

Katarzyna Talaga-Ćwiertnia^{1*}, Małgorzata Bulanda²

¹ Department of Mycology, Chair of Microbiology, Faculty of Medicine,
Jagiellonian University Medical College, Kraków

² Department of Epidemiology of Infections, Chair of Microbiology,
Faculty of Medicine Jagiellonian University Medical College, Kraków

Submitted in November, accepted in April 2018

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, leading 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

Lekooporność rodzaju *Enterococcus* – aktualny problem wśród ludzi i zwierząt

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

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. Introduction

For many years enterococci were considered to be microorganisms of marginal importance for human health, because in people and animals they are a component of the natural microbiota, primarily in the digestive tract. They also occur quite commonly in food and water [21]. However, they are currently considered to be the most dangerous multi-drug resistant pathogens, reported as ESKAPE pathogens (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), responsible for infections linked to healthcare-associated infections (HAI) [10]. The evolution from a commensal organism to a pathogen was possible due to its extremely plastic genome. Enterococci have an ability to acquire and accumulate resistance to antibiotics and chemotherapeutics through easy exchange of genes located on mobile genetic elements (including plasmids, transposons).

Enterococci have intrinsic resistance to several groups of antimicrobial agents (cephalosporins, low concentrations of aminoglycosides, trimethoprim/sulfamethoxazole, clindamycin) [12, 30]. In addition, some species show innate reduced sensitivity to penicillins (*E. faecium*), low concentrations of glycopeptides (VanC type resistance is an intrinsic property of *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* and *E. flavescens*) and lincosamides and streptogramin A (*E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. avium* and *E. casseliflavus*) [30, 37]. What is more, at the end of the 20th century, enterococci revealed the ability to acquire resistance to antibiotics from the groups: penicillin (ARE – Ampicillin Resistant *Enterococcus*), aminoglycosides (HLAR – High Level Aminoglycoside Resistant), glycopeptides (VRE – Vancomycin Resistant *Enterococcus*), tetracyclines, quinolones, macrolides, streptogramins and chloramphenicol [12, 30]. In the 21st century, this led to a situation where the most resistant isolates are insensitive to almost all currently available antibiotics (XDR – Extremely Drug

* Corresponding author: Katarzyna Talaga-Ćwiertnia, Department of Mycology, Chair of Microbiology, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Czysza 18, 31-121 Kraków; tel. +48 12 633 25 67 ext. 231; e-mail: katarzyna.talaga@uj.edu.pl

Resistant), and isolation of MDR strains (Multidrug Resistant) has become common [43].

2. Hospital environment

Drug-resistant enterococci cause HAI which are primarily expressed clinically as sepsis, surgical site infection, urinary tract infection and bacterial endocarditis [53, 61]. Thus, they cause infections difficult to treat due to limited therapeutic options, prolong the patient's hospitalisation and even cause death [14, 53, 75]. Enterococcal infections develop mainly in patients treated in intensive care units, haematology, oncology, transplantation and surgery wards [5].

Uncontrolled administration of antibiotics, mainly in inpatient health service, caused a gradual increase in resistance among enterococci. Undoubtedly, what has become the selection factor is the widespread use of cephalosporins to which *Enterococcus* is naturally resistant. At the beginning of the 1980s, reports began to indicate increased incidence of infections caused by *E. faecalis*, resistant to gentamicin [12] (which also still persists among the strains of the species *E. faecium*), [20]. During those years, penicillin resistant strains (ARE) also appeared. The widespread use of vancomycin in the USA in hospital treatments in the 90s and during the first decade of the 21st century in Europe has led to the spread of VRE strains [12]. From previous observations, it appears that achieving resistance to ampicillin and often accompanying resistance to ciprofloxacin is the main phenotypic marker of hospital isolates *E. faecium*, preceding the occurrence of resistance to glycopeptides for over several years [74]. There are currently eight known resistance phenotypes acquired for glycopeptides in enterococci. However, only the VanA, and, to a lesser extent, VanB phenotype are the most widespread. The main reservoir of acquired resistance to glycopeptides is the species *E. faecium*. Resistance to vancomycin in other species of the genus *Enterococcus* is still quite rare [12].

