

SPREMLJANJE ODPORNOSTI NEINVAZIVNIH SEVOV *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* PROTI ANTIBIOTIKOM V LJUBLJANSKI REGIJI

SURVEILLANCE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN NON-INVA- SIVE STRAINS OF *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* IN THE LJUBLJANA REGION

Helena Ribič¹, Maja Sočan¹

Prispelo: 10.12.2002 - Sprejeto: 24.1.2003

Izvirni znanstveni članek
UDK 616.9

Izvleček

Izhodišča: *Haemophilus influenzae* je pogost povzročitelj okužb dihal pri človeku. V prispevku smo prikazali rezultate spremljanja odpornosti proti nekaterim antibiotikom pri sevih *H. influenzae*, ki smo jih osamili iz različnih kužnin bolnikov ljubljanske regije v letih 2000 in 2001.

Metode: V raziskavo smo vključili 117 sevov *H. influenzae*, ki smo jih osamili pri rednih mikrobioloških preiskavah v laboratoriju IVZ RS. Vsem sevom smo določili občutljivost za šest antibiotikov, ki jih pri *H. influenzae* vsakodnevno testiramo.

Rezultati: Večino sevov *H. influenzae* (93 %) smo osamili iz kužnin iz dihal. Vsi sevi so bili občutljivi za amoksisicilin s klavulansko kislino in azitromicin. Odpornost proti ampicilinu je bila 8 %, vsi sevi, razen enega, so tvorili laktamazo beta. Odpornost proti trimetoprimu s sulfametoksazolom je bila 21 %, proti cefakloru in tetraciklinu pa manj kot 5 %.

Zaključek: V ljubljanski regiji odpornost *H. influenzae* proti antibiotikom zaenkrat še ni zelo visoka. Redno spremljanje odpornosti je pogoj, da bomo spremembe v odpornosti zaznali dovolj zgodaj in pravočasno načrtovali ukrepe. Osnovni pogoj, da odpornost zaznamo pravočasno, je dovolj veliko število osamljenih sevov oziroma preiskovanih kužnin.

Ključne besede: *Haemophilus influenzae*, občutljivost, odpornost, antibiotiki

Original scientific article
UDC 616.9

Abstract

Background: *Haemophilus influenzae* belongs to the most frequent etiologic agents of respiratory tract infections in human. We analysed the results of susceptibility to some antibiotics of strains of *H. influenzae*, that were isolated from different specimens from patients in the region of Ljubljana in the period between 2000 and 2001.

Methods: In the survey, 117 strains of *H. influenzae*, isolated in the routine tests in the National Institute of Public Health, Ljubljana, were included. Susceptibility to six antimicrobials was determined to all strains.

Results: Most of the strains (93 %) were isolated from samples from respiratory tract. All *H. influenzae* were susceptible to amoxicillin/clavulanic acid and to azitromycin. Resistance rate to ampicillin was 8 %. All resistant strains but one were β -lactamase producers. Resistance rate to trimethoprim-sulfamethoxazole was 21 % and to cefaclor and tetracycline less than 5 %.

Conclusions: For the present the resistance rate of *H. influenzae* in Ljubljana region is not very high. Surveillance is necessary for early detection of changes in resistance and for timely planning of activities. Fundamental condition for timely detection of resistance is the number of isolated strains (and of samples) which is high enough.

