

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BACTERIA A GROWING THREAT FOR ANIMALS AND PUBLIC HEALTH

Marian Binek*, Magdalena Kizerwetter-Świda, Magdalena Rzewuska,
Dorota Chrobak-Chmiel, Agnieszka Sałamaszyńska-Guz

* Division of Microbiology, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine,
Warsaw University of Life Sciences

Received in March, accepted in July 2019

Abstract: The major aspect of the consequences of antibiotic resistance usually concerns people. The animals are often seen as a source of pathogens or resistance genes implying a potential risk of their transmission to humans and thereby a potential hazard on public health. Despite the fact that transmission of resistant pathogens from animals to humans is possible we must also recognize that the animals for veterinarians are patients, which suffer from different bacterial infections, and require antibiotic treatment. Similarly to human infections, loss of effective therapy causes suffering for the affected animals, negative emotional and social effects on their owners, economic losses, and subsequently contributes to social costs. Infections in humans and animals with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), as well as with multidrug-resistant Gram-negative bacteria have rapidly emerged worldwide. Most of these bacteria, usually in a high density, inhabit the respective body compartments of animal and human hosts and are in close contact with each other. In such conditions genetic material can be transmitted between different bacteria, often belonging to phylogenetically distant taxons. Staphylococci harbor a wide variety of resistance genes and resistance-mediating mutations. Many of them are located on the same plasmid or SCC mec cassette. MRSP originates from animal reservoirs. It is a major cause of infections in dogs, also posing a zoonotic risk to humans. However, the transmission of this species is limited. The population of MRSP is highly diverse and include several clonal complexes (CCs) usually exhibiting specific antimicrobial resistance phenotypes. Increasing antimicrobial resistance among Gram-negative rods is also a growing issue in veterinary medicine. Multidrug resistance (MDR) is a common problem in *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. and many others. ESBL/AmpC producing *E. coli* strains are found both in companion and food-producing animals as well as in food of animal origin. Reports of carbapenemase-producing bacteria in companion animals include *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. In a single case, the carbapenemase VIM-1 producing strains of *Salmonella* Infantis and *E. coli* were recovered from diseased piglet and fattening pigs, respectively.

1. Introduction. 2. Problems of antibiotic therapy in animals. 3. Antibiotic resistance of staphylococci. 4. Antibiotic resistance of selected Gram-negative rods. 5. Data from the European Food Safety Authority (EFSA). 6. Concluding remarks

ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ BAKTERII ROSNĄCYM ZAGROŻENIEM DLA ZWIERZĄT I ZDROWIA PUBLICZNEGO

Streszczenie: Negatywne skutki oporności bakterii na antybiotyki zazwyczaj sprowadza się do zagrożeń dla człowieka. Zwierzęta zaś postrzegane są jako potencjalne źródło patogenów, czy też ich genów oporności, stwarzające ryzyko przeniesienia wspomnianych czynników na ludzi, a tym samym stanowiące potencjalne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Pomimo zasadności takiego twierdzenia, musimy również wziąć pod uwagę fakt, że zwierzęta dla lekarzy weterynarii są pacjentami. Cierpią na choroby bakteryjne wymagające leczenia antybiotykami. Podobnie, jak w przypadku zakażeń u człowieka, utrata możliwości skutecznej terapii potęguje cierpienie zwierząt, rodzi negatywne emocjonalne i społeczne skutki dla ich właścicieli, straty ekonomiczne czy też koszty społeczne. Zakażenia opornymi na metycylinę szczepami *Staphylococcus aureus* (MRSA) i *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), a także wielolekoopornymi bakteriami Gram-ujemnymi, równie szybko, jak u ludzi pojawiły się także u zwierząt. Większość z bakterii o takich cechach, często w dużej liczbie wchodzi w skład naturalnej mikrobioty określonych nisz ekologicznych różnych gospodarzy i w ramach danego ekosystemu pozostaje w wielorakich ze sobą relacjach. W takich warunkach materiał genetyczny może być przenoszony między bakteriami, należącymi czasem do dość odległych filogenetycznie taksonów. Gronkowce mają wiele różnych genów oporności, mogą też podlegać mutacjom warunkującym oporność. Wiele ze wspomnianych genów jest zlokalizowanych w tym samym plazmidzie lub kasecie SCC mec . Źródłem MRSP są zwierzęta, głównie towarzyszące. Wspomniany gatunek jest przyczyną wielu zmian chorobowych u psów. Ma również ograniczony potencjał zoonotyczny. Populacja MRSP jest bardzo zróżnicowana i obejmuje kilka kompleksów klonalnych (CCs), zwykle charakteryzujących się specyficznym fenotypem oporności. Podobnie, wzrost oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe obserwuje się również wśród wywołujących zakażenia u zwierząt Gram-ujemnych pałeczek. Oporność na wiele antybiotyków, wielolekooporność (MDR), jest częstym zjawiskiem wykrywanym u *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. i wielu innych. Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) i typu AmpC wytwarzane przez *E. coli* były stwierdzane u izolatów od zwierząt towarzyszących, gospodarskich, jak i stanowiących zanieczyszczenia żywności. Dane z ostatnich lat wskazują na wytwarzanie karbapenamaz przez pochodzące od zwierząt towarzyszących szczepy *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. W pojedynczym przypadku odnotowano również wytwarzanie karbapenemazy VIM-1 przez szczepy *Salmonella* Infantis i *E. coli* izolowane odpowiednio, od chorych prosiąt i tuczników.

* Corresponding author: Marian Binek, Division of Microbiology, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences, Ciszewskiego St. 8, 02-786 Warsaw; e-mail: marian_binek@sggw.pl

1. Wstęp. 2. Problemy antybiotykoterapii u zwierząt. 3. Antybiotykooporność gronkowców. 4. Antybiotykooporność wybranych Gram-ujemnych pałeczek. 5. Dane z raportu European Food Safety Authority. 6. Podsumowanie

Key words: antibiotic resistance of bacteria pathogenic to animals, antibiotic resistance of staphylococci, antibiotic resistance of Gram-negative rods, spread of antibiotic resistance

Słowa kluczowe: antybiotykooporność bakterii chorobotwórczych dla zwierząt, antybiotykooporność gronkowców, antybiotykooporność Gram-ujemnych pałeczek, szerzenie się antybiotykooporności

1. Introduction

The occurrence of resistant bacteria in animals usually arouses interest and even provokes anxiety, mainly due to the potential risk to people or to the public health [3, 45]. Bacteria living in animals do not live in isolation and remain in close relationships with other microorganisms, as well as the host itself, or microorganisms of other living organisms and ecosystems. This may result in the mutual transfer of genes and the acquisition of new features by the recipients, which determine their pathogenic nature and allow survival in extreme conditions. Comparison of the antibiotic resistance genes found in the microorganisms living in humans and animals indicates that many of them are identical and only few are present exclusively in bacteria that live in humans or certain species of animals [51]. In recent decades, the number of companion animals, i.e. dogs, cats or horses, has increased significantly. The social function of these animals has also changed and they have often been promoted to the role of family members, which resulted in the improvement of their welfare and closer relationships with their owners. On the other hand, close contact between human and companion or food-producing animals, promotes mutual exchange of microbionts through direct contact, as a result of coming into contact with excretions and secretions and as a consequence of animals sneezing, coughing or licking. Pollution of the natural environment will additionally contribute to the spread of microorganisms in the immediate environment of people and animals. Concurrently, the ongoing exchange of genetic material between the close and further related microorganisms, including genes located in bacterial chromosomes and plasmids, especially those located in mobile structures such as transposons, integrons, cassettes etc., will contribute to the formation of cultures adapted to survive in unfavorable conditions, as well as interactions within the network of interdependence with host cells on the host themselves [40, 51]. Concerns about the impact of microorganisms living in animals on the human health, including the spread of antibiotic resistance, are therefore justified, although such risk should be reviewed in terms of the species of the animal, its type of use, living conditions or care. One must also consider that the direction of transfer of bacteria resistant to antibiotics, including multi-

drug resistant strains, may be reversed, i.e. from human to animal. A common risk factor is the acquisition of resistance by bacteria living in human and animals as a result of the use of antibiotics, especially in unjustified situations, incorrect selection or dosing [27, 35, 45].

The aim of this study is to draw attention to the phenomenon of bacterial resistance in animals, which is as common as in human medicine, and to the resulting consequences in terms of therapy, animal welfare and threats to humans. Selected data on genes and their clusters encoding antibiotic resistance are also presented, as well as resistance spreading mechanisms among animal reservoir bacteria, in particular staphylococci and Gram-negative rods with zoonotic potential. General information on the resistance of zoonotic and indicator bacteria found in food-producing animals is presented on the basis of the European Food Safety Authority (EFSA) report.

2. Problems of antibiotic therapy in animals

In affluent societies, many species of companion animals are maintained, both for social reasons and for sport purposes. In the European Union, dogs are present in 25% of households, often with the rights of a family member. Many people have horses, which are particularly liked by humans and are often worshipped [40]. Consequently, owners of companion animals also expect high standards of veterinary care for their pupils, including the therapies using most advanced medical achievements, both on an outpatient and inpatient level. These animals are therefore subjected to intensive veterinary care. Advanced surgical procedures are also carried out on them, which are accompanied by frequent administration of antibiotics. The observed consequences are identical to those found in human medicine, such as the growing problem of hospital-acquired infections, the selection of epidemic multidrug-resistant strains or the exhaustion of therapeutic options [6, 17, 51]. This is confirmed by the growing number of reports on environmental and hospital-acquired *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections, infections by Gram-negative strains resistant to the third generation of cephalosporins, or even carbapenems in dogs and horses and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) infections in

dogs [6, 17, 36, 50, 53]. Deep, systemic and postoperative wound infections with the aforementioned microorganisms pose a direct threat to animal life and give veterinarians a moral choice whether to euthanise the animal or use an inadvisable alternative, which are antibiotics such as glycopeptides, oxazolidinones or carbapenems, critical for the treatment of diseases caused by multidrug-resistant bacteria in humans. On one hand, the introduction of these drugs to animal therapy may contribute to the growth and spread of antibiotic resistance; however, on the other hand, we face the dilemma of euthanising an animal when there is a possibility of effective treatment. As mentioned earlier, many animal owners treat them as family members, for others they are necessary for the day-to-day functioning, e.g. for disabled people; therefore, losing an animal is a serious emotional experience [1]. Resistance of bacteria, which cause infections in companion animals also significantly increases the cost of treatment. For example, in a dog, treatment of bacteremia caused by MRSP with linezolid generated costs of SEK 176,000 just for the medicine alone, which is approximately USD 25,600 [18]. In the case of contamination of clinics and animal hospitals with multidrug-resistant bacteria, the costs related to periodic closure of buildings, sometimes new investments and structural alterations, decontamination of rooms, introduction of asanitary regime and advanced methods of preventing the spread of infections, as well as costs of laboratory tests should be added to this. One should also keep in mind the possible loss of trust in doctors by the clients, etc. [3]. There is also a risk of transmission of the infection from animals to humans, e.g. as in the case of MRSA, including carers working with them, or veterinarians and auxiliary personnel [6]. The problem of using antibiotics in the rearing and therapy of food-producing animals is slightly different. This issue varies significantly depending on the part of the world and the country. Most of it comes down to the treatment of infectious diseases caused by bacteria to ensure the economic viability of animal production. Depending on the species of food-producing animals, the medicines are administered on an outpatient basis – individually as well as en masse to every animal in the herd, most often orally with food or drinking water [32]. Old first-line drugs, such as penicillin commonly used for the treatment of mastitis in cows, penicillin and tetracycline for the treatment of shipping fever, or trimethoprim-sulfonamide used to treat diarrhea in piglets, are displaced by newer chemotherapeutics, such as fluoroquinolones, third and fourth generation cephalosporins, or new generation macrolides and lincosamides. As a consequence, the above contributes to a broader selective pressure and the spread of antibiotic resistance. Just as in the treatment of companion animals, there is very little dif-

ference in the medicines used for treating people and livestock [32, 33, 57]. Recommendations regarding the selection of antimicrobial drugs intended for various animal species are issued in the form of EU documents, as well as by European and national government administration organisations and veterinary medicine associations [10, 16, 19].

The consequences of antibiotic resistance of infection causing bacteria in animals remain the same as in human medicine. Ineffective treatment, regardless of whether it affects a person or an animal, results in patient's suffering, an increase in medical costs and general social costs resulting from the loss of a 'family member', low productivity, incapacity to work, etc. Moreover, the increase and spread of antibiotic resistance limits or even eliminates the available treatment options [3, 14, 66].

3. Antibiotic resistance of staphylococci

Staphylococci are a part of physiological microbiota and are commonly found on the skin and mucous membranes of humans and animals. Their relationships with many other components of various ecosystems are close and manifold. As a result, they can acquire genes, including those responsible for multiple drug resistance, even without the direct selective pressure of a particular antibiotic [51]. The presence of plasmids (Table I) carrying different resistance genes was confirmed in bacteria in many ecosystems [51, 66, 70, 72, 73]. The *lsa(E)* gene, which determines cross-resistance to pleuromutilins, lincosamides and streptogramin A occurs in *Enterococcus* spp. In turn, in *Lactobacillus* spp. and *Streptococcus* spp., the *erm(T)* gene was detected, which encodes resistance to macrolides, lincosamides and streptogramin B, whereas the *cfr* gene, responsible for the cross-resistance to phenicols, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilins and streptogramins, occurs in *Bacillales*. Therefore, the use of antibiotics against one type of bacteria may lead to a selection of strains resistant to the given drug, but also result in strains that carry genes encoding resistance to other antimicrobial drugs, i.e. to co-selection of multidrug-resistant strains [27].

The resistance to methicillin (which means resistance to all β -lactam antibiotics) associated with the *mecA* gene has been detected initially in *S. aureus* strains found in humans and cattle. At present, it is also detected in strains isolated from companion animals, free-living animals and many species of farm animals [6, 25, 29, 41]. The *mecA* homolog, referred to as *mecC*, is a fragment of the *mec* class E gene complex *blaZ-mecC-mecR1-mecI*, which is a part of the mobile genomic island called staphylococcal cassette

Table I
Selected genes and clusters of genes encoding multidrug resistance of bacteria found in animals