Due to rapid spread of MDR isolates, application of the so-called last-chance drugs, i.e. linezolid, tigecycline and daptomycin is important in the treatment of infections caused by multi-drug resistant enterococci. Linezolid is used in treatment of, among others, pneumonia, skin and soft tissue infections [30, 50]. In Europe, tigecycline has been approved for treatment of complicated skin and soft tissue infections (with the exception of the diabetic foot infection) and complicated intra-abdominal infections in adults. In addition, in the USA, tigecycline has been registered for treatments of blood infections and community-acquired pneumonia [53, 54]. Daptomycin, on the other hand, is intended for the treatment of acute bacterial infections

of the skin and soft tissues, infective endocarditis and related bloodstream infections [53, 54]. The acquisition of resistance to the above-mentioned drugs is a worrying phenomenon among enterococci. Resistance to linezolid (LRE – Linesolid Resistant *Enterococcus*) is still relatively rarely reported, although, only one year after its introduction into treatments, ineffectiveness against clinical isolates of the genus *Enterococcus* [50, 53, 54, 61] was observed. Generally, resistance to daptomycin is not common, and the phenomenon of tigecycline resistance is extremely rare [25]. Newer antimicrobials are also used in human medicine: dalbavancin (lipopeptide), oritavancin and telavancin (glycopeptides) and tedizolid (oxazolidinone, the successor of linezolid). However, it should be noted that the activity of these drugs against enterococci, therapeutic indications and their availability in various countries are varied [25, 61, 70]. In connection with the above, drug-resistant enterococcal infections constitute a significant epidemiological and therapeutic problem.

A patient whose digestive tract has become colonized by enterococci and who has been subjected to diagnostic and therapeutic procedures during hospitalization, including antibiotic therapy, is a source of drug-resistant isolates of the genus *Enterococcus*. The hospital environment, including the environment closest to the patient (the room where the patient stays and the equipment that the patient touches and which is used during hospitalization), is considered a reservoir of drug-resistant enterococci. On the other hand, medical personnel, especially the hands of health care staff, are considered to be a vector that may lead to the spread of enterococci in the hospital environment (Fig. 1) [40]. An increasing incidence of HAI, and thus, the spread of resistance determinants among clinical isolates, is stimulated by migration of patients between health care centres and long-term care centres. Of particular importance are situations when a patient colonized and/or infected by drug resistant enterococci is released from one hospital and admitted for hospitalization to another, often specialist hospital [67]. This situation contributes to the persistence of a general endemic state with temporarily occurring epidemic centres.

Epidemiological data collected during the last two decades shows that enterococci are classified to the group of the most important nosocomial pathogens and the rate of spreading infections caused by them is diverse [12, 20, 53, 75]. Infections with aetiology stemming from *E. faecalis* and *E. faecium* are monitored, because these two species most frequently (respectively 60% and 40%) cause invasive infections in hospital conditions [25]. The highest percentage of HAI infections is currently registered in the United States, Ireland and Australia. Most cases of infections with VRE aetiology in the United States, Europe, Asia, South America and

Africa are recently caused by the VanA phenotype. On the other hand, epidemics caused by the isolates with the VanB phenotype are the most common in Australia and Singapore [51].

3. Farm animals

In the non-hospital environment, the induction of enterococcal drug resistance is attributed to animal husbandry and agriculture. Enterococci belong to the pathogens of farm animals, causing infections with various clinical features, which is why modern, breeding methods are associated with a high demand for antibiotics [3, 9, 44, 63]. Antibiotics are used not only for curative and prophylactic purposes, but also for the protection of the consumers' health against microorganisms which can contaminate the environment of farms and products of animal origin [60]. Unfortunately, antibiotics have also found application as growth promoters. They can be administered in a various ways (with water, parenterally), but first and foremost as feed additives consumed by farm animals. In Poland, initially, penicillin was used as an additive, followed by tetracycline (chlortetracycline and oxytetracycline), zinc bacitracin and flavophospholipol. The most commonly used antibiotic growth promoters, both in Poland and throughout the European Union, include, among others, avoparcin, monensin, salinomycin, spiramycin, tylosin, virginamycin and bacitracin [24, 60].