Key words: *Haemophilus influenzae*, susceptibility, resistance, antibiotics

Uvod

Haemophilus influenzae (Hi) je eden najpogostejših povzročiteljev okužb dihal pri človeku, predvsem akutne eksacerbacije kroničnega obstruktivnega bronhitisa, pljučnice, akutnega vnetja srednjega ušesa in sinusitisa (1). Te okužbe običajno povzročajo sevi brez kapsule, ki so večinoma neinvazivni. Hi namreč glede na tvorbo kapsule, najpomembnejšega virulenčnega dejavnika, razdelimo v dve skupini: Hi s kapsulo in Hi brez kapsule. Ločimo šest antigensko različnih kapsul, ki jih označujemo s črkami a - f. Glede na vrsto kapsule uvrščamo inkapsulirane Hi v serotipe (skrajšano: tipe) a - f. Pred uvedbo obveznega cepljenja otrok proti *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) je bil tip b najpogostejši povzročitelj hemofilusnih invazivnih okužb pri otrocih: meningitisa, bakteriemije, celulitisa in drugih (2, 3). Inkapsulirani sevi Hi, ki niso tip b, so redko povzročitelji invazivnih okužb (2). V Sloveniji so sedaj, tri leta po uvedbi obveznega cepljenja otrok proti Hib, invazivni Hib zelo redki (neobjavljeni podatki IVZ RS). Podobno je v drugih državah. Pred štirimi desetletji je bilo zdravlilo izbire za okužbe s Hi ampicilin. O prvem proti ampicilinu odpornem sevu Hi so poročali leta 1974 (4, 5). Odpornost pri tem sevu je bila posledica inaktivacije antibiotika z encimom laktamazo beta (LB). LB so še danes najpogostejši vzrok odpornosti Hi proti ampicilinu in hkrati proti amoksicilinu (6, 2, 7). Najbolj razširjene so t. i. TEM-1 LB, redkejša so ROB-1 LB (8). Po letu 1974 so se sevi Hi z LB pojavili v številnih državah, njihov delež med Hi je postopno naraščal in v različnih regijah dosegel različen odstotek. Delež sevov, ki tvorijo LB, je med Hib višji kot pri sevih, ki niso Hib (9). V raziskavah, ki vključujejo invazivne in neinvazivne Hi, je bil delež sevov z LB visok v Severni Ameriki (v ZDA 31 %, v Kanadi 25 % (10)) in v nekaterih državah Azije (npr. v Koreji: 61 % (11)), v Evropi pa se je gibal od 2,6 % (v Češki Republiki) do 32 % (v Španiji), (12). V raziskavi v Sloveniji je bilo v letih 1996-1999 med izolati Hi iz krvi in možganske tekočine, med katerimi so prevladovali Hib, LB pozitivnih sevov 16 % (t.j. 17/109), (13).

Sevi Hi, ki so odporni proti ampicilinu zaradi spremenjenih beljakovin na steni bakterijske celice, na katere se vežejo betalaktamski antibiotiki, so redki. Delež teh sevov, ki jih imenujemo BLNAR Hi (beta-laktamaza negativni, ampicilin rezistentni), je v večini držav nizek: od 0,04 do 2,5 % (10). Takih izolatov je tudi v Sloveniji malo. Po do sedaj objavljenih podatkih njihov delež ne presega nekaj odstotkov (14). Kljub nizki prevalenci pa so sevi BLNAR klinično pomembni, ker so odporni ne le proti ampicilinu in amoksicilinu, temveč tudi proti amoksicilinu s klavulansko kislino ter cefalosporinom 1. in 2. generacije

(15, 5). Okužbe z BLNAR uspešno zdravimo s cefalosporini 3. generacije ali z antibiotiki drugih skupin (npr. z azitromicinom), če je sev nanje občutljiv.

Bakterije vrste Hi so razvile odpornost tudi proti drugim antibiotikom, ki pa je z izjemo trimetoprima s sulfametoksazolom (SXT) redka. Odpornost proti azitromicinu, fluorokinolonom in cefalosporinom 3. generacije je izjemno redka (15, 10, 12).

V Sloveniji je predpisovanje antibiotikov pri ambulantnem zdravljenju okužb dihal večinoma izkustveno. Za ustrezno izkustveno zdravljenje so potrebne smernice, ki temeljijo na podatkih o prevalenci posameznih bakterijskih povzročiteljev okužb in njihovi občutljivosti za antibiotike v posamezni regiji. Te podatke v Sloveniji zbiramo z obdelavo rezultatov testiranj vzorcev v mikrobioloških laboratorijih. Več kot je pregledanih vzorcev, jasnejša je slika o prevalenci povzročiteljev in njihovih deležih ter vzorcih odpornosti na določenem območju v določenem času.

