POST. MIKROBIOL.,
2018, 57, 3, 244–250
http://www.pm.microbiology.pl

LEKOOPORNOŚĆ RODZAJU *ENTEROCOCCUS* – AKTUALNY PROBLEM WŚRÓD LUDZI I ZWIERZĄT

Katarzyna Talaga-Ćwiertnia[1]*, Małgorzata Bulanda[2]

[1] Zakład Mykologii Katedra Mikrobiologii Wydział Lekarski Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
[2] Zakład Epidemiologii Zakażeń Katedra Mikrobiologii Wydział Lekarski Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Wpłynęło w listopadzie 2017 r., zaakceptowano w kwietniu 2018 r.

Streszczenie: Lekooporne bakterie z rodzaju *Enterococcus* zaliczane są obecnie do jednych z najważniejszych patogenów odpowiedzialnych za zakażenia związane z opieką zdrowotną. Lekooporność tych bakterii narastała począwszy od lat 80. XX wieku, aby doprowadzić obecnie do ich wielolekooporności. Do tego stanu przyczyniła się presja selekcyjna występująca przede wszystkim w środowisku szpitalnym. Zaś w środowisku pozaszpitalnym presję selekcyjną stanowi stosowanie antybiotyków jako promotorów wzrostu przy hodowli zwierząt, a także w produkcji żywności. Rezerwuarem lekoopornych szczepów enterokoków są również zwierzęta towarzyszące człowiekowi. Wymiana genów oporności pomiędzy szczepami enterokoków z różnych nisz stwarza zagrożenie dla zdrowia publicznego.

1. Wprowadzenie. 2. Środowisko szpitalne. 3. Zwierzęta hodowlane. 4. Żywność. 5. Zwierzęta towarzyszące człowiekowi. 6. Podsumowanie

Drug resistance in the genus *Enterococcus* – current problem in humans and animals

Abstract: Drug-resistant bacteria from the genus Enterococcus are currently among the most important pathogens behind healthcare-associated infections. The drug resistance of these bacteria has been on the increase since the 1980s, leeding to their multi-drug resistance. Selective pressure, present mainly in the hospital environment, contributed to this phenomenon. However, also outside the hospital environment selective pressure comes into play, namely the use of antibiotics as promoters of growth in animal husbandry and in food production. Household pets form a reservoir of drug-resistant enterococcal strains, too. The exchange of resistance genes between enterococcal strains from different niches poses a threat to public health.

1. Introduction. 2. Hospital environment. 3. Farm animals. 4. Food. 5. Household pets. 6. Summary

Słowa kluczowe: antybiotykooporność, *Enterococcus*, środowisko szpitalne, zwierzęta hodowlane i towarzyszące człowiekowi, żywność
Keywords: antibiotic resistance, *Enterococcus*, hospital environment, farm animals and household pets, food

1. Wprowadzenie

Enterokoki przez wiele lat uchodziły za drobnoustroje o marginalnym znaczeniu dla zdrowia człowieka, gdyż u ludzi i zwierząt stanowią składnik naturalnej mikrobioty przede wszystkim przewodu pokarmowego. Występują również dosyć powszechnie w żywności i wodzie [21]. Jednak obecnie zaliczane są do najgroźniejszych patogenów wielolekoopornych, określanych akronimem ESKAPE (***E**nterococcus faecium*, ***S**taphylococcus aureus*, ***K**lebsiella pneumoniae*, ***A**cinetobacter baumannii*, ***P**seudomonas aeruginosa*, ***E**nterobacter* spp.), odpowiedzialnych za zakażenia związane z opieką medyczną (HAI) [10]. Ewolucja z komensala do patogenu była możliwa ze względu na niezwykle plastyczny genom. Enterokoki mają bowiem zdolność do nabywania i kumulowania oporności na antybiotyki i chemioterapeutyki poprzez łatwą wymianę genów umiejscowionych na mobilnych elementach genetycznych (m.in. plazmidach, transpozonach).

Enterokoki posiadają naturalną oporność na kilka grup leków przeciwbakteryjnych (cefalosporyny, niskie stężenia aminoglikozydów, trimetoprim/sulfametoksazol, klindamycynę) [12, 30]. Dodatkowo niektóre gatunki wykazują wrodzoną obniżoną wrażliwość na penicyliny (*E. faecium*), niskie stężenia glikopeptydów (fenotyp oporności VanC u *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* i *E. flavescens*) oraz linkozamidy i streptograminy A (*E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. avium* i *E. casseliflavus*) [30, 37]. Ponadto pod koniec XX wieku enterokoki ujawniły zdolność do nabywania oporności na antybiotyki z grup: penicylin (ARE – Ampicillin Resistant *Enterococcus*), aminoglikozydów (HLAR – High Level Aminoglicoside Resistant), glikopeptydów (VRE – Vancomycin Resistant *Enterococcus*), tetracyklin, chinolonów, makrolidów, streptogramin oraz chloramfenikolu [12, 30]. W XXI wieku doprowadziło to do sytuacji, w której najbardziej oporne izolaty są niewrażliwe na prawie wszystkie dostępne obecnie antybiotyki (XDR – Extremely Drug Resistant), a powszechnym stało się izolowanie szczepów MDR (Multidrug Resistant) [43].