Many studies have shown that the use of avoparcin (a vancomycin analogue) resulted in cross-resistance to therapeutic glycopeptide antibiotics and the selection of VRE strains in the digestive tracts of farm animals [4, 6, 12]. Also the analysis of the epidemiological situation surrounding the occurrence of VRE isolates in the hospital and non-hospital environment allows one to infer about the participation of antibiotics used in agriculture in the generation of VRE. In Europe, in the population of people who have not been hospitalized, VRE isolates are much more common than in the US, where avoparcin was not used as a promoter of growth, but in the 1980s, vancomycin was used extensively in hospital treatments [29, 62].

Another example of the development of resistance to drugs used in treatments, i.e. quinupristin/dalfopristin, was the use of virginamycin in animals. Strains resistant to erythromycin and everninomicin were isolated [1, 8] from animals fed with fodders with the addition of tylosin and avilamycin, respectively. These and other facts led to the European Union finally banning the use of antibiotics as growth promoters in 2006. In other parts of the world, including Russia, China and the United States (major food manufacturers), antibiotics can still be used to improve and accelerate the growth of live-

stock [60]. In the USA the high frequency of isolation of enterococcal strains with the HLGR phenotype (High Level Gentamicin Resistant) [64] is observed due to the widespread use of gentamicin in poultry farming. Tetracycline antibiotics may be used for therapeutic purposes in the European Union and the US, [15, 48], which is reflected in the strains resistant to this group of antibiotics commonly isolated from products of animal origin [15].

Transmission of resistance genes between strains isolated from livestock and strains colonising the human digestive tract raises a lot of controversy. Proponents of this theory argue that drug-resistant isolates inhabiting the digestive tract of farm animals raised can enter the body of the consumer with food. Such a way of spreading resistance among bacteria is possible and very dangerous for public health [4, 6, 68]. On the other hand, the opponents believe that this way of circulation of the resistance genes may have marginal significance, as usually the exposure to drug-resistant bacteria in consumed meals is low [26, 38, 55, 67]. Nevertheless, it is considered that the use of antibiotics in agriculture can pose as serious epidemiological risk as treatment in medical facilities. The basis of this view is the conviction that the non-hospital population of "healthy" people consuming several meals daily (contaminated with drug-resistant enterococci) is larger than the population of patients hospitalized at the same time [67].

Animals fed with fodders with the addition of antibiotics contribute to the transition of antibiotic resistance genes into other ecological niches. The stool of farm animals contaminated with drug-resistant bacteria constitutes the basis of compost, which arable land is fertilised with. Field fertilisation may cause soil and water contamination and transfer of resistance genes to bacteria which inhabit these niches, and thus become a potential reservoir from which drug-resistant determinants will penetrate the human body (Fig. 1) [41].

4. Food

The effect of using antibiotic growth stimulators in farm animals is the passage of antibiotics or their metabolites into the tissues and organs of animals, and thus into the food of animal origin. The isolates of *E. faecium* and *E. faecalis* from the food of animal origin demonstrate resistance to antibiotics used in non-hospital and hospital treatment, among others ciprofloxacin, norfloxacin (meats, cheeses), tetracyclines [18, 71] and even linezolid (fish and fish products) [65]. In the food of animal origin produced in Europe, gentamycin- and streptomycin-resistant isolates are rare, while in the United States this phenomenon is quite frequent [13].