No.	Genes	Clustered in:	Examples of bacteria / host	Resistance to:
1.	<i>blaZ</i> ; <i>bla</i> _{ARL}	<i>blaZ</i> - <i>blaI</i> - <i>blar1</i> operon in Tn552transposome	<i>S. aureus</i> , CoNS/ many species of animals	many groups of β -lactam antibiotics
2.	<i>mecA</i> , <i>mecC</i>	SCC <i>mec</i>	MRSA, MRSP/ many species of animals	β -laktams
3.	<i>tet(L)</i> , <i>tet(M)</i> , <i>aadD</i> , <i>dfrK</i> , <i>vga</i> (A) (Δ <i>blaZ</i> (functionally inactive))	pSWS47, <i>tet</i> (M) part of Tn916 in pSWS47	<i>S. epidermidis</i> /cat	tetracyclines (except glycylicyclines), kanamycin, neomycin, tobramycin, trimethoprim, lincosamides, pleuromutiline, streptogramin
4.	<i>aacA-aphD</i> , <i>aadE</i> , <i>erm(B)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>spw</i> , <i>lsa(E)</i> , <i>lnu(B)</i> , Δ <i>blaZ</i>	pV7037	<i>S. aureus</i> /pigs	gentamicin, kanamycin, tobramycin, streptomycin, macrolides, lincosamides, streptogramin A and B tetracyclines, aminocyclitols, pleuromutilins
5.	<i>aadD</i> , <i>erm(B)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>dfrk</i> , <i>apmA</i> ,	pAFS11	<i>S. aureus</i> /cattle	kanamycin, neomycin, tobramycin, lincosamides, streptogramin B, tetracyclines (except minocycline and glycylicycline), trimethoprim, apramycin
6.	<i>cfr</i> , <i>lsa(B)</i> , <i>erm(33)</i> <i>spc</i>	pSCFS1	<i>S. sciuri</i> /cattle	phenicols, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilines, streptogramin A and B, macrolides, aminocyclitols
7.	<i>cfr</i> , <i>erm(A)</i>	pMSA16	<i>S. aureus</i> /cattle	phenicols, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilins, streptogramin A and B, macrolides
8.	<i>aadD</i> , <i>tet(L)</i> , <i>dfrK</i> , <i>vga(C)</i>	pKKS825	<i>S. aureus</i> /pigs	kanamycin, neomycin, tobramycin, tetracyclines (except minocycline and glycylicyclines), trimethoprim, lincosamides, pleuromutiline, streptogramin A
9.	<i>cfr</i> , <i>bla</i> _{CTX-M-14b}	pGXEC3	<i>E. coli</i> /pigs	phenicols, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilins, streptogramin A and B, penicillin, cephalosporins (except cefamycins), monobactams
10.	<i>cfr</i> , <i>floR</i> , <i>tet(A)-tetR</i> , <i>strA/strB</i> and <i>sul2</i>	pSCEC2	<i>E. coli</i> / pigs	phenicols, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilines, streptogramin A and B, tetracyclines and glycylicyclins, streptomycin, and sulfonamides
11.	<i>mcr-1</i> , <i>bla</i> _{CTX-M-64} , <i>fosA3</i> , <i>floR</i>	pNH6DS2	<i>E. coli</i> /dogs	colistin, penicillins, cephalosporins (except cefamycins), monobactams, fosfomicin, phenicols
12.	<i>bla</i> _{TEM-1} , <i>aacC2</i> , <i>tetA</i> , <i>floR</i> , <i>strAB</i> , <i>rmtB</i> , <i>dfrA</i>	pEC008	<i>E. coli</i> /poultry	penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, tetracyclines and glycylicyclines, phenicols, streptomycin, trimethoprim

chromosome *mec* (SCC*mec*). The aforementioned gene is usually found in the type XI of the SCC*mec* [68]. Currently, three new *mecC* allotypes are known, i.e. *mecC1*, *mecC2* and *mecC3*, which display over 92% homology. The gene occurs in *S. aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp. (CoNS), isolated from humans and animals [30]. In recent years, the *mecB* gene has been detected in a cefoxitin-resistant *S. aureus* strain isolated from a human. It is a part of the methicillin resistance gene complex located on the Tn6045 transposon, originally occurring in *Macrococcus caseolyticus* [2]. *Staphylococcus aureus* in companion animals occurs relatively infrequently (in dogs and cats from 0 to 6%, in horses from 0 to 7%) and is responsible for a number of disease processes affecting the skin and soft tissues. It is often the cause of postoperative complications, as well as urinary tract infections, pulmonary infections, etc. It can also be a cause of hospital-acquired

infections, as well as infections acquired in places where animals are farmed [23, 31, 56, 58, 63]. The majority of MRSA strains isolated from small animals are identical to the human strains, healthcare-associated (HA-MRSA) strains classified to sequence types such as ST254, ST8 or ST22 [65]. MRSA ST398, known as the livestock-associated clone (LA-MRSA), was also found. It is usually characterised by a multiple drug-resistant phenotype. In addition to resistance to β -lactams, it displays resistance to tetracyclines, macrolides, lincosamides and streptogramins [21, 59]. Detection of the so-called "human" clones in animals and "animal" clones in humans may indicate the mutual exchange of said staphylococci between different animal species and humans. However, the transmission of ST225, ST22 and other "human" sequence types generally occurs from humans to animals. These staphylococci do not usually adapt to animals, but their temporary presence

makes them a potential reservoir of the aforementioned bacteria [6, 38, 64].

Methicillin-resistant *S. pseudintermedius* (MRSP) strains are more relevant in veterinary medicine than MRSA, because as an opportunistic microbiota, this species of staphylococci is commonly found on the skin and the mucous membranes of cats and dogs. MRSP is a good example of how drug resistance contributes to the failure of antibiotic therapy in the treatment of small animals. *Staphylococcus pseudintermedius* is usually responsible for many lesions (frequency of infections ranges from 8.7 to 28%), including purulent lesions on the skin, *otitis externa*, wounds infections, urinary tract, respiratory system, joints, oral cavity, peritoneum, hospital-acquired nosocomial infections or sepsis [7]. Similarly to *S. aureus*, methicillin-resistant strains of *S. pseudintermedius* appeared very quickly. They were phenotypically identified for the first time in the mid-1980's. The strains bearing the *mecA* gene, which determines the above-mentioned characteristic were isolated in the USA in 1999, and in Europe only in 2005 [20, 28]. Since then, the methicillin-resistant *S. pseudintermedius* strains have become a serious problem in the antibiotic therapy of diseases caused by these bacteria in dogs [8, 36]. MLST (Multilocus Sequence Typing) has revealed the global domination of several multiple drug-resistant clonal complexes (CC), which include several sequence types (ST). Previously, CC71 and CC258 represented by sequence type 71 (ST71) and 258 (ST258) dominated in Europe, CC68 represented by ST68 in the US, and CC45 and CC112 represented by ST45 and ST112 in Asia. CC71 strains are characterised by nearly 100% resistance to enrofloxacin and nearly 100% resistance to erythromycin and clindamycin. Approximately 70% of the strains show no sensitivity to trimethoprim + sulfonamide and almost 50% of them show no sensitivity to chloramphenicol. In contrast, the sensitivity to amikacin is found in about 90% of strains. CC258 is usually characterised by resistance to tetracycline, trimethoprim + sulfonamide, clindamycin and erythromycin (90% of strains). Only a few per cent of strains display resistance to enrofloxacin, amikacin and gentamicin. CC45 is characterised by 100% resistance to enrofloxacin and erythromycin and nearly 100% resistance to clindamycin, tetracycline, chloramphenicol and gentamicin. Furthermore, approximately 80% of the strains do not show any sensitivity to trimethoprim + sulfonamide. Similarly to CC71, it is sensitive to amikacin (approximately 2% of resistant strains) [42]. Currently, a greater diversity in the occurrence of MRSP clonal complexes in a given area of the world can be observed and similarly to the USA, both CC68 and CC71, as well as CC84 are found. However, different profiles of antibiotic resistance of the strains of a given clonal complex found on different continents

are noticed [11, 42, 60, 68]. In Poland, the research conducted by Kizerwetter-Świda et al. demonstrated that among the MRSP, ST71 strains with type II-III SCC*mec* dominated up to 2015. However, in recent years, strains of the new clonal complex – CC551 represented by ST551 with SCC*mec*, have appeared and seem to be displacing the earlier clones [26].

The limitation of therapeutic options associated with the occurrence of methicillin resistance in staphylococci and the accompanying resistance to other classes of antibiotics makes it necessary to search for new chemotherapeutic agents. Enrofloxacin, as well as marbofloxacin and orbifloxacin, are fluoroquinolone drugs approved for use in the veterinary medicine. Pradofloxacin, a new third-generation fluoroquinolone with a broad spectrum of activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, including anaerobic bacteria, has also been approved for treatment of bacterial infections in dogs and cats in Europe. This drug, in contrast to older fluoroquinolones, demonstrates the same affinity for both enzymes involved in the DNA replication, i.e. topoisomerase II (gyrase) and topoisomerase IV. The low value of MIC of pradofloxacin MIC compared to other fluoroquinolones in relation to many veterinary pathogens, including *S. pseudintermedius*, which indicated a greater effectiveness of this antibiotic in combating infections with the aforementioned species of staphylococci in dogs and cats. However, the research on MRSP susceptibility to pradofloxacin conducted by Kizerwetter-Świda et al. demonstrated that over 94% of the researched strains demonstrated resistance [24]. This is due to a single mutation in the *gyrA* gene (DNA gyrase) and a single mutation in the *glaA* gene (topoisomerase IV) resulting in the conversion of serine to leucine at position 84 and serine to isoleucine at position 80 in the encoded proteins, respectively. The results of the cited research demonstrated that only single strains of MRSP can be susceptible to pradofloxacin and consequently to other fluoroquinolones. This practically limits the use of fluoroquinolones in the therapy of diseases caused by methicillin-resistant staphylococci [24].

4. Antibiotic resistance of selected Gram-negative rods

Many types of Gram-negative rods are a part of the natural human and animal ecosystems, such as the gastrointestinal tract, the genitourinary tract or the respiratory system. The emergence of multidrug-resistant strains, including opportunistic species, first detected in humans, highlighted the risks associated with the failure of therapy and the spread of resistance. It soon became clear that the resistance of these

bacteria is to a large extent determined by the production of β -lactamases, which are often derivatives of TEM-1, TEM-2 or SHV-1, as well as CTX-M, VEB, PER, BES and OXA, characterised by an extended substrate spectrum (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL). OXA β -lactamase also has the characteristics of carbapenemases classified as class D, CHDL type (carbapenem-hydrolysing class D β -lactamase) [39, 62]. The first report on the isolation of cefotaxime-resistant *E. coli* strains producing CTX-M-type ESBL from dog's faeces took place in Japan in 1986 and the isolation of SHV-12-type producing strains from the urinary tract of this animal species took place in Spain in 1998 [34, 54]. Subsequently, the data on the occurrence of TEM-type and SHV-type β -lactamases producing *E. coli* strains in healthy dogs and strains with chromosome carrying a gene responsible for the overproduction of AmpC β -lactamase [4, 5] have appeared. Since then, the number of publications on the occurrence of ESBL and AmpC-producing Gram-negative rods in companion animals has increased significantly, and the CTX-M, TEM or SHV enzymes detected in them represent different families within the ESBL group. Some of their clones, however, caused epidemics and even pandemics in humans and animals, such as the multidrug-resistant *E. coli* ST131 clone [46]. Isolates of these bacteria demonstrated the same virulence genotype, drug resistance pattern, presence of plasmids and PFGE profile [43]. Infections caused by bacteria producing the above-described β -lactamase in dogs and cats were documented considerably late, not until 2009, on the basis of the research on strains from the years 2004–2006, which demonstrated resistance to fluoroquinolones. Concurrently, the identity of highly virulent *E. coli* clones – O25b:H4 ST131 and O25a ST648-D, which are found in poultry and produce the CTX-M-9 β -lactamase, and clinical isolates of these bacteria from humans [37, 61] was confirmed. The *E. coli* O25b ST131 strain was also found in the faeces of hospitalised dogs [22]. Other sequence types of ESBL producing *E. coli*, e.g. ST156, ST405, ST410 and the aforementioned ST 648 were found in both companion animals and humans [12].

Publications from 2013 report that companion animals with NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase) carbapenemase-producing *E. coli* strains were found in the US and those with a NDM-5 type were found in Finland [44, 52]. In Europe, OXA-48 carbapenemase-producing *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains were found in dogs [53]. In 2016, a case of the transmission of CTX-M-15-producing, colistin-resistant *E. coli* strains from companion animals was described [71]. The research on the occurrence of multidrug-resistant strains of *E. coli* involved in infections in dogs and cats in Poland was conducted by Rzewuska et al. in 2015

[48]. As a result, it was demonstrated that as much as 66.8% of isolates were multidrug-resistant, and moreover, a statistically significant increase in the resistance took place over the years 2007–2013. However, further research demonstrated that only 3.4% of strains produced ESBL [49]. In these strains *bla*_{SHV12}, *bla*_{CTX-M-15} and *bla*_{TEM-116} encoding respectively SHV-12, CTX-M-15 and TEM-116 β -lactamases [49], were found.

Pseudomonas spp. and *Acinetobacter* spp. are Gram-negative rods commonly found as components of microbiota in animals. These bacteria are characterised by multidrug-resistance, have a zoonotic potential, and are also a potential reservoir of resistance genes. *Pseudomonas aeruginosa* are often responsible for *otitis externa* and *otitis media*, pyoderma or nosocomial infections. Multidrug resistance is a characteristic feature of these bacteria, although in contrast to strains found in humans, so far there is no pandrug-resistance (PDR) phenomenon in isolates of animal origin. Approximately 7% of isolates display resistance to gentamycin and 3% of isolates are resistant to amikacin. Resistance to fluoroquinolones includes 16% resistance to ciprofloxacin, 31% to enrofloxacin and 52% to orbifloxacin [47]. *Acinetobacter baumannii* live on the skin and in the oral mucosa of dogs. Little data on the infection with these bacteria in animals is available, and the existing research refers to nosocomial infections of the renal and respiratory systems or bacteraemia in dogs, in which the mortality rate reached 47%. *A. baumannii* isolates from dogs and horses demonstrate phenotypic and genotypic traits identical to those of human isolates [15]. In 2014, a case of a cat with a urinary tract infection caused by a multidrug-resistant *A. baumannii* strain, which produces OXA-23 β -lactamase responsible for the carbapenem resistance, was described. This strain belonged to the same clonal line (ST-2) as the strains involved in human infections [44].

5. Data from the European Food Safety Authority (EFSA)

The resistance of selected microorganisms to chemotherapeutics is constantly monitored in the European Union countries, on the basis of the 2003/99/EC directive [13]. It concerns mainly the zoonotic bacteria, other selected microorganisms found in livestock, which contaminate food and feed, as well as indicator bacteria. The results of tests conducted using routine methods and, to a lesser extent, using specific methods, are submitted to the European Food Safety Authorities (EFSA) and the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) by the individual member countries in the form of an annual report. These institutions analyse the data, which is then presented as

reports in the EFSA Journal published by John Wiley and Sons Ltd. The latest report was published in 2019 and concerns the data from 2017, which was submitted by the 28 EU member countries and other European countries. In the part of the analysis concerning the resistance, the report mainly refers to *Campylobacter* spp. and *Salmonella enterica* rods from humans and selected animal species. However, in the section concerning indicator bacteria, it refers to commensal *E. coli* strains isolated from fattening pigs and calves under 1 year of age, as well as the meat samples obtained from these animals. The data on the occurrence and the antibiotic resistance of methicillin-resistant *S. aureus* strains were also included to a lesser extent [55].

Based on the analysis of the data contained in the previous and current reports, a steady trend in the increase of resistance of zoonotic bacteria can be observed. The widespread ciprofloxacin resistance exhibited by *Campylobacter coli* strains isolated from fatteners and *Campylobacter jejuni* strains isolated from cattle (over 52% of resistant strains), which a drug of critical significance to human health, is alarming, as it is used for the treatment of campylobacteriosis. Resistance to erythromycin (the second drug of critical significance for humans due to the above) was maintained at a low level (1.3%) among *C. jejuni* strains isolated from cattle and *C. coli* strains found in broilers. Resistance to this drug was found in a higher percentage in *C. coli* isolated from pigs and turkeys (15.5% of strains). The rapid increase in the resistance of *C. jejuni* and *C. coli* to gentamycin, found in up to 65% of *C. coli* isolates from pigs, is an adverse phenomenon observed in some countries.

Fluoroquinolones resistance of *Salmonella* rods isolated from pig and bovine carcasses appears to be negligible, although the percentage of resistant strains varies from one country to another, thus 42.3% of strains in Italy and 20.7% in Spain demonstrated resistance to ciprofloxacin. So far, no high degree of fluoroquinolone resistance, i.e. demonstrating MIC \geq 4 mg/L, has been found among animal isolates of these bacteria. Many strains, in particular ones isolated from pig carcasses and from pigs, are characterised by multidrug-resistance reaching up to 51.3% of isolates. This state is mainly influenced by the monophasic *Salmonella* Typhimurium strains, which constitute 56.7% of multidrug-resistant *Salmonella* isolated from pig carcasses and 52.3% found in pigs. They demonstrate resistance to ampicillin, sulfamethoxazole and tetracycline, typical of this serovar; however, resistance to streptomycin is demonstrated equally as often. In addition, a relationship between certain *Salmonella* rods serovars and affinity for specific hosts and resistance patterns can be noticed. Certain serovars demonstrated tetracycline resistance, such as *Salmonella* Typhimurium

and less frequently other serovars found in pigs and pig carcasses. The fact that no resistance to carbapenems was found in the tested *Salmonella* rods, both those isolated from pigs and cattle, as well as those isolated from carcasses of the said animals, can be perceived encouraging.

