

ALI LAHKO OBVLADAMO ODPORNOST BAKTERIJ?

Helena Ribič¹

Uvodnik

Antibiotiki so eno najpomembnejših odkritij v medicini v 20. stoletju. Odkritje penicilina leta 1928, predvsem pa njegova široka uporaba v klinični praksi dobrih deset let kasneje, sta pomembno vplivala na zdravljenje in izid infekcijskih bolezni.

Antibiotiki so učinkovine, ki nastanejo v naravi in jih tvorijo bakterije, glive ali rastline, ali pa jih izdelujemo umetno. Delujejo tako, da zavirajo rast ali razgradijo in s tem ubijejo bakterije ter druge mikroorganizme. V medicini in veterini jih uporabljamo za preprečevanje in zdravljenje okužb, v veterini tudi kot pospeševalce rasti. Uporabljamo jih tudi za zaščito pridelkov v poljedelstvu ter v industriji.

S široko uporabo antibiotikov so se kmalu začeli pojavljati sevi bakterij, odporni proti posameznim ali proti več različnim antibiotikom. O odpornosti govorimo takrat, ko bakterijski sev ni občutljiv za koncentracijo antibiotika, ki jo z običajnim odmerjanjem dosežemo na mestu okužbe, ali kadar lahko dokažemo, da ima bakterija lastnost ali mehanizem, zaradi katerega postane antibiotik neučinkovit. Odpornost bakterij je lahko prirojena ali pridobljena. Pri prirojeni odpornosti so vsi sevi določene bakterijske vrste ali rodu odporni proti antibiotiku, kar je posledica njihovega normalnega stanja. Imenujemo jo tudi primarna, intrinzična ali naravna. Najpogosteje je posledica slabe prepustnosti celične površine, odsotnosti mesta delovanja antibiotika (t.i. tarčnega mesta) ali nizke afinitete tarčnega mesta za antibiotik. Pridobljena ali sekundarna odpornost pa je odpornost, pri kateri je večina sevov določene bakterijske vrste običajno občutljiva za antibiotik, le nekateri sevi izražajo odpornost, ki je lahko posledica različnih mehanizmov. Najbolj običajni med njimi so: razgradnja antibiotika z encimi, moten vstop antibiotika v celico ali črpanje antibiotika iz celice, sprememba tarčnega mesta in razvoj nove presnovne poti, ki obide delovanje antibiotika. Informacija o mehanizmu odpornosti je zabeležena v genetskem materialu in se z molekulami ali deli molekul deoksiribonukleinske kisline (DNK) lahko prenese med sevi iste ali drugih bakterijskih vrst.

Odpornost bakterij je za antibiotike, proizvedene v naravi, nekaj povsem običajnega. Z razvojem različnih mehanizmov odpornosti se bakterije branijo pred vplivi okolja in se tako borijo za svoje preživetje. Odpornost

pa se lahko razvije tudi proti umetno proizvedenim antibiotikom. Na pojav in prevalenco odpornih mikroorganizmov pomembno vplivajo predvsem: poraba antibiotikov in njim podobnih učinkovin, izvajanje ukrepov za preprečevanje okužb ter naključni dejavniki, kot je na primer preskok gena za odpornost na t.i. mobilno DNK, s katero se gen lahko zanese v druge seve. Poraba antibiotikov se v zdravstvu stalno povečuje. Eden glavnih razlogov je staranje prebivalstva in večanje števila imunsko oslabljenih ljudi. Pomembna pa je tudi poraba antibiotikov in podobnih učinkovin zunaj zdravstva. Uporaba pospeševalcev rasti in drugih učinkovin s protimikrobnim delovanjem (npr. tilozin, avoparicin, avilamicin) v kmetijstvu vpliva na odpornost bakterij pri živalih in v hrani. Preko hrane, vode in stika z živalmi se odporni mikroorganizmi занesejo tudi na ljudi.

Okužbe z odpornimi bakterijami so povezane s podaljšanim, včasih tudi neuspešnim zdravljenjem, daljšim bivanjem v bolnišnici, pogostejšimi zapleti zaradi okužb in zdravljenja, neredko tudi daljšo kužnostjo. Pri aktivnem prebivalstvu je posledica daljša odsotnost z dela. Poveča se socialno-ekonomsko breme za državo, zdravstvo in za posameznika (1, 2).