2. Środowisko szpitalne

Lekooporne enterokoki wywołują zakażenia związane z opieką medyczną (HAI – Hospital Aquired Infections) wyrażone klinicznie przede wszystkim

* Autor korespondencyjny: Katarzyna Talaga-Ćwiertnia, Zakład Mykologii Katedra Mikrobiologii Wydział Lekarski Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Czysta 18, 31-121 Kraków; tel. 12 633 25 67 wew. 231; e-mail: katarzyna.talaga@uj.edu.pl

jako sepsa, zakażenie miejsca operowanego, zakażenie układu moczowego i bakteryjne zapalenie wsierdzia [53, 61]. Powodują tym samym zakażenia trudne w leczeniu ze względu na ograniczone możliwości terapeutyczne, wydłużenie pobytu pacjenta w szpitalu a nawet zgon [14, 53, 75]. Zakażenia wywoływane przez enterokoki rozwijają się głównie u pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej, oddziałach hematologicznych, onkologicznych, transplantologicznych, a także chirurgicznych [5].

Niekontrolowane stosowanie antybiotyków, przede wszystkim w lecznictwie zamkniętym, spowodowało stopniowe narastanie oporności wśród enterokoków. Niewątpliwie czynnikiem selekcyjnym stało się powszechne stosowanie cefalosporyn, na które to rodzaj *Enterococcus* jest naturalnie oporny. Na początku lat 80. zaczęto raportować zwiększone występowanie zakażeń wywołanych przez *E. faecalis* opornych na gentamycynę [12], które utrzymuje się nadal również wśród szczepów z gatunku *E. faecium* [20]. W tych samych latach pojawiły się także szczepy oporne na penicyliny (ARE). Powszechne stosowanie wankomycyny w USA w lecznictwie szpitalnym w latach 90., a w latach 2000. w Europie doprowadziło do rozprzestrzenienia szczepów VRE [12]. Z dotychczasowych obserwacji wynika, iż uzyskanie oporności na ampicylinę i często towarzyszącej temu oporności na ciprofloksacynę jest głównym markerem fenotypowym szpitalnych izolatów *E. faecium* poprzedzającym o kilka lat wystąpienie oporności na glikopeptydy [74]. Obecnie znanych jest osiem fenotypów oporności nabytej na glikopeptydy u enterokoków. Jednak tylko fenotyp VanA i w mniejszym stopniu VanB są najbardziej rozpowszechnione. Głównym rezerwuarem nabytej oporności na glikopeptydy jest gatunek *E. faecium*. Oporność na wankomycynę u pozostałych gatunków rodzaju *Enterococcus* nadal jest zjawiskiem dosyć rzadkim [12].

W związku z szybkim rozprzestrzenianiem izolatów MDR, w leczeniu zakażeń spowodowanych wielolekoopornymi enterokokami istotne znacznie ma stosowanie tak zwanych leków ostatniej szansy, czyli linezolidu, tygecykliny i daptomycyny. Linezolid jest stosowany w leczeniu m.in. zapaleń płuc oraz zakażeń skóry i tkanek miękkich [30, 50]. W Europie tygecyklina uzyskała rejestrację do leczenia powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich (z wyjątkiem zakażenia stopy cukrzycowej) oraz powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej u osób dorosłych. Dodatkowo, w USA uzyskała rejestrację do leczenia zakażeń krwi i pozaszpitalnych zapaleń płuc [53, 54]. Natomiast daptomycyna jest przeznaczona do leczenia ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich, infekcyjnego zapalenia wsierdzia oraz związanych z nimi infekcji łożyska krwi [53, 54]. Niepokojącym zjawiskiem wśród enterokoków jest nabywanie oporności na wyżej przedstawione leki. Oporność na linezolid (LRE – Linesolid Resistant *Enterococcus*) jest nadal stosunkowo rzadko raportowana, mimo iż już po roku od wprowadzenia go do lecznictwa zaobserwowano nieskuteczność wobec klinicznych izolatów z rodzaju *Enterococcus* [50, 53, 54, 61]. Oporność na daptomycynę ogólnie nie jest częsta, natomiast zjawisko oporności na tygecyklinę jest niezwykle rzadkie [25]. W medycynie ludzkiej stosowane są także nowsze produkty lecznicze: dalbawancyna (lipopeptyd), oritawancyna i telawancyna (glikopeptydy) oraz tedizolid (oksazolidynon, następca linezolidu). Należy jednak nadmienić, iż aktywność tych leków wobec enterokoków, wskazania terapeutyczne oraz ich dostępność w różnych krajach są zróżnicowane [25, 61, 70]. W związku z powyższym zakażenia lekoopornymi enterokokami stanowią istotny problem epidemiologiczny i terapeutyczny.

Pacjent, którego przewód pokarmowy jest skolonizowany przez enterokoki, poddawany w czasie hospitalizacji procedurom diagnostycznym i leczniczym, w tym antybiotykoterapii, stanowi źródło lekoopornych izolatów z rodzaju *Enterococcus*. Środowisko szpitalne, w tym środowisko najbliższe pacjentowi (pomieszczenie, w którym pacjent przebywa oraz sprzęty, których dotyka i które są stosowane w czasie hospitalizacji) uznawane jest za rezerwuar lekoopornych enterokoków. Natomiast personel medyczny, a szczególnie ręce pracowników ochrony zdrowia, uznawany jest za wektor, dzięki któremu dochodzić może do rozprzestrzeniania się enterokoków w środowisku szpitalnym (Rys. 1) [40]. Rosnąca częstotliwość występowania HAI, a tym samym rozprzestrzenianie determinant oporności wśród izolatów klinicznych jest pobudzana przez migrację pacjentów pomiędzy placówkami medycznymi oraz placówkami opieki długoterminowej. Szczególne znaczenie mają sytuacje, gdy pacjent skolonizowany i/lub zakażony lekoopornymi enterokokami jest wypisywany z jednego szpitala i przyjmowany na hospitalizację do innego, często specjalistycznego szpitala [67]. Taka sytuacja sprzyja utrzymywaniu się powszechnie stanu endemii z okresowo występującymi ogniskami epidemicznymi.