The acquisition of antimicrobial resistance by commensal bacteria colonising animals remains in direct dependence on the intensity of their use. Consequently, this leads to the selective pressure of these substances, co-selection and clonal propagation of resistant bacteria, or the transmission of genes encoding resistance between strains through multiple mechanisms. Research on the drug susceptibility of commensal, indicator *E. coli* strains isolated from the gastrointestinal tract of healthy animals and food of animal origin can provide a lot of valuable information regarding the current state, as well as the tendency in the formation of drug susceptibility of bacteria in the animal reservoir. Through spreading among animals or transmitting to humans, these microorganisms can be a potential threat to both the animal and the public health. The data for 2017 included in the report indicate that *E. coli* strains isolated from the bowels of fattening pigs and calves under 1 year of age demonstrate resistance to many chemotherapeutic agents (Table II) in a significant proportion. Resistance to tetracycline was found in 52.1% of isolates from pigs and 43.8% of isolates from calves. Resistance to sulphamethoxazole, trimethoprim and ampicillin was also quite high, ranging from 24.7% to 42.4% of strains from both groups of animals. Resistance to ciprofloxacin was observed at an average level, with 10.6% of strains demonstrating resistance; however, it was higher than resistance to nalidixic acid (5.8% of pig isolates and 6.7% of calf isolates). Similarly, resistance to chloramphenicol was at an average level (18% of isolates from pigs and 14.4% of isolates from calves). The low percentage of strains demonstrated resistance to gentamycin, cefotaxime, ceftazidime, azithromycin and a very low percentage to colistin. Meropenem resistance and tigecycline resistance were not detected. Depending on the country, there is an upward or downward trend in the resistance of commensal *E. coli* strains to these antibiotics. The isolates from pigs demonstrated susceptibility to all classes of chemotherapeutic agents in a lower percentage those from calves (39.2% versus 56.7%). Multidrug-resistance was demonstrated by 34.9% of pig isolates and 27.7% of calf isolates. Most frequently, the resistance concerned tetracycline, ampicillin, sulfamethoxazole and trimethoprim. Resistance to antibiotics, which are of critical significance to human health and are used in the treatment of bacterial diseases in humans, such as ciprofloxacin, cefotaxime, ceftazidime, meropenem, colistin or azithromycin,

Table II
Percentage of commensal *Escherichia coli* strains resistant to selected antimicrobials, isolated from fattening pigs

Country/average in EU	Number of strains tested	Percentage of resistant strains								
		Gentamicin	Chloramphenicol	Ampicillin	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Colistine	Sulfamethoxazole	Tetracycline
Spain	170	4.7	35.3	77.1	2.9	2.9	44.7	0.6	63.5	88.8
Portugal	142	2.8	44.4	59.9	3.5	3.5	21.1	2.1	68.3	89.4
Greece	170	9.4	40.6	58.8	0.6	0.6	10.0	0.6	82.4	75.9
Poland	213	3.3	13.6	46.9	1.9	1.9	16.0	0	57.7	58.2
Germany	227	1.3	9.7	29.1	2.2	1.3	6.6	0.4	30.0	36.6
Sweden	140	0	5.7	18.6	0	0	0	0	20.7	9.3
Finland	175	0	0.6	8.6	0	0	0	0	12	18.8
On average in EU (28 member countries)	4205	2.7	18.0	38.5	1.4	1.3	10.6	0.3	42.4	52.1

with the exception of the first one, was demonstrated by a small percentage of *E. coli* isolated from pigs and calves. Resistance to third generation cephalosporins was confirmed in 1.4% of isolates from pigs and 1.3% of isolates from calves. Similarly, the percentage of azithromycin-resistant strains did not exceed 2%. A small percentage of *E. coli* indicator strains demonstrated resistance to colistin; 0.3% of pig isolates and 0.8% of calf isolates. No resistance to carbapenems was found, whereas, as mentioned earlier, a relatively high percentage of commensal *E. coli* demonstrated resistance to ciprofloxacin (> 10%). Moreover, 55–64% of the isolates demonstrated cross-resistance to ciprofloxacin and nalidixic acid.

Considering the fact that the resistance of bacteria present in animals to third generation cephalosporins and carbapenemes constitutes a threat to public health, the European Commission, with the means of the 2013/652/EU decision, introduced the obligation, starting in 2014, to monitor the sensitivity of these antibiotics to *Salmonella* and indicator *E. coli* rods [9]. These bacteria, which show resistance to cefotaxime, ceftazidime or meropenem are subjected to further detailed analysis to determine the resistance phenotypes and their mechanisms. In most European countries, animal isolates of *Salmonella* rods have not shown resistance to cephalosporins. However, on average only 0.8% of them produced ESBL and 0.1% AmpC. In one case, production of VIM-1 by *Salmonella* Infantis isolates from sick piglets was detected. Similarly, *E. coli* strains resistant to third generation cephalosporins constituted only a small percentage of the natural microbiota components of the intestines. Strains potentially producing ESBL, AmpC or ESBL+AmpC were found in 1.2%

of fattening pigs and 1.4% of calves under one year of age. As a result of an expanded and specific test for the presence of *E. coli* strains in stool of fattening pigs and calves under 1 year of age, which produce ESBL/AmpC /carbapenemase, data confirming a high percentage of strains potentially producing these β -lactamases were obtained. The enzymes listed above were produced by 43.8% of isolates present in the stool of fattening pigs and the stool of 44.5% of the calves. The percentage of strains producing these enzymes isolated from pork or veal meat was much lower and amounted to 6% and 4.8%, respectively.

In a routine study carried out in 2017, no carbapenemase-producing *Salmonella* strains and indicator *E. coli* were detected, although in the specific study investigating the presence of *E. coli* stains producing ESBL/AmpC/carbapenemase, one case of a VIM-1-positive strain in the stool of slaughter pigs was detected.

Research into the occurrence of MRSA in animals and in food as well as into the characteristics of isolated strains has shown that these bacteria frequently contaminate food, including meat from cattle, pigs and rabbits. The typing of the *spa* confirmed that the vast majority of MRSA strains found in pork meat belonged to the t011, t034C, and t108 types, and were associated with a dominant CC398 clone in livestock (LA-MRSA). Few other types of *spa*, such as t002, usually included in ST5 (CC5), have been classified as hospital-acquired strains (HA-MRSA). The aforementioned sequential type, in addition to resistance to β -lactam antibiotics, exhibits additional resistance to gentamycin and kanamycin. Other types of *spa*, outside the LA-MRSA line, include t091, t109, t127 and t6292, representing mainly community-associated MRSA (CA-MRSA) strains.

Data from Sweden, which refers to MRSA in dogs, show that isolated staphylococci belonged to all three categories. The *spa* t034 type is associated with CC398, and the t2734 type with CC97, and both belong to the LA-MRSA category. In turn, t127 and t891 are representatives of the CA-MRSA. Although the first type does not produce PLV toxin, its status as a CA-MRSA representative is sustained. Other *spa* types, such as t008, t022, t032 and t5634, represented the HA-MRSA category. Data from the report also revealed novel *spa* types of MRSA found in farm animals (pigs, calves), such as t17061, t17304, t17339, or 17627 included in the LA-MRSA category.

6. Concluding remarks

The data presented show that resistant and multi-resistant bacteria are present both in humans and in animals, and contaminate food products of animal origin. Similarly, genes coding for antimicrobial resistance are mostly identical in the microorganisms found in both hosts. It is possible to colonise humans by bacterial species that live in animals, as well as animals by “human” microorganisms. The direction of this transmission is not always possible to prove. Also, its risk has not been estimated yet. The widespread and unjustified use of antibiotics favour the selection of resistant strains, co-selection of multi-resistant strains, maintenance of genes that determine resistance, and the spread of resistance, which are significant threats to public health.

It should be emphasised that it is not always possible to draw a linear correlation between the use of a particular antibiotic and bacterial resistance, or the presence of the genes conditioning this resistance. An example here is the occurrence of genes conditioning resistance to florfenicol or apramycin in *Staphylococcus* spp. These antibiotics are not used to treat infections with the mentioned bacteria; however, are used to control other bacteria that cause respiratory and digestive diseases in livestock. In case of the selective pressure of these antibiotics, staphylococci occurring in, for example, the skin or mucous membranes, must obtain genes coding for the mechanisms of resistance to the above antibiotics in order to survive. This phenomenon is an example of the transfer of such genes between the microorganisms of indigenous communities. To understand the phenomena of co-selection or persistent resistance, it is necessary to know the physical connection of some resistance genes with others, or groups of genes transferred together (Table I.) [51, 66, 67, 72, 73].

Problems resulting from infections caused by multi-resistant bacteria in hospitalised companion animals are an exact reflection of the issues affecting hospital-

ised people. Both places are high-risk environments resulting from the intensive use of antibiotics, advanced therapies and a greater concentration of patients. Bacteria isolated from healthy animals, which are not given antibiotic treatment, unlike those from hospital environments, are characterised by high sensitivity to antimicrobial agents, which confirms the importance of selection pressure in the induction of resistance and its spread. Resistance and multi-resistance of zoonotic bacteria and indicator strains found in livestock, as well as in food products of animal origin may pose a potential threat to the public health. Limiting the use of antibiotics to absolutely necessary cases, and therefore rational antibiotic therapy, consistent with treatment recommendations including the initiation and implementation of drug management policy, other optional treatments, prophylaxis and biosecurity may be potential solutions to reduce the problem [3].

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

1. Adams C.L., Bonnett B.N., Meek A.H.: Predictors of owner response to companion animal death in 177 clients from 14 practices in Ontario. *J. Am. Med. Vet. Assoc.* **217**, 1303–1309 (2000)
2. Becker K., van Alen S., Idelevich E.A., Schleimer N., Seggewiß J., Mwillmann A., Kaspar U., Peters G.: Plasmid-encoded transferable *mecB*-mediated methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Emer. Infect. Dis.* **24**, 242–248 (2018)
3. Bengtsson B., Greco Ch.: Antibiotic resistance – consequences for animal health, welfare, and food production. *Ups. J. Med. Sci.* **119**, 96–102 (2014)
4. Bogaerts P., Huang T.D., Bouchahrouf W., Bauraing C., Berhin C., El Garch F.: Characterization of ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from diseased companion animals in Europe. *Microbial. Drug Resist.* **21**, 643–650 (2015)
5. Carattoli A., Lovari S., Franco A., Cordaro G., Di Matteo P., Battisti A.: Extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in Rome, Italy, from 2001 to 2003. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 833–835 (2005)
6. Catry B., van Duijkeren E., Pomba M.C., Greko C., Moreno M.A., Pyörälä S., Ruzauskas M., Sanders P., Threlfall E.J., Ungemach F., Törneke K., Muñoz-Madero C., Torren-Edo J.: Reflection paper on MRSA in food-producing and companion animals: epidemiology and control options for human and animal health. *Epidemiol. Infect.* **138**, 626–644 (2010)
7. Chrobak-Chmiel D., Golke A., Dembele K., Ćwiek K., Kizerwetter-Świda M., Rzewuska M., Binek M.: *Staphylococcus pseudintermedius*, both commensal and pathogen. *Med. Weter.* **74**, 345–408, (2018)
8. Chrobak-Chmiel D., Kizerwetter-Świda M., Rzewuska M., Binek M.: Antibiotic resistance of canine *Staphylococcus intermedius* group (SIG) – practical implications. *Pol. J. Vet. Sci.* **14**, 213–218 (2011)

9. Commission Implementing Decision of 12 November 2013 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria (notified under document C(2013) 7145) (Text with EEA relevance) (2013/652/EU). *Official Journal of the European Union*, L 303/26, 14.11 (2013)
10. Commission notice: Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine. Official Journal of the European Union, C 299, 7–26, (2015) https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/2015_prudent_use_guidelines_en.pdf;
11. Damborg P., Moodley A., Aalbaek B., Ventrella G., Pires dos Santos T.: High genotypic diversity among methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from canine infections in Denmark. *BMC Vet. Res.* **12**, 131 (2016) DOI 10.1186/s12917-016-0756-y
12. Dierikx C.M., van Duijkeren E., Schoormans A.H., van Essen-Zandbergen A., Veldman K., Kant A., Huijsdens X.W., van der Zwaluw K., Wagenaar J.A., Mevius D.J.: Occurrence and characteristics of extended-spectrum- β -lactamase- and AmpC-producing clinical isolates derived from companion animals and horses. *J. Antimicrob. Chemother.* **67**, 1368–1374 (2012)
13. Directive 2003/99/EC of the European Parliament and of the Council of 17 November 2003 on the monitoring of zoonoses and zoonotic agents, amending Council Decision 90/424/EEC and repealing Council Directive 92/117/EEC. OJ L 325, 12 December 2003, p. 31–40
14. ECDC. European Center for Disease Prevention and Control. Surveillance and disease data for antimicrobial resistance. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial_resistance/EARS-Net/Pages/EARS-Net.aspx Accessed 10 July 2018
15. Endimiani A., Hujer K.M., Hujer A.M., Bertschy I., Rossano A., Koch C., Gerber V., Francey T., Bonomo R.A., Perreten V.: *Acinetobacter baumannii* isolates from pets and horses in Switzerland: molecular characterization and clinical data. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 2248–2254 (2011)
16. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP): Reflection paper on dose optimisation of established 6 veterinary antibiotics in the context of SPC harmonisation. 19 July 2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-dose-optimisation-established-veterinary-antibiotics-context-summary-product_en.pdf
17. Ewers C., Bethé A., Semmler T., Guenther S., Wieler L.H.: Extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clin. Microbiol. Infect.* **18**, 646–655 (2012)
18. Foster J.D., Trepanier L.A., Ginn J.A.: Use of linezolid to treat MRSP bacteremia and discospondylitis in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **50**, 53–58 (2014)
19. FVE guidelines responsible use of antibiotics. 07 January 2019. <https://www.fve.org/publications/fve-guidelines-responsible-use-of-antibiotics/>
20. Gortel K., Campbell K.L., Kakoma I., Whittam T., Schaeffer D.J., Weisiger R.M.: Methicillin resistance among staphylococci isolated from dogs. *Am. J. Vet. Res.* **60**, 1526–1530 (1999)
21. Gómez-Sanz E., Kadlec K., Feßler A.T., Zarazaga M., Torres C., Schwarz S.: Novel *erm(T)*-carrying multiresistance plasmids from porcine and human isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 that also harbor cadmium and copper resistance determinants. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 3275–3282 (2013)
22. Guo S., Brouwers H.J., Cobbold R.N., Platell J.L., Chapman T.A., Barrs V.R., Johnson J.R., Trott D.J.: Fluoroquinolone-resistant extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*, including O25b-ST131, isolated from faeces of hospitalized dogs in an Australian veterinary referral centre. *J. Antimicrob. Chemother.* **68**, 1025–1031 (2013)
23. Hoet A.E., van Balen J., Nava-Hoet R.C., Bateman S., Hillier A., Dyce J., Wittum T.E.: Epidemiological profiling of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-positive dogs arriving at a veterinary teaching hospital. *Vector Borne Zoonotic Dis.* **13**, 385–393 (2013)
24. Kizerwetter-Świda M., Chrobak-Chmiel D., Rzewuska M., Binek M.: Resistance of canine methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains to pradofloxacin. *J. Vet. Diag. Invest.* **28**, 514–518 (2016)
25. Kizerwetter-Świda M., Chrobak-Chmiel D., Rzewuska M., Pławińska-Czarnak J., Binek M.: Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from meat processing plants – a preliminary study. *J. Vet. Res.* **60**, 441–446 (2016)
26. Kizerwetter-Świda M., Chrobak-Chmiel D., Rzewuska M., Binek M.: Changes in the population structure of canine methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Poland. *Vet. Microbiol.* **208**, 106–109 (2017)
27. Kizerwetter-Świda M., Pławińska-Czarnak J.: Gronkowce izolowane od zwierząt jako źródło genów kodujących wielolekooporność na antybiotyki o krytycznym znaczeniu dla zdrowia publicznego. *Med. Weter.* **73**, 628–631 (2017)
28. Loeffler A., Linek M., Moodley A., Guardabassi L., Sung J.M., Winkler M., Weiss R., Lloyd D.H.: First report of multiresistant, *mecA*-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. *Vet. Dermatol.* **18**, 412–421 (2007)
29. Loncaric I., Tichy A., Handler S., Szostak M., Tickert M., Diab-Elschahawi M., Spersger J., Künzel F.: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus* sp (MRS) in different companion animals and determination of risk factors for colonization with MRS. *Antibiotics*, **8**, 36 (2019) doi:10.3390/antibiotics8020036
30. MacFadyen A.C., Harrison E.M., Drigo I., Parkhill J., Holmes M.A., Paterson G.K.: A *mecC* allotype, *mecC3*, in the CoNS *Staphylococcus caeli*, encoded within a variant SCC*mecC*. *J. Antimicrob. Chemother.* **74**, 547–552 (2019) doi: 10.1093/jac/dky502
31. Maddox T.W., Clegg P.D., Diggle P.J., Wedley A.L., Dawson S., Pinchbeck G.L., Williams N.J.: Cross-sectional study of antimicrobial-resistant bacteria in horses. Part 1: Prevalence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Equine Vet. J.* **44**, 289–296 (2012)
32. Maron D.F., Smith T.J., Nachman K.E.: Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. *Global Health*, **9**, 48, (2013)
33. Marshall B.M., Levy S.B.: Food animals and antimicrobials: impact on human health. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**, 718–733 (2011)
34. Matsumoto Y., Ikeda F., Kamimura T., Yokota Y., Mine Y.: Novel plasmid-mediated β -lactamase from *Escherichia coli* that inactivates oxymino-cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother.* **32**, 1243–1246 (1988)
35. Mazińska B., Hryniewicz W.: Polish Physicians' Attitudes Towards Antibiotic Prescription and Antimicrobial Resistance. *Pol. J. Microbiol.* **66**, 309–319 (2017)
36. Moodley A., Damborg P., Nielsen S.A.: Antimicrobial resistance in methicillin susceptible and methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* of canine origin: Literature review from 1980–2013. *Vet. Microbiol.* **171**, 337–341 (2014)
37. Mora A., Herrera A., Mamani R., Lopez C., Alonso M.P., Blanco J.E., Blanco M., Dahbi G., Garcia-Garrote F., Pita J.M., Coira A., Bernardez M.I., Blanco J.: Recent emergence of clonal group O25b:K1:H4-B2-St131beA strains among *Escherichia*