Za zdravje ljudi je pomembna odpornost vseh mikroorganizmov: bakterij, virusov, gliv in parazitov. Trenutne aktivnosti pa so usmerjene predvsem k zadržanju odpornosti bakterij, saj je odpornost bakterij proti antibiotikom danes eden najpomembnejših javnozdravstvenih problemov svetovnih razsežnosti. Odporne bakterije se ne pojavljajo več samo v bolnišnicah, temveč so odporne lahko tudi bakterije, ki povzročajo najpogostejše doma pridobljene okužbe. S potovanjem prebivalstva in prodajo živil ter drugih proizvodov preko meja države, v kateri so bili proizvedeni, problem odpornosti nikakor ni več geografsko omejen. Ob pojavu odpornosti vedno obstaja nevarnost, da se bo sev in z njim gen za odpornost zanesel tudi v druga območja in države. Zato je za zadržanje odpornosti potrebno usklajeno ukrepanje na mednarodni ravni.

Problema ni več mogoče reševati le z neprestanim razvijanjem novih antibiotikov. Farmacevtski razvoj namreč nikakor ni dovolj hiter, da bi z novimi učinkovinami sledil sposobnosti razvoja odpornosti

¹Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska 12, 4000 Kranj
Kontaktni naslov: e-pošta: helena.ribic@zzv-kr.si

mikroorganizmov. Da razvijejo nov antibiotik do stopnje, ko ga lahko uporabimo pri ljudeh, je povprečno potrebno 15 let, cena razvoja enega antibiotika pa je okrog 800 milijonov evrov. Do določene meje je dobro nadomestilo za to ohranjanje učinkovitosti obstoječih antibiotikov. Potrebno je zadržati razvoj in širjenje odpornosti predvsem z zmanjšanjem nepotrebne in neustrezne uporabe teh zdravil.

Pomen in obsežnost problema dokazujejo številne dejavnosti pomembnih mednarodnih organizacij na prelomu tisočletja. Center za nadzor bolezni in preventivo (CDC) v Atlanti (ZDA) je leta 2001 objavil akcijski načrt Medresorsko združevanje sil za boj proti mikrobni odpornosti (Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance), (3). Številna priporočila je objavila tudi Svetovna zdravstvena organizacija, med njimi leta 2001 Skupna strategija SZO za obvladovanje odpornosti na protimikrobna zdravila (WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance) (4-6). Svet Evropske unije je junija 1999 sprejel resolucijo z naslovom Strategija proti grožnji mikrobov (A strategy against the microbial threat), decembra 1999 je vključil spremljanje odpornosti proti antibiotikom v odločbo 2000/96/EC, novembra 2001 pa izdal priporočilo za pravilno rabo protimikrobnih zdravil (Council recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine, 2002/77/EC) (7-9).

Priporočilo za pravilno rabo protimikrobnih zdravil je osnova za pripravo strategije obvladovanja problema odpornosti mikrobov v državah članicah Evropske skupnosti, torej tudi v Sloveniji (9). V njem so navedene dejavnosti, ki bi jih morali neprekinjeno izvajati v vsaki državi: spremljanje odpornosti in porabe protimikrobnih zdravil, priprava ali dopolnitev priporočil za racionalno uporabo protimikrobnih zdravil, priprava ali dopolnitev priporočil za preprečevanje in obvladovanje okužb z odpornimi bakterijami, izobraževanje in informiranje javnosti ter zdravstvenih delavcev in raziskovanje. Svet EU poudarja, da je zaradi povezanosti med odpornostjo mikrobov pri ljudeh, živalih in v okolju, za obvladovanje problema potrebno dejavno sodelovanje treh področij: zdravstva, kmetijstva in okolja.