Z danych epidemiologicznych zebranych w ciągu ostatnich dwóch dekad wynika, że enterokoki zalicza się do grupy najważniejszych patogenów szpitalnych a szybkość rozprzestrzeniania zakażeń przez nie wywoływanych jest zróżnicowana [12, 20, 53, 75]. Monitorowaniu podlegają zakażenia inwazyjne o etiologii *E. faecalis* i *E. faecium*, gdyż te dwa gatunki najczęściej (odpowiednio 60% i 40%) wywołują zakażenia inwazyjne w warunkach szpitalnych [25]. Największy odsetek zakażeń HAI odnotowują obecnie Stany Zjednoczone, Irlandia oraz Australia. Większość przypadków zakażeń o etiologii VRE w Stanach Zjednoczonych, Europie, krajach Azji, Ameryki Południowej i Afryki

jest obecnie spowodowana fenotypem VanA. Natomiast epidemie spowodowane izolatami o fenotypie VanB najczęściej występują w Australii i Singapurze [51].

3. Zwierzęta hodowlane

W środowisku pozaszpitalnym indukowanie lekooporności enterokoków przypisuje się hodowli zwierząt i rolnictwu. Enterokoki należą do patogenów zwierząt hodowlanych wywołując zakażenia o różnym obrazie klinicznym, dlatego nowoczesne metody hodowli wiążą się z dużym zapotrzebowaniem na antybiotyki [3, 9, 44, 63]. Antybiotyki stosowane są w celach nie tylko leczniczych i w profilaktyce, ale także w celach ochrony zdrowia konsumentów przed drobnoustrojami mogącymi skażać środowisko gospodarstw oraz produkty pochodzenia zwierzęcego [60]. Niestety antybiotyki znalazły także zastosowanie jako promotory wzrostu. Podawane mogą być różnymi drogami (z wodą, parenteralnie), ale przede wszystkim jako dodatki do pasz, którymi skarmiane są zwierzęta gospodarskie. W Polsce do żywności dla zwierząt stosowano jako dodatek początkowo penicylinę, następnie tetracykliny (chlorotetracyklinę i oksytetracyklinę) oraz cynk-bacytracynę i flawofosfolipol. Do najczęściej stosowanych, zarówno w Polsce jak i w całej Unii Europejskiej, antybiotykowych promotorów wzrostu należały m.in. awoparcyna, monenzyna, salinomycyna, spiramycyna, tylozyna, wirginamycyna i bacytracyna [24, 60].

Wiele badań dowiodło, iż zastosowanie awoparcyny (analogu wankomycyny) spowodowało krzyżową oporność na stosowane w lecznictwie antybiotyki glikopeptydowe i selekcję szczepów VRE w przewodach pokarmowych zwierząt hodowlanych [4, 6, 12]. Również analiza sytuacji epidemiologicznej występowania izolatów VRE w środowisku szpitalnym i pozaszpitalnym pozwala wnioskować o udziale antybiotyków stosowanych w rolnictwie w wygenerowaniu VRE. W Europie w populacji ludzi, którzy nie zostali poddani hospitalizacji izolaty VRE występują znacznie częściej, niż w USA, gdzie nie stosowano awoparcyny jako promotora wzrostu, ale w latach 80. XX wieku masowo stosowano wankomycynę w lecznictwie szpitalnym [29, 62].

