

Kliniczne znaczenie metycyloopornych szczepów *Staphylococcus pseudintermedius* w praktyce weterynaryjnej

Magdalena Kizerwetter-Świda, Dorota Chrobak, Magdalena Rzewuska, Marian Binek

z Zakładu Mikrobiologii Katedry Nauk Przedklinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Na podstawie ostatnich zmian w systematyce bakterii gronkowce o cechach fenotypowych *Staphylococcus intermedius* izolowane od psów należy rozpoznawać jako *Staphylococcus pseudintermedius*. Według bieżących danych literaturowych *S. intermedius* występuje u gołębi wolno żyjących. Gatunek *S. pseudintermedius* został opisany w 2005 r. i jest zaliczany do tzw. grupy SIG (*S. intermedius* group), do której należą również *S. intermedius* oraz *S. delphini* (1). Identyfikacja gatunków w obrębie grupy SIG jest możliwa jedynie przy zastosowaniu metod biologii molekularnej. Z tego też powodu, opierając się na publikacji zespołu pod kierownictwem Devriese (2), przyjmuje się założenie, że szczepy o cechach fenotypowych *S. pseudintermedius* wyizolowane od psów można zaliczyć do tego gatunku bez wykonywania dodatkowych testów. Głównym rezerwuarem gronkowców należących do wspomnianego

gatunku są psy i inne psowate, a jedynie sporadycznie jest on izolowany od kotów, koni, osłów oraz ludzi (3, 4).

Niepokojącym zjawiskiem odnotowanym wśród gronkowców izolowanych od psów jest narastająca oporność na antybiotyki, w tym również oporność na metycylinę, związana z obecnością genu *mecA* (5). Oporność na metycylinę (dawniej określana jako oporność na oksacylinę) oznacza oporność bakterii na wszystkie antybiotyki β-laktamowe. Do wykrywania oporności tego typu laboratoria stosowały test dyfuzji z krążka zawierającego oksacylinę, która dłużej zachowuje aktywność podczas przechowywania. Obecnie rekomendacje zalecają stosowanie krążka z cefoksytyną, która lepiej indukuje ekspresję genu *mecA*, co skutkuje wytwarzaniem stref zahamowania wzrostu o wyraźnych granicach. Kiedy w latach sześćdziesiątych wśród szczepów *S. aureus* opisano oporność na metycylinę, antybiotyk ten był stosowany w lecznictwie. Obecnie

Methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains in veterinary practice

Kizerwetter-Świda M., Chrobak D., Rzewuska M., Binek M., Division of Microbiology, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The purpose of this paper was to present an important problem of growing number of methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), strains in veterinary practice. Recently, infections caused by MRSP in small animals have been observed with increasing frequency. Most of MRSP strains are multidrug resistant, thus fluoroquinolones, macrolides, tetracyclines and other frequently used antimicrobial drugs are ineffective. Veterinarians are therefore obliged to perform detailed laboratory examination and a careful selection of effective drug, remembering the protection of "last resort" antibiotics for human use. The aim of this review is to present therapeutic options when MRSP infection is recognized.

Keywords: methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius*, treatment, animals.

metycylinę zastąpiono innymi antybiotykami z tej klasy, natomiast sformułowanie „oporność na metycylinę” pozostaje nadal w użyciu.

Gronkowce należące do *S. pseudintermedius* odporne na metycylinę (methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* – MRSP) są obecnie coraz częstszym

Tabela 1. Występowanie zakażeń wywołanych przez szczepy *S. pseudintermedius* odporne na metycylinę (MRSP) w różnych krajach

Kraj	Źródło	Występowanie MRSP w procentach*	Pozycja literatury
Hiszpania	psy zdrowe	4,6	15
Portugalia	psy chore	6,2	14
Japonia	psy chore	11,4	9
Polska	psy chore	11,76	11
Hongkong	psy zdrowe	16,7	3
Korea	psy chore	33,8	40
Włochy	psy chore	41,42	44
Chiny Północne	psy chore	47,82	45
Chiny Południowe	psy i koty chore	47,91	12

* procent szczepów opornych na metycylinę wśród izolowanych szczepów *S. pseudintermedius*

czynnikiem etiologicznym zakażeń u psów (tab. 1), rzadziej u innych gatunków zwierząt oraz u ludzi. Szczepy te są zwykle wielolekooporne, co bardzo zawęża zakres antybiotyków i chemioterapeutyków, które można zastosować do leczenia. Stwierdzono również, że szczepy *S. pseudintermedius* odporne na metycylinę mają zdolność do utrzymywania się w środowisku bytowania chorych psów, co wykazano na podstawie badań przeprowadzonych w klinikach weterynaryjnych oraz w domach właścicieli zwierząt (6).

Obecność genu *mecA* po raz pierwszy stwierdzono w Stanach Zjednoczonych u szczepów *S. pseudintermedius* pochodzących od psów (7). W Europie *S. pseudintermedius* odporne na metycylinę wyizolowano po raz pierwszy w 2005 r. w Niemczech (8). Liczne dane literaturowe wskazują na wzrost częstości występowania zakażeń wywołanych przez *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę, np. w Japonii w latach 1999–2000 nie izolowano takich szczepów od psów chorych, ale już w 2009 r. ich odsetek wynosił 11,4% (9). Retrospektywne badania szczepów pochodzących ze Stanów Zjednoczonych wykazały wzrost częstości występowania *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę z około 5% w 2001 r. do 30% w 2007 r. (10). Wyniki badań prowadzonych w różnych krajach po 2006 r. wskazują na występowanie MRSP u chorych psów na poziomie od około 15% (Polska) do 47% (Chiny; 11, 12).