Odpornost je potrebno spremljati v vseh regijah in podatke analizirati za vsako regijo posebej (16). Da se odpornost bakterij proti antibiotikom med regijami lahko zelo razlikuje, so pokazale številne tuje študije (17, 18). Enako velja za Slovenijo - Štrumbelj s sodelavci je pri spremljanju občutljivosti *S. pneumoniae* in *S. pyogenes* v letu 2001 zaznal precejšnje razlike med regijami. Tako je bil na primer delež proti eritromicinu odpornih sevov *S. pneumoniae* v mariborski regiji 1,1 %, v sosednji, celjski regiji pa kar dvajsetkrat višji, 23,4 % (19). Pri *S. pyogenes* je bil delež proti eritromicinu odpornih sevov najvišji v koprski regiji, 20 %, v mariborski, celjski, kranjski in novomeški regiji pa nižji od 5 % (20).

V prispevku predstavljamo rezultate spremljanja odpornosti proti antibiotikom pri sevih Hi, osamljenih iz različnih kužnin bolnikov ljubljanske regije v letih 2000 in 2001.

Materiali in metode

V letu 2000 in 2001 smo pri rednem delu v mikrobiološkem laboratoriju Inštituta za varovanje zdravja republike Slovenije pregledali 1450 in 1361 vzorcev iz zgornjih dihal (iz nosu, nosnožrelnega predela in žrela), 324 in 276 vzorcev iz spodnjih dihal, 264 in 389 vzorcev iz spolovil ter 38 in 73 iz očne veznice.

Iz pregledanih 4175 vzorcev smo osamili 117 sevov Hi in jih vključili v raziskavo. Od januarja do decembra 2000 smo osamili 64 sevov Hi, od januarja do decembra 2001 pa 53 sevov Hi. Ponavljajoče seve, osamljene pri istem bolniku, smo izključili. Bolnike so obravnavali

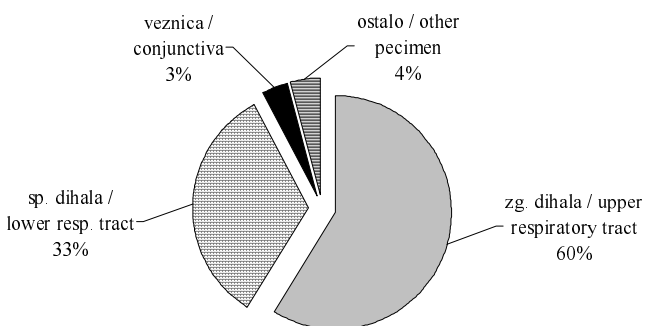
bodisi v ambulantah v ljubljanski regiji bodisi v Splošni bolnišnici Trbovlje. Pregledali smo vrsto kužnin, pojavljanje Hi po mesecih in starost bolnikov, pri katerih je bil osamljen Hi. Zaradi preglednosti smo preiskovane razdelili po starosti v pet skupin: od 0 do 5 let, od 5 do 10 let, od 10 do 20 let, od 20 do 50 let in preiskovani, stari petdeset let ali več.

Identifikacija sevov je bila izvedena po standardnem postopku (2). Občutljivost za antibiotike smo določali z metodo difuzije antibiotika v agarju z diski v skladu z navodili National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), (6, 15). Uporabili smo HTM gojišče (*Haemophilus* Test Medium) in standardne antibiotične diske za izbrane antibiotike, ki jih pri Hi redno testiramo: ampicilin, amoksicilin s klavulansko kislino, azitromicin, SXT, cefaklor in tetraciklin (proizvajalec: Becton Dickinson). Rezultate antibiograma smo po pravilih NCCLS uvrstili v eno izmed treh kategorij: "S" občutljiv, "I" intermediaren ali vmesno odporen in "R" odporen (6, 15).

Pri vseh sevih smo dokazovali prisotnost laktamaz beta s kromogenim nitrocefinskim testom (15). Sevov nismo tipizirali.