- coli* poultry isolates, including CTX-M-9-producing strains, and comparison with clinical human isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* **76**, 6991–6997 (2010)
38. Nienhoff U., Kadlec K., Chaberny I.F., Verspohl J., Gerlach G.F.: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between humans and dogs: two case reports. *J. Antimicrob. Chemother.* **64**, 660–662 (2009)
 39. Nikonorow E., Baraniak A., Gniadkowski M.: Oporność bakterii z rodziny Enterobacteriaceae na antybiotyki β -laktamowe wynikające z wytwarzania β -laktamaz. *Post. Mikrobiol.* **52**, 261–271 (2013)
 40. O’Haire M.: Companion animals and human health: benefits, challenges, and the road ahead. *J. Vet. Behav.* **5**, 226–234 (2010)
 41. Paterson G.K., Harrison E.M., Holmes M.A.: The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* **22** 42–47 (2014)
 42. Pires dos Santos T., Damborg P., Moodley A., Guardabassi L.: Systemic review on global epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*: Interference of population structure from multilocus sequence typing data. *Fron. Microbiol.* **7**, Article 1599 (2016) doi: 10.3389/fmicrob.2016.01599
 43. Pomba C., da Fonseca J.D., Baptista B.C., Correia J.D., Martínez-Martínez L.: Detection of the pandemic O25-ST131 human virulent *Escherichia coli* CTX-M-15-producing clone harboring the *qnrB2* and *aac(6’)-Ib-cr* genes in a dog. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 327–328 (2009)
 44. Pomba C., Endimiani A., Rossano A., Saial D., Couto N., Perreten V.: First report of OXA-23-mediated carbapenem resistance in sequence type 2 multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with urinary tract infection in a cat. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 1267–1268 (2014)
 45. Pomba C., Rantala M., Greko Ch., Baptiste K.E., Ctry B., van Duijkeren E., Mateus A., Moreno M.A., Pyörälä S., Ružauskas M., Sanders P., Teale Ch., Threlfall E.J., Kunsagi Z., Toren-Endo J., Jukes H., Törneke K.: Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J. Antimicrob. Chemother.* **72**, 957–968 (2017)
 46. Rogers B.A., Sidjabat H.E., Paterson D.L.: *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strains. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 1–14 (2011)
 47. Rubin J., Walker R.D., Blickenstaff K., Bodeis-Jones S., Zhao S.: Antimicrobial resistance and genetic characterization of fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine infections. *Vet. Microbiol.* **131**, 164–172 (2008)
 48. Rzewuska M., Czopowicz M., Kizerwetter-Świda M., Chrobak D., Błaszczak B., Binek M.: Multidrug resistance in *Escherichia coli* strains isolated from infections in dogs and cats in Poland (2007–2013). *The Scientific World Journal* 2015: ARTICLE ID 408205 (2015)
 49. Rzewuska M., Stefańska I., Kizerwetter-Świda M., Chrobak-Chmiel D., Szczygielska P., Leśniak M., Binek M.: Characterization of extended-spectrum- β -lactamases produced by *Escherichia coli* strains isolated from dogs in Poland. *Pol. J. Microbiol.* **64**, 285–288 (2015)
 50. Schwarz S., Ennevi I., van Duijkeren E.: 40 yers of veterinary papers in JAC – what have we learnt? *J. Antimicrob. Chemother.* **71**, 2681–2690 (2016)
 51. Schwarz S., Feßler A.T., Loncaric I., Wu C., Kadlec K., Wang Y., Shen J.: Antimicrobial resistance among staphylococci of animal origin. *Microbiol. Spectr.* **6**, 4, (2018) doi: 10.1128/microbiol-spec.ARBA-0010-2017
 52. Shaheen B.W., Nayak R., Boothe D.M.: Emergence of a New Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1)-encoding gene in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from companion animals in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 2902–2903 (2013)
 53. Stolle I., Prenger-Berninghoff E., Stamm I., Scheufen S., Hassdenteufel E., Guenther S., Bethe A., Pfeifer Y., Ewers C.: Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. *J. Antimicrob. Chemother.* **68**, 2802–2808 (2013)
 54. Teshager T., Dominguez L., Moreno M.A., Saénz Y., Torres C., Cardenosa S.: Isolation of an SHV-12 β -lactamase – producing *Escherichia coli* strain from a dog with recurrent urinary tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 3483–3484 (2000)
 55. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. *EFSA Journal*. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5598 (2019)
 56. Tirosh-Levy S., Steinman A., Carmeli Y., Klement E., Navon-Venezia S.: Prevalence and risk factors for colonization with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and other *Staphylococci* species in hospitalized and farm horses in Israel. *Prev. Vet. Med.* **122**, 135–144 (2015)
 57. Vaarten J.: Clinical impact of antimicrobial resistance in animals. *Rev. Sci. Tech.* **31**, 221–229, (2012)
 58. Van Balen J., Mowery J., Piraino-Sandovel M., Nava-Hoet R.C., Kohn C., Hoet A.E.: Molecular epidemiology of environmental MRSA at an equine teaching hospital: introduction, circulation and maintenance. *Vet. Res.* **45**, 31 (2014) doi: 10.1186/1297-9716-45-31
 59. van Duijkeren E., Ten Horn L., Wagenaar JA, de Bruijn M, Laarhoven L, Verstappen K., de Weerd W., Meessen N., Duim B.: Suspected horse-to-human transmission of MRSA ST398. *Emerg. Infect. Dis.* **17**, 1137–1139 (2011)
 60. Ventrella G., Moodley A., Grandolfo E., Parisi A., Corrente M., Buonavoglia D., Guardabassi L.: Frequency, antimicrobial susceptibility and clonal distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in canine clinical samples submitted to a veterinary diagnostic laboratory in Italy: A 3 – year retrospective investigation. *Vet. Microbiol.* **211**, 103–106 (2017)
 61. Vincent C., Boerlin P., Daignault D., Dozois C.M., Dutil L., Galanakis C., Reid-Smith R.J., Tellier P.P., Tellis P.A., Ziebell K., Manges A.R.: Food reservoir for *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Emerg. Infect. Dis.* **16**, 88–95 (2010).
 62. Wasiński B., Różańska H., Osek J.: Wytwarzanie beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) przez bakterie występujące w żywności. *Med. Weter.* **69**, 274–278 (2013)
 63. Wedley A.L., Dawson S., Maddox T.W., Coyne K.P., Pinchbeck G.L., Clegg P., Jamroz D., Fielder M.D., Donovan D., Nuttall T., Williams N.J.: Carriage of *Staphylococcus* species in the veterinary visiting dog population in mainland UK: molecular characterization of resistance and virulence. *Vet. Microbiol.* **170**, 81–88 (2014)
 64. Wang J., Huang X.Y., Xia Y.B., Guo Z.W., Ma Z.B., Yi M.Y., Lv L.C., Lu P.L., Yan J.C., Huang J.W., Zeng Z.L., Liu J.H.: Clonal Spread of *Escherichia coli* ST93 Carrying *mcr-1*-Harboring IncN1-IncHI2/ST3 Plasmid Among Companion Animals, China. *Front. Microbiol.* **9**, Article 2989 (2018) doi: 10.3389/fmicb.2018.02989
 65. Weese J.S., van Duijkeren E.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Vet. Microbiol.* **140**, 418–429 (2010)
 66. WHO. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf Accessed 10 July 2018

67. Wendlandt S., Feßler A.T., Monecke S., Ehricht R., Schwarz S., Kadlec K.: The diversity of antimicrobial resistance genes among staphylococci of animal origin. *Int. J. Med. Microbiol.* **303**, 338–349 (2013)
68. Worthing K.A., Abraham S., Coombs G.W., Pang S., Saputra S., Jordan D.J., Trott D.J., Norris J.M.: Clonal diversity and geographic distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* from Australian animals: Discovery of novel sequence types. *Vet. Microbiol.* **213**, (58–65 (2018)
69. www.sccmec.org
70. Yuan L., Liu J.H., Du X.D., Zong Z.Y., Chen M., Hu G.Z., Pan Y.S.: Comparative genomics of *rmtB*-carrying IncI1 ST136 plasmids in avian *Escherichia coli* isolates from chickens in China. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **51**, 659–662 (2018) doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.009
71. Zhang X.F., Doi Y., Huang X., Li H.Y., Zhong L.L., Zeng K.J., Zhang Y.F., Patil S., Tian G.B.: Possible Transmission of *mcr-1*-Harboring *Escherichia coli* between Companion Animals and Human. *Emerg. Infect. Dis.* **22**, 1679–1681 (2016)
72. Zhang W.J., Xu X.R., Schwarz S., Wang X.M., Dai L., Zheng H.J., Liu S.: Characterization of the IncA/C plasmid pSEEC2 from *Escherichia coli* of swine origin that harbours the multiresistance gene *cfr*. *J. Antimicrob. Chemother.* **69**, 385–389 (2014) doi: 10.1093/jac/dkt355
73. Zhang J., Wang X. M., Dai L., Hua X., Dong Z., Schwarz S., Liu S.: Novel conjugative plasmid from *Escherichia coli* of swine origin that coharbors the multiresistance gene *cfr* and the extended-spectrum- β -lactamase gene blaCTX-M-14b. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **59**, 1337–1340 (2015) doi: 10.1128/AAC.04631-14

ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ BAKTERII ROSNĄCYM ZAGROŻENIEM DLA ZWIERZĄT I ZDROWIA PUBLICZNEGO

Marian Binek*, Magdalena Kizerwetter-Świda, Magdalena Rzewuska,
Dorota Chrobak-Chmiel, Agnieszka Sałamaszyńska-Guz

Zakład Mikrobiologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Szkola Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Wpłynęło w marcu, zaakceptowano w lipcu 2019 r.

Streszczenie: Negatywne skutki oporności bakterii na antybiotyki zazwyczaj sprowadza się do zagrożeń dla człowieka. Zwierzęta zaś postrzegane są jako potencjalne źródło patogenów, czy też ich genów oporności, stwarzające ryzyko przeniesienia wspomnianych czynników na ludzi, a tym samym stanowiące potencjalne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Pomimo zasadności takiego twierdzenia, musimy również wziąć pod uwagę fakt, że zwierzęta dla lekarzy weterynarii są pacjentami. Cierpią na choroby bakteryjne wymagające leczenia antybiotykami. Podobnie, jak w przypadku zakażeń u człowieka, utrata możliwości skutecznej terapii potęguje cierpienie zwierząt, rodzi negatywne emocjonalne i społeczne skutki dla ich właścicieli, straty ekonomiczne czy też koszty społeczne. Zakażenia opornymi na metycylinę szczepami *Staphylococcus aureus* (MRSA) i *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), a także wielolekoopornymi bakteriami Gram-ujemnymi, równie szybko, jak u ludzi pojawiły się także u zwierząt. Większość z bakterii o takich cechach, często w dużej liczbie wchodzi w skład naturalnej mikrobioty określonych nisz ekologicznych różnych gospodarzy i w ramach danego ekosystemu pozostaje w wielorakich ze sobą relacjach. W takich warunkach materiał genetyczny może być przenoszony między bakteriami, należących czasem do dość odległych filogenetycznie taksonów. Gronkowce mają wiele różnych genów oporności, mogą też podlegać mutacjom warunkującym oporność. Wiele ze wspomnianych genów jest zlokalizowanych w tym samym plazmidzie lub kasecie SCCmec. Źródłem MRSP są zwierzęta, głównie towarzyszące. Wspomniany gatunek jest przyczyną wielu zmian chorobowych u psów. Ma również ograniczony potencjał zoonotyczny. Populacja MRSP jest bardzo zróżnicowana i obejmuje kilka kompleksów klonalnych (CCs), zwykle charakteryzujących się specyficznym fenotypem oporności. Podobnie, wzrost oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe obserwuje się również wśród wywołujących zakażenia u zwierząt Gram-ujemnych pałeczek. Oporność na wiele antybiotyków, wielolekooporność (MDR), jest częstym zjawiskiem wykrywanym u *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. i wielu innych. Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) i typu AmpC wytwarzane przez *E. coli* były stwierdzane u izolatów od zwierząt towarzyszących, gospodarskich, jak i stanowiących zanieczyszczenia żywności. Dane z ostatnich lat wskazują na wytwarzanie karbapenamaz przez pochodzące od zwierząt towarzyszących szczepy *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. W pojedynczym przypadku odnotowano również wytwarzanie karbapenemazy VIM-1 przez szczepy *Salmonella* Infantis i *E. coli* izolowane odpowiednio, od chorych prosiąt i tuczników.

1. Wstęp. 2. Problemy antybiotykoterapii u zwierząt. 3. Antybiotykkooporność gronkowców. 4. Antybiotykkooporność wybranych Gram-ujemnych pałeczek. 5. Dane z raportu European Food Safety Authority 6. Podsumowanie

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BACTERIA A GROWING THREAT FOR ANIMALS AND PUBLIC HEALTH

Abstract: The major aspect of the consequences of antibiotic resistance usually concerns people. The animals are often seen as a source of pathogens or resistance genes implying a potential risk of their transmission to humans and thereby a potential hazard on public health. Despite the fact that transmission of resistant pathogens from animals to humans is possible we must also recognize that the animals for veterinarians are patients, which suffer from different bacterial infections, and require antibiotic treatment. Similarly to human infections, loss of effective therapy causes suffering for the affected animals, negative emotional and social effects on their owners, economic losses, and subsequently contributes to social costs. Infections in humans and animals with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), as well as with multidrug-resistant Gram-negative bacteria have rapidly emerged worldwide. Most of these bacteria, usually in a high density, inhabit the respective body compartments of animal and human hosts and are in close contact with each other. In such conditions genetic material can be transmitted between different bacteria, often belonging to phylogenetically distant taxons. Staphylococci harbor a wide variety of resistance genes and resistance-mediating mutations. Many of them are located on the same plasmid or SCCmec cassette. MRSP originates from animal reservoirs. It is a major cause of infections in dogs, also posing a zoonotic risk to humans. However, the transmission of this species is limited. The population of MRSP is highly diverse and include several clonal complexes (CCs) usually exhibiting specific antimicrobial resistance phenotypes. Increasing antimicrobial resistance among Gram-negative rods is also a growing issue in veterinary medicine. Multidrug resistance (MDR) is a common problem in *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. and many others. ESBL/AmpC producing *E. coli* strains are found both in companion and food-producing animals as well as in food of animal origin. Reports of carbapenemase-producing bacteria in companion animals include *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. In a single case, the carbapenemase VIM-1 producing strains of *Salmonella* Infantis and *E. coli* were recovered from diseased piglet and fattening pigs, respectively.