Jak wynika z danych literaturowych, *S. pseudintermedius* odporne na metycylinę występują często w środowisku klinik weterynaryjnych, są izolowane od hospitalizowanych zwierząt, personelu oraz z próbek środowiskowych. W tym względzie wykazują podobieństwo do szpitalnych szczepów *S. aureus* opornych na metycylinę (hospital acquired

MRSA – HA-MRSA). Dowiedziano również, że mogą one powodować u psów trudne w leczeniu zakażenia lub stan bezobjawowego nosicielstwa. W obu przypadkach istnieje możliwość przeniesienia tych drobnoustrojów na gospodarzy przypadkowych, którymi są inne gatunki zwierząt lub człowiek. U ludzi może dochodzić zarówno do zakażeń, jak i stanu bezobjawowego nosicielstwa (13). Wielu badaczy uważa, że najistotniejszym zagrożeniem dla zdrowia publicznego jest powstanie zwierzęcego rezerwuaru szczepów niosących gen *mecA*. Gen ten zlokalizowany jest w łatwo przenoszącej się kasecie chromosomowej *SCCmec* (staphylococcal cassette chromosome *mec*), co prawdopodobnie przyczynia się nie tylko do klonalnego rozprzestrzeniania się, ale również horyzontalnego przekazywania genu *mecA* innym szczepom i gatunkom gronkowców (3).

Występowanie *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę u zwierząt towarzyszących człowiekowi

Obecnie panuje pogląd, iż *S. pseudintermedius* kolonizuje skórę oraz błony śluzowe u około 80% zdrowych psów. Bakterie stwierdzane są na błonie śluzowej nosa, gardła i odbytu, w kąciaku warg oraz krocza (14). Niepokojącym zjawiskiem jest występowanie MRSP u zdrowych zwierząt, obejmującym od 4,6% psów w Hiszpanii (15), do 16,7% psów w Hongkongu (3).

W literaturze opisano również sporadyczne przypadki izolacji MRSP od chorych kotów oraz jeszcze rzadziej spotykane występowanie takich szczepów u zdrowych przedstawicieli tego gatunku (16). U kotów w Europie stwierdzono występowanie klonu MRSP ST71(MLST)-t02(*spa*)-II-III(*SCCmec*), który dominuje w tym regionie świata także u psów (17). Potwierdza

to tezę, że gronkowce odporne na metycylinę mogą przenosić się ze swoich głównych gospodarzy także na koty.

Chorobotwórczość szczepów *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę

Chorobotwórczość szczepów *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę jest podobna do szczepów *S. pseudintermedius* wrażliwych na ten antybiotyk. Znacząca różnica dotyczy możliwości leczenia wywołanych chorób. Szczepy *S. pseudintermedius* odporne na metycylinę wywołują u psów najczęściej powierzchowne i głębokie ropne zapalenia skóry, zakażenia ran, zewnętrznego przewodu słuchowego oraz układu moczowego lub zakażenia układowe (18). Analiza przypadków klinicznych nie wskazuje na różnice w charakterze zakażeń wywołanych przez *S. pseudintermedius* wrażliwych na metycylinę (methicillin sensitive *S. pseudintermedius* – MSSP) versus MRSP. Stwierdzono również, że przedłużone leczenie niektórych zakażeń wywołanych przez szczepy odporne na metycylinę było związane z przewlekłym charakterem choroby, a nie wynikało z cech samych drobnoustrojów (19, 20). Czynniki ryzyka zakażeń *S. pseudintermedius* opornymi na metycylinę są typowe dla zakażeń szpitalnych wywołanych przez bakterie wielolekooporne, czyli stosowana uprzednio antybiotykoterapia oraz pobyt w szpitalu (20, 21).

Po przebyciu zakażeń wywołanych przez MRSP psy pozostają bezobjawowymi nosicielami tych bakterii. Średni okres nosicielstwa oceniony został przez Windahla i wsp. (22) na 11 miesięcy od ustąpienia objawów klinicznych, chociaż u niektórych psów nosicielstwo utrzymywało się przez ponad 14 miesięcy. Stwarza to potencjalne ryzyko dla innych zwierząt oraz ludzi kontaktujących się z nosicielem. Autorzy wspomnianych badań podkreślają, że u psów nosicieli najbardziej wiarygodne wyniki wykrywania bakterii uzyskuje się, posiewając wymazy pobrane z gardła, krocza lub kąciaka warg, natomiast z wymazów pobieranych z nozdrzy można uzyskać wyniki fałszywie ujemne. W celu wykluczenia nosicielstwa *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę zalecane jest kontrolne badanie u psów po ustąpieniu objawów klinicznych zakażenia (22).

Potencjał zoonotyczny szczepów *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę

Właściciele psów są bardziej narażeni na kolonizację przez *S. pseudintermedius*, w porównaniu do osób niemających kontaktu z psami. Występowanie szczepów

MRSP na błonach śluzowych stwierdza się u 4–13% osób, których psy przeszły zakażenie tymi szczepami. Podobieństwo genetyczne badanych izolatów potwierdza możliwość transmisji tych gronkowców od psów do człowieka (23, 24).

Ciekawy wydaje się fakt, że bezobjawowe nosicielstwo *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę u ludzi ma zazwyczaj charakter przejściowy. Znane są przypadki uzyskania ujemnych wyników badań bakteriologicznych wymazów pobranych z jamy nosowej od osób, u których miesiąc wcześniej stwierdzono obecność MRSP (25).

Druga grupa osób narażonych na kolonizację tymi bakteriami to lekarze weterynarii oraz inne osoby zatrudnione w ośrodkach weterynaryjnych (6). Wyniki publikowanych do tej pory badań wskazują, że kolonizacja wspomnianymi gronkowcami dotyczy od 3 do 5,3% lekarzy weterynarii i personelu weterynaryjnego (18, 26, 27). W tej grupie osób ponowne badania bakteriologiczne przeprowadzane po miesiącu w niektórych przypadkach nadal dawały wynik dodatni. Fakt ten można tłumaczyć ciągłą ekspozycją lekarzy na szczepy MRSP pochodzące od pacjentów. Dostępne wyniki badań pozwalają przypuszczać, że kolonizacja ludzi przez szczepy *S. pseudintermedius* odporne na metycylinę występuje sporadycznie, choć nie można wykluczać możliwości, że zjawisko to może być w rzeczywistości częstsze, z uwagi na duże prawdopodobieństwo nieprawidłowego rozpoznawania szczepów *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę w laboratoriach badających materiał pobierany od ludzi.