Spremljanje odpornosti bakterij, dopolnjeno s spremljanjem porabe antibiotikov in z raziskavami o širjenju odpornosti, je ključno za oceno stanja glede odpornosti v vsaki regiji in državi. Spremljanje je potrebno na lokalni, regionalni, nacionalni in na mednarodni ravni. Organizirano mora biti tako, da z njim pridobimo zanesljive in primerljive podatke o incidenci, prevalenci ter načinu širjenja odpornih mikrobov. Podatke je potrebno najmanj enkrat letno analizirati in

oceniti trende odpornosti, rezultate pa predstaviti strokovnjakom, ki jih potrebujejo za ukrepanje. Rezultati so tudi osnova za pripravo nacionalne strategije in izhodišče za načrtovanje aktivnosti za zadržanje odpornosti. Te aktivnosti so: priprava priporočil za racionalno zdravljenje, omejitev rabe določenih antibiotikov, načrtovanje in izvajanje ukrepov za preprečevanje okužb z odpornimi bakterijami (npr. cepljenje prebivalstva, izvajanje ukrepov bolnišnične higiene) in drugo.

S spremljanjem na mednarodni ravni dobimo primerljive podatke o odpornosti bakterij v skupnosti več držav, npr. v Evropski skupnosti. Na osnovi rezultatov ocenjujemo stanje, spremljamo trende in načrtujemo usklajene ukrepe za zadržanje in obvladovanje odpornosti. Rezultati mednarodnih raziskav so lahko spodbuda farmacevtski industriji za raziskave in razvoj novih protimikrobnih učinkovin. Slovenija je od leta 2000 vključena v evropski program spremljanja odpornosti bakterij EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), od leta 2001 pa v program spremljanja porabe protimikrobnih zdravil (European Surveillance of antimicrobial Consumption, ESAC), (10-16). Rezultati obeh programov so objavljeni v letnih poročilih pa tudi v slovenskih strokovnih revijah (11-16). Na nacionalni ravni v Sloveniji spremljamo odpornost bakterij v okviru nacionalnega programa. Od leta 1992 spremljamo odpornost invazivnih bakterijskih sevov pnevmokokov, meningokokov in sevov *Haemophilus influenzae*, od leta 2001 odpornost pnevmokokov in sevov *Streptococcus pyogenes* iz dihal ter salmonel; odpornost sevov *Haemophilus influenzae* iz dihal pa od leta 2002 (17-22).

Rezultati spremljanja odpornosti in porabe antibiotikov na lokalni in regionalni ravni so potrebni predvsem za pripravo ali spremembo priporočil za racionalno zdravljenje z antibiotiki in za načrtovanje ter izvajanje ukrepov za obvladovanje okužb v posamezni regiji ali ustanovi (23-30). Dosedanje analize v Sloveniji so pokazale, da so razlike v odpornosti bakterij med regijami in ustanovami izredno velike, zato je lokalno spremljanje odpornosti nujno (19, 31). Poseben problem glede odpornosti mikrobov so nekatere varstvene ustanove (domovi za starostnike) in bolnišnični oddelki (predvsem oddelki za intenzivno nego in zdravljenje), v katerih je verjetnost razvoja in širjenja odpornih bakterij večja kot drugod. Ti oddelki so rezervoar za odporne in večkratno odporne bakterije, ki se lahko z bolniki ali osebjem prenesejo v druge ustanove in v okolje (32, 33). V nacionalni strategiji je potrebno tem ustanovam posvetiti posebno pozornost, predvsem glede izvajanja ukrepov bolnišnične higiene.

Čeprav je bilo do danes razvitih več kot 100 vrst antibiotikov, jih je zaradi razvoja odpornosti v uporabi le še približno tretjina. Strokovnjaki ocenjujejo, da bi, če razmer ne bi nadzirali in ustrezno ukrepali, v 12 letih ostali brez učinkovitih antibiotikov. Vrnili bi se v obdobje pred njihovim odkritjem, ko so ljudje zaradi infekcijskih bolezni množično umirali.