* Autor korespondencyjny: Marian Binek, Zakład Mikrobiologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa; e-mail: marian_binek@sggw.pl

Introduction. 2. Problems of antibiotic therapy in animals. 3. Antibiotic resistance of staphylococci. 4. Antibiotic resistance of selected Gram-negative rods. 5. Data from the European Food Safety Authority (EFSA). 6. Concluding remarks

Słowa kluczowe: antybiotykooporność bakterii chorobotwórczych dla zwierząt, antybiotykooporność gronkowców, antybiotykooporność Gram-ujemnych pałeczek, szerzenie się antybiotykooporności
Key words: antibiotic resistance of bacteria pathogenic to animals, antibiotic resistance of staphylococci, antibiotic resistance of Gram-negative rods, spread of antibiotic resistance

1. Wstęp

Występowanie opornych bakterii u zwierząt zwykle rodzi zainteresowanie, a nawet wzbudza niepokój ludzi, głównie ze względu na potencjalne zagrożenia dla nich samych, czy szerzej dla zdrowia publicznego [3, 45]. Bakterie bytujące u zwierząt nie żyją bowiem w izolacji i pozostają w ścisłych relacjach z innymi mikroorganizmami, jak i samym gospodarzem, czy też drobnoustrojami innych żywych organizmów i ekosystemów. Skutkiem tego może być wzajemne przekazywanie genów i nabieranie przez biorców nowych cech, decydujących o ich chorobotwórczej naturze i pozwalających na przetrwanie w warunkach skrajnych. Porównanie genów oporności na antybiotyki stwierdzanych u mikroorganizmów występujących u ludzi i zwierząt wskazuje, że wiele z nich jest identycznych i tylko niewiele jest takich, które występują tylko u bakterii bytujących u człowieka, czy też określonych gatunków zwierząt [51]. W ostatnich dekadach znacząco wzrosła liczba zwierząt towarzyszących człowiekowi, czyli psów, kotów, czy koni. Zmieniła się też ich społeczna funkcja i zwierzęta te często awansowały do roli członków rodzin, co zaowocowało podniesieniem ich dobrostanu i zacieśnieniem relacji ze swoimi właścicielami. Z drugiej strony, bliski kontakt człowieka i zwierząt towarzyszących, czy też gospodarskich sprzyja wzajemnej wymianie mikrobiontów, na drodze bezpośredniego kontaktu, jak i w wyniku kontaktu z wydalinami i wydzielinami, także w następstwie kichania, kaszlu, czy lizania przez zwierzęta. Zanieczyszczenie naturalnego środowiska będzie dodatkowo sprzyjało rozprzestrzenianiu się drobnoustrojów w bezpośrednim otoczeniu ludzi i zwierząt. Równolegle, zachodząca wymiana materiału genetycznego pomiędzy bliżej i dalej spokrewnionymi mikroorganizmami, w tym zarówno genów zlokalizowanych w chromosomach bakteryjnych, jak i plazmidach, zwłaszcza ułożonych w mobilnych strukturach typu transpozony, integrony, kasety itp., będzie przyczyniała się do uformowania wspólnot przystosowanych do przeżycia w warunkach niekorzystnych, jak i oddziaływania w ramach sieci współzależności z komórkami gospodarza na niego samego [40, 51]. Obawy zatem co do wpływu mikroorganizmów bytujących u zwierząt na zdrowie ludzi, w tym szerzenia się antybiotykooporności są więc uzasadnione, choć ryzyko takie należy uzależnić

od gatunku zwierzęcia, jego typu użytkowego, warunków utrzymania, czy też sprawowanej opieki. Należy mieć również na uwadze fakt, że kierunek przenoszenia się bakterii opornych na antybiotyki, w tym szczepów wielolekoopornych może być odwrotny, tzn. od człowieka do zwierząt. Wspólnym czynnikiem ryzyka jest natomiast nabywanie oporności przez bakterie bytujące u człowieka i zwierząt w wyniku stosowania antybiotyków, szczególnie w sytuacjach nieuzasadnionych, niewłaściwego ich doboru, czy dawkowania [27, 35, 45].

Celem niniejszego opracowania jest zwrócenie uwagi na równie powszechne, jak w medycynie człowieka zjawisko oporności bakterii występujących u zwierząt i wynikających z tego konsekwencji dla powodzenia terapii, dobrostanu zwierząt i zagrożeń dla ludzi. Przedstawiono również wybrane dane na temat genów i ich zgrupowań kodujących antybiotykooporność, a także mechanizmów jej rozprzestrzeniania się wśród bakterii rezerwuaru zwierzęcego, w szczególności gronkowców i Gram-ujemnych pałeczek o potencjale zoonotycznym. Ogólną informację na temat oporności bakterii zoonotycznych i wskaźnikowych występujących u zwierząt gospodarskich przedstawiono na podstawie raportu European Food Safety Authority (EFSA).

2. Problemy antybiotykoterapii u zwierząt

W zamożnych społeczeństwach utrzymywanych jest wiele gatunków zwierząt towarzyszących, zarówno ze względów socjalno-społecznych, jak i dla celów sportowych. W krajach Unii Europejskiej, w 25% gospodarstw domowych, często na prawach członka rodziny, obecne są psy. Wiele osób posiada konie, które cieszą się szczególną sympatią człowieka i otaczane są czcią [40]. W ślad za tym, właściciele zwierząt towarzyszących oczekują również dla swoich podopiecznych wysokich standardów opieki weterynaryjnej, z włączeniem do terapii najbardziej zaawansowanych osiągnięć medycyny, zarówno na poziomie ambulatoryjnym, jak i szpitalnym. Zwierzęta te poddawane są więc intensywnej opiece weterynaryjnej. Dokonuje się też u nich zaawansowanych zabiegów chirurgicznych, którym towarzyszy częste podawanie antybiotyków. Obserwowane skutki są identyczne do stwierdzanych w medycynie człowieka, jak chociażby narastający problem zakażeń

szpitalnych, selekcja epidemicznych, wielolekoopornych szczepów bakterii, czy wyczerpywanie się opcji terapeutycznych [6, 17, 51]. Potwierdzeniem tego stanu rzeczy jest rosnąca liczba doniesień na temat zakażeń środowiskowymi i szpitalnymi szczepami metycylinoopornymi *Staphylococcus aureus* (MRSA), szczepami pałeczek Gram-ujemnych opornych na III generację cefalosporyn, czy nawet karbapenemy u psów i koni oraz metycylinoopornymi *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) u psów [6, 17, 36, 50, 53]. Zakażenia głębokie, systemowe i pooperacyjne wspomnianymi drobnoustrojami stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia zwierząt i stawiają lekarza weterynarii przed moralnym wyborem uspienia zwierzęcia, czy też sięgnięcia po uważane w weterynarii za opcjonalne, chociaż nierekomendowane, takie antybiotyki, jak glikopeptydy, oksazolidynony, czy karbapenemy, krytyczne dla leczenia chorób spowodowanych wielolekoopornymi bakteriami u ludzi. Z jednej strony, włączenie wspomnianych leków do terapii zwierząt może przyczynić się do wzrostu i rozprzestrzeniania się antybiotykooporności, z drugiej strony stoimy przed dylematem uspienia zwierzęcia przy istniejącej możliwości skutecznego leczenia. Jak wspomniano wcześniej, wielu właścicieli zwierząt traktuje je jak członków rodzin, dla innych stanowią niezbędną pomoc w codziennym funkcjonowaniu, np. osób niepełnosprawnych i ich odejście stanowi dla nich poważne przeżycie emocjonalne [1]. Oporność bakterii powodujących zakażenia u zwierząt towarzyszących istotnie podraża również koszty leczenia. Dla przykładu, leczenie bakteriami u psa spowodowanej przez MRSP przy pomocy linezolidu generowało koszty wynoszące 176 000 szwedzkich koron, wyłącznie za lek, czyli około 25 600 dolarów amerykańskich [18]. W przypadku zanieczyszczenia klinik i szpitali zwierzęcych bakteriami wielolekoopornymi, należy do tego doliczyć koszty związane z okresowym zamknięciem obiektów, czasami nowymi inwestycjami i przeróbkami konstrukcyjnymi, dekontaminacją pomieszczeń, wprowadzeniem reżimu sanitarnego i zaawansowanych metod zapobiegania szerzeniu się zakażeń, a także koszty badań laboratoryjnych. Należy mieć również na uwadze możliwą utratę zaufania do lekarzy przez klientów, itp. [3]. Pozostaje również ryzyko przenoszenia się zakażenia ze zwierząt na ludzi, np. jak ma to miejsce w przypadku MRSA, w tym na pracujących z nimi opiekunów, czy lekarzy weterynarii i personel pomocniczy [6]. Nieco inaczej przedstawia się problem stosowania antybiotyków w chowie i terapii zwierząt gospodarskich i produkcyjnych. Kwestia ta różni się istotnie w zależności od części świata i kraju. W większości sprowadza się do leczenia bakteryjnych chorób zakaźnych, aby zapewnić ekonomiczną opłacalność produkcji zwierzęcej. W zależności od gatunku zwierząt gospodarskich, leki podawane są ambulatoryjnie – indywidualnie, jak i masowo

wszystkim w stadzie, najczęściej drogą doustną wraz z pokarmem lub wodą do picia [32]. W lecznictwie tej grupy zwierząt, stare leki pierwszego wyboru, jak np. penicylina powszechnie wykorzystywana do leczenia zapalenia gruczołu mlekowego (*mastitis*) u krów, penicyliny i tetracykliny do leczenia gorączki transportowej u bydła, czy trimetoprim-sulfonamid stosowany do leczenia biegunek u prosiąt, wypierane są przez nowsze chemioterapeutyki, jak fluorochinolony, cefalosporyny III i IV generacji, czy nowej generacji makrolidy i linkozamidy. W konsekwencji, przyczynia się to do szerszej presji selektywnej i rozprzestrzeniania się oporności. Podobnie, jak w lecznictwie zwierząt towarzyszących, również w lecznictwie zwierząt gospodarskich zacierają się różnice pomiędzy lekami stosowanymi u ludzi i zwierząt [32, 33, 57]. Rekomendacje co do doboru środków przeciwdrobnoustrojowych przeznaczonych dla różnych gatunków zwierząt wydawane są w formie dokumentów EU, jak i europejskich i krajowych organizacji administracji rządowej i stowarzyszeń lekarzy weterynarii [10, 16, 19].

Konsekwencje oporności bakterii wywołujących zakażenia u zwierząt pozostają takie same, jak w medycynie człowieka. Nieefektywne leczenie niezależnie od tego, czy dotyczy człowieka, czy zwierzęcia skutkuje jego cierpieniem, zwiększonymi kosztami leczenia i ogólnymi kosztami społecznymi wynikającymi z utraty „członka rodziny”, niskiej produktywności, czy niezdolności do pracy itp. Narastanie zaś antybiotykooporności i jej szerzenie się ogranicza lub wręcz eliminuje dostępne opcje terapeutyczne [3, 14, 66].

3. Antybiotykooporność gronkowców

Gronkowce jako element fizjologicznej mikrobioty powszechnie bytując na skórze i błonach śluzowych u ludzi i zwierząt pozostają w ścisłych i wielorakich relacjach z wieloma innymi składowymi różnych ekosystemów. Skutkiem tego mogą pozyskiwać geny, w tym warunkujące wielolekooporność, nawet bez bezpośredniej presji selekcyjnej określonego antybiotyku [51]. Obecność plazmidów (Tabela I) niosących różne geny oporności, potwierdzono u bakterii wchodzących w skład wielu ekosystemów [51, 66, 70, 72, 73]. Gen *lsa(E)* warunkujący krzyżową oporność na pleuromutiliny, linkozamidy oraz streptograminy A występuje u *Enterococcus* spp. Z kolei u *Lactobacillus* spp. i *Streptococcus* spp. wykryto gen *erm(T)* kodujący oporność na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B, natomiast gen *cfr* odpowiedzialny za krzyżową oporność na fenikole, linkozamidy, oksazolidynony, pleuromutiliny i streptograminy, występuje u *Bacillales*. Zastosowanie zatem antybiotyków przeciwko jednym bakteriom może doprowadzić do selekcji szczepów opornych na

Tabela I
Wybrane geny i ich zgrupowania odpowiedzialne za wieloantybiotykooporność bakterii występujących u zwierząt

Lp.	Geny	Zgrupowane w:	Przykłady bakterii/gospodarz	Oporność na:
1.	<i>blaZ</i> ; <i>bla</i> _{ARL}	<i>blaZ</i> - <i>blaI</i> - <i>blar1</i> operon w transpozonie Tn552	<i>S. aureus</i> , CoNS/wiele gatunków zwierząt	wiele grup antybiotyków β-laktamowych
2.	<i>mecA</i> , <i>mecC</i>	SCC <i>mec</i>	MRSA, MRSP/wiele gatunków zwierząt	β-laktamy
3.	<i>tet(L)</i> , <i>tet(M)</i> , <i>aadD</i> , <i>dfrK</i> , <i>vga(A)</i> (Δ <i>blaZ</i> funkcjonalnie nieaktywne)	pSWS47, <i>tet(M)</i> częścią ograniczonego Tn916 w pSWS47	<i>S. epidermidis</i> /kot	tetracykliny (z wyjątkiem glicylocyklin), kanamycyna, neomycyna, tobramycyna, trimetoprim, linkozamidy, pleuromutiliny, streptograminy A
4.	<i>aacA-aphD</i> , <i>aadE</i> , <i>erm(B)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>spw</i> , <i>lsa(E)</i> , <i>lnu(B)</i> , Δ <i>blaZ</i>	pV7037	<i>S. aureus</i> /świnie	gentamycyna, kanamycyna, tobramycyna, streptomycyna, makrolidy, linkozamidy, streptograminy A i B tetracykliny, aminocyklitole, pleuromutiliny
5.	<i>aadD</i> , <i>erm(B)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>dfrK</i> , <i>apmA</i> ,	pAFS11	<i>S. aureus</i> /bydło	kanamycyna, neomycyna, tobramycyna, linkozamidy, streptograminy B, tetracykliny (z wyjątkiem minocykliny i glicylocyklin), trimetoprim, apramycyna
6.	<i>cfr</i> , <i>lsa(B)</i> , <i>erm(33)</i> <i>spc</i>	pSCFS1	<i>S. sciuri</i> /bydło	fenikole, linkozamidy, oksazolidynony, pleuromutiliny, streptograminy A i B, makrolidy, aminocyklitole
7.	<i>cfr</i> , <i>erm(A)</i>	pMSA16	<i>S. aureus</i> /bydło	fenikole, linkozamidy, oksazolidynony, pleuromutiliny, streptograminy A i B, makrolidy
8.	<i>aadD</i> , <i>tet(L)</i> , <i>dfrK</i> , <i>vga(C)</i>	pKKS825	<i>S. aureus</i> /świnie	kanamycyna, neomycyna, tobramycyna, tetracykliny (z wyjątkiem minocykliny i glicylocyklin), trimetoprim, linkozamidy, pleuromutiliny, streptograminy A
9.	<i>cfr</i> , <i>bla</i> _{CTX-M-14b}	pGXEC3	<i>E. coli</i> /świnie	fenikole, linkozamidy, oksazolidynony, pleuromutiliny, streptograminy A i B, penicyliny, cefalosporyny (w wyjątkiem cefamycyn), monobaktamy
10.	<i>cfr</i> , <i>floR</i> , <i>tet(A)-tetR</i> , <i>strA/strB</i> and <i>sul2</i>	pSCEC2	<i>E. coli</i> /świnie	fenikole, linkozamidy, oksazolidynony, pleuromutiliny, streptograminy A i B, tetracykliny oraz glicylocykliny, streptomycyna, sulfonamidy
11.	<i>mcr-1</i> , <i>bla</i> _{CTX-M-6p} , <i>fosA3</i> , <i>floR</i>	pNH6DS2	<i>E. coli</i> /pies	kolistyna, penicyliny, cefalosporyny (w wyjątkiem cefamycyn), monobaktamy, fosfomicyna, fenikole
12.	<i>bla</i> _{TEM-p} , <i>aacC2</i> , <i>tetA</i> , <i>floR</i> , <i>strAB</i> , <i>rmtB</i> , <i>dfrA</i>	pEC008	<i>E. coli</i> /drób	penicyliny, cefalosporyny, aminoglikozydy, tetracykliny oraz glicylocykliny, fenikole, streptomycyna, trimetoprim

dany lek, ale równocześnie i takich, które niosą geny oporności na inne chemioterapeutyki, czyli do koselekcji szczepów wielolekoopornych [27].