Pierwszy przypadek zakażenia człowieka przez MRSP ST71-t02-II-III opisano w 2010 r. w Szwajcarii (28). Dotyczył on nawracającego zapalenia zatok przynosowych u właściciela psa, który wielokrotnie był poddawany antybiotykoterapii. Z materiału pobranego od człowieka wyizolowano MRSP. Niestety nie udało się porównać go z izolatami uzyskanymi od psa, ponieważ wcześniej zwierzę poddano eutanazji. Inne pojedyncze przypadki zakażeń u ludzi *S. pseudintermedius* opornym na metycylinę dotyczą zakażenia po przeszczepie szpiku kostnego (29) oraz zapalenia płuc po zabiegu wszczepiania bypassów (30). Osoby te miały stały kontakt z psami.

Występowanie szczepów *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę w środowisku

Gronkowce mają zdolność do długiego utrzymywania się w środowisku. Według danych literaturowych szczepy *S. pseudintermedius* odporne na metycylinę są

izolowane z próbek środowiskowych pochodzących z klinik weterynaryjnych oraz z domów, w których przebywają zakażone zwierzęta. Stwierdzono również, że MRSP mogą być izolowane z próbek pobranych w klinikach weterynaryjnych, nawet po przeprowadzeniu procedur mycia i dezynfekcji. Dlatego też sugeruje się konieczność opracowania nowych, skuteczniejszych procedur wspominanych zabiegów w odniesieniu do klinik weterynaryjnych (6, 31, 32, 33). W domach, gdzie przebywają psy z potwierdzonymi zakażeniami *S. pseudintermedius* opornymi na metycylinę gronkowce te można izolować z miejsc, w których zwierzęta przebywają, a także z miejsc, do których nie mają one dostępu. Wyniki te sugerują, że możliwe jest przeniesienie i rozprzestrzenianie się MRSP w środowisku, zarówno przez kontakt bezpośredni, jak i pośrednio poprzez kurz lub sierść (25).

Genotypowanie szczepów *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę

Badania z użyciem metod biologii molekularnej umożliwiają szczegółową charakterystykę szczepów MRSP. Do typowania tych izolatów stosowane są metody podobne do metod wykorzystywanych w badaniu opornych na metycylinę szczepów *S. aureus* (methicilin resistant *S. aureus* – MRSA; 17). W badaniach epidemiologicznych za tzw. złoty standard uznawana jest elektroforeza w zmiennym polu elektrycznym (pulsed field gel electrophoresis – PFGE), w której DNA genomowy po trawieniu enzymem restrykcyjnym poddawany jest rozdziałowi elektroforetycznemu. Przykładem innej metody jest typowanie z ustaleniem sekwencji nukleotydowej fragmentów wybranych genów metabolizmu podstawowego komórki (multilocus sequence typing – MLST). Metoda ta umożliwia określenie typu sekwencyjnego badanych szczepów. Kolejną metodą jest „spa-typing”, czyli typowanie na podstawie polimorfizmu powtarzalnych regionów genu *spa*, kodującego białko A, a dokładniej jego zmiennego fragmentu X (13).

Podobnie jak u MRSA, u szczepów MRSP określa się typ kasety chromosomalnej SCCmec, w obrębie której zlokalizowany jest gen *mecA*. Obecnie u *S. aureus* opornych na metycylinę opisano jedenaście głównych typów kaset (I–XI). Niektóre typy kaset, jak II, III, V, stwierdzono również u MRSP, a także u innych gatunków gronkowców, w tym także koagulazo-ujemnych. Ponadto u MRSP opisano unikatowe typy kaset SCCmec. Przykładem jednej z nich jest typ określany jako II-III. Powstał on przez połączenie kasety typu III *S. aureus* oraz kasety typu II

S. epidermidis (34). Inny unikatowy dla MRSP typ kasety SCCmec opisano w Stanach Zjednoczonych u typu sekwencyjnego ST68. Okazał się on skróconą wersją kasety typu V występującej u MRSA i oznaczono go jako V_T (truncated version; 35). Ponadto niektóre izolaty, zwykle należące do typu sekwencyjnego ST105, niosą kasety, które nie poddają się typowaniu przy użyciu dostępnych metod i są określane jako nietypowalne.

Zestawienie wyników uzyskanych za pomocą opisanych powyżej technik charakteryzuje właściwości genotypowe szczepów MRSP. Stwierdzono, że klonem dominującym w Europie jest ST71-t02-II-III, natomiast w Stanach Zjednoczonych ST68-t06-V (4, 35, 36). Cechy obu tych linii klonalnych MRSP zapewniane im skuteczne rozprzestrzenianie się wśród psów nie zostały jeszcze scharakteryzowane. W przeciwieństwie do tego wśród szczepów MSSP istnieje ogromna różnorodność genotypowa i nie stwierdzono dominacji określonego typu sekwencyjnego ani profilu PFGE (35). Co więcej, w obrębie wspomnianych szczepów są stale opisywane nowe typy sekwencyjne. Ogromne zróżnicowanie genetyczne u MSSP wyraźnie kontrastuje z ograniczoną liczbą typów sekwencyjnych obserwowanych u MRSP.

Wielolekooporność

Wielolekooporność szczepów MRSP jest obecnie głównym problemem klinicznym w praktyce weterynaryjnej małych zwierząt. Ocenia się, że wielolekooporność tych drobnoustrojów dotyczy większej liczby antybiotyków niż w przypadku MRSA izolowanych od psów (27). Szczepy MRSP zazwyczaj są również odporne na sulfametoksazol z trimetoprimem, gentamycynę, erytromycynę, klindamycynę, fluorochinolony oraz na tetracyklinę (tab. 2). W badaniach prowadzonych na 103 izolatach z różnych krajów Europy i Ameryki Północnej stwierdzono, że około 90% szczepów MRSP było opornych na cyprofloksacynę, klindamycynę, erytromycynę, kanamycynę, streptomycynę oraz trimetoprim (36). Oporność na gentamycynę i tetracyklinę występowała odpowiednio u 70 oraz 57% badanych szczepów. W poszczególnych krajach oporność *S. pseudintermedius* na antybiotyki notowana jest z różnym nasileniem i dotyczyć może nawet 100% badanych izolatów (4, 13, 37). Stwierdzono również, że szczepy MRSP pochodzące z Ameryki Północnej są często wrażliwe na chloramfenikol, rifampicynę i amikacynę. Z kolei w Europie częściej występuje oporność wspomnianych gronkowców na chloramfenikol oraz wrażliwość na minocyklinę. Świadczy to o różnych profilach