Rezultati

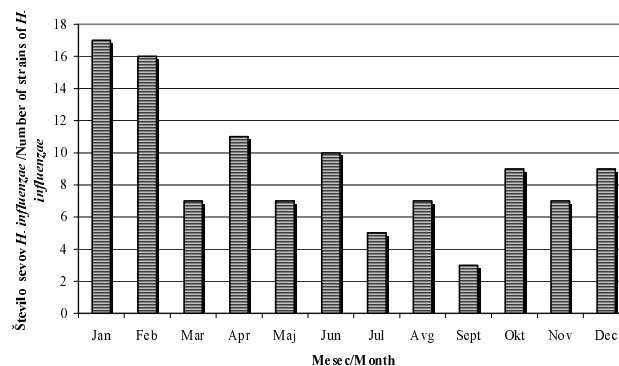
V dveletnem obdobju smo osamili 117 sevov Hi: 69 iz zgornjih dihal (iz nosu in žrela ali iz ušesa pri akutnem vnetju srednjega ušesa), 39 iz spodnjih dihal (izmeček, endotrahealni aspirat), 4 iz očesne veznice in 5 iz spolovila, glej sliko 1.



Slika 1. Vrste in deleži kužnin, iz katerih so bili v obdobju 2000 - 2001 osamljeni sevi *Haemophilus influenzae* (skupaj 117 sevov).

Figure 1. Sorts and rates of specimens, from which strains of *Haemophilus influenzae* (117 strains in total) were isolated in the period between 2000 and 2001.

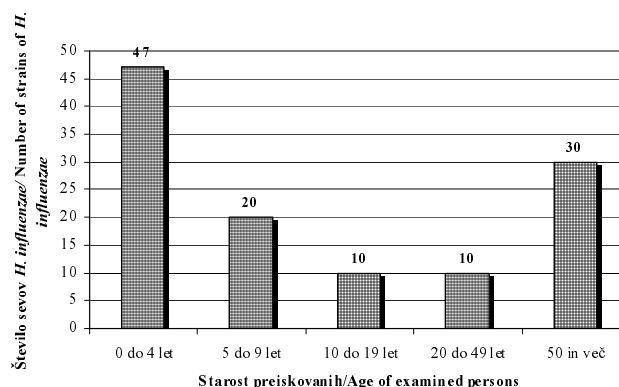
Seve Hi smo osamili skozi vse leto. V januarju in februarju je bilo število nekoliko večje (slika 2) kot v ostalih mesecih.



Slika 2. Število osamljenih sevov *H. influenzae* po mesecih (2000 - 2001).

Figure 2. Number of isolated strains of *H. influenzae* by months (2000 - 2001).

Največ sevov Hi je bilo osamljenih pri otrocih, mlajših od 5 let (40 %), pri katerih je bil v preiskavo najpogosteje poslan bris iz zgornjih dihal. Hi so bili pogosto izolirani tudi pri bolnikih, starih 50 let ali več (26 %), najpogosteje iz izmečka (slika 3).



Slika 3. Število osamljenih sevov *H. influenzae* po starostnih skupinah preiskovanih v letih 2000 in 2001.

Figure 3. Number of isolated strains of *H. influenzae* by age groups of patients in the period between 2000 and 2001.

Rezultati spremljanja občutljivosti sevov *Haemophilus influenzae* v letu 2000:

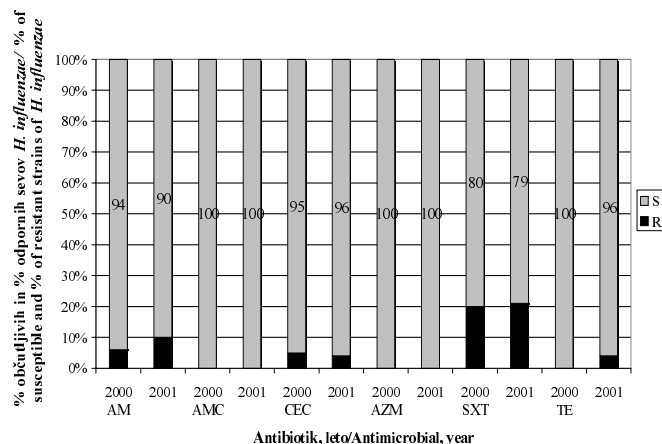
V letu 2000 smo osamili 64 sevov Hi. Občutljivost in odpornost proti testiranim antibiotikom sta navedeni na