Oporność na metycylinę (oznacza oporność na wszystkie antybiotyki β-laktamowe) związaną z genem *mecA* wykryto początkowo u szczepów *S. aureus* pochodzących od ludzi i bydła. Obecnie, stwierdzana jest także u szczepów izolowanych od zwierząt towarzyszących, wolno żyjących i wielu gatunków zwierząt gospodarskich [6, 25, 29, 41]. Homolog *mecA* określane jako *mecC* jest fragmentem kompleksu genowego *mec* klasy E *blaZ-mecC-mecR1-mecI* będącego częścią genetycznej mobilnej wyspy nazywanej gronkowcową kasetą chromosomową (staphylococcal cassette chromosome *mec*, SCC*mec*). Wspomniany gen zwykle znajduje się

jest w typie XI kasety SCC*mec* [68]. Aktualnie znane są trzy nowe allotypy *mecC*, tj. *mecC1*, *mecC2* i *mecC3* wykazujące ponad 92% homologię. Wspomniany gen występuje u *S. aureus* i *Staphylococcus* spp. koagulazoujemnych (CoNS) izolowanych od ludzi i zwierząt [30]. W ostatnich latach, wykryto gen *mecB* u szczepu *S. aureus* opornego na cefoksytynę, pochodzącego od człowieka. Jest on częścią genowego kompleksu oporności na metycylinę zlokalizowanego na transpozonie Tn6045, występującego pierwotnie u *Macrocooccus caseolyticus* [2]. Gronkowce złociste u zwierząt towarzyszących występują z relatywnie niską częstością (psy, koty od 0 do 6%, konie od 0 do 7%) i odpowiedzialne są za szereg procesów chorobowych dotyczących skóry i tkanek miękkich. Stanowią często przyczynę powikłań

po zabiegach chirurgicznych, zakażeń układu moczowego, płuc itp. Biorą udział w wywoływaniu zakażeń szpitalnych i w miejscach utrzymywania zwierząt [23, 31, 56, 58, 63]. Większość szczepów MRSA izolowanych od małych zwierząt jest identyczna ze szczepami ludzkimi, szpitalnymi MRSA (health care-associated, HA-MRSA) zaliczanymi do takich typów sekwencyjnych, jak ST254, ST8 czy ST22 [65]. Stwierdzano u nich także MRSA ST398, znany jako klon występujący u zwierząt gospodarskich (livestock-associated, LA-MRSA) charakteryzujący się zwykle wielolekoopornym fenotypem. Poza opornością na β -laktamy wykazuje on dodatkowo oporność na tetracykliny, makrolidy, linkozamidy i streptograminy [21, 59]. Wykrycie tzw. klonów „ludzkich” u zwierząt i „zwierzęcych” u człowieka może świadczyć o wzajemnej wymianie wspomnianych gronkowców pomiędzy różnymi gatunkami zwierząt i ludźmi, z tym, że transmisja ST225, ST22 i innych „ludzkich” typów sekwencyjnych na ogół ma miejsce od ludzi do zwierząt. Wspomniane gronkowce zwykle nie adaptują się do zwierząt, jednakże czasowa obecność u nich sprawia, że mogą one być potencjalnym rezerwuarem wspomnianych bakterii [6, 38, 64].

Metycyloooporne szczepy *S. pseudintermedius* (MRSP) mają większe znaczenie w medycynie weterynaryjnej niż MRSA, ponieważ ten gatunek gronkowców powszechnie występuje na skórze i błonach śluzowych u psów i kotów jako mikrobiota oportunistyczna. MRSP jest dobrym przykładem ilustrującym znaczenie lekooporności w niepowodzeniu antybiotykoterapii w leczeniu małych zwierząt. *Staphylococcus pseudintermedius* jest zwykle odpowiedzialny za wiele zmian chorobowych (częstość zakażeń waha się od 8,7 do 28%), w tym ropne zmiany na skórze, zapalenie ucha zewnętrznego, zakażenia ran, układu moczowego, oddechowego, zapalenie stawów, dziąseł, otrzewnej, zakażenia szpitalne czy sepsę [7]. Podobnie, jak w przypadku *S. aureus* bardzo szybko pojawiły się metycyloooporne szczepy tego gatunku, zidentyfikowane fenotypowo po raz pierwszy w połowie lat 80. XX w. Szczepy niosące gen *mecA*, determinujący wspomnianą cechę, zostały wyizolowane w USA w 1999 r., a w Europie dopiero w 2005 r. [20, 28]. Praktycznie, od tego czasu metycyloooporne szczepy *S. pseudintermedius* stwarzają poważne problemy w antybiotykoterapii chorób spowodowanych przez nie u psów [8, 36]. Typowanie MLST (Multilocus Sequence Typing) ujawniło dominację na świecie kilku wielolekoopornych kompleksów klonalnych (clonal complex, CC) obejmujących kilka typów sekwencyjnych (sequence type, ST). Wcześniej, w Europie dominował CC71 i CC258 reprezentowany przez typ sekwencyjny 71 (ST71) i 258 (ST258), w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej CC68 reprezentowany przez ST68, a w Azji CC45 i CC112 reprezentowane przez ST45 i ST112. Szczepy CC71

charakteryzują się prawie 100% opornością na enrofloksacynę i blisko 100% opornością na erytromycynę i klindamycynę. Około 70% szczepów wykazuje brak wrażliwości na trimetoprim + sulfonamid i prawie 50% na chloramfenikol. Natomiast wrażliwość na amikacynę wykazuje około 90% szczepów. Z kolei CC258 charakteryzuje się z reguły opornością na tetracyklinę, trimetoprim + sulfonamid, klindamycynę i erytromycynę (90% szczepów). Tylko kilka procent szczepów wykazuje oporność na enrofloksacynę, amikacynę i gentamycynę. CC45 charakteryzuje się 100% opornością na enrofloksacynę i erytromycynę, blisko 100% opornością na klindamycynę, tetracyklinę, chloramfenikol i gentamycynę. Około 80% szczepów nie wykazuje również wrażliwości na trimetoprim + sulfonamid. Podobnie, jak CC71 wykazuje wrażliwość na amikacynę (około 2% szczepów opornych) [42]. Aktualnie obserwuje się większą różnorodność w występowaniu w danym obszarze świata kompleksów klonalnych MRSP i tak w USA stwierdza się występowanie zarówno CC68, jak i CC71 oraz CC84. Zauważa się jednakże odmienne profile antybiotykkooporności szczepów danego kompleksu klonalnego stwierdzanych na różnych kontynentach [11, 42, 60, 68]. W Polsce, w badaniach przeprowadzonych przez Kizerwetter-Świdę i wsp. wykazano, że wśród MRSP, do 2015 r., dominowały szczepy ST71 z SCC*mec* typu II–III. W ostatnich latach pojawiły się natomiast szczepy nowego kompleksu klonalnego CC551 reprezentowanego przez ST551 z SCC*mec* typu V, które zdają się wypierać wcześniejsze klony [26].

Ograniczenie opcji terapeutycznych związane z występowaniem metycylooopornych gronkowców i towarzyszącej jej oporności na inne klasy antybiotyków zmusza do poszukiwania nowych chemioterapeutyków. Lekami z grupy fluorochinolonów dopuszczonymi do stosowania w medycynie weterynaryjnej są: enrofloksacyna, a także marbofloksacyna i orbifloksacyna. Do leczenia bakteryjnych zakażeń u psów i kotów w Europie dopuszczona została także pradofloksacyna, nowy fluorochinolon III generacji o szerokim spektrum oddziaływania przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym, w tym także beztlenowym. Wspomniany lek, w przeciwieństwie do starszych fluorochinolonów wykazuje jednakowe powinowactwo do obydwu enzymów uczestniczących w replikacji DNA, tj. topoizomerazy II (gyrazy) i topoizomerazy IV. Niska wartość MIC pradofloksacyny w porównaniu do innych fluorochinolonów w stosunku do wielu weterynaryjnych patogenów, w tym do *S. pseudintermedius*, mogło wskazywać na większą skuteczność tego antybiotyku w zwalczaniu zakażeń wspomnianym gatunkiem gronkowców u psów i kotów. Badania wrażliwości MRSP na pradofloksacynę przeprowadzone przez Kizerwetter-Świdę i wsp. wykazały jednak, że ponad 94% badanych szczepów wykazało oporność [24].

Dzieje się tak w wyniku pojedynczej mutacji w genie *gyrA* (gyrazy DNA) i pojedynczej mutacji w genie *grrA* (topoizomerazy IV) skutkującej zamianą seryny na leucynę w pozycji 84 i seryny na izoleucynę w pozycji 80 w kodowanych białkach, odpowiednio. Wyniki cytowanych badań wykazały, że tylko pojedyncze szczepy MRSP mogą być wrażliwe na pradofloksacynę i w ślad za tym na inne fluorochinolony. Praktycznie ogranicza to bardzo zastosowanie fluorochinolony w terapii chorób spowodowanych przez metycylinooporne gronkowce [24].

4. Antybiotykooporność wybranych Gram-ujemnych pałeczek

Wiele rodzajów Gram-ujemnych pałeczek wchodzi w skład naturalnych ekosystemów człowieka i zwierząt, jak np. przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego czy dróg oddechowych. Pojawienie się wśród nich szczepów wielolekoopornych, w tym gatunków oportunistycznych, wykrytych najpierw u ludzi, zwróciło uwagę na zagrożenia związane z niepowodzeniem terapii, jak i rozprzestrzenianiem się oporności. Wkrótce okazało się, że w znacznym stopniu oporność u tych bakterii warunkowana jest wytwarzaniem β -laktamaz będących często pochodnymi TEM-1, TEM-2, czy SHV-1, jak również CTX-M, VEB, PER, BES i OXA, charakteryzujących się rozszerzonym spektrum substratowym (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL). β -laktamaza OXA ma również cechy karbapenemaz zaliczanych do klasy D, typu CHDL (carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase) [39, 62]. Pierwsze doniesienie na temat izolacji z kału psa szczepów *E. coli* opornych na cefotaksym, produkujących ESBL typu CTX-M, miało miejsce w 1986 r. w Japonii, a typu SHV-12 z układu moczowego tego gatunku zwierząt w Hiszpanii w 1998 r. [34, 54]. Kolejno pojawiły się dane na temat występowania u zdrowych psów szczepów *E. coli* wytwarzających β -laktamazy typu TEM i SHV i szczepów niosących w chromosomie gen warunkujący nadprodukcję β -laktamazy AmpC [4, 5]. Od tego czasu liczba artykułów dotyczących występowania u zwierząt towarzyszących Gram-ujemnych pałeczek wytwarzających ESBL i AmpC znacząco wzrosła, a wykryte u nich enzymy CTX-M, TEM czy SHV reprezentują różne rodziny w grupie ESBL. Niektóre zaś ich klony powodowały epidemie, a nawet pandemie u ludzi i zwierząt, jak np. wielolekooporny klon *E. coli* ST131 [46]. Izolaty wspomnianych bakterii wykazywały ten sam genotyp zjadliwości, wzór lekooporności, obecność plazmidów oraz profil PFGE [43]. Zakażenia spowodowane bakteriami wytwarzającymi opisane powyżej β -laktamazy u psów i kotów udokumentowano dość późno, ponieważ dopiero w 2009 r., na podstawie bada-

nia szczepów pochodzących z lat 2004–2006, wykazujących oporność na fluorochinolony. Mniej więcej w tym samym czasie potwierdzono identyczność wysoce zjadliwych klonów *E. coli* O25b:H4 ST131 i O25a ST648-D występujących u drobiu, wytwarzających β -laktamazę CTX-M-9 i klinicznych izolatów tych bakterii od ludzi [37, 61]. Szczep *E. coli* O25b ST131 wykrywano również w kale hospitalizowanych psów [22]. Inne typy sekwencyjne pałeczek okrężnicy wytwarzające ESBL, jak np. ST156, ST405, ST410 i wymieniony wcześniej ST 648, stwierdzano zarówno u zwierząt towarzyszących, jak i ludzi [12].

Publikacje z 2013 r. donoszą o stwierdzeniu u zwierząt towarzyszących szczepów *E. coli* wytwarzających karbapenemazy typu NDM-1 (New Delhi metallo-beta-laktamase) w USA oraz NDM-5 w Finlandii [44, 52]. W Europie u psów stwierdzono również szczepy *E. coli* i *Klebsiella pneumoniae* wytwarzające karbapenemazy OXA-48 [53]. W 2016 r. opisano przypadek przeniesienia kolistyno-opornych szczepów *E. coli* wytwarzających CTX-M-15 od zwierząt towarzyszących do człowieka [71]. Występowanie wielolekoopornych szczepów *E. coli* uczestniczących w zakażeniach u psów i kotów w Polsce badali Rzewuska i wsp. w 2015 r. [48]. W ich wyniku wykazano, że aż 66,8% izolatów było wielolekoopornych, co więcej na przestrzeni lat 2007–2013 doszło do statystycznie istotnego wzrostu oporności. Jednak dalsze badania wykazały, że tylko 3,4% szczepów wytwarzało ESBL [49]. W szczepach tych stwierdzono geny *bla*_{SHV12}, *bla*_{CTX-M-15} i *bla*_{TEM-116} kodujące, odpowiednio β -laktamazy SHV-12, CTX-M-15 i TEM-116 [49].

Gram-ujemnymi pałeczkami powszechnie występującymi jako składowe mikrobioty u zwierząt są pałeczki *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp. Wspomniane bakterie cechują się wielolekoopornością, mają potencjał zoonotyczny, jak również stanowią potencjalny rezerwuar genów oporności. Pałeczki *Pseudomonas aeruginosa* często są odpowiedzialne za otitis externa i otitis media, ropne zapalenie skóry, czy zakażenia szpitalne. Wielolekooporność jest charakterystyczną cechą tych bakterii, choć w przeciwieństwie do szczepów występujących u ludzi, u izolatów pochodzących od zwierząt nie stwierdza się jeszcze zjawiska pan-oporności (PDR). Oporność na gentamycynę wykazuje około 7%, a na amikacynę 3% izolatów, zaś oporność na fluorochinolony, w tym na ciprofloksacynę wykazuje 16% izolatów, na enrofloksacynę 31%, a na orbifloksacynę aż 52% izolatów [47]. Pałeczki *Acinetobacter baumannii* bytują na skórze i śluzówce jamy ustnej u psów. Niewiele jest danych na temat zakażenia tymi bakteriami u zwierząt, a istniejące mówią o zakażeniach szpitalnych układu moczowego, oddechowego, czy bakteriemii u psów, w których śmiertelność sięgała 47%. Izolaty *A. baumannii* od psów i koni wykazują cechy fenotypowe i genotypowe identyczne z izolatami pochodzącymi od ludzi

[15]. W 2014 r. opisano przypadek zakażenia układu moczowego u kota wielolekoopornym szczepem *A. baumannii* wytwarzającym β -laktamazę OXA-23 warunkującą oporność na karbapenemy. Szczep ten należał do tej samej linii klonalnej (ST-2) co szczepy biorące udział w zakażeniach u ludzi [44].

5. Dane z raportu European Food Safety Authority

W krajach Unii Europejskiej, na podstawie dyrektywy 2003/99/EC, oporność wybranych drobnoustrojów na chemioterapeutyki podlega stałemu monitorowaniu [13]. Dotyczy ona głównie bakterii o charakterze zoonotycznym, innych wybranych mikroorganizmów występujących u zwierząt gospodarskich, zanieczyszczających żywność i paszę oraz bakterii indykatorowych. Wyniki badań przeprowadzanych rutynowymi metodami i w mniejszym zakresie specyficznymi metodami, w formie corocznego sprawozdania są przesyłane przez poszczególne kraje członkowskie do European Food Safety Authority (EFSA) i European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Wymienione instytucje dokonują analizy danych, które następnie są publikowane w formie raportów w EFSA Journal wydawanego przez John Wiley and Sons Ltd. Ostatni raport ukazał się w 2019 r. i dotyczy danych z 2017 roku, przesłanych przez 28 krajów członkowskich i innych krajów europejskich. W części analizy dotyczącej oporności odnosi się w głównej mierze do *Campylobacter* spp. i pałeczek *Salmonella enterica* pochodzących od ludzi i wybranych gatunków zwierząt. W części zaś dotyczącej bakterii indykatorowych do komensalnych szczepów *E. coli* izolowanych od tuczników i cieląt poniżej 1 roku życia oraz próbek mięsa pochodzących od wspomnianych zwierząt. W mniejszym stopniu uwzględniono również dane na temat występowania i antybiotykooporności metycylinoopornych szczepów *S. aureus* [55].

Na podstawie analizy danych zamieszczonych we wcześniejszych i aktualnym raporcie daje się zauważyć stały trend w narastaniu oporności bakterii zoonotycznych. Niepokoi fakt powszechnej oporności szczepów *Campylobacter coli* izolowanych od tuczników i *Campylobacter jejuni* od bydła (ponad 52% szczepów opornych) na ciprofloksacynę, leku o krytycznym znaczeniu dla zdrowia ludzi, ponieważ jest on stosowny do leczenia kamylobakteriozy. Oporność na erytromycynę (drugi lek o krytycznym znaczeniu dla ludzi z powodu jak powyżej) utrzymywała się na niskim poziomie (1,3%) wśród szczepów *C. jejuni* izolowanych od bydła i *C. coli* występujących u brojlerów. W wyższym odsetku oporność na wspomniany lek wykazywały *C. coli* pochodzące od świń i indyków (15,5% szczepów). Niekorzystnym zjawiskiem obserwowanym

w niektórych krajach jest gwałtowny wzrost oporności *C. jejuni* i *C. coli* na gentamycynę stwierdzanej nawet u 65% świńskich izolatów *C. coli*.