Tabela 2. Oporność na wybrane antybiotyki i chemioterapeutyki szczepów *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę (MRSP) wyizolowanych w różnych krajach (procent opornych szczepów)

Antybiotyk/ chemioterapeutyk	Pochodzenie szczepów MRSP								
	Europa/ Ameryka Północna n=103 (34)	Europa n=146 (4)	Chiny Południowe n=69 (12)	Chiny Północne n=33 (45)	Niemcy n=69 (46)	Portugalia n=9 (14)	Hiszpania n=9 (15)	Polska n=16 (11)	Europa n=12 (16)
Sulfametoksazol/ trimetoprim	90,3	100	92,8	bd	98,6	100	100	bd	100
Gentamycyna	88,3	99,3	21,7	36,4	75,4	100	100	93,75	100
Erytromycyna	89,3	98,6	95,7	100	100		100	bd	100
Klindamycyna	89,3	98,6	95,7	100	100	88,89	100	93,75	100
Tetracyklina	69,9	61,6	92,8	100	94,2	88,89	100	bd	83,33
Enrofloksacyna	84,5	bd	69,6	57,6	100	100	bd	93,75	bd
Cyprofloksacyna	87,4	95,9	75,4	bd	bd	100	88,89	93,75	100
Amikacyna	bd	bd	5,8	bd	bd	bd	bd	0	bd
Chloramfenikol	57,3	bd	31,9	bd	bd	bd	12,5	6,25	91,17
Rifampicyna	1,9	0	2,9	bd	bd	bd	bd	12,5	0
Wankomycyna	0	0	0	bd	bd	bd	bd	0	0
Linezolid	0	0	0	0	bd	bd	bd	0	0
Mupirocyna	0	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0	0

Objaśnienia: n – liczba badanych szczepów; () pozycja literatury; bd – brak danych

oporności u klonów dominujących w tych regionach świata (10).

Antybiotyki skuteczne w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy *S. pseudintermedius* odporne na metycylinę

Leczenie zakażeń szczepami *S. pseudintermedius* opornymi na metycylinę jest szczególnie wyzwaniem dla lekarzy weterynarii. Pamiętając o wielolekooporności tych bakterii, leczenie należy zawsze prowadzić na podstawie wyników antybiogramu. Szczepy *S. pseudintermedius* wrażliwe na metycylinę na ogół dobrze poddają się leczeniu przy użyciu antybiotyków i chemioterapeutyków powszechnie stosowanych w medycynie i weterynarii. Notowana jest wśród nich oporność na penicylinę oraz amoksycylinę, ale na ogół wykazują wrażliwość na cefalosporyny, amoksycylinę z kwasem klawulanowym, fluorochinolony, klindamycynę oraz sulfonamidy. W takich przypadkach nawet terapia empiryczna może okazać się skuteczna (17, 38).

Stwierdzenie oporności na metycylinę jest równoznaczne z występowaniem oporności na wszystkie antybiotyki β-laktamowe, β-laktamy z inhibitorami, cefalosporyny i karbapenemy, niezależnie od wyników uzyskanych w badaniach *in vitro* (17).

Skuteczne w leczeniu zakażeń szczepami *S. pseudintermedius* opornymi na metycylinę mogą być: rifampicyna, minocyklina,

chloramfenikol, amikacyna oraz wankomycyna. W przeciwieństwie do pozaszpitalnych szczepów *S. aureus* opornych na metycylinę (community acquired MRSA–CA-MRSA), szczepy MRSP pochodzące od zwierząt są zwykle odporne na potencjalizowane sulfonamidy, klindamycynę oraz fluorochinolony. Wiele z leków omówionych poniżej nie jest zarejestrowanych do stosowania w weterynarii lub nie są przeznaczone do stosowania u psów i kotów. Co więcej, niektóre w dokumencie dotyczącym oporności drobnoustrojów opublikowanym przez WHO zostały zaliczone do grupy tzw. niezwykle istotnych antybiotyków, które powinny być zarezerwowane do leczenia ludzi (17, 28).

Rifampicyna

W weterynarii rifampicyna stosowana jest najczęściej u koni do leczenia zakażeń wywołanych przez *Rhodococcus equi*. Jest na ogół skuteczna wobec większości szczepów *S. pseudintermedius* opornych na metycylinę. Oporność na ten antybiotyk wśród szczepów MRSP izolowanych od psów notowana jest sporadycznie (39). Zwrócono uwagę na możliwość narastania oporności na rifampicynę przy powszechnym jej stosowaniu. Aby zapobiegać temu zjawisku, zaproponowano użycie rifampicyny w połączeniu z innymi antybiotykami (38). Wśród 103 badanych szczepów MRSP jedynie 2 wykazały oporność na rifampicynę, przy bardzo wysokich wartościach MIC≥64mg/l (36).

W leczeniu ropnego zapalenia skóry zalecana dawka rifampicyny wynosi 5–10 mg/kg m.c., podawana jeden lub dwa razy dziennie. Głównym skutkiem ubocznym stosowania rifampicyny u psów jest hepatotoksyczność, dlatego w trakcie terapii wskazane jest monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych. Podwyższenie aktywności fosfatazy alkalicznej jest zjawiskiem powszechnym, natomiast wskazaniem do przerwania terapii jest jednocześnie podwyższenie aktywności innych enzymów wątrobowych. U 20% psów przyjmujących dawkę 5–10 mg/kg m.c. obserwowano podwyższenie poziomu aktywności enzymów wątrobowych, u niektórych stwierdzono również zapalenie wątroby (39). Do pozostałych skutków ubocznych obserwowanych u psów należą: trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, anoreksja, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Może wystąpić odwracalne, pomarańczowoczerwone zabarwienie moczu, kału, śliny, potu oraz łez (19, 39). Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia skutków ubocznych, nie należy przekraczać u psów dawki 10 mg/kg m.c.

