermutet, dass die Infektion mit wiederholten Hautverletzungen am Knie und einem potenziellen Mikrotrauma des Hüftgelenks zusammenhängt, ausgelöst durch häufige, anstrengende sportliche Belastung [15].

BVL_FO_05_4100_402_V1.8

Berichten zufolge kam es in der Vergangenheit bei der Identifikation von *S. capitis* als Krankheitserreger vermutlich häufiger zu Fehlklassifizierungen. So ist eine eindeutige Differenzierung zwischen *Staphylococcus epidermidis* und *S. capitis* auf Basis der variablen Regionen der 16S rRNA nicht möglich [22, 11].

Von einigen *S. capitis*-Isolaten liegen die kompletten Genomsequenzen vor [23–25]. Diese deuten auf eine nahe Verwandtschaft zu *S. epidermidis* und *Staphylococcus caprae* hin [26]. Zusammen mit *Staphylococcus saccharolyticus* bilden die vier Spezies die *epidermidis cluster group* (ECG) [27, 28].

S. capitis besitzt eine Reihe von Genen, die für Virulenzfaktoren kodieren. Diese Faktoren sind vor allem an der Adhärenz, Biofilmbildung und Immunevasion beteiligt [23, 24, 28, 29]. Auch Gene für Toxine wurden im Genom identifiziert, wie bspw. das Gen *hlb* für beta-Hämolysin [28].

S. capitis-Stämme sind Träger des mobilen genetischen Elements *staphylococcal cassette chromosome mec* (SCCmec), das Methicillinresistenz vermittelt [8]. Zudem wurde von Antibiotikaresistenzen gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika und Tetrazyklinen berichtet [1]. Auch multiresistente *S. capitis*-Isolate wurden identifiziert, wie der *S. capitis*-Klon NRCS-A, der weltweit als zunehmendes Problem auf Neugeborenen-Intensivstationen auftritt [8, 11, 30]. Der Klon zeigt neben Resistenzen gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika auch ein breites Resistenzspektrum gegenüber Aminoglykosiden, Makroliden, Lincosamiden, Fosfomycin und Rifampicin und eine verringerte Vancomycin-Empfindlichkeit [8, 30].

In den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 466 „Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen“ (TRBA 466) ist *S. capitis* der Risikogruppe 1 mit der Kennzeichnung „+“[1] zugeordnet [31]. Alle weiteren ECG-Spezies (*S. caprae*, *S. epidermidis* sowie *S. saccharolyticus*) sind in den TRBA 466 der Risikogruppe 2 zugeordnet [31].

Staphylococcus caprae ist ein Gram-positives, Koagulase-negatives, fakultativ anaerobes Bakterium aus der Familie der *Staphylococcaceae*. Sein Wachstumsoptimum liegt zwischen 37 und 45 °C, und es zeigt schwache Hämolyse-Aktivität auf Schafblut-Agar [32, 33].

S. caprae wurde erstmals 1983 aus der Milch gesunder Ziegen isoliert und als Kommensale der Haut und der Brustdrüsen bei Ziegen beschrieben [32, 34, 35]. Gelegentlich kann *S. caprae* bei Ziegen auch Mastitiden verursachen [35, 36]. Beim Menschen besiedelt *S. caprae* als Teil der normalen Mikroflora die Haut und Schleimhäute der Nase [33, 37]. Das Bakterium gilt als opportunistischer Krankheitserreger. Berichten zufolge kann *S. caprae* vor allem Knochen- und Gelenkinfektionen verursachen, aber auch Harnwegsinfektionen, Lungenentzündungen, akute Otitis externa, Peritonitiden, Endokarditiden, Bakteriämien, Meningitiden sowie Knochenmark- und Bandscheibenentzündungen [37–41]. Infektionen mit *S. caprae* werden häufig im Krankenhaus erworben, treten im Zusammenhang mit dem Einsatz von medizinischen Geräten, vor allem orthopädischen Prothesen, oder bei Immungeschwächten auf [34, 37]. Infektionen von Immunkompetenten sind selten. Ein 20-jähriger Mann ohne Vorerkrankungen unterzog sich einer Kreuzbandreparatur, Fremdmaterial wurde nicht implantiert. Acht Tage später entwickelte er 40 °C Fieber und einen Bluterguss im operierten Knie. Es wurde ein intraartikuläres Empyem und *S. caprae* als Erreger