Oporność pałeczek *Salmonella* wyizolowanych z tusz świńskich i bydłych na fluorochinolony wydaje się być nieznaczna, chociaż odsetek szczepów opornych jest zróżnicowany w zależności od kraju i tak 42,3% szczepów we Włoszech i 20,7% w Hiszpanii wykazywało oporność na ciprofloksacynę. Jak dotychczas nie stwierdzono wśród zwierzęcych izolatów tych bakterii oporności wysokiego stopnia na fluorochinolony, tzn. wykazujących MIC ≥ 4 mg/L. Wiele szczepów, w szczególności izolowanych z tusz świńskich i od świń cechuje się wielolekoopornością sięgającą nawet 51,3% izolatów. Na ten stan wpływają głównie monofazowe szczepy *Salmonella* Typhimurium stanowiące aż 56,7% wielolekoopornych *Salmonella* izolowanych z tusz świńskich i 52,3% występujących u świń. Wykazują one typową dla tego serowaru oporność na ampicylinę, sulfametoksazol i tetracyklinę, ale równie często na streptomycynę. Dodatkowo, daje się zauważyć zależności pomiędzy określonymi serowarami pałeczek *Salmonella*, a powinowactwem do określonych gospodarzy i wzorami oporności. Niektóre serowary wykazywały oporność na tigecyklinę, jak np. *Salmonella* Typhimurium i rzadziej inne występujące u świń i zanieczyszczające tusze świńskie. Za pocieszający należy uznać fakt nie wykrycia u badanych pałeczek *Salmonella*, zarówno izolowanych od świń i bydła, a także pochodzących z tusz wspomnianych zwierząt, oporności na karbapenemy.

Nabywanie oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe przez komensalne bakterie zasiedlające zwierzęta pozostaje w bezpośredniej zależności od intensywności ich stosowania. W konsekwencji dochodzi do presji selekcyjnej wspomnianych substancji, koselekcji i klonalnego rozprzestrzeniania się bakterii opornych, czy też przekazywania na drodze wielu mechanizmów, genów kodujących oporność pomiędzy szczepami. Badania lekowrażliwości komensalnych, indykatorowych szczepów *E. coli* pochodzących z przewodu pokarmowego zdrowych zwierząt i zanieczyszczających żywność zwierzęcego pochodzenia może dostarczyć wiele cennych informacji na temat aktualnego stanu, jak i tendencji w kształtowaniu się lekowrażliwości bakterii rezerwuaru zwierzęcego. Wspomniane drobnoustroje rozprzestrzeniając się wśród zwierząt, czy też przenosząc się na ludzi, mogą stanowić potencjalne zagrożenie zarówno dla zdrowia zwierząt jak i zdrowia publicznego. Dane z raportu za 2017 r. wskazują, że szczepy *E. coli* wyizolowane z jelit od tuczników i cieląt poniżej 1 roku życia w znaczącym odsetku wykazują oporność na wiele chemioterapeutyków (Tabela II). Oporność na tetracyklinę stwierdzono u 52,1% izolatów pochodzących od świń i 43,8% od cieląt. Oporność na sulfametoksazol, trimetoprim i ampicylinę również była

Tabela II
Odsetek komensalnych szczepów *Escherichia coli* opornych na wybrane środki przeciwdrobnoustrojowe, wyizolowanych od trzody chlewnej (tuczniaki)

Państwo/średnio w EU	Liczba pojedynczych szczepów	Odsetek szczepów opornych								
		Gentamycyna	Chloramfenikol	Ampicylina	Cefotaksym	Ceftazydym	Ciprofloksacyna	Kolistyna	Sulfametoksazol	Tetracyklina
Hiszpania	170	4,7	35,3	77,1	2,9	2,9	44,7	0,6	63,5	88,8
Portugalia	142	2,8	44,4	59,9	3,5	3,5	21,1	2,1	68,3	89,4
Grecja	170	9,4	40,6	58,8	0,6	0,6	10,0	0,6	82,4	75,9
Polska	213	3,3	13,6	46,9	1,9	1,9	16,0	0	57,7	58,2
Niemcy	227	1,3	9,7	29,1	2,2	1,3	6,6	0,4	30,0	36,6
Szwecja	140	0	5,7	18,6	0	0	0	0	20,7	9,3
Finlandia	175	0	0,6	8,6	0	0	0	0	12	18,8
Średnio w EU (28 krajów członkowskich)	4205	2,7	18,0	38,5	1,4	1,3	10,6	0,3	42,4	52,1

dość wysoka i dotyczyła od 24,7% do 42,4% szczepów z obydwu grup zwierząt. Na średnim poziomie odnotowano oporność na ciprofloksacynę, którą wykazywało 10,6 % szczepów, jednak była ona wyższa od oporności na kwas nalidyksowy (5,8% izolatów świńskich i 6,7% izolatów cielęcych). Podobnie, na średnim poziomie kształtowała się oporność na chloramfenikol (18% izolatów pochodzących od świń i 14,4% izolatów pochodzących od cieląt). Niski odsetek szczepów wykazywał oporność na gentamycynę, cefotaksym, ceftazydym, azytromycynę i bardzo niski na kolistynę. Nie wykryto oporności na meropenem i tigecyklinę. W zależności od kraju obserwuje się tendencję wzrostową lub spadkową oporności komensalnych szczepów *E. coli* na wspomniane antybiotyki. Izolaty pochodzące od świń w niższym odsetku wykazywały wrażliwość na wszystkie klasy chemioterapeutyków w porównaniu do izolatów pochodzących od cieląt (39,2% versus 56,7%). Wielolekooporność wykazywało 34,9% izolatów świńskich i 27,7% izolatów cielęcych. Najczęściej oporność dotyczyła tetracykliny, ampicyliny, sulfametoksazolu i trimetoprimu. Oporność na antybiotyki o krytycznym znaczeniu dla zdrowia człowieka, wykorzystywanych w leczeniu bakteryjnych chorób u ludzi, jak np. ciprofloksacynę, cefotaksym, ceftazydym, meropenem, kolistynę, czy azytromycynę, za wyjątkiem pierwszego, wykazywał niewielki odsetek *E. coli* izolowanych od świń i cieląt. Na cefalosporyny III generacji potwierdzono oporność u 1,4% izolatów pochodzących od świń i 1,3% izolatów pochodzących od cieląt. Podobnie odsetek szczepów opornych na azytromycynę nie przekraczał 2%. Niewielki odsetek indykatorowych szczepów *E. coli* wykazywał oporność na kolistynę, odpowiednio 0,3% izolatów świńskich i 0,8% izolatów cielęcych.

Nie wykryto oporności na karbapenemy, natomiast jak już wspomniano wcześniej, relatywnie wysoki odsetek komensalnych *E. coli* wykazywał oporność na ciprofloksacynę (> 10%), co więcej od 55–64% izolatów wykazywało krzyżową oporność na ciprofloksacynę i kwas nalidyksowy.

Mając na względzie fakt, że oporność występujących u zwierząt bakterii na cefalosporyny III generacji i karbapenemy stanowi zagrożenie dla zdrowia publicznego, Komisja Europejska decyzją 2013/652/EU, poczynając od 2014 r. wprowadziła obowiązek monitorowania wrażliwości na te grupy antybiotyków u pałeczek *Salmonella* i indykatorowych *E. coli* [9]. Wspomniane bakterie wykazujące oporność na cefotaksym, ceftazydym lub meropenem poddawane są dalszej szczegółowej analizie w celu określenia zarówno fenotypów oporności, jak ich mechanizmów. W większości krajów europejskich zwierzęce izolaty pałeczek *Salmonella* nie wykazywały oporności na cefalosporyny. Natomiast, średnio tylko 0,8% wytwarzało ESBL, a 0,1% AmpC. W jednym przypadku stwierdzono wytwarzanie VIM-1 przez izolaty *Salmonella* Infantis pochodzące od chorych prosiąt. Podobnie komensale szczepy *E. coli* odporne na cefalosporyny III generacji stanowiły tylko niewielki odsetek składowych naturalnej mikrobioty jelit. Szczepy potencjalnie wytwarzające ESBL, AmpC lub ESBL+AmpC stwierdzano odpowiednio w 1,2% u tuczników i 1,4% u cieląt poniżej 1 roku życia. W wyniku poszerzonego i specyficznego badania na obecność w kale tuczników i cieląt poniżej 1 roku życia szczepów *E. coli* produkujących ESBL/AmpC/karbapenemazy uzyskano dane potwierdzające wysoki odsetek szczepów potencjalnie wytwarzających te β -laktamazy. Wymienione enzymy były wytwarzane przez 43,8% izo-

latów obecnych w kale tuczników i 44,5% w kale cieląt. Odsetek szczepów wytwarzających te enzymy, izolowanych z mięsa wieprzowego lub cielęcego był wielokrotnie niższy i wyniósł odpowiednio 6% i 4,8%.

W rutynowym badaniu przeprowadzonym w 2017 roku nie wykryto szczepów *Salmonella* i indykatorowych *E. coli* wytwarzających karbapenemazy, aczkolwiek w badaniu specyficznym na obecność *E. coli* produkujących ESBL/AmpC/karbapenemazy, w jednym przypadku, w kale świń rzeźnych wykryto szczep VIM-1-dodatni.

Badania poświęcone występowaniu MRSA u zwierząt i w żywności oraz charakterystyce wyizolowanych szczepów wykazały, że bakterie te dość często zanieczyszczają żywność, w tym mięso pochodzące od bydła, świń i królików. Typowanie *spa* potwierdziło, że w zdecydowanej większości stwierdzane w mięsie wieprzowym szczepy MRSA należały do typów t011, t034C, i t108, i związane były z CC398, klonem dominującym u zwierząt gospodarskich (LA-MRSA). Nieliczne inne typy *spa*, jak np. t002, zwykle wchodzący w skład ST5 (CC5), został zaliczony do kategorii szczepów szpitalnych (HA-MRSA). Wspominany typ sekwencyjny oprócz oporności na antybiotyki β -laktamowe charakteryzuje się dodatkowo opornością na gentamycynę i kanamycynę. Inne typy *spa* spoza linii LA-MRSA to między innymi t091, t109, t127 i t6292 reprezentujące głównie szczepy pozaszpitalne (community-associated MRSA, CA-MRSA). Z danych pochodzących ze Szwecji, a odnoszących się do MRSA występujących u psów wynika, że wyizolowane gronkowce należały do wszystkich trzech kategorii. Typ *spa* t034 związany jest z CC398, a typ t2734 z CC97 i obydwa należą do kategorii LA-MRSA. Z kolei t127 i t891 są przedstawicielami CA-MRSA. Mimo, że pierwszy z typów nie wytwarza toksyny PLV, to jego status jako przedstawiciela CA-MRSA jest podtrzymywany. Pozostałe typy *spa*, jak t008, t022, t032 i t5634 reprezentowały kategorię HA-MRSA. Dane z raportu ujawniły nowe typy *spa* MRSA występujące u zwierząt gospodarskich (świnie, cielęta), jak t17061, t17304, t17339, czy 17627 zaliczane do kategorii LA-MRSA.

6. Podsumowanie

Przedstawione dane pokazują, że odporne i wielolekooporne na antybiotyki bakterie są obecne zarówno u ludzi, jak i zwierząt, a także zanieczyszczają produkty żywnościowe zwierzęcego pochodzenia. Podobnie, geny kodujące oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe w większości są identyczne u mikroorganizmów występujących u jednych i drugich gospodarzy. Możliwa jest kolonizacja człowieka przez gatunki bakterii bytujące u zwierząt, jak i zwierząt mikroorganizmami

„ludzkimi”. Kierunek tej transmisji nie zawsze jest możliwy do dowiedzenia. Również jej ryzyko nie zostało dotychczas szczegółowo oszacowane. Powszechne i nieuzasadnione stosowanie antybiotyków sprzyja jednak selekcji szczepów opornych, koselekcji szczepów wielolekoopornych, utrzymywaniu się genów warunkujących oporność, jak i szerzeniu się oporności, co stanowi istotne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

Należy podkreślić, że nie zawsze da się wykreślić liniową korelację pomiędzy użyciem określonego antybiotyku i opornością bakterii, czy obecnością u nich genów tę oporność warunkujących. Takim przykładem jest występowanie u *Staphylococcus* spp. genów warunkujących oporność na florfenikol czy apramycynę, antybiotyków nie stosowanych do leczenia zakażeń wspomnianymi bakteriami, jednakże wykorzystywanych do zwalczania innych bakterii wywołujących choroby układu oddechowego i pokarmowego u zwierząt gospodarskich. W warunkach presji selekcyjnej wymienionych antybiotyków, gronkowce występujące np. na skórze, czy błonach śluzowych, aby przeżyć muszą pozyskać geny kodujące mechanizmy oporności na powyższe antybiotyki. Zjawisko to jest przykładem przenoszenia takich genów pomiędzy mikroorganizmami wspólnot autochtonicznych. Dla zrozumienia zjawisk koselekcji, czy też przetrwałej oporności konieczna jest znajomość fizycznego powiązania jednych genów oporności z innymi, czy też zgrupowań genów przenoszonych wspólnie (Tabela I) [51, 66, 67, 72, 73].

Problemy wynikające z zakażeń spowodowanych bakteriami wielolekoopornymi u hospitalizowanych zwierząt towarzyszących są dokładnym odzwierciedleniem tych dotyczących hospitalizowanych ludzi. Obydwa miejsca są środowiskami podwyższonego ryzyka będącego skutkiem intensywnego stosowania antybiotyków, zaawansowanych terapii i większego zagęszczenia chorych. Bakterie izolowane od zdrowych zwierząt nie poddawanych antybiotykoterapii, w przeciwieństwie do pochodzących ze środowisk szpitalnych, charakteryzują się wysoką wrażliwością na środki przeciwdrobnoustrojowe, co potwierdza znaczenie presji selekcyjnej w indukcji oporności i jej rozprzestrzenianiu się. Oporność i wielolekooporność bakterii zoonotycznych i szczepów indykatorowych występujących u zwierząt gospodarskich, a także produktach żywnościowych zwierzęcego pochodzenia może stanowić potencjalne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Ograniczenie stosowania antybiotyków do przypadków absolutnie niezbędnych, a więc racjonalna antybiotykoterapia, zgodna z rekomendacjami leczenia, wraz z uruchomieniem i wdrożeniem polityki zarządzania lekami, innych opcjonalnych sposobów leczenia, profilaktyki i bioasekuracji może stanowić drogę do ograniczania zarysowanego problemu [3].