Minocyklina

Wśród *S. pseudintermedius* stwierdzono występowanie trzech różnych genów oporności na tetracykliny. Obecność genów *tetK* oraz *tetL* warunkuje oporność na tetracyklinę, ale gronkowce pozostają wrażliwe na minocyklinę. Natomiast gen *tetM* warunkuje oporność na wszystkie

tetracykliny, w tym również na minocyklinę. Perreten i wsp. (36) oporność na tetracyklinę stwierdzili u 69,9% spośród 103 badanych izolatów MRSP. Dominował u nich gen *tetK* (72,2%). Wykryto również obecność genu *tetM* (25%). U niektórych szczepów występowały oba geny *tetK* i *tetM* (2,7%). Na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować o skuteczności minocykliny wobec szczepów MRSP izolowanych w Europie. Minocyklina nie będzie skuteczna w przypadku leczenia zakażeń wywołanych przez szczepy noszące *tetM*. Rutynowe badanie lekowrażliwości nie obejmuje rozpoznania poszczególnych genów oporności. Natomiast można zbadać wrażliwość na minocyklinę metodą krążkową. Zalecana dawka minocykliny wynosi 5–12 mg/kg m.c., dwa razy dziennie (17).

Chloramfenikol

Szczepy MRSP wyizolowane w Ameryce Północnej, w porównaniu do szczepów pochodzących z Europy, częściej wykazują wrażliwość na chloramfenikol. Jednak ten chemioterapeutyk często wywołuje niepożądane skutki uboczne, w niektórych przypadkach są one tak silnie wyrażone, że zmuszają do zaprzestania terapii ogólnej i możliwe jest jedynie kontynuowanie leczenia miejscowo.

Zalecana dawka chloramfenikolu u psów wynosi 25–50 mg/kg m.c., *p.o.*, trzy razy dziennie. Z kolei u kotów, które są bardziej wrażliwe na skutki uboczne, zalecaną dawką jest 12,5–20 mg/kg m.c., dwa razy dziennie (17). Wysokie dawki są toksyczne dla psów, często występują u nich zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Przy długotrwałym stosowaniu może dochodzić do odwracalnego uszkodzenia szpiku kostnego. Negatywny wpływ na szpik jest szczególnie widoczny u kotów (17, 38). Idiosynkrastyczna niedokrwistość aplastyczna występuje tylko u ludzi, jest rzadko obserwowana, ale ma charakter nieodwracalny. Dlatego stosowanie chloramfenikolu u zwierząt hodowlanych jest zabronione. Lekarze weterynarii, przepisując chloramfenikol, powinni poinformować właścicieli o skutkach przypadkowego narażenia na ten lek, szczególnie groźnego u dzieci. Należy zalecić podawanie chloramfenikolu w rękawiczkach i dokładne umycie rąk po podaniu. Neuropatia obwodowa oraz zapalenie nerwu wzrokowego były obserwowane również tylko u ludzi. Jedynymi objawami neurologicznymi, które występowały u psów były drżenie i osłabienie (38).

Amikacyna

Amikacyna nie jest powszechnie stosowana u psów w leczeniu zakażeń skóry, ale może

ona wykazywać skuteczność wobec szczepów MRSP. Lek ten wymaga podania drogą parenteralną. Zalecana dawka u psów to 15–30 mg/kg m.c., *s.c.* co 24 godziny, natomiast u kotów 10–14 mg/kg m.c., co 24 godz. Przeciwwskazaniem do stosowania są choroby nerek. Skutkami ubocznymi po zastosowaniu amikacyny są objawy ze strony układu pokarmowego, działanie nefrotoksyczne, ototoksyczne, reakcje alergiczne oraz neuropatia obwodowa (19). Przedłużone stosowanie może doprowadzić do głuchoty.

Wankomycyna

Obecnie panuje pogląd, że stosowanie wankomycyny powinno być zarezerwowane do leczenia zakażeń u ludzi wywołanych przez MRSA (17). Wielolekooporne szczepy MRSP zwykle wykazują wrażliwość na wankomycynę. Pochodna wankomycyny, telawecyna, aktualnie wykorzystywana jest jedynie do leczenia ludzi. Choć wankomycyna jest dostępna od wielu lat, oporność na nią wśród szczepów MRSA występuje sporadycznie. Do tej pory opisano na świecie 11 przypadków szczepów MRSA opornych na ten antybiotyk, z czego 7 szczepów wyizolowano w Michigan, USA (38). Do tej pory w medycynie weterynaryjnej nie opisano szczepu MRSP opornego na wankomycynę.

Wankomycyna jest słabo wchłaniana z przewodu pokarmowego i nie jest podawana drogą doustną, chyba że do leczenia zakażeń układu pokarmowego. Iniekcje domięśniowe są drażniące i bolesne. Zalecana droga podania to powolny wlew dożylny (30–60 min) w dawce 15 mg/kg m.c., trzy razy dziennie lub wlew w szybkości 10 mg/min w 0,9% NaCl lub roztworze 5% glukozy. Stosowanie zgodnie z zaleceniami rzadko wywołuje niepożądane skutki uboczne. Zbyt szybkie podanie dożylnie może skutkować zaczerwienieniem skóry, świądem, tachykardią i innymi objawami związanymi z uwalnianiem histaminy. Notowano również działanie ototoksyczne oraz nefrotoksyczne (38).

Nowe leki

Zakażenia wywołane przez drobnoustroje odporne na antybiotyki i chemioterapeutyki są coraz częściej notowane zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Skłoniło to przemysł farmaceutyczny do poszukiwania nowych, skutecznych leków. Stosowanie ich jest zwykle dość kosztowne oraz przeważnie wymaga podania drogą infuzji w warunkach szpitalnych. Ponadto leki te przeznaczone są do stosowania u ludzi i nie ma dostępnych wskazówek odnośnie do podawania ich zwierzętom.