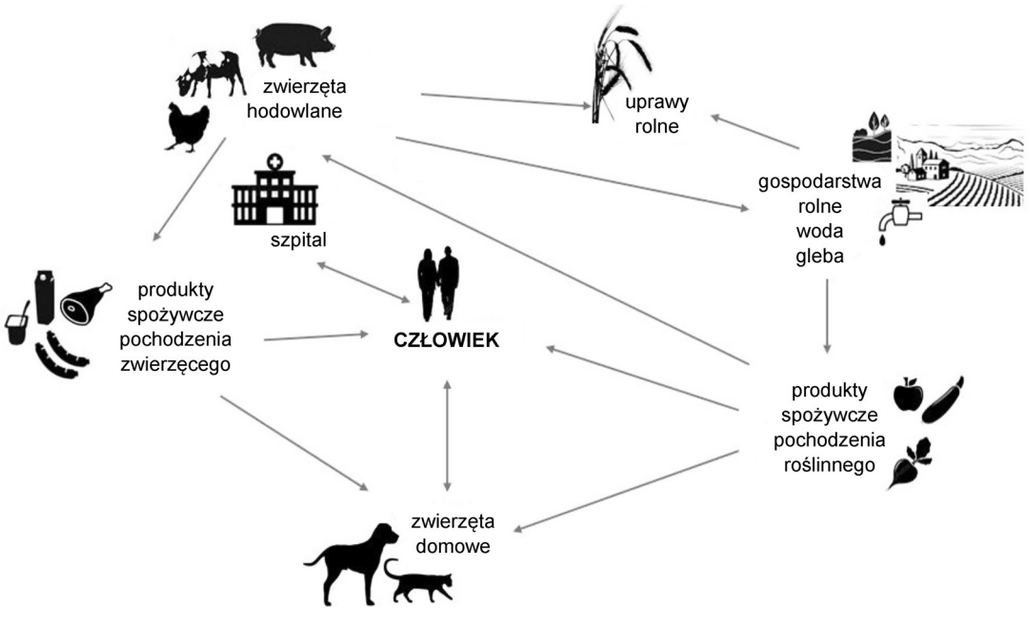
Kolejnym przykładem wygenerowania oporności na lek stosowany w lecznictwie, czyli chinuprystynę/dalfopristinę, było stosowanie u zwierząt wirginamycyny. Od zwierząt skarmianych paszami z dodatkiem tylozyny i awilamycyny wyizolowano odpowiednio szczepy oporne na erytromycynę i ewerninomycynę [1, 8]. Te i inne fakty doprowadziły do ostatecznego zakazania przez Unię Europejską w 2006 roku zastosowania antybiotyków jako promotorów wzrostu. W pozostałych częściach świata, w tym w Rosji, Chinach i Stanach Zjednoczonych (najwięksi producenci żywności) nadal można stosować antybiotyki w celu poprawy i przyspieszenia wzrostu zwierząt hodowlanych [60]. Właśnie w USA w wyniku powszechnego stosowania gentamycyny w hodowli drobiu obserwowana jest wysoka częstość izolacji szczepów enterokoków o fenotypie HLGR (High Level Gentamicin Resistant) [64]. W celach terapeutycznych w Unii Europejskiej oraz USA można stosować antybiotyki z grupy tetracyklin [15, 48] co znajduje odzwierciedlenie w powszechnie izolowanych z produktów pochodzenia zwierzęcego szczepów opornych na tę grupę antybiotyków [15].

Przenoszenie genów oporności między szczepami izolowanymi od zwierząt hodowlanych a szczepami zasiedlającymi ludzki przewód pokarmowy wzbudza wiele kontrowersji. Zwolennicy tej teorii twierdzą, iż izolaty lekooporne zasiedlające przewód pokarmowy zwierząt hodowalanych z żywnością mogą przedostawać się do organizmu konsumenta. Taki sposób rozprzestrzeniania oporności wśród bakterii jest możliwy i bardzo niebezpieczny dla zdrowia publicznego [4, 6, 68]. Natomiast przeciwnicy, uważają, że taki sposób krążenia genów oporności może mieć znaczenie marginalne, gdyż zwykle narażenie na lekooporne bakterie w spożywanych posiłkach jest niewielkie [26, 38, 55, 67]. Niemniej jednak, uznaje się, iż stosowanie antybiotyków w rolnictwie może stanowić równie poważne zagrożenie epidemiologiczne, jak leczenie w placówkach medycznych. Podstawą tego poglądu jest przeświadczenie, iż pozaszpitalna populacja ludzi „zdrowych" spożywająca codziennie kilka posiłków (skontaminowanych lekoopornymi enterokokami) jest liczniejsza niż hospitalizowana w tym samym czasie populacja pacjentów [67].

Zwierzęta karmione paszami z dodatkiem antybiotyków przyczyniają się do przedostawania się genów oporności na antybiotyki do innych nisz ekologicznych. Kał zwierząt hodowlanych zanieczyszczony bakteriami lekoopornymi stanowi podstawę kompostu, którym nawożone są pola uprawne. Użyźnianie pół może powodować skażenie gleby i wody i transfer genów oporności do zasiedlających te nisze bakterii, a tym samym stać się potencjalnym rezerwuarem, z którego lekooporne determinanty trafią do organizmu człowieka (Rys. 1) [41].

4. Żywność

Efektem stosowania antybiotykowych stymulatorów wzrostu u zwierząt hodowlanych jest przedostawanie się antybiotyków lub ich metabolitów do tkanek i narządów zwierząt, a tym samym żywności pochodzenia zwierzęcego. Izolaty *E. faecium* i *E. faecalis* z żywności pochodzenia zwierzęcego prezentują oporność na antybiotyki stosowane w lecznictwie pozaszpital-



Rys. 1. Źródła i rezerwuary szczepów lekoopornych z rodzaju *Enterococcus*
Opracowanie własne na podstawie [23].

nym i szpitalnym, m.in. ciprofloksacynę, norfloksacynę (wędliny, sery), tetracykliny [18, 71] a nawet linezolid (ryby i przetwory rybne) [65]. W żywności pochodzenia zwierzęcego produkowanej w Europie izolaty oporne na gentamycynę i streptomycynę występują rzadko, natomiast w Stanach Zjednoczonych jest to zjawisko dosyć częste [13].

Zwolennicy teorii o zagrożeniu dla zdrowia publicznego, jakie niesie za sobą spożywanie surowej i przetworzonej żywności zanieczyszczonej wielolekoopornymi drobnoustrojami wskazują na wyniki pracy opisanej przez Jahan i wsp. W warunkach laboratoryjnych dokonano bowiem przeniesienia genu warunkującego oporność na tetracyklinę i streptomycynę ze szczepów *E. faecium* i *E. faecalis* pochodzących z żywności do szczepów klinicznych [33].