[1] +: „In Einzelfällen als Krankheitserreger nachgewiesen oder vermutet, überwiegend bei erheblich abwehrgeminderten Menschen; Identifizierung der Art oft nicht zuverlässig.“

BVL_FO_05_4100_402_V1.8

diagnostiziert [42]. Bei einem immunkompetenten 63-jährigen Mann wurde fünf Tage nach einer Augenoperation zur Behandlung von Grauen Star *S. caprae* als Verursacher einer Keratitis identifiziert [43]. In einem weiteren Fall verursachte *S. caprae* eine Sepsis bei einer 30-jährigen Frau, die wegen einer Lungenembolie im Krankenhaus behandelt wurde, davor jedoch völlig gesund war. Während die Behandlung ihrer Lungenembolie gut verlief, entwickelte die Patientin hohes Fieber, verbunden mit Herzrasen. Ihre Blutkulturen waren positiv für *S. caprae* [44].

Einige Isolate von *S. caprae* wurden vollständig sequenziert, sie zeigen eine nahe Verwandtschaft zu *S. epidermidis und S. capitis* [26]. Zusammen gehören diese Spezies zur ECG [28].

Wie Analysen des Genoms von *S. caprae* belegen, verfügt es über eine Reihe von Genen, die für Virulenzfaktoren kodieren, welche an der Adhäsion, Biofilmbildung und Evasion des Immunsystems beteiligt sind [26, 28]. Darüber hinaus kodiert *S. caprae* für ein Typ-VII-Sekretionssystem und einen Gencluster zur Biosynthese von Kapsel-typischen Polysacchariden Die genaue Funktion dieser Polysaccharide und ob sie zur Bildung einer Kapsel dienen, ist bisher nicht beschrieben worden [26]. In einigen Isolaten von *S. caprae* wurden verschiedene Gene für Toxine identifiziert, wie bspw. das *toxic shock syndrome toxin 1*, Enterotoxin A und weitere Enterotoxin-Gene (*seg*, *sei*, *sel*, *sen* und *sem*) [45–47].

Auch *S. caprae*-Isolate sind Träger von SCCmec-Elementen [26]. Neben der dadurch vermittelten Methicillinresistenz wurden zudem Resistenzen gegenüber Penicillin, Ampicillin und Fosfomycin beschrieben [33, 39, 44, 48]. Zudem wurde bisher mindestens ein multiresistenter *S. caprae*-Stamm identifiziert [49].

In den TRBA 466 ist *S. caprae* der Risikogruppe 2 mit der Kennzeichnung „ht“[2] zugeordnet [8].

Staphylococcus hominis ist Gram-positiv und gehört ebenfalls zu den KNS. Das Bakterium wächst optimal unter aeroben Bedingungen zwischen 28 und 40 °C. Ein geringes Wachstum ist auch anaerob möglich. Es zeigt schwache Hämolyse-Aktivität [1]. Die Spezies wird in die zwei Unterarten *S. hominis* ssp. *hominis* und *S. hominis* ssp. *novobiosepticus* unterteilt [50].

S. hominis ist ein ubiquitärer Kommensale der menschlichen Haut, von welcher es erstmals 1975 isoliert und beschrieben wurde [1]. Es besiedelt vor allem feuchte und talgdrüsenhaltige Körperstellen wie Achselhöhlen und Intimbereich, daneben auch Hautpartien an Kopf, Armen, Beinen sowie in der Nase [1, 50]. Nach *S. epidermidis* zählt *S. hominis* zu dem am zweithäufigsten auf der humanen Haut isolierten KNS [2, 51]. *S. hominis* ssp. *hominis* wurde auch in fermentierten Lebensmitteln und bei anderen Säugetieren (Katzen, Hunden, Ziegen, Schweinen und Schafen) nachgewiesen [2]. Die Tiere waren entweder gesund oder *S. hominis* verursachte Gelenk- und Ohreninfektionen [5, 6]. Isolate von *S. hominis* ssp. *novobiosepticus* wurden vor allem aus humanen Blutkulturen isoliert [50].