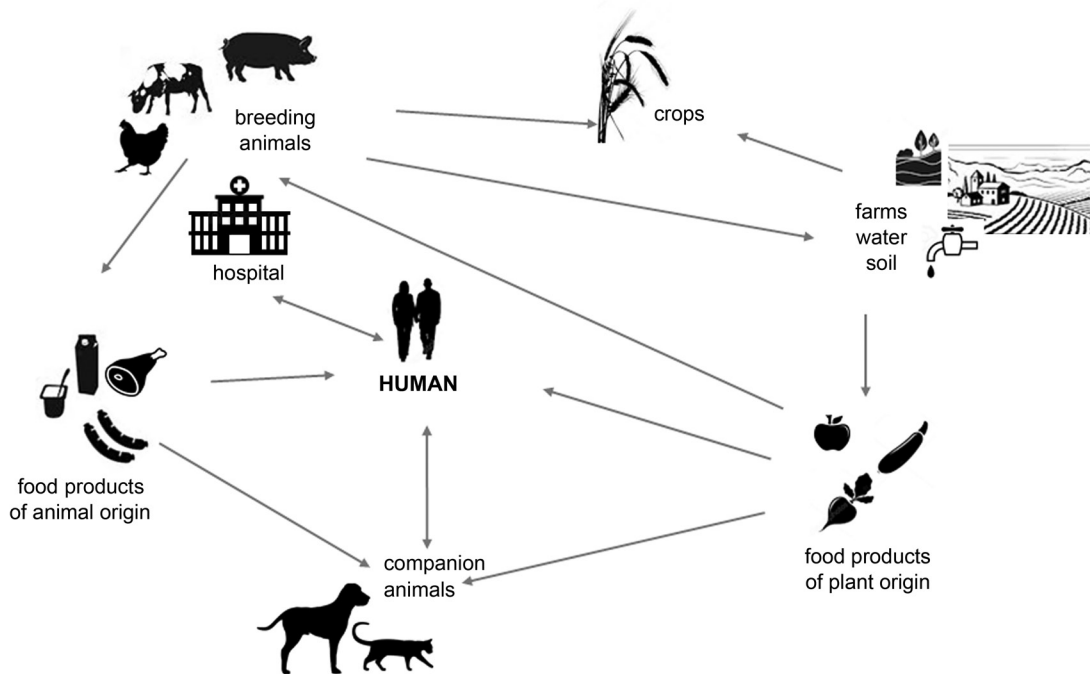


Fig. 1. Sources and reservoirs of drug-resistant strains of the genus *Enterococcus*.
Own compilation based on [23].

Supporters of the theory of public health threat posed by the consumption of raw and processed food contaminated with multi-resistant microorganisms point to the results of the work described by Jahan et al. In laboratory conditions, the gene responsible for resistance to tetracycline and streptomycin from strains *E. faecium* and *E. faecalis* was transferred from a food to clinical strains [33].

Drug-resistant enterococci are found in a raw foods of animal and vegetable origin; also their occurrence in ready-to-eat food (e.g., pasteurized milk) [11, 22, 34] has been quite well documented. In addition it was demonstrated that isolates occurring in processed food and raw beef, pork and poultry possess similar phenotype resistance to antimicrobials [13, 45].

Antibiotics were used not only in the production of food of animal origin, but also of plant origin [19]. Among several documented events, one can mention the application of the streptomycin since the 1950s to prevent infections of pear and apple trees, which created selective pressure and generated resistance to aminoglycosides among enterococci. Enterococci resistant to aminoglycosides were isolated from fresh vegetables and fruits (Fig. 1) [49, 69]. The issue of the occurrence of resistant enterococci in plant foods is poorly investigated, although a few reports indicate that plant food is not a reservoir of resistance to glycopeptides. In addition, *E. casseliflavus* was isolated from foods of vegetable origin more often than the species *E. faecium* and *E. faecalis*, in addition to being less resistant than the other two [52]. It can be accepted that the phenom-

enon of drug resistance of the enterococci originating from plant foods is not as frequent as among isolates from the products of animal origin, and strains do not accumulate as many resistance determinants as clinical isolates [13, 39].