Lekooporne enterokoki występują w żywności surowej pochodzenia zwierzęcego i roślinnego, ale też dosyć dobrze udokumentowano ich występowanie w żywności gotowej do spożycia (np. mleko pasteryzowane) [11, 22, 34]. Ponadto wykazano, iż izolaty występujące w żywności przetworzonej oraz z surowego mięsa wołowego, wieprzowego i drobiu posiadają podobny fenotyp oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe [13, 45].

Antybiotyki stosowano nie tylko w produkcji żywności pochodzenia zwierzęcego, ale także pochodzenia roślinnego [19]. Wśród kilku udokumentowanych zdarzeń wymienić można stosowanie od lat 50. XX wieku streptomycyny do zapobiegania zakażeniom grusz i jabłoni, które stworzyło presję selekcyjną i wygenerowało oporność na aminoglikozydy wśród enterokoków. Enterokoki oporne na aminoglikozydy izolowano ze świeżych warzyw i owoców (Rys. 1) [49, 69]. Zagadnienie występowania opornych enterokoków w żywności roślinnej jest słabo poznane, mimo to nieliczne doniesienia wskazują, iż żywność roślinna nie stanowi rezerwuaru oporności na glikopeptydy. Ponadto z żywności pochodzenia roślinnego częściej niż gatunki *E. faecium* i *E. faecalis* izolowano *E. casseliflavus*, który był mniej oporny od dwóch pozostałych [52]. Można więc przyjąć, iż zjawisko lekooporności enterokoków pochodzących z żywności roślinnej nie jest tak częste jak wśród izolatów z produktów pochodzenia zwierzęcego, a szczepy nie kumulują tak wielu determinant oporności jak izolaty kliniczne [13, 39].

5. Zwierzęta towarzyszące człowiekowi

Znaczenie zwierząt domowych jako „członków rodziny" rośnie systematycznie [16, 32, 35]. Wśród wzrastającej liczby doniesień, istnieją badania wykazujące, że psy i koty skolonizowane enterokokami opornymi na różne grupy antybiotyków mogą stanowić rezerwuar genów oporności na antybiotyki (Rys. 1). Zoonotyczne przekazywanie lekoopornych enterokoków ze zwierząt na ludzi jest możliwe poprzez kontakt z wydzielinami i wydalinami zwierząt [2, 58]. Z badań przeprowadzonych w krajach europejskich, Japonii i USA wynika, iż to psy znacznie częściej są rezerwuarami lekoopornych enterokoków w porównaniu do kotów [7, 31, 32, 36]. Ciekawym faktem jest, iż od zwierząt izolowano najczęściej dwa gatunki, które również najczęściej wywołują zakażenia związane z opieką

zdrowotną: *E. faecium* i *E. faecalis*, znacznie rzadziej zaś *E. durans*, *E. casseliflavus* i *E. gallinarum* [2, 16, 31, 32, 35]. Zakażenia o etiologii enterokokowej wśród zwierząt domowych występują sporadycznie i objawiają się jako biegunki, zapalenia sutka, zapalenia dróg żółciowych, zakażenia dróg moczowych i zakażenia związane z cewnikowaniem [27, 46, 47, 57, 59]. Większość antybiotyków, w tym, ampicylina, tetracykliny, aminoglikozydy, cefalosporyny, chinolony, linkozamidy, makrolidy, chloramfenikol, stosowanych w medycynie weterynaryjnej do leczenia zakażeń innych niż enterkokowe jest wspólne z medycyną ludzką. Wykazano, iż leczenie psów i kotów tetracyklinami w wyniku presji selekcyjnej doprowadza często do selekcjonowania szczepów opornych [32]. Analogicznie do pacjentów leczonych i osób zdrowych, również wśród zwierząt leczonych w klinikach weterynaryjnych znacznie częściej izolowano enterokoki oporne na antybiotyki, w tym szczepy ARE, oporne na erytromycynę, tetracyklinę, ciprofloksacynę, gentamycynę, nitrofurantoinę i chloramfenikol, w stosunku do zwierząt nieleczonych. Wśród badanych zwierząt nie wykrywano w ogóle [17, 32, 42] lub bardzo rzadko fenotypy świadczące o nabytej oporności na wankomycynę (VanA i VanB) [56, 72], które są charakterystyczne dla izolatów związanych z HAI. Od nielicznych zwierząt izolowano enterokoki z naturalnym fenotypem oporności na glikopeptydy (VanC) [36, 42]. Niemniej jednak badania przeprowadzone w różnych krajach wykazują bliskie pokrewieństwo izolatów VRE i ARE pochodzących od psów z izolatami odpowiedzialnymi za HAI u ludzi [28, 46, 66, 73].

6. Podsumowanie

Obecnie żadna nisza ekologiczna nie jest wolna od lekoopornych enterokoków i całkowita ich eradykacja ze środowiska wydaje się niemożliwa. Udział różnych środowisk jako źródeł i rezerwuarów generujących i umożliwiających utrzymywanie lekooporności wśród enterokoków zmienia się i na siebie oddziałuje. Zjawisko narastania oporności wśród bakterii, w tym enterokoków jest problemem epidemiologicznym w skali globalnej. Nadużywanie antybiotyków nie tylko w lecznictwie szpitalnym, weterynarii, ale także przez hodowców zwierząt i producentów żywności, przy równoczesnym silnym ograniczeniu opcji terapeutycznych, będzie wpływało na pogłębianie się tego zjawiska.