Piśmiennictwo

- Adams C.L., Bonnett B.N., Meek A.H.: Predictors of owner response to companion animal death in 177 clients from 14 practices in Ontario. *J. Am. Med. Vet. Assoc.* **217**, 1303–1309 (2000)
- Becker K., van Alen S., Idelevich E.A., Schleimer N., Seggewiß J., Mwillmann A., Kaspar U., Peters G.: Plasmid-encoded transferable *mecB*-mediated methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Emer. Infect. Dis.* **24**, 242–248 (2018)
- Bengtsson B., Greco Ch.: Antibiotic resistance – consequences for animal health, welfare, and food production. *Ups. J. Med. Sci.* **119**, 96–102 (2014)
- Bogaerts P., Huang T.D., Bouchahrouf W., Bauraing C., Berhin C., El Garch F.: Characterization of ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from diseased companion animals in Europe. *Microbial. Drug Resist.* **21**, 643–650 (2015)
- Carattoli A., Lovari S., Franco A., Cordaro G., Di Matteo P., Battisti A.: Extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in Rome, Italy, from 2001 to 2003. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 833–835 (2005)
- Catry B., van Duijkeren E., Pomba M.C., Greko C., Moreno M.A., Pyörälä S., Ruzauskas M., Sanders P., Threlfall E.J., Ungemach F., Törneke K., Munoz-Madero C., Torren-Edo J.: Reflection paper on MRSA in food-producing and companion animals: epidemiology and control options for human and animal health. *Epidemiol. Infect.* **138**, 626–644 (2010)
- Chrobak-Chmiel D., Golke A., Dembele K., Ćwiek K., Kizerwetter-Świda M., Rzewuska M., Binek M.: *Staphylococcus pseudintermedius*, both commensal and pathogen. *Med. Weter.* **74**, 345–408, (2018)
- Chrobak-Chmiel D., Kizerwetter-Świda M., Rzewuska M., Binek M.: Antibiotic resistance of canine *Staphylococcus intermedius* group (SIG) – practical implications. *Pol. J. Vet. Sci.* **14**, 213–218 (2011)
- Commission Implementing Decision of 12 November 2013 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria (notified under document C(2013) 7145) (Text with EEA relevance) (2013/652/EU). *Official Journal of the European Union*, L 303/26, 14.11 (2013)
- Commission notice: Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine. *Official Journal of the European Union*, C 299, 7–26, (2015) https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/2015_prudent_use_guidelines_en.pdf
- Damborg P., Moodley A., Aalbaek B., Ventrella G., Pires dos Santos T.: High genotypic diversity among methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from canine infections in Denmark. *BMC Vet. Res.* **12**, 131 (2016) DOI 10.1186/s12917-016-0756-y
- Dierikx C.M., van Duijkeren E., Schoormans A.H., van Essen-Zandbergen A., Veldman K., Kant A., Huijsdens X.W., van der Zwaluw K., Wagenaar J.A., Mevius D.J.: Occurrence and characteristics of extended-spectrum- β -lactamase- and AmpC-producing clinical isolates derived from companion animals and horses. *J. Antimicrob. Chemother.* **67**, 1368–1374 (2012)
- Directive 2003/99/EC of the European Parliament and of the Council of 17 November 2003 on the monitoring of zoonoses and zoonotic agents, amending Council Decision 90/424/EEC and repealing Council Directive 92/117/EEC. *OJ L* 325, 12 December 2003, p. 31–40
- ECDC. European Center for Disease Prevention and Control. Surveillance and disease data for antimicrobial resistance. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial_resistance/EARS-Net/Pages/EARS-Net.aspx Accessed 10 July 2018
- Endimiani A., Hujer K.M., Hujer A.M., Bertschy I., Rossano A., Koch C., Gerber V., Francey T., Bonomo R.A., Perreten V.: *Acinetobacter baumannii* isolates from pets and horses in Switzerland: molecular characterization and clinical data. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 2248–2254 (2011)
- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP): Reflection paper on dose optimisation of established 6 veterinary antibiotics in the context of SPC harmonisation. 19 July 2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-dose-optimisation-established-veterinary-antibiotics-context-summary-product_en.pdf
- Ewers C., Bethe A., Semmler T., Guenther S., Wieler L.H.: Extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clin. Microbiol. Infect.* **18**, 646–655 (2012)
- Foster J.D., Trepanier L.A., Ginn J.A.: Use of linezolid to treat MRSP bacteremia and discospondylitis in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **50**, 53–58 (2014)
- FVE guidelines responsible use of antibiotics. 07 January 2019. <https://www.fve.org/publications/fve-guidelines-responsible-use-of-antibiotics/>
- Gortel K., Campbell K.L., Kakoma I., Whittam T., Schaeffer D.J., Weisiger R.M.: Methicillin resistance among staphylococci isolated from dogs. *Am. J. Vet. Res.* **60**, 1526–1530 (1999)
- Gómez-Sanz E., Kadlec K., Feßler A.T., Zarazaga M., Torres C., Schwarz S.: Novel *erm*(T)-carrying multiresistance plasmids from porcine and human isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 that also harbor cadmium and copper resistance determinants. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 3275–3282 (2013)
- Guo S., Brouwers H.J., Cobbold R.N., Platell J.L., Chapman T.A., Barrs V.R., Johnson J.R., Trott D.J.: Fluoroquinolone-resistant extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*, including O25b-ST131, isolated from faeces of hospitalized dogs in an Australian veterinary referral centre. *J. Antimicrob. Chemother.* **68**, 1025–1031 (2013)
- Hoet A.E., van Balen J., Nava-Hoet R.C., Bateman S., Hillier A., Dyce J., Wittum T.E.: Epidemiological profiling of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-positive dogs arriving at a veterinary teaching hospital. *Vector Borne Zoonotic Dis.* **13**, 385–393 (2013)
- Kizerwetter-Świda M., Chrobak-Chmiel D., Rzewuska M., Binek M.: Resistance of canine methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains to pradofloxacin. *J. Vet. Diag. Invest.* **28**, 514–518 (2016)
- Kizerwetter-Świda M., Chrobak-Chmiel D., Rzewuska M., Pławińska-Czarnak J., Binek M.: Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from meat processing plants – a preliminary study. *J. Vet. Res.* **60**, 441–446 (2016)
- Kizerwetter-Świda M., Chrobak-Chmiel D., Rzewuska M., Binek M.: Changes in the population structure of canine methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Poland. *Vet. Microbiol.* **208**, 106–109 (2017)
- Kizerwetter-Świda M., Pławińska-Czarnak J.: Gronkowce izolowane od zwierząt jako źródło genów kodujących wielolekooporność na antybiotyki o krytycznym znaczeniu dla zdrowia publicznego. *Med. Weter.* **73**, 628–631 (2017)
- Loeffler A., Linek M., Moodley A., Guardabassi L., Sung J.M., Winkler M., Weiss R., Lloyd D.H.: First report of multiresistant,

- mecA*-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. *Vet. Dermatol.* **18**, 412–421 (2007)
29. Lončarić I., Tichý A., Handler S., Szostak M., Tickert M., Diab-Elschahawi M., Spargser J., Künzel F.: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus* sp (MRS) in different companion animals and determination of risk factors for colonization with MRS. *Antibiotics*, **8**, 36 (2019) doi:10.3390/antibiotics8020036
 30. MacFadyen A.C., Harrison E.M., Drigo I., Parkhill J., Holmes M.A., Paterson G.K.: A *mecC* allotype, *mecC3*, in the CoNS *Staphylococcus caeli*, encoded within a variant SCC_{mecC}. *J. Antimicrob. Chemother.* **74**, 547–552 (2019) doi: 10.1093/jac/dky502
 31. Maddox T.W., Clegg P.D., Diggle P.J., Wedley A.L., Dawson S., Pinchbeck G.L., Williams N.J.: Cross-sectional study of antimicrobial-resistant bacteria in horses. Part 1: Prevalence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Equine Vet. J.* **44**, 289–296 (2012)
 32. Maron D.F., Smith T.J., Nachman K.E.: Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. *Global Health*, **9**, 48, (2013)
 33. Marshall B.M., Levy S.B.: Food animals and antimicrobials: impact on human health. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**, 718–733 (2011)
 34. Matsumoto Y., Ikeda F., Kamimura T., Yokota Y., Mine Y.: Novel plasmid-mediated β -lactamase from *Escherichia coli* that inactivates oxyimino-cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother.* **32**, 1243–1246 (1988)
 35. Mazińska B., Hryniewicz W.: Polish Physicians' Attitudes Towards Antibiotic Prescription and Antimicrobial Resistance. *Pol. J. Microbiol.* **66**, 309–319 (2017)
 36. Moodley A., Damborg P., Nielsen S.A.: Antimicrobial resistance in methicillin susceptible and methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* of canine origin: Literature review from 1980–2013. *Vet. Microbiol.* **171**, 337–341 (2014)
 37. Mora A., Herrera A., Mamani R., Lopez C., Alonso M.P., Blanco J.E., Blanco M., Dahbi G., Garcia-Garrote F., Pita J.M., Coira A., Bernardez M.I., Blanco J.: Recent emergence of clonal group O25b:K1:H4-B2-St131beA strains among *Escherichia coli* poultry isolates, including CTX-M-9-producing strains, and comparison with clinical human isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* **76**, 6991–6997 (2010)
 38. Nienhoff U., Kadlec K., Chaberny I.F., Verspohl J., Gerlach G.F.: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between humans and dogs: two case reports. *J. Antimicrob. Chemother.* **64**, 660–662 (2009)
 39. Nikonorow E., Baraniak A., Gniadkowski M.: Oporność bakterii z rodziny Enterobacteriaceae na antybiotyki β -laktamowe wynikające z wytwarzania β -laktamaz. *Post. Mikrobiol.* **52**, 261–271 (2013)
 40. O'Haire M.: Companion animals and human health: benefits, challenges, and the road ahead. *J. Vet. Behav.* **5**, 226–234 (2010)
 41. Paterson G.K., Harrison E.M., Holmes M.A.: The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* **22** 42–47 (2014)
 42. Pires dos Santos T., Damborg P., Moodley A., Guardabassi L.: Systemic review on global epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*: Interference of population structure from multilocus sequence typing data. *Fron. Microbiol.* **7**, Article 1599 (2016) doi: 10.3389/fmicrob.2016.01599
 43. Pomba C., da Fonseca J.D., Baptista B.C., Correia J.D., Martínez-Martínez L.: Detection of the pandemic O25-ST131 human virulent *Escherichia coli* CTX-M-15-producing clone harboring the *qnrB2* and *aac(6')*-Ib-cr genes in a dog. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 327–328 (2009)
 44. Pomba C., Endimiani A., Rossano A., Saial D., Couto N., Perreten V.: First report of OXA-23-mediated carbapenem resistance in sequence type 2 multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with urinary tract infection in a cat. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 1267–1268 (2014)
 45. Pomba C., Rantala M., Greko Ch., Baptiste K.E., Ctry B., van Duijkeren E., Mateus A., Moreno M.A., Pyörälä S., Ružauskas M., Sanders P., Teale Ch., Threlfall E.J., Kunsagi Z., Toren-Endo J., Jukes H., Törneke K.: Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J. Antimicrob. Chemother.* **72**, 957–968 (2017)
 46. Rogers B.A., Sidjabat H.E., Paterson D.L.: *Escherichia coli* O25b-ST131:a pandemic, multiresistant, community-associated strains. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 1–14 (2011)
 47. Rubin J., Walker R.D., Blickestaff K., Bodeis-Jones S., Zhao S.: Antimicrobial resistance and genetic characterization of fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine infections. *Vet. Microbiol.* **131**, 164–172 (2008)
 48. Rzewuska M., Czopowicz M., Kizerwetter-Świda M., Chrobak D., Błaszczak B., Binek M.: Multidrug resistance in *Escherichia coli* strains isolated from infections in dogs and cats in Poland (2007–2013). *The Scientific World Journal* 2015: ARTICLE ID 408205 (2015)
 49. Rzewuska M., Stefańska I., Kizerwetter-Świda M., Chrobak-Chmiel D., Szczygielska P., Leśniak M., Binek M.: Characterization of extended-spectrum- β -lactamases produced by *Escherichia coli* strains isolated from dogs in Poland. *Pol. J. Microbiol.* **64**, 285–288 (2015)
 50. Schwarz S., EnneV.I., van Duijkeren E.: 40 yers of veterinary papers in JAC – what have we learnt? *J. Antimicrob. Chemother.* **71**, 2681–2690 (2016)
 51. Schwarz S., Feßler A.T., Lončarić I., Wu C., Kadlec K., Wang Y., Shen J.: Antimicrobial resistance among staphylococci of animal origin. *Microbiol. Spectr.* **6**, 4, (2018) doi: 10.1128/microbiol-spec.ARBA-0010-2017
 52. Shaheen B.W., Nayak R., Boothe D.M.: Emergence of a New Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1)-encoding gene in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from companion animals in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 2902–2903 (2013)
 53. Stolle I., Prenger-Berninghoff E., Stamm I., Scheufen S., Hassdenteufel E., Guenther S., Bethe A., Pfeifer Y., Ewers C.: Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. *J. Antimicrob. Chemother.* **68**, 2802–2808 (2013)
 54. Teshager T., Dominguez L., Moreno M.A., Saénz Y., Torres C., Cardeñosa S.: Isolation of an SHV-12 β -lactamase – producing *Escherichia coli* strain from a dog with recurrent urinary tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 3483–3484 (2000)
 55. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. *EFSA Journal*. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5598 (2019)
 56. Tirosh-Levy S., Steinman A., Carmeli Y., Klement E., Navon-Venezia S.: Prevalence and risk factors for colonization with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and other *Staphylococci* species in hospitalized and farm horses in Israel. *Prev. Vet. Med.* **122**, 135–144 (2015)
 57. Vaarten J.: Clinical impact of antimicrobial resistance in animals. *Rev. Sci. Tech.* **31**, 221–229, (2012)
 58. Van Balen J., Mowery J., Piraino-Sandovel M., Nava-Hoet R.C., Kohn C., Hoet A.E.: Molecular epidemiology of environmental MRSA at an equine teaching hospital: introduction, cir-

- cultation and maintenance. *Vet. Res.* **45**, 31 (2014) doi: 10.1186/1297-9716-45-31
59. van Duijkeren E, Ten Horn L, Wagenaar JA, de Bruijn M, Laarhoven L, Verstappen K., de Weerd W., Meessen N., Duim B.: Suspected horse-to-human transmission of MRSA ST398. *Emerg. Infect. Dis.* **17**, 1137–1139 (2011)
60. Ventrella G., Moodley A., Grandolfo E., Parisi A., Corrente M., Buonavoglia D., Guardabassi L.: Frequency, antimicrobial susceptibility and clonal distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in canine clinical samples submitted to a veterinary diagnostic laboratory in Italy: A 3 – year retrospective investigation. *Vet. Microbiol.* **211**, 103–106 (2017)
61. Vincent C., Boerlin P., Daignault D., Dozois C.M., Dutil L., Galanakis C., Reid-Smith R.J., Tellier P.P., Tellis P.A., Ziebell K., Manges A.R.: Food reservoir for *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Emerg. Infect. Dis.* **16**, 88–95 (2010).
62. Wasiński B., Róžańska H., Osek J.: Wytwarzanie beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) przez bakterie występujące w żywności. *Med. Weter.* **69**, 274–278 (2013)
63. Wedley A.L., Dawson S., Maddox T.W., Coyne K.P., Pinchbeck G.L., Clegg P., Jamrozny D., Fielder M.D., Donovan D., Nuttall T., Williams N.J.: Carriage of *Staphylococcus* species in the veterinary visiting dog population in mainland UK: molecular characterization of resistance and virulence. *Vet. Microbiol.* **170**, 81–88 (2014)
64. Wang J., Huang X.Y., Xia Y.B., Guo Z.W., Ma Z.B., Yi M.Y., Lv L.C., Lu P.L., Yan J.C., Huang J.W., Zeng Z.L., Liu J.H.: Clonal Spread of *Escherichia coli* ST93 Carrying *mcr-1*-Harboring IncN1-IncHI2/ST3 Plasmid Among Companion Animals, China. *Front. Microbiol.* **9**, Article 2989 (2018) doi: 10.3389/fmicb.2018.02989
65. Weese J.S., van Duijkeren E.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Vet. Microbiol.* **140**, 418–429 (2010)
66. WHO. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf Accessed 10 July 2018
67. Wendlandt S., Feßler A.T., Monecke S., Ehrlich R., Schwarz S., Kadlec K.: The diversity of antimicrobial resistance genes among staphylococci of animal origin. *Int. J. Med. Microbiol.* **303**, 338–349 (2013)
68. Worthing K.A., Abraham S., Coombs G.W., Pang S., Saputra S., Jordan D.J., Trott D.J., Norris J.M.: Clonal diversity and geographic distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* from Australian animals: Discovery of novel sequence types. *Vet. Microbiol.* **213**, 58–65 (2018)
69. www.sccmec.org
70. Yuan L., Liu J.H., Du X.D., Zong Z.Y., Chen M., Hu G.Z., Pan Y.S.: Comparative genomics of *rmtB*-carrying IncI1 ST136 plasmids in avian *Escherichia coli* isolates from chickens in China. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **51**, 659–662 (2018) doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.009
71. Zhang X.F., Doi Y., Huang X., Li H.Y., Zhong L.L., Zeng K.J., Zhang Y.F., Patil S., Tian G.B.: Possible Transmission of *mcr-1*-Harboring *Escherichia coli* between Companion Animals and Human. *Emerg. Infect. Dis.* **22**, 1679–1681 (2016)
72. Zhang W.J., Xu X.R., Schwarz S., Wang X.M., Dai L., Zheng H.J., Liu S.: Characterization of the IncA/C plasmid pSCEC2 from *Escherichia coli* of swine origin that harbours the multiresistance gene *cfr*. *J. Antimicrob. Chemother.* **69**, 385–389 (2014) doi: 10.1093/jac/dkt355
73. Zhang J., Wang X. M., Dai L., Hua X., Dong Z., Schwarz S., Liu S.: Novel conjugative plasmid from *Escherichia coli* of swine origin that coharbors the multiresistance gene *cfr* and the extended-spectrum- β -lactamase gene blaCTX-M-14b. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **59**, 1337–1340 (2015) doi: 10.1128/AAC.04631-14