5. Household pets

The importance of pets as “family members” is growing systematically [16, 32, 35]. Among the increasing number of reports, there are studies showing that dogs and cats colonized with enterococci resistant to various groups of antibiotics may constitute a reservoir of antibiotic resistance genes (Fig. 1). Zoonotic transmission of drug-resistant enterococci from animals to humans is possible through contact with animal secretions and excreta [2, 58]. Studies conducted in European countries, Japan, and the US show that dogs are more often reservoirs of drug-resistant enterococci compared to cats [7, 31, 32, 36]. It is an interesting fact that the two species that were most often isolated in animals are also most often the cause of healthcare associated infections: *E. faecium* and *E. faecalis*, much less often *E. durans*, *E. casseliflavus* and *E. gallinarum* [2, 16, 31, 32, 35]. Infections of enterococcal aetiology among companion animals occur sporadically and manifest themselves as diarrhoea, mastitis, cholangitis, urinary tract infections, and catheter-related infections [27, 46, 47, 57, 59]. Most antibiotics (including ampicillin, tetracycline, aminoglycosides, cephalosporins, quinolones, lincosamides,

macrolides, chloramphenicol) used in veterinary medicine for the treatment of non-enterococcal infections are also used in human medicine. It has been shown that treatment of dogs and cats with tetracyclines often leads to the selection of resistant strains as a result of selective pressure [32]. Similarly to treated patients and healthy people, antibiotic-resistant enterococci (including ARE strains resistant to erythromycin, tetracycline, ciprofloxacin, gentamycin, nitrofurantoin, and chloramphenicol) are more frequently isolated among animals treated in veterinary clinics, compared to non-treated animals. Among the examined animals, phenotypes indicating the acquired resistance to vancomycin (VanA and VanB) [56, 72] (which are characteristic of HAI-associated isolates) have been never [17, 32, 42] or very rarely found. Enterococci with a natural phenotype of resistance to glycopeptides (VanC) have been isolated from only a few animals [36, 42]. Nevertheless, the studies carried out in different countries show a close relationship between VRE and ARE isolates from dogs and isolates responsible for HAI in humans [28, 46, 66, 73].

6. Summary

Currently, no ecological niche is free of drug resistant enterococci and their complete eradication from the environment seems impossible. The participation of various environments as sources and reservoirs that generate and enable drug resistance among enterococci is changing and mutually interacting. The phenomenon of growing resistance among bacteria, including enterococci, is an epidemiological problem on a global scale. Overusing antibiotics not only in hospital treatment and veterinary medicine, but also by animal breeders and food producers, with a simultaneous strong limitation of therapeutic options, will contribute to deepening this phenomenon.

Acknowledgements

The article was translated by EURO-ALPHABET from Polish into English under agreement 659/P-DUN/2018 and funded by the Ministry of Science and Higher Education.

References

- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- Agudelo Higueta N., Huycke M.: Enterococcal disease, epidemiology, and implications for treatment (w) Enterococci from commensals to leading causes of drug resistant infection, red. M. Gilmore, D. Clewell, Y. Ike, N. Shankar, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, 2014, s. 65–99
- 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)
- van Belkum A., van den Braak N., Thomassen R., Verbrugh H., Endtz H.: Vancomycin-resistant enterococci in cats and dogs. *Lancet*, **348**, 1038–1039 (1996)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- Cinquelpalmi 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)
- 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)
- 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* isolated from artisanal food of animal origin in Argentina. *Foodborne Pathog. Dis.* **9**, 939–944 (2012)
- 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. Fracalanza 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., Głabski K., Wierzbička 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) Żywnienie 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 Niederhausen 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 antybiotyków 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., Abraham 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. *Zakazenia*, **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 animals 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)

Katarzyna Talaga-Ćwiertnia^{1*}, Małgorzata Bulanda²

¹Zakład Mykologii Katedra Mikrobiologii Wydział Lekarski Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

²Zakład 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, leading 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 drobno-ustroje 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, określanymi akronimem ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* 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 Aminoglycoside Resistant), glikopeptydów (VRE – Vancomycin Resistant *Enterococcus*), tetracyklin, chinolonów, makrolidów, streptogramin oraz chloramfenikolu [12, 30]. W XXI wieku doprowadziło to do sytuacji, w której najbardziej odporne 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 Acquired Infections) wyrażone klinicznie przede wszystkim