Piśmiennictwo

1. Aarestrup F.M., Bager F., Andersen J.S.: Association between the use of avilamycin for growth promotion and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* from broilers: epidemiological study and changes over time. *Microb. Drug Resist.* **6**, 71–75 (2000)
2. Abdel-Moein K.A., El-Hariri M.D., Wasfy M.O., Samir A.: Occurrence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* carrying esp gene in pet animals: an upcoming threat for pet lovers. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **9**, 115–117 (2017)
3. Abe Y., Nakamura K., Yamada M., Yamamoto Y.: Encephalomalacia with *Enterococcus durans* infection in the brain stem and cerebral hemisphere in chicks in Japan. *Avian Dis.* **50**, 139–141 (2006)
4. Acar J., Casewell M., Freeman J., Friis C., Goossens H.: Avoparcin and virginiamycin as animal growth promoters: a plea for science in decision-making. *Clin. Microbiol. Infect.* **6**, 477–482 (2000)
5. Agudelo Higuita N., Huycke M.: Enterococcal disease, epidemiology, and implications for treatment (w) Enterococci from commensals to leading causes of drug resistant infection, red. Gilmore M, Clewell D, Ike Y, Shankar N, Massachusettes Eye and Ear Infirmary, Boston, 2014, s. 65–99
6. Bager F., Madsen M., Christensen J., Aarestrup F.M.: Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev. Vet. Med.* **31**, 95–112 (1997)
7. van Belkun A., van den Braak N., Thomassen R., Verbrugh H., Endtz H.: Vancomycin-resistant enterococci in cats and dogs. *Lancet*, **348**, 1038–1039 (1996)
8. van den Bogaard A.E., Stobberingh E.E.: Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **14**, 327–335 (2000)
9. Bolin D.C., Williams N.M. i wsp.: Microbiologic and pathologic findings in an epidemic of equine pericarditis. *J. Vet. Diagnostic Investig.* **17**, 38–44 (2005)
10. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., Scheld M., Spellberg B., Bartlett J.: Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **48**, 1–12 (2009)
11. Camargo C.H., Bruder-Nascimento A., Lee S.H.I., Júnior A.F., Kaneno R., Rall V.L.M.: Prevalence and phenotypic characterization of *Enterococcus* spp. isolated from food in Brazil. *Brazilian J. Microbiol.* **45**, 111–115 (2014)
12. Cattoir V., Leclerc R.: Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J. Antimicrob. Chemother.* **68**, 731–742 (2013)
13. Chajęcka-Wierzchowska W., Zadernowska A., Łaniewska-Trokenheim Ł.: Oporność na antybiotyki bakterii z rodzaju *Enterococcus* występujących w żywności. *Kosmos Probl. Nauk Biol.* **314**, 67–79 (2017)
14. Cheah A.L.Y., Spelman T., Liew D., Peel T., Howden B.P., Kong D.C.M.: Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Eur. Soc. Clin. Infect. Dis.* **19**, E181–189 (2013)
15. Choi J.M., Woo G.J.: Transfer of tetracycline resistance genes with aggregation substance in food-borne *Enterococcus faecalis*. *Curr. Microbiol.* **70**, 476–484 (2015)
16. Cinquepalmi V., Monno R., Fumarola L., Ventrella G., Calia C., Greco M.F., Vito D. de, Soleo L.: Environmental contamination by dog's faeces: a public health problem? *Int. J. Environ. Res. Public Health,* **10**, 72–84 (2012)
17. Damborg P., Sorensen A.H., Guardabassi L.: Monitoring of antimicrobial resistance in healthy dogs: first report of canine ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* clonal complex 17. *Vet. Microbiol.* **132**, 190–196 (2008)
18. Delpech G., Pourcel G., Schell C., De Luca M., Basualdo J., Bernstein J., Grenovero S., Sparo M.: Antimicrobial resistance profiles of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* iso-