V Sloveniji se problema odpornosti mikrobov dobro zavedamo, saj se strokovnjaki z njim srečujemo vsak dan. Nacionalne strategije za zadržanje odpornosti mikrobov na ravni države še nimamo, dejavnosti pa izvajamo le vsak na svojem področju, večinoma brez dodatnih ali pa z zelo omejenimi finančnimi sredstvi. V javnem zdravstvu bi morali problem odpornosti mikrobov prepoznati kot prednost. Potrebno je slediti pobudam evropske skupnosti, Svetovne zdravstvene organizacije in drugih organizacij ter združenj in pripraviti nacionalno strategijo, v njej pa predvideti sodelovanje treh področij: zdravstva, kmetijstva in okolja. Le z usklajenim delovanjem bomo uspeli priti do zelenega cilja: zadržati odpornost mikrobov na dosedanji ravni.

Literatura

- Livermore DM, Macgowan AP, Wale MCJ. Surveillance of antimicrobial resistance. *BMJ* 1998; 317: 614-5.
- Mc Gowan Jr JE. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 286-2.
- Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance. Public health action plan to combat antimicrobial resistance. Atlanta: Center for disease control and prevention, 2001.
- WHO Global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS2001.2.
- World Health Organisation. Report on infectious diseases 2000. Overcoming antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2000.
- Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. WHO/CDS/DRS/2001.10.
- Official journal of the European Communities Official journal of the European Communities. 195 13.7.1999: 1.
- Commission decision of 22 December 1999 on the communicable diseases to be progressively covered by the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (2000/96/EC).
- Council recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official journal of the European Communities 2002; L34/13:5.2.2002.
- Bronzwaer S. European Antimicrobial Resistance Surveillance as a part of a community strategy. Groningen: Rijksuniversiteit, 2003.
- Dosegljivo na URL: <http://www.earss.rivm.nl>.
- Kolman J, Gubina M, Slovenska skupina za EARSS. Trendi občutljivosti invazivnih izolatov bakterije *Staphylococcus aureus* v Sloveniji in Evropi – rezultati projekta EARSS. V: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2004; 43 Suppl 2: 11-8.
- Kolman J, Gubina M, Müller-Premru M, Lorenčič-Robnik S, Žohar Čretnik T, Harlander T, et al. Sodelovanje Slovenije v evropskem projektu EARSS - prikaz rezultatov deleža MRSA - izolotov iz hemokultur. *Isis*, 2003; 12: 30-3.
- Kolman J, Gubina M, Müller-Premru M, Sočan M, Cvetkovski L, Koren S. Slovenski rezultati občutljivosti bakterij *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus pneumoniae* iz hemokultur in likvorjev, zbrani v okviru projekta EARSS. In: Müller-Premru M, Gubina M, editors. Mikrobi in antibiotiki 2001, Ljubljana, Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD, 2001: 185-2.
- Dosegljivo na URL: ESAC, <http://www.ua.ac.be.esac>.
- Čižman M, Pečar Čad S, Slovenska skupina sodelavcev pri projektu ESAC. Uporaba protimikrobnih zdravil v Sloveniji in Evropi. Kje smo in kaj naj storimo? V: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2004; 43 Suppl 2: 3-10.
- Čižman M, Paragi M, Gubina M, Kraigher A, Fišer J, Kolman J, et al. Invazivne okužbe s pnevmokoki, meningokoki in *Hemofilusom influenzae* v Slovenii, 1993-2000. In: Müller-Premru M, Gubina M, editors. Mikrobi in antibiotiki 2001, Ljubljana, Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD, 2001: 55-65.
- Paragi M, Kolman J, Kraigher A, Čižman M, Gubina M, Ribič H. Possibility of application of new pneumococcal conjugate vaccines in children in Slovenia. *Vaccine* 2003; 21: 4708-14.
- Štrumbelj I, Ribič H, Franko-Kancler T, Božanič V, Grmek Košnik I, Sarjanović L, et al. *Streptococcus pyogenes* in *Streptococcus pneumoniae* - odpornost izolatov iz dihal v prvem tričetrtletju leta 2001 in 2002 In: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana: Med razgl 2003; 42 Suppl 1: 3-10.
- Štrumbelj I, Ribič H, Franko-Kancler T, Božanič V, Grmek Košnik I, Merljak L, et al. Odpornost proti nekaterim antibiotikom pri sevih *Streptococcus pyogenes* in *Streptococcus pneumoniae* v prvi polovici leta 2001. *Zdrav var* 2002; 41: 251-6.
- Štorman A, Orešič N, Zrimšek R, Berce I, Harlander T, Štrumbelj I, et al. Spremljanje serotipov in občutljivosti salmonel za antibiotike v Sloveniji. In: Žohar Čretnik T, Gubina M, editors. Sanitarna mikrobiologija v javnem zdravstvu 2002: zbornik predavanj, oktober 2002. Ljubljana, Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD, Celje, Inštitut za sanitarno inženirstvo, Zavod za zdravstveno varstvo, 2002: 121-32.
- Ribič H, Štrumbelj I, Franko-Kancler T, Žohar-Čretnik T, Sarjanović L, Grmek-Košnik I, et al. Spremljanje odpornosti proti antibiotikom pri sevih *Haemophilus influenzae* iz dihal v Sloveniji v letu 2002. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 563-8.
- Čižman M, Pokorn M, Seme K, Paragi M, Oražem A. Influence of increased macrolide consumption on macrolide resistance of common respiratory pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 522-4.
- Calil R, Marba STM, von Nowakonski A, Tresoldi AT. Reduction in colonisation and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *AJIC* 2001; 29:133-44.
- Šibanc B, Lesničar G, Žohar-Čretnik T, Tratar F, Štorman A. Vpliv nadzorovanega predpisovanja protimikrobnih zdravil na odpornost bakterij v Splošni bolnišnici Celje. V: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2004; 43 Suppl 2: 53-60.
- Seme K, Mueller-Premru M. Spremljanje občutljivosti izolatov *Streptococcus pyogenes* in *Streptococcus pneumoniae*,