sliki 4. Vsi sevi so bili občutljivi za azitromicin, amoksicilin s klavulansko kislino in za tetraciklin. Pri treh proti ampicilinu odpornih sevih smo dokazali tvorbo LB; četrti proti ampicilinu odporni sev pa je bil sev BLNAR: LB-negativen in odporen proti ampicilinu in cefakloru. Vmesno odpornih (intermediarnih) sevov proti testiranim antibiotikom nismo osamili.

V letu 2000 je bilo 50 sevov Hi (78 %) občutljivih za vse testirane antibiotike, 10 (16 %) je bilo odpornih samo proti SXT, 3 sevi (4,7 %) so bili odporni proti dvema antibiotikoma (dva proti ampicilinu in SXT in eden proti ampicilinu in cefakloru), 1 sev (2 %) pa proti trem antibiotikom (ampicilinu, cefakloru in SXT).

Rezultati spremljanja občutljivosti sevov *Haemophilus influenzae* v letu 2001:

Občutljivost in odpornost 53 sevov, osamljenih v letu 2001, proti testiranim antibiotikom prikazujemo na sliki 4. Pri vseh proti ampicilinu odpornih sevih smo dokazali tvorbo LB. 35 sevov Hi (65 %) je bilo občutljivih za vse testirane antibiotike, 3 sevi (6 %) so bili odporni samo proti ampicilinu, 11 (21 %) samo proti SXT, 2 proti cefakloru (4 %) in 2 seva (4 %) proti 2 antibiotikoma (ampicilinu in tetraciklinu). Vmesno odpornih sevov proti testiranim antibiotikom nismo osamili.



Legenda: / Legend:

“S”občutljiv / “S”susceptible

“R”odporen / “R”resistant

AM ampicilin / AM ampicillin

AMC amoksicilin s klavulansko kislino / AMC amoxicillin/clavulanic acid

CEC cefaklor / CEC cefaclor

AZM azitromicin / AZM azithromycin

SXT trimetoprim s sulfametoksazolom / SXT trimethoprim/sulfamethoxazole

TE tetraciklin / TE tetracycline

Slika 4. Občutljivost *Haemophilus influenzae* za ampicilin, amoksicilin s klavulansko kislino, cefaklor, azitromicin, SXT in tetraciklin v odstotkih v letih 2000 - 2001.

Figure 4. Sensitivity of *Haemophilus influenzae* for ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid, cefaclor, azitromycin, trimethoprim/sulfamethoxazole and tetracycline in percents in the period between 2000 and 2001.

Razpravljanje

Število osamljenih *H. influenzae* (117 sevov) v dveletnem obdobju od 2000 do 2001 v ljubljanski regiji je nizko. Kot je pričakovati, je bil Hi največkrat osamljen iz dihal (93 % sevov).

Odpornost sevov Hi proti ampicilinu je bila v letu 2000 6 %, v letu 2001 pa 10 %. Podoben je bil delež sevov, ki tvorijo laktamazo beta: v letu 2000 4,5 % in v letu 2001 10 %. En sev v letu 2000 je bil BLNAR: LB-negativen ter odporen proti ampicilinu in cefakloru. Višji je bil delež Hi, odpornih proti SXT: leta 2000: 20 % in leta 2001: 21 %. Delež proti cefakloru in proti tetraciklinu odpornih sevov je bil v obeh obdobjih pod 5 %. Vsi osamljeni sevi so bili občutljivi za amoksicilin s klavulansko kislino in azitromicin.