lated from artisanal food of animal origin in Argentina. *Foodborne Pathog. Dis.* **9**, 939–944 (2012)
19. Ding C., He J.: Effect of antibiotics in the environment on microbial populations. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **87**, 925–941 (2010)
20. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf (25.11.2017)
21. Fisher K., Phillips C.: The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*, **155**, 1749–1757 (2009)
22. Fracalanzza S.A.P., Scheidegger E.M.D., Santos P.F. dos, Leite P.C., Teixeira L.M.: Antimicrobial resistance profiles of enterococci isolated from poultry meat and pasteurized milk in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **102**, 853–859 (2007)
23. Godziszewska J., Guzek D., Głąbski K., Wierzbicka A.: Mobile antibiotic resistance – the spread of genes determining the resistance of bacteria through food products. *Postepy Hig. Med. Dosw.* **70**, 803–810 (2016)
24. Grela E.R., Lipiec A., Pisarski R.: Dodatki paszowe (w) Żywienie zwierząt i paszoznastwo, red. Jamróz D, Potkański A, PWN, Warszawa, 2006, s. 311–315.
25. Guzman Prieto A.M., van Schaik W., Rogers M.R., Coque T.M., Baquero F., Corander J., Willems R.J.: Global emergence and dissemination of enterococci as nosocomial pathogens: attack of the clones? *Front. Microbiol.* **26**, 788 (2016)
26. Hammerum A.M.: Enterococci of animal origin and their significance for public health. *Clin. Microbiol. Infect.* **18**, 619–625 (2012)
27. Hélie P., Higgins R.: Diarrhea associated with *Enterococcus faecium* in an adult cat. *J. Vet. Diagnostic Investig.* **11**, 457–458 (1999)
28. Herrero I.A., Fernandez-Garayzabal J.F., Moreno M.A.: Dogs should be included in surveillance programs for vancomycin-resistant enterococci. *J. Clin. Microbiol.* **42**, 1384–1385 (2004)
29. Hershberger E., Oprea S.F., Donabedian S.M., Perri M., Bozigar P., Bartlett P., Zervos M.J.: Epidemiology of antimicrobial resistance in enterococci of animal origin. *J. Antimicrob. Chemother.* **55**, 127–130 (2005)
30. Hollenbeck B., Rice L.: Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence*, **3**, 421–433 (2012)
31. Iseppi R., Messi P., Anacarso I., Bondi M., Sabia C., Condò C., de Niederhausern S.: Antimicrobial resistance and virulence traits in *Enterococcus* strains isolated from dogs and cats. *New Microbiol.* **38**, 369–378 (2015)
32. Jackson C.R., Fedorka-Cray P.J., Davis J.A., Barrett J.B., Brousse J.H., Gustafson J., Kucher M.: Mechanisms of antimicrobial resistance and genetic relatedness among enterococci isolated from dogs and cats in the United States. *J. Appl. Microbiol.* **108**, 2171–2179 (2009)
33. Jahan M., Zhanel G.G., Sparling R., Holley R.A.: Horizontal transfer of antibiotic resistance from Enterococcus faecium of fermented meat origin to clinical isolates of *E. faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Int. J. Food Microbiol.* **199**, 78–85 (2015)
34. Johnston L.M., Jaykus L.-A.: Antimicrobial resistance of *Enterococcus* species isolated from produce. *Appl. Environ. Microbiol.* **70**, 3133–3137 (2004)
35. Kataoka Y., Ito C., Kawashima A., Ishii M., Yamashiro S., Harada K., Ochi H., Sawada T.: Identification and antimicrobial susceptibility of enterococci isolated from dogs and cats subjected to differing antibiotic pressures. *J. Vet. Med. Sci.* **75**, 749–753 (2013)
36. Kataoka Y., Umino Y., Ochi H., Harada K., Sawada T.: Antimicrobial susceptibility of enterococcal species isolated from antibiotic-treated dogs and cats. *J. Vet. Med. Sci.* **76**, 1399–1402 (2014)
37. Klare I., Konstabel C., Badstübner D., Werner G., Witte W.: Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. *Int. J. Food Microbiol.* **88**, 269–290 (2003)
38. Klein G.: Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *Int. J. Food Microbiol.* **88**, 123–131 (2003)
39. Koluman A., Akan L.S., Cakiroglu F.P.: Occurrence and antimicrobial resistance of enterococci in retail foods. *Food Control*, **20**, 281–283 (2009)
40. Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect. Dis.* **6**, 130 (2006)
41. Kwon J.-W.: Mobility of veterinary drugs in soil with application of manure compost. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **87**, 40–44 (2011)
42. López M., Tenorio C., Torres C.: Study of Vancomycin Resistance in faecal enterococci from healthy humans and dogs in Spain a decade after the avoparcin ban in Europe. *Zoonoses Public Health,* **60**, 160–167 (2013)
43. Magiorakos A., Monnet D. i wsp.: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* **18**, 268–281 (2012)
44. Makrai L., Nemes C., Simon A., Ivanics E., Dudás Z., Fodor L., Glávits R.: Association of *Enterococcus cecorum* with vertebral osteomyelitis and spondylolisthesis in broiler parent chicks. *Acta Vet. Hung.* **59**, 11–21 (2011)
45. Mannu L., Paba A., Daga E., Comunian R., Zanetti S., Dupre I., Sechi L.A.: Comparison of the incidence of virulence determinants and antibiotic resistance between *Enterococcus faecium* strains of dairy, animal and clinical origin. *Int. J. Food Microbiol.* **88**, 291–304 (2003)
46. Manson J.M., Keis S., Smith J.M.B., Cook G.M.: Characterization of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* (VREF) isolate from a dog with mastitis: further evidence of a clonal lineage of VREF in New Zealand. *J. Clin. Microbiol.* **41**, 3331–3333 (2003)
47. Marsh-Ng M.L., Burney D.P., Garcia J.: Surveillance of infections associated with intravenous catheters in dogs and cats in an intensive care unit. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **43**, 13–20 (2007)
48. Martinez J.L.: Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ. Pollut.* **157**, 2893–2902 (2009)
49. McGhee G.C., Guasco J., Bellomo L.M., Blumer-Schuette S.E., Shane W.W., Irish-Brown A., Sundin G.W.: Genetic analysis of streptomycin-resistant (Sm^R) strains of *Erwinia amylovora* suggests that dissemination of two genotypes is responsible for the current distribution of Sm^R *E. amylovora* in Michigan. *Phytopathology,* **101**, 182–191 (2011)
50. Mendes R.E., Deshpande L.M., Jones R.N.: Linezolid update: stable in vitro activity following more than a decade of clinical use and summary of associated resistance mechanisms. *Drug Resist. Updat.* **17**, 1–12 (2014)
51. Molton J.S., Tambyah P.A., Ang B.S.P., Ling M.L., Fisher D.A.: The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. *Clin. Infect. Dis.* **56**, 1310–1318 (2013)
52. Muller T., Ulrich A., Ott E.-M., Muller M.: Identification of plant-associated enterococci. *J. Appl. Microbiol.* **91**, 268–278 (2001)
53. O'Driscoll T., Crank C.W.: Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect. Drug Resist.* **8**, 217–230 (2015)
54. Patel R., Gallagher J.C.: Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia pharmacotherapy. *Ann. Pharmacother.* **49**, 69–85 (2015)