- osamljenih na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani od leta 1994 do 2002. In: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2003; 42 Suppl 1: 11-22.
27. Beović B, Ribič H, Smole A, Grmek-Košnik I, Berce I. Ambulantno zdravljenje okužb sečil: ali je treba spremeniti priporočila za izkustveno zdravljenje? In: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2003; 42 Suppl 1: 53-65.
28. Lorenčič-Robnik Slavica, Kotnik Kevorkijan Božena, Golle Andrej. MRSA – rezultati spremljanja občutljivosti bakterije *Staphylococcus aureus* v Učni bolnišnici Maribor. In: Mueller-Premru M, Gubina M, editors. Mikrobi in antibiotiki 2001: zbornik predavanj. Ljubljana, Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD, Ljubljana, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, 2001; 199-208.
29. Čižman M, Kariž S, Kobal N, Ovnič-Hanuš A, Šibanc B, Salemović D, et al. Kaj vemo o porabi antibiotikov v bolnišnicah. V: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2002: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2002; 41 Suppl 2: 35-42.
30. Beović B. Vpliv omejevanja rabe antibiotikov v bolnišnicah na odpornost bakterij. V: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2002: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2002; 41 Suppl 2: 77-84.
31. Mueller-Premru M, Seme K, Križan-Hergouth V, Andlovic A, Gubina M. Trendi občutljivosti bakterij v Kliničnem centru. Ali je vzrok za visoko odpornost nekaterih bakterij širjenje odpornih klonov? V: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2004; 43 Suppl 2: 41-52.
32. Ribič H, Smole A, Oražem T. Odpornost bakterij, ki smo jih osamili pri varovancih domov za ostarele. Zdrav Var 2003; 42: 146-56.
33. Nicolle LE, Strausbaugh LJ, Garibaldi RA. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 1-17.

CAN WE OVERCOME ANTIMICROBIAL RESISTANCE?

Helena Ribič¹

Editorial

The discovery of antibiotics is a milestone discovery of the 20th century. The discovery of penicillin in 1928 and its wide acceptance at the clinical level ten years later impacted significantly the outcome of infectious diseases.

Antibiotics are active substances that are produced naturally by bacteria, fungi or plants, or are made artificially. They act on bacteria and other microorganisms by inhibiting their growth or by killing them. Antibiotics are used for the prevention and treatment of infections in human and veterinary medicine and as growth promoters in veterinary practice. They are also employed in industry and in agriculture to protect crops.

The increasing use of antibiotics led to the emergence of bacterial strains that became resistant