Insbesondere bei immungeschwächten Patienten kann *S. hominis* ein breites Spektrum von Krankheiten verursachen, darunter Blutstrominfektionen, Augeninfektionen, Endokarditiden, Peritonitiden, Knochen- und Gelenkinfektionen [52–61]. Häufig werden die Infektionen durch

BVL_FO_05_4100_402_V1.8

[2] ht: „Pathogen für Mensch und Wirbeltiere, aber i.d.R. keine Übertragung zwischen beiden Wirtsgruppen.“

medizinische Eingriffe oder in Krankenhäusern erworben [62, 57]. Besonders schwerwiegend sind die durch *S. hominis* ausgelösten Fälle nosokomialer Sepsis bei Neugeborenen [63].

Nur wenige Berichte von Infektionen in Immunkompetenten, sind bekannt. Bei einem 11-jährigen Mädchen, ohne Vorerkrankungen, verursachte *S. hominis* eine Lungenentzündung. Das Mädchen wurde mit anhaltendem Fieber und Husten ins Krankenhaus eingeliefert, in Sputum- und Blutproben wurde. *S. hominis* als Erreger identifiziert [64]. Bei einer ansonsten gesunden 22-jährigen Frau mit einem Brustabszess, die keine Vorgeschichte von Fieber, Hautinfektionen oder Traumata an der Brust aufwies, wurde *S. hominis* als einziger Erreger aus dem Brustabszess isoliert und damit als Verursacher identifiziert [65]. Zudem wurde *S. hominis* als Auslöser einer Spondylodiszitis (Entzündung der Bandscheibe) in einer immunkompetenten 73-jährigen Frau beschrieben [60].

Das Genom von einigen *S. hominis*-Isolaten wurde komplett sequenziert [66]. Viele Isolate tragen Virulenzgene, deren Genprodukte in die Adhäsion und Biofilmbildung involviert sind [67, 68].

Im Genom von *S. hominis* wurden verschiedene Typen von SCCmec-Elementen, welche Methicillinresistenz vermitteln, identifiziert [2, 69]. Ein zunehmendes Problem bei der Behandlung von *S. hominis*-Infektionen sind Antibiotika-resistente Stämme. Zahlreiche Stämme sind dabei multiresistent mit Resistenzen gegen Aminoglykoside, Beta-Laktame, Chinolone, Lincosamide, Makrolide, Tetrazykline, sowie einzelnen Vertreter aus der Gruppe der Glykopeptide, Aminocumarine und Sulfonamide [52, 68–70].

In den TRBA 466 ist *S. hominis* der Risikogruppe 2 zugeordnet [31].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV werden *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus caprae* und *Staphylococcus hominis* als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

Bei *S. capitis*, *S. caprae* und *S. hominis* handelt es sich um vorwiegend opportunistische Krankheitserreger, die eine starke Kompetenz zur Biofilmbildung haben und vor allem bei Immungeschwächten schwerwiegende Infektionen auslösen können, jedoch in Einzelfällen auch bei Immunkompetenten.

Literatur

1. **Wesley E. Kloos, Karl H. Schleifer** (1975). Isolation and Characterization of Staphylococci from Human Skin II. Descriptions of Four New Species: Staphylococcus warneri, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, and *Staphylococcus simulans*1. *Int J Syst Evol Microbiol* **25**(1):62–79.
2. **Becker K, Heilmann C, Peters G** (2014). Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* **27**(4):870–926.
3. **Bannerman TL, Kloos WE** (1991). *Staphylococcus capitis* subsp. *ureolyticus* subsp. nov. from human skin. *Int J Syst Bacteriol* **41**(1):144–7.