55. Phillips I., Casewell M., Cox T., De Groot B., Friis C., Jones R., Nightingale C., Preston R., Waddell J.: Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *J. Antimicrob. Chemother.* **53**, 28–52 (2003)
56. Poeta P., Costa D., Rodrigues J., Torres C.: Study of faecal colonization by vanA-containing *Enterococcus* strains in healthy humans, pets, poultry and wild animals in Portugal. *J. Antimicrob. Chemother.* **55**, 278–280 (2005)
57. Pomba C., Couto N., Moodley A.: Treatment of a lower urinary tract infection in a cat caused by a multi-drug methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* and *Enterococcus faecalis*. *J. Feline Med. Surg.* **12**, 802–806 (2010)
58. Pomba C., Törneke K. i wsp.: Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J. Antimicrob. Chemother.* **72**, 957–968 (2017)
59. Pressel M.A., Fox L.E., Apley M.D., Simutis F.J.: Vancomycin for multi-drug resistant *Enterococcus faecium* cholangiohepatitis in a cat. *J. Feline Med. Surg.* **7**, 317–321 (2005)
60. Przeniosło-Siwczyńska M., Kwiatek K.: Dlaczego zakazano stosowania w żywieniu zwierząt antybiotykowych stymulatorów wzrostu? *Życie Weter.* **88**, 104–108 (2013)
61. Ranotkar S., Kumar P., Zutshi S., Prashanth K.S., Bezbaruah B., Anand J., Lahkar M.: Vancomycin-resistant enterococci: troublemaker of the 21st century. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **2**, 205–212 (2014)
62. Rice L.B.: Emergence of vancomycin-resistant enterococci. *Emerg. Infect. Dis.* **7**, 183–187 (2001)
63. Rogers D.G., Zeman D.H., Erickson E.D.: Diarrhea associated with *Enterococcus durans* in calves. *J. Vet. Diagn. Invest.* **4**, 471–472 (1992)
64. Różańska H., Skrzypiec E., Osek J.: Pozostałości antybiotyków w żywności – ciągle aktualny problem. *Życie Weter.* **89**, 66–68 (2014)
65. Sergelidis D., Abrahim A., Papadopoulos T., Kirkoudis J., Anagnostou V., Papavergou A., Papa A.: Antimicrobial susceptibility of *Enterococcus* spp. isolated from fresh water fish and personnel and equipment of fish markets in northern Greece. *J. Hell. Vet. Med. Soc.* **64**, 239–248 (2013)
66. Simjee S., White D.G., Mcdermott P.F., Wagner D.D., Zervos M.J., Donabedian S.M., English L.L., Hayes J.R., Walker R.D.: Characterization of Tn1546 in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated from canine urinary tract infections: evidence of gene exchange between human and animal enterococci. *J. Clin. Microbiol.* **40**, 4659–4665 (2002)
67. Smith D.L., Dushoff J., Morris J.G.: Agricultural antibiotics and human health. *PLoS Med.* **2**, e232 (2005)
68. Song J.Y., Hwang I.S., Eom J.S., Cheong H.J., Bae W.K., Park Y.H., Kim W.J.: Prevalence and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci (VRE) strains isolated from animals and humans in Korea. *Korean J. Intern. Med.* **20**, 55–62 (2005)
69. Sundin G.W., Bender C.L.: Dissemination of the strA-strB streptomycin-resistance genes among commensal and pathogenic bacteria from humans, animals, and plants. *Mol. Ecol.* **5**, 133–143 (1996)
70. Talaga-Ćwiertnia K., Hońdo Ł., Bulanda M.: Dostępność leków do terapii zakażeń o etiologii wankomycynoopornych enterokoków w Polsce. *Zakażenia*, **17**, 15–20 (2017).
71. Thumu S.C.R., Halami P.M.: Acquired resistance to macrolide--lincosamide-streptogramin antibiotics in lactic acid bacteria of food origin. *Indian J. Microbiol.* **52**, 530–537 (2012)
72. Torres C., Tenorio C., Portillo A., García M., Martínez C., del Campo R., Ruiz-Larrea F., Zarazaga M.: Intestinal colonization by *vanA* – or *vanB2* – containing enterococcal isolates of healthy nimals in Spain. *Microb. Drug Resist.* **9**, 47–52 (2003)
73. Tremblay C.-L., Charlebois A., Masson L., Archambault M., Novais C.: Characterization of hospital-associated lineages of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* from clinical cases in dogs and humans. *Front. Microbiol.* **4**, 245 (2013)
74. Werner G., Woodford N. i wsp.: Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill.* **13**, 1–11 (2008)
75. Willems R.J., van Schaik W.: Transition of *Enterococcus faecium* from commensal organism to nosocomial pathogen. *Futur. Microbiol.* **4**, 1125–1135 (2009)