Jako pierwszy chemioterapeutyk z grupy oksazolidinonów stosowany był linezolid, skuteczny wobec MRSA oraz szczepów *Enterococcus* spp. opornych na wankomycynę. Odnotowano jednak przypadki oporności na ten lek wśród szczepów MRSA. Z powodu wysokiej ceny linezolid jest stosowany w medycynie weterynaryjnej tylko w wyjątkowych przypadkach u psów i kotów (38). Murphy (40) opisał trzy przypadki skutecznego leczenia wspomnianym lekiem psów zakażonych MRSP. Zwierzętom podawano 10 mg/kg m.c. linezolidu doustnie, co 12 godzin, przez 30 do 60 dni, zależnie od nasilenia zmian klinicznych. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy uboczne. W Polsce udokumentowano przypadek skutecznego leczenia linezolidem zakażenia rany pooperacyjnej po protezowaniu stawu biodrowego u psa (41). Do niepożądanych efektów zaobserwowanych u ludzi należą biegunka i nudności oraz przy stosowaniu przez ponad 14 dni odwracalne uszkodzenia szpiku i małopłytkowość. Wśród wielu badaczy panuje pogląd, że lek ten powinien być zarezerwowany do leczenia tylko u ludzi, ponieważ należy do nielicznych chemioterapeutyków aktywnych wobec MRSA (17).

Aktywność wobec szczepów MRSA, a także enterokoków opornych na wankomycynę wykazują streptograminy. W skład streptogramin wchodzi dwa związki chemiczne o innej budowie (streptograminy A to makrolaktony, streptograminy B to cykliczne heksadepsipeptydy). Ze względu na wysoką cenę nie notowano użycia streptogramin w medycynie weterynaryjnej (38).

Lekiem skutecznym w leczeniu zakażeń wywołanych przez odporne szczepy gronkowców, paciorkowców oraz enterokoków jest daptomycyna należąca do cyklicznych lipopeptydów (38). Stosowana jest tylko u ludzi w postaci wlewu dożylnego. Innym antybiotykiem nowej generacji jest tigecyklina, pochodna tetracyklin. Zaliczana jest do najnowszych antybiotyków glicylocyklinowych, o szerokim spektrum działania, obejmującym wielolekooporne MRSA, *Enterococcus* spp. oraz pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*. Tigecyklina stosowana jest do tej pory wyłącznie u ludzi, we wlewie dożylnym. Innym antybiotykiem nowej generacji jest telitromycyna, należąca do ketolidów, półsyntetycznych pochodnych erytromycyny (38). Wykazuje skuteczność w leczeniu zakażeń wywołanych przez odporne szczepy *Streptococcus pyogenes* oraz MRSA. Na gronkowce odporne na metycylinę działają również cefalosporyny V generacji, jak np. ceftarolina oraz ceftobiprol (38). Wykazują one powinowactwo do białka PBP-2a, które jest kodowane przez gen *mecA*. Są skuteczne także wobec *Enterococcus* spp., bakterii naturalnie opornych na cefalosporyny.

Wymagają podania we wlewie dożylnym. Jako leki o dobrej skuteczności powinny być zarezerwowane wyłącznie do leczenia u ludzi.

Leczenie miejscowe

Leczenie miejscowe jest szczególnie zalecane w przypadkach powierzchniowych zakażeń skóry oraz ran. Może być stosowane jako jedyny sposób leczenia lub jako uzupełnienie antybiotykoterapii ogólnej. W takiej sytuacji leczenie miejscowe jest jedyną możliwą opcją terapeutyczną. Do leczenia miejscowego stosowane są: chlorheksydyna, nadtlenek benzoilu, mleczan etylu, mupirocyna oraz kwas fusydowy (17, 38). W leczeniu zapalen skóry u psów szczególnie polecane są szampony z chlorheksydyną. Kąpiele w szamponie leczniczym zalecane są trzy razy w tygodniu, przy czym należy pozostawić szampon na skórze i sierści przez minimum 10 minut (17). Wykazano również wysoką skuteczność zawierającego chlorheksydynę spreju, stosowanego jeden lub dwa razy dziennie w dniach, kiedy zwierzęta nie są kąpane. W badaniach przeprowadzonych przez Bryant i wsp. (19) udowodniono, że w większości przypadków powierzchniowych i głębokich zakażeń skóry pełne wyleczenie uzyskano po zastosowaniu jedynie terapii miejscowej.

Mupirocyna jest antybiotykiem przeznaczonym do podawania miejscowego. Przez skórę wchłania się wolno, natomiast w organizmie jest rozkładana do nieczynnego metabolitu. Dostępna jest w postaci maści stosowanej u ludzi do miejscowego leczenia zmian wywołanych przez gronkowce, w tym również MRSA oraz do eradykacji nosicielstwa na błonie śluzowej nosa. Chociaż opisano przypadki oporności na ten antybiotyk wśród MRSA, nie notowano jeszcze oporności na mupirocynę wśród MRSP (36, 42). Można jednakże założyć, że wielolekooporne MRSP mogą nabywać geny warunkujące oporność na ten antybiotyk.

Monitorowanie i dekolonizacja

Po ustąpieniu zmian klinicznych u psów odporne na metycylinę gronkowce można izolować nawet przez kilka miesięcy (22). Uzasadnione wydaje się po 3–4 tygodniach od ustąpienia objawów chorobowych przeprowadzanie badań kontrolnych, obejmujących badanie przedmiotowe oraz badanie bakteriologiczne i ich powtarzanie aż do uzyskania ujemnego wyniku hodowli bakteriologicznej. Nosicielstwo MRSP stwarza ryzyko zakażenia innych psów przez bezpośredni kontakt lub pośredni przez zanieczyszczone środowisko. Dekolonizacja zwierząt zdrowych przy użyciu antybiotyków budzi kontrowersje (17).

W przypadkach potwierdzenia zakażeń o etiologii MRSP w klinikach weterynaryjnych należy bezwzględnie pamiętać o higienie rąk oraz eliminacji bakterii ze środowiska kliniki. Zapobiega to możliwości przenoszenia MRSP na innych pacjentów lub ludzi. Higiena rąk ma nieocenione znaczenie, ponieważ gronkowce bardzo często przenoszą się przez kontakt bezpośredni. Należy także pamiętać o gruntownym myciu i dokładnej dezynfekcji pomieszczeń. Nie ma specjalnych procedur dezynfekcji dla klinik weterynaryjnych przy eradykacji MRSP. Można stosować zalecenia dotyczące dezynfekcji przy zwalczaniu MRSA w szpitalach. Jednocześnie należy monitorować, czy szczepy MRSP nie nabywają genów oporności na stosowane środki dezynfekcyjne.