4. **Hu Y, He LH, Xiao D, Liu GD, Gu YX, Tao XX, Zhang JZ** (2012). Bacterial flora concurrent with Helicobacter pylori in the stomach of patients with upper gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* **18**(11):1257–61.
5. **Štempelová L, Kubašová I, Bujňáková D, Kačírová J, Farbáková J, Maďar M, Karahutová L, Strompfová V** (2022). Distribution and Characterization of Staphylococci Isolated From Healthy Canine Skin. *Top Companion Anim Med* **49**:100665.
6. **Kern A, Perreten V** (2013). Clinical and molecular features of methicillin-resistant, coagulase-negative staphylococci of pets and horses. *J Antimicrob Chemother* **68**(6):1256–66.
7. **Igimi S, Atobe H, Tohya Y, Inoue A, Takahashi E, Konishi S** (1994). Characterization of the most frequently encountered *Staphylococcus* sp. in cats. *Vet Microbiol* **39**(3-4):255–60.
8. **Rasigade J-P, Raulin O, Picaud J-C, Tellini C, Bes M, Grando J, Ben Saïd M, Claris O, Etienne J, Tigaud S, Laurent F** (2012). Methicillin-resistant *Staphylococcus capitis* with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset sepsis in intensive care neonates. *PLoS One* **7**(2):e31548.
9. **Nalmas S, Bishburg E, Meurillio J, Khoobiar S, Cohen M** (2008). *Staphylococcus capitis* prosthetic valve endocarditis: report of two rare cases and review of literature. *Heart Lung* **37**(5):380–4.
10. **Bianco C, Arena F, Rossetti B, Tordini G, Migliorini L, Galluzzi P, Cerase A, Luca A de, Rossolini GM, Montagnani F** (2014). First report of spondylodiscitis due to vancomycin heteroresistant *Staphylococcus capitis* in immunocompetent host. *J Infect Chemother* **20**(10):639–42.
11. **Heath V, Cloutman-Green E, Watkin S, Karlikowska M, Ready D, Hatcher J, Pearce-Smith N, Brown C, Demirjian A** (2023). *Staphylococcus capitis*: Review of Its Role in Infections and Outbreaks. *Antibiotics (Basel)* **12**(4):669.
12. **Cone LA, Sontz EM, Wilson JW, Mitruka SN** (2005). *Staphylococcus capitis* endocarditis due to a transvenous endocardial pacemaker infection: case report and review of *Staphylococcus capitis* endocarditis. *Int J Infect Dis* **9**(6):335–9.
13. **Mainardi JL, Lortholary O, Buu-Hoï A, Desplaces N, Goldstein F, Gutmann L, Acar JF** (1993). Native valve endocarditis caused by *Staphylococcus capitis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **12**(10):789–91.
14. **Sandoe J, Kerr K, Reynolds G, Jain S** (1999). *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart* **82**(3):e1.
15. **Fukuda S, Wada K, Yasuda K, Iwasa J, Yamaguchi S** (2010). Acute osteomyelitis of the acetabulum induced by *Staphylococcus capitis* in a young athlete. *Pedia rep* **2**(1):e2.
16. **O'Neill BJ, Molloy AP, McCarthy T** (2013). Osteomyelitis of the tibia following anterior cruciate ligament reconstruction. *Int J Surg Case Rep* **4**(2):143–5.
17. **Frid P, Tornes K, Nielsen Ø, Skaug N** (2009). Primary chronic osteomyelitis of the jaw--a microbial investigation using cultivation and DNA analysis: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **107**(5):641–7.
18. **Brooks D, Thomas V, Snowden J** (2019). *Staphylococcus capitis* Osteomyelitis: Case Report. *Glob Pediatr Health* **6**:2333794X19833736.
19. **Basic-Jukic N** (2017). Acute Peritonitis Caused by *Staphylococcus capitis* in a Peritoneal Dialysis Patient. *Perit Dial Int* **37**(1):115–6.
20. **Oud L** (2011). Community-acquired meningitis due to *Staphylococcus capitis* in the absence of neurologic trauma, surgery, or implants. *Heart Lung* **40**(5):467–71.
21. **Narita A, Suzuki A, Nakajima T, Takakubo Y, Ito J, Sasaki A, Takagi M** (2020). Assessing an alpha-defensin lateral flow device for diagnosing septic arthritis: reporting on a false-negative case and a false-positive case. *Mod Rheumatol Case Rep* **4**(1):156–60.
22. **Ederveen THA, Smits JPH, Hajo K, van Schalkwijk S, Kouwenhoven TA, Lukovac S, Wels M, van den Bogaard EH, Schalkwijk J, Boekhorst J, Zeeuwen PLJM, van Hijum SAFT** (2019). A generic workflow for Single Locus Sequence Typing (SLST) design and subspecies characterization of microbiota. *Sci Rep* **9**(1):19834.