Delež proti antibiotikom odpornih sevov Hi zaenkrat ni zelo visok. V navedenem obdobju je bilo skupaj 73 % sevov Hi, občutljivih za vse testirane antibiotike, 22 % odpornih proti enemu antibiotiku (najpogosteje proti SXT), 4 % odpornih proti dvema antibiotikoma in 1 % (1 sev) odporen proti trem antibiotikom. Dobljene rezultate lahko primerjamo z rezultati nekaterih sosednjih držav: npr. Madžarske in Italije. V raziskavi, v kateri so v dveletnem obdobju (1997-1998) spremljali rezultate na Madžarskem, v Italiji in še v nekaterih drugih državah, so bili sicer zajeti tudi izolati iz sterilnih tekočin, vendar je bil njihov delež nizek. V Italiji so ugotovili odpornost proti ampicilinu pri 8 % sevov Hi, proti SXT pri 22 %, vsi sevi pa so bili občutljivi za amoksicilin s klavulansko kislino in za azitromicin (12). Delež proti ampicilinu odpornih Hi je bil v obdobju 1997-1998 visok v Franciji (28 %, (12)) in v Španiji (32 %, (12)), v obeh državah pa so bili sevi dobro občutljivi za amoksicilin s klavulansko kislino in za azitromicin.

Nizko število osamljenih sevov Hi kaže na to, da je zdravljenje akutnih okužb dihal z antibiotiki v ljubljanski regiji običajno izkustveno, pošiljanje vzorca kužnine v mikrobiološko preiskavo pa bolj izjema kot pravilo. Zato so podatki o prevalenci posameznih povzročiteljev okužb dihal skromni, malo je tudi podatkov o občutljivosti za

antibiotike in o trendih pojavljanja odpornih sevov. Pogoji za kvalitetnejše rezultate analiz in za pravočasno odkrivanje sprememb v občutljivosti bakterij je zadostno število poslanih vzorcev ustrezne kakovosti. Le s tem je zagotovljeno dovolj veliko število osamljenih bakterij posamezne vrste, ki jo želimo spremljati.

Za uspešno izkustveno zdravljenje morajo zdravniki poznati tako prevalenco posameznih povzročiteljev okužb kot tudi njihovo odpornost proti antibiotikom. Zato moramo s spremljanjem rezultatov testiranj nadaljevati. Vsekakor moramo spremljati odpornost vsaj pri tistih bakterijskih vrstah, pri katerih se odpornost proti običajno uporabljenim antibiotikom pojavlja (21). Hi je nedvomno ena izmed teh vrst, katere odpornost moramo poznati.

Zaradi velikih razlik med regijami je potrebno podatke o odpornosti zbirati in analizirati v vsaki regiji posebej (18). Zdravniki morajo zagotoviti zadostno število vzorcev ustrezne kakovosti v svoji regiji. To je osnovni pogoj, da bomo spremembe v odpornosti, njihovo razširjenost in dinamiko pojavljanja zaznali dovolj zgodaj in pravočasno uvedli spremembe v izkustvenem antibiotičnem zdravljenju ter pravočasno načrtovali in izvajali ukrepe za preprečevanje širjenja odpornosti (21, 22).

Zaključek

V ljubljanski regiji odpornost *H. influenzae* proti antibiotikom z izjemo trimetoprima s sulfametoksazolom zaenkrat še ni zelo visoka. Ker spada *H. influenzae* med bakterijske vrste, ki so že razvile mehanizme odpornosti proti običajno uporabljenim antibiotikom, je rezultate mikrobioloških testiranj potrebno spremljati redno, jih v primernih časovnih obdobjih (enkrat ali dvakrat letno) analizirati in z njimi seznaniti zdravnike. Le tako bomo zagotovili natančne podatke o prevalenci *H. influenzae* pri okužbah, dovolj zgodaj zaznali naraščanje odpornosti in pravočasno načrtovali ukrepe.