Podsumowanie

Zakażenia wywołane przez szczepy MRSP są coraz częściej spotykane w codziennej praktyce weterynaryjnej. Leczenie takich przypadków wymagać może zastosowania antybiotyków i chemioterapeutyków rzadko używanych. Należy przy tym pamiętać o zachowaniu leków skutecznych wobec MRSA do leczenia tylko u ludzi. Sukces terapeutyczny wymaga współpracy z właścicielem, warunkującej rzetelność terapii prowadzonej w warunkach domowych. Do skutecznego zwalczania zakażeń MRSP konieczne jest uwzględnienie wyników antybiogramu.

Piśmiennictwo

- Devriese L.A., Vancanneyt M., Baele M., Vaneechoutte M., De Graef E., Snauwaert C., Cleenwerck I., Dawyndt P., Swings J., Decostere A., Haesebrouck F.: *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2005, **55**, 1569-1573.
- Devriese L.A., Hermans, K., Baele, M., Haesebrouck, F.: *Staphylococcus pseudintermedius* versus *Staphylococcus intermedius*. *Vet. Microbiol.* 2009, **133**, 206-207.
- Epstein C.R., Yam W.C., Peiris J.S.M., Epstein R.J.: Methicillin-resistant commensal staphylococci in healthy dogs as a potential zoonotic reservoir for community-acquired antibiotic resistance. *Infect. Genet. Evol.* 2009, **9**, 283-285.
- Ruscher C., Lübke-Becker A., Semmler T., Wleklinski C.G., Paasch A., Soba A., Stamm I., Kopp P., Wieler L.H., Walther B.: Widespread rapid emergence of a distinct methicillin- and multidrug-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) genetic lineage in Europe. *Vet. Microbiol.* 2010, **144**, 340-346.
- van Duijkeren E., Cattri B., Greko C., Moreno M.A., Pomba M.C., Pyörälä S., Ruzauskas M., Sanders P., Threlfall E.J., Torren-Edo J., Törneke K.: Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, **66**, 2705-2714.
- van Duijkeren E., Kamphuis M., van der Mije I.C., Laarhoven L.M., Duim B., Wagenaar J.A., Houwers D.J.: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* between infected dogs and cats and contact pets, humans and the environment in households and veterinary clinics. *Vet. Microbiol.* 2010, **150**, 338-343.
- Gortel K., Campbell K.L., Kakoma I., Whittem T., Schaefer D.J., Weisiger R.M.: Methicillin resistance among staphylococci isolated from dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1999, **60**, 1526-1530.
- 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.* 2007, **18**, 412-421.
- Onuma K., Tanabe T., Sato H.: Antimicrobial resistance of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from healthy dogs and dogs affected with pyoderma in Japan. *Vet. Dermatol.* 2011, **23**, 17-e5.
 - Bemis D.A., Jones R.D., Frank L.A., Kania S.A.: Evaluation of susceptibility test breakpoints used to predict *mecA*-mediated resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2009, **21**, 53-58.
 - Chrobak D.: *Molecular characterization of Staphylococcus pseudintermedius of canine origin with an emphasis on methicillin-resistant strains*, Rozprawa na stopień doktora, SGGW, Warszawa 2012.
 - Feng Y., Tian W., Lin D., Luo Q., Zhou Y., Yang T., Deng Y., Liu Y.H., Liu J.H.: Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in pets from South China. *Vet. Microbiol.* 2012, **160**, 517-524.
 - Chrobak D., Kizewetter-Świdła M., Rzewuska M., Binek M.: Metycylinooporne szczepy *Staphylococcus intermedius* występujące u psów jako potencjalny rezerwuar genu *mecA*. *Post. Mikrobiol.* 2009, **48**, 235-242.
 - Couto N., Pomba C., Moodley A., Guardabassi L.: Short communication: prevalence of methicillin-resistant staphylococci among dogs and cats at a veterinary teaching hospital in Portugal. *Vet. Rec.* 2011, **169**, 72.
 - Gómez-Sanz E., Torres C., Lozano C., Sáenz Y., Zarazaga M.: Detection and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in healthy dogs in La Rioja, Spain. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2011, **34**, 447-453.
 - Kadlec K., Schwarz S., Perreten V., Andersson U.G., Finn M., Greko C., Moodley A., Kania S.A., Frank L.A., Bemis D.A., Franco A., Iurescia M., Battisti A., Duim B., Wagenaar J.A., van Duijkeren E., Weese J.S., Fitzgerald J.R., Rossano A., Guardabassi L.: Molecular analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* of feline origin from different European countries and North America. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, **65**, 1826-1828.
 - Nienhoff U., Kristina Kadlec K., Chaberny I.F., Verspohl J., Gerlach G.F., Schwarz S., Kreienbrock L., Nolte I., Simon D.: Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* among cats admitted to a veterinary teaching hospital. *Vet. Microbiol.* 2011, **153**, 414-416.
 - Frank L.A., Loeffler A.: Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*: clinical challenge and treatment options. *Vet. Dermatol.* 2012, **23**, 283-91.
 - Morris D.O., Boston R.C., O'Shea K., Rankin S.C.: The prevalence of carriage of methicillin-resistant staphylococci by veterinary dermatology practice staff and their respective pets. *Vet. Dermatol.* 2010, **21**, 400-407.
 - Fitzgerald J.R.: The *Staphylococcus intermedius* group of bacterial pathogens: species re-classification, pathogenesis and the emergence of methicillin resistance. *Vet. Dermatol.* 2009, **20**, 490-495.
 - Huerta B., Maldonado A., Ginel P.J., Tarradas C., Gómez-Gascón L., Astorga R.J., Luque I.: Risk factors associated with the antimicrobial resistance of staphylococci in canine pyoderma. *Vet. Microbiol.* 2011, **150**, 302-308.
 - Windahl U., Reimegård E., Holst B.S., Egenvall A., Fernström L., Fredriksson M., Trowald-Wigh G., Andersson U.G.: Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in dogs – a longitudinal study. *BMC Vet. Res.* 2012, **8**, 1-8.
 - Frank L.A., Kania S.A., Kirzeder E.M., Eberlein L.C., Bemis D.A.: Risk of colonization or gene transfer to owners of dogs with methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet. Dermatol.* 2009, **20**, 496-501.
 - Soedarmanto I., Kanbar T., Ülbeği-Mohyla H., Hijazin M., Alber J., Lämmler C., Akinen Ö., Weiss R., Moritz A., Zschöck M.: Genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) isolated from a dog and the dog owner. *Res. Vet. Sci.* 2011, **91**, 25-27.
 - Laarhoven L.M., de Heus P., van Luijn J., Duim B., Wagenaar J.A., van Duijkeren E.: Longitudinal study on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in households. *PLoS One.* 2011, **6**, 1-6.
 - Sasaki T., Kikuchi K., Tanaka Y., Takahashi N., Kamata S., Hiramatsu K.: Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary teaching hospital. *J. Clin. Microbiol.* 2007, **45**, 1118-1125.
 - Paul N.C., Moodley A., Ghibaud G., Guardabassi L.: Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in small animal veterinarians: Indirect evidence of zoonotic transmission. *Zoonoses Public Health.* 2011, **58**, 533-539.
 - Stegmann R., Burnens A., Maranta C.A., Perreten V.: Human infection associated with methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, **65**, 2047-2048.