BVL_FO_05_4100_402_V1.8

23. **Kumar R, Jangir PK, Das J, Taneja B, Sharma R** (2017). Genome Analysis of *Staphylococcus capitis* TE8 Reveals Repertoire of Antimicrobial Peptides and Adaptation Strategies for Growth on Human Skin. *Sci Rep* **7**(1):10447.
24. **Cameron DR, Jiang J-H, Hassan KA, Elbourne LDH, Tuck KL, Paulsen IT, Peleg AY** (2015). Insights on virulence from the complete genome of *Staphylococcus capitis*. *Front Microbiol* **6**:980.
25. **Qin N, Ding W, Yao J, Su K, Wu L, Li L** (2012). Genome sequence of *Staphylococcus capitis* QN1, which causes infective endocarditis. *J Bacteriol* **194**(16):4469–70.
26. **Watanabe S, Aiba Y, Tan X-E, Li F-Y, Boonsiri T, Thitiananpakorn K, Cui B, Sato'o Y, Kiga K, Sasahara T, Cui L** (2018). Complete genome sequencing of three human clinical isolates of *Staphylococcus caprae* reveals virulence factors similar to those of S. epidermidis and S. capitis. *BMC Genomics* **19**(1):810.
27. **Lamers RP, Muthukrishnan G, Castoe TA, Tafur S, Cole AM, Parkinson CL** (2012). Phylogenetic relationships among Staphylococcus species and refinement of cluster groups based on multilocus data. *BMC Evol Biol* **12**:171.
28. **Sun Z, Zhou D, Zhang X, Li Q, Lin H, Lu W, Liu H, Lu J, Lin X, Li K, Xu T, Bao Q, Zhang H** (2020). Determining the Genetic Characteristics of Resistance and Virulence of the “Epidermidis Cluster Group” Through Pan-Genome Analysis. *Front Cell Infect Microbiol* **10**
29. **Szczuka E, Jabłońska L, Kaznowski A** (2016). Coagulase-negative staphylococci: pathogenesis, occurrence of antibiotic resistance genes and in vitro effects of antimicrobial agents on biofilm-growing bacteria. *J Med Microbiol* **65**(12):1405–13.
30. **Butin M, Rasigade J-P, Martins-Simões P, Meugnier H, Lemriss H, Goering RV, Kearns A, Deighton MA, Denis O, Ibrahimi A, Claris O, Vandenesch F, Picaud J-C, Laurent F** (2016). Wide geographical dissemination of the multiresistant *Staphylococcus capitis* NRCS-A clone in neonatal intensive-care units. *Clin Microbiol Infect* **22**(1):46–52.
31. **TRBA** (2015). Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen (TRBA 466) https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-466.html. Besucht am 26.09.2023.
32. **Devriese LA, Poutrel B, Kilpper-Balz R, Schleifer KH** (1983). Staphylococcus gallinarum and *Staphylococcus caprae*, Two New Species from Animals. *Int J Syst Bacteriol* **33**(3):480–6.
33. **Ross TL, Fuss EP, Harrington SM, Cai M, Perl TM, Merz WG** (2005). Methicillin-Resistant *Staphylococcus caprae* in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Microbiol* **43**(1):363–7.
34. **Shuttleworth R, Behme RJ, McNabb A, Colby WD** (1997). Human isolates of *Staphylococcus caprae*: association with bone and joint infections. *J Clin Microbiol* **35**(10):2537–41.
35. **Deinhofer M, Pernthaner A** (1995). Staphylococcus spp. as mastitis-related pathogens in goat milk. *Vet Microbiol* **43**(2-3):161–6.
36. **d'Ersu J, Aubin GG, Mercier P, Nicollet P, Bémer P, Corvec S** (2016). Characterization of *Staphylococcus caprae* Clinical Isolates Involved in Human Bone and Joint Infections, Compared with Goat Mastitis Isolates. *J Clin Microbiol* **54**(1):106–13.
37. **Seng P, Barbe M, Pinelli PO, Gouriet F, Drancourt M, Minebois A, Cellier N, Lechiche C, Asencio G, Lavigne JP, Sotto A, Stein A** (2014). *Staphylococcus caprae* bone and joint infections: a re-emerging infection? *Clin Microbiol Infect* **20**(12):O1052-8.
38. **Vazquez O, Marco G de, Gavira N, Habre C, Bartucz M, Steiger CN, Dayer R, Ceroni D** (2023). Subacute osteomyelitis due to *Staphylococcus caprae* in a teenager: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases* **11**(20):4897–902.
39. **Fan Z, Yang Y, Li D, Fei Q** (2020). A rare lumbar pyogenic spondylodiscitis caused by *staphylococcus caprae* with initial misdiagnosis: case report and literature review. *BMC Surg* **20**(1):200.
40. **Gowda A, Pensiero AL, Packer CD** (2018). *Staphylococcus caprae*: A Skin Commensal with Pathogenic Potential. *Cureus* **10**(10):e3485.
41. **Kwok T'nC, Poyner J, Olson E, Henriksen P, Koch O** (2016). *Staphylococcus caprae* native mitral valve infective endocarditis. *JMM Case Rep* **3**(5).
42. **Elsner HA, Dahmen GP, Laufs R, Mack D** (1998). Intra-articular empyema due to *Staphylococcus caprae* following arthroscopic cruciate ligament repair. *J Infect* **37**(1):66–7.