* Autor korespondencyjny: Katarzyna Talaga-Ćwiertnia, Zakład Mykologii Katedra Mikrobiologii Wydział Lekarski Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Czysza 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 wsierdza [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 wywołane 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 odporne 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 wsierdza oraz związanych z nimi infekcji łożyska krwi [53, 54]. Niepokojącym zjawiskiem wśród enterokoków jest nabywanie oporności na wyżej przed-

stawione 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 rezerwuuar lekoopornych enterokoków. Natomiast personel medyczny, a szczególnie ręce pracowników ochrony zdrowia, uznawany jest za wektor, dzięki któremu dochodzi 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 wywołanych 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 izolataami 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 odpowiednie szczepy odporne 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

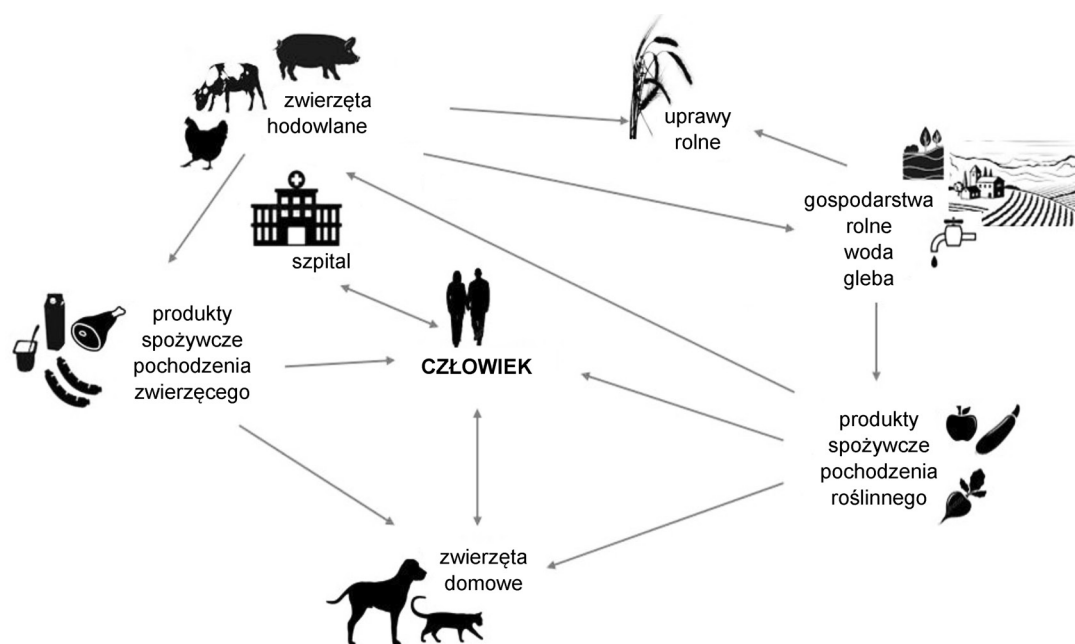
żywności) nadal można stosować antybiotyki w celu poprawy i przyspieszenia wzrostu zwierząt hodowlanych [60]. Właśnie w USA w wyniku powszechnego stosowania gentamycyny w hodowli drobiu obserwowana jest wysoka częstość izolacji szczepów enterokoków o fenotypie HLGR (High Level Gentamicin Resistant) [64]. 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 hodowlanych 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 pól 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

Efektom 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 odporne na gentamycynę i streptomycynę występują rzadko, natomiast w Stanach Zjednoczonych jest to zjawisko dość 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 dość 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 odporne 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 odporny 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 wydaliniami 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 enterokowe 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 źródła 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 Higueta 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, Massachusetts 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. Fracalanza 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., Głabski 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. Grell E.R., Lipiec A., Pisarski R.: Dodatki paszowe (w) Żywnienie 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-Schuetz 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., Abraham 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 animals 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)