29. Savini V., Barbarini D., Polakowska K., Gherardi G., Bialecka A., Kasprowicz A., Polilli E., Marrolo R., Di Bonaventura G., Fazii P., D'Antonio D., Miedzobrodzki J., Carretto E.: Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* infection in a bone marrow transplant recipient. *J. Clin. Microbiol.* 2013, **51**, 1636-1638.
30. Gerstadt K., Daly J.S., Mitchell M., Wessolovsky M., Cheeseman S.H.: Methicillin-resistant *Staphylococcus intermedius* pneumonia following coronary artery bypass grafting. *Clin. Infect. Dis.* 1999, **29**, 218-219.
31. Youn J.-H., Yoon J.W., Koo H.C., Lim S.-K., Park Y.H.: Prevalence and antimicrogram of *Staphylococcus intermedius* group isolates from veterinary staff, companion animals, and the environment in veterinary hospitals in Korea. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2011, **23**, 268-274.
32. Bergström A., Gustafsson C., Leander M., Fredriksson M., Grönlund U., Trowald-Wigh G.: Occurrence of methicillin-resistant staphylococci in surgically treated dogs and the environment in a Swedish animal hospital. *J. Small Anim. Pract.* 2012, **53**, 404-410.
33. Youn J.-H., Koo H.C., Ahn K.J., Lim S.-K., Park Y.H.: Determination of staphylococcal exotoxins, SCCmec types, and genetic relatedness of *Staphylococcus intermedius* group isolates from veterinary staff, companion animals, and hospital environments in Korea. *J. Vet. Sci.* 2011, **12**, 221-226.
34. Descloux S., Rossano A., Perreten V.: Characterization of new staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) and topoisomerase genes in fluoroquinolone- and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J. Clin. Microbiol.* 2008, **46**, 1818-1823.
35. Black C.C., Solymán S.M., Eberlein L.C., Bemis D.A., Woron A.M., Kania S.A.: Identification of a predominant multilocus sequence type, pulsed-field gel electrophoresis cluster, and novel staphylococcal chromosomal cassette in clinical isolates of mecA-containing, methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet. Microbiol.* 2009, **139**, 333-338.
36. Perreten V., Kadlec K., Schwarz S., Grönlund Andersson U., Finn M., Greko C., Moodley A., Kania S.A., Frank L.A., Bemis D.A., Franco A., Iurescia M., Battisti A., Duim B., Wagenaar J.A., van Duijkeren E., Weese J.S., Fitzgerald J.R., Rossano A., Guardabassi L.: Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, **65**, 1145-1154.
37. Kizerwetter-Świda M., Chrobak D., Rzewuska M., Binek M.: Antibiotic resistance patterns and occurrence of mecA gene in *Staphylococcus intermedius* strains of canine origin. *Pol. J. Vet. Sci.* 2009, **12**, 9-13.
38. Papich M.G.: Selection of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*: time to revisit some old drugs? *Vet. Dermatol.* 2012, **23**, 352-360.
39. Kadlec K., van Duijkeren E., Wagenaar J.A., Schwarz S.: Molecular basis of rifampicin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, **66**, 1236-1242.
40. Murphy K.M.: The use of linezolid to treat methicillin-resistant staphylococcal infections in dogs and cats. *Vet. Dermatol.* 2008, **19**, 110.
41. Miedzobrodzki J., Kasprowicz A., Bialecka A., Jaworska O., Polakowska K., Władyska B., Dubin A.: The first case of a *Staphylococcus pseudintermedius* infection after joint prosthesis implantation in a dog. *Pol. J. Microbiol.* 2010, **59**, 133-135.
42. Patel J.B., Gorwitz R.J., Jernigan J.A.: Mupirocin resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2009, **15**, 935-941.
43. Yoo J.H., Yoon J.W., Lee S.Y., Park H.M.: High prevalence of fluoroquinolone- and Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from canine pyoderma and otitis externa in veterinary teaching hospital. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2010, **20**, 798-802.
44. Casagrande Proietti P., Bietta A., Coletti M., Marenzoni M.L., Scorza A.V., Passamonti F.: Insertion sequence IS256 in canine pyoderma isolates of *Staphylococcus pseudintermedius* associated with antibiotic resistance. *Vet. Microbiol.* 2012, **157**, 376-382.
45. Wang Y., Yang J., Logue C.M., Liu K., Cao X., Zhang W., Shen J., Wu C.: Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from canine pyoderma in North China. *J. Appl. Microbiol.* 2012, **112**, 623-630.
46. Nienhoff U., Kadlec K., Chaberny I.F., Verspohl J., Gerlach G.-F., Kreienbrock L., Schwarz S., Simon D., Nolte I.: Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* among dogs admitted to a small animal hospital. *Vet. Microbiol.* 2011, **150**, 191-197.