Osnovni pogoj, da odpornost zaznamo pravočasno, je dovolj veliko število osamljenih sevov oziroma preiskovanih kužnin. Zato je potrebno, da zdravniki pri obravnavi bolnika z okužbo pošiljajo kužnine v mikrobiološko preiskavo, kadar je to indicirano, občasno pa so priporočljive tudi epidemiološke raziskave odpornosti.

Zahvala

Zahvaljujem se prof. dr. Milanu Čižmanu za koristne nasvete, Bredi Naveržnik Troha pa za prijazno pomoč pri pripravi podatkov.

Literatura

1. Richard Moxon E. *Haemophilus influenzae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell. Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2039-45.
2. Campos JM. *Haemophilus*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Manual of Clinical Microbiology. 7th ed. Washington: ASM, 1999: 604-13.
3. Radšel-Medvešček A. *Haemophilus influenzae* meningitis. In: Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram, 2002: 49-53.
4. Khan W, Ross A, Rodriguez W, Controni G, Saz AK. *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin: a report of two cases. JAMA 1974; 229: 298-301.
5. Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, Holley Jr HP, Rauch A. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: results of a national multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 292-7.
6. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests: Approved standard - Seventh Edition. NCCLS document M2-A7. NCCLS: Villanova, PA: 2001.
7. Karlowicz JA, Critchley IA, Blosser-Middleton et al. Antimicrobial Surveillance of *Haemophilus influenzae* in the United States during 2000-2001 Leads to Detection of Clonal Dissemination of a β -Lactamase-Negative and Ampicillin-Resistant Strain. J Clin Microbiol 2002; 40: 1063-6.
8. Karlowicz JA, Verma G, Zhanel GG, Hoban DJ. Presence of ROB-1 β -lactamase correlates with cefaclor resistance among recent isolates of *Haemophilus influenzae*. JAC 2000; 45: 871-5.
9. Hindler JA, Swenson JM. Susceptibility testing of fastidious bacteria. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. V: Manual of Clinical Microbiology. 7th ed. Washington: ASM, 1999: 1544-54.
10. Bandak SI, Tumak MR, Allen BS et al. Antibiotic susceptibilities among recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from fifteen countries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20(1): 55-60.
11. Tumak MR, Bandak SI, Bouchillon SK, Allen BS, Hoban DJ. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* collected during 1999-2000 from 13 countries. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 671-7.
12. Sahm DF, Jones ME, Hickey ML, Diakun DR, Mani SV, Thornsberry C. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in Asia and Europe, 1997-1998 J Antimicrob Chemother 2000; 45: 457-66.
13. Čižman M, Paragi M, Gubina M. Invazivne okužbe s pnevmokoki, meningokoki in hemofilusom influence v Sloveniji, 1993-2000. In: Mueller-Premru M, Gubina M, eds. Mikrobi in antibiotiki 2001. Zbornik predavanj Mikrobiološki simpozij z mednarodno udeležbo. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije 2001; 55-65.
14. Tomič V. Mikrobiološki vidiki okužb na spodnjih dihalih. In: Simpozij: Okužbe na spodnjih dihalih v ambulantni praksi. Brdo pri Kranju: Krka, 1999.
15. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement. Document M100-S12. NCCLS: Villanova, PA: 2002.
16. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2
17. Doern GV, Jones RN, Pfaller MA, Kugler K, and The Sentry Participants Group. *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from Patients with Community-Acquired Respiratory Tract Infections: Antimicrobial Susceptibility Patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 385-9.
18. Machka K, Braveny I, Dabernat H et al. Distribution and resistance patterns of *Haemophilus influenzae*: a European cooperative study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7(1): 14-24.
19. Štrumbelj I, Ribič H, Franko-Kancler T et al. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Slovenia. Clin Microbiol Infect 2002; 8: Suppl 1: 73.
20. Štrumbelj I, Ribič H, Franko-Kancler T et al. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pyogenes* in Slovenia. Clin Microbiol Infect 2002; 8: Suppl 1: 178.
21. Finch R. Antibiotic resistance - from pathogen to disease surveillance. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 317-20.
22. Finch RG. Antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 125-8.