BVL_FO_05_4100_402_V1.8

43. **Parmar G, Borde P, Meena A, Gupta V** (2021). A rare case of *Staphylococcus caprae* keratitis with endophthalmitis after phacoemulsification surgery. *Indian J Ophthalmol Case Rep* **1**(2):249.
44. **Kini GD, Parris AR, Tang JS** (2009). A Rare Presentation of Sepsis from *Staphylococcus caprae*. *Open Microbiol J* **3**:67–8.
45. **Valle J, Vadillo S, Piriz S, Gomez-Lucia E** (1991). Toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1) production by staphylococci isolated from goats and presence of specific antibodies to TSST-1 in serum and milk. *Appl Environ Microbiol* **57**(3):889–91.
46. **Weir D, Jones C, Ammerman L, Dybdahl K, Tomlinson S** (2007). Report of a strain of *Staphylococcus caprae* with the genes for enterotoxin A and enterotoxin-like toxin type P. *J Clin Microbiol* **45**(10):3476–7.
47. **Miyahira RF, Santos EA, Leão RS, Freitas-Almeida AC de, Queiroz ML** (2018). Antimicrobial Susceptibility and Enterotoxin-Encoding Genes in *Staphylococcus* spp. Recovered from Kitchen Equipment from a University Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Microb Drug Resist* **24**(7):995–1001.
48. **Vandenesch F, Eykyn SJ, Bes M, Meugnier H, Fleurette J, Etienne J** (1995). Identification and ribotypes of *Staphylococcus caprae* isolates isolated as human pathogens and from goat milk. *J Clin Microbiol* **33**(4):888–92.
49. **Zheng B, Jiang X, Li A, Yao J, Zhang J, Hu X, Li L** (2015). Whole-Genome Sequence of Multidrug-Resistant *Staphylococcus caprae* Strain 9557, Isolated from Cerebrospinal Fluid. *Genome Announc* **3**(4):e00718-15.
50. **Kloos WE, George CG, Olgiate JS, Van PL, McKinnon ML, Zimmer BL, Muller E, Weinstein MP, Mirrett S** (1998). *Staphylococcus hominis* subsp. *novobiosepticus* subsp. nov., a novel trehalose- and N-acetyl-D-glucosamine-negative, novobiocin- and multiple-antibiotic-resistant subspecies isolated from human blood cultures. *Int J Syst Bacteriol* **48**(799-812).
51. **Götz F, Bannerman T, Schleifer K-H** (2006). The Genera *Staphylococcus* and *Macrococcus*. *In* Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer K-H, Stackebrandt E (Hrsg.), The Prokaryotes. Volume 4: Bacteria: Firmicutes, Cyanobacteria, S. 5–75. Springer US, New York, NY.
52. **Szczuka E, Krzymińska S, Bogucka N, Kaznowski A** (2017). Multifactorial mechanisms of the pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus hominis* isolated from bloodstream infections. *Antonie Van Leeuwenhoek* **111**(7):1259–65.
53. **Uddin O, Hurst J, Alkayali T, Schmalzle SA** (2022). *Staphylococcus hominis* cellulitis and bacteremia associated with surgical clips. *IDCases* **27**:e01436.
54. **Ahmed NH, Baruah FK, Grover RK** (2017). *Staphylococcus hominis* subsp. novobiosepticus, an emerging multidrug-resistant bacterium, as a causative agent of septicaemia in cancer patients. *Indian J Med Res* **146**(3):420–5.
55. **Jeon YJ, Koh KM, Hwang KY, Kim KY** (2022). Subacute Methicillin-resistant Coagulase-Negative *Staphylococcus hominis* Endophthalmitis after Penetrating Keratoplasty Re-operation. *J Korean Ophthalmol Soc* **63**(5):478–83.
56. **Cunha BA, Esrick MD, Larusso M** (2007). *Staphylococcus hominis* native mitral valve bacterial endocarditis (SBE) in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Lung* **36**(5):380–2.
57. **Kessler RB, Kimbrough RC, Jones SR** (1998). Infective endocarditis caused by *Staphylococcus hominis* after vasectomy. *Clin Infect Dis* **27**(1):216–7.
58. **Camargo CH, Cunha MdLRdSd, Caramori JCT, Mondelli AL, Montelli AC, Barretti P** (2014). Peritoneal dialysis-related peritonitis due to coagulase-negative *Staphylococcus*: a review of 115 cases in a Brazilian center. *Clin J Am Soc Nephrol* **9**(6):1074–81.
59. **Lourtet-Hascoët J, Félicé MP, Bicart-See A, Bouige A, Giordano G, Bonnet E** (2018). Species and antimicrobial susceptibility testing of coagulase-negative staphylococci in periprosthetic joint infections. *Epidemiol Infect* **146**(14):1771–6.
60. **Gómez Rodríguez N, Durán Muñoz O** (2006). Piomiositis, sacroiliitis y espondilodiscitis por *Staphylococcus hominis* en una mujer sin compromiso inmune. *An Med Interna* **23**(12):582–4.
61. **Ueki S, Rikimaru H, Rikimaru-Nishi Y, Midorikawa M, Kiyokawa K** (2020). Late-Onset Infection of Resorbable Plates After Multiple Facial Fractures. *J Craniofac Surg* **31**(3):e280-e282.

BVL_FO_05_4100_402_V1.8

62. **Eiff C von, Arciola CR, Montanaro L, Becker K, Campoccia D** (2006). Emerging *Staphylococcus* species as new pathogens in implant infections. *Int J Artif Organs* **29**(4):360–7.
63. **Chaves F, García-Alvarez M, Sanz F, Alba C, Otero JR** (2005). Nosocomial spread of a *Staphylococcus hominis* subsp. novobiosepticus strain causing sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* **43**(9):4877–9.
64. **Fajardo Olivares M, Blanco Palenciano J, Rebollo Vela M, Garduño Eseverri E, Zarallo Cortés L, Santos Ruiz I** (2001). Neumonía por *Staphylococcus hominis* en una niña inmunocompetente. *An Esp Pediatr* **55**(6):584–6.
65. **Datta P, Banerjee S, Naha A, Pal S, Konar J, Sahu C** (2015). *Staphylococcus hominis* Subsp. Hominis Causing Non-Lactational Breast Abscess: A Rare Pathogen Reported. *J Evol Med Dent Sci* **4**(16):2830–2.
66. **Aquino de Muro M, Shuryak I, Uhlemann A-C, Tillman A, Seeram D, Zakaria J, Welch D, Erde SM, Brenner DJ** (2023). The abundance of the potential pathogen *Staphylococcus hominis* in the air microbiome in a dental clinic and its susceptibility to far-UVC light. *Microbiologyopen* **12**(2):e1348.
67. **Szczuka E, Telega K, Kaznowski A** (2015). Biofilm formation by *Staphylococcus hominis* strains isolated from human clinical specimens. *Folia Microbiol (Praha)* **60**(1):1–5.
68. **Villarreal-Salazar V, Mendoza-Olazarán S, Flores-Treviño S, Garza-González E, Bocanegra-Ibarias P, Morfín-Otero R, Camacho-Ortiz A, Rodríguez-Noriega E, Villarreal-Treviño L** (2023). Rapid methicillin resistance detection and subspecies discrimination in *Staphylococcus hominis* clinical isolates by MALDI-TOF MS. *Indian J Med Microbiol* **41**:83–9.
69. **Szemraj M, Grazul M, Balcerczak E, Szewczyk EM** (2020). Staphylococcal species less frequently isolated from human clinical specimens - are they a threat for hospital patients? *BMC Infect Dis* **20**(1):128.
70. **Nawaz M, Ullah A, Al-Harbi Al, Haq MU, Hameed AR, Ahmad S, Aziz A, Raziq K, Khan S, Irfan M, Muhammad R** (2022). Genome-Based Multi-Antigenic Epitopes Vaccine Construct Designing against *Staphylococcus hominis* Using Reverse Vaccinology and Biophysical Approaches. *Vaccines (Basel)* **10**(10).

BVL_FO_05_4100_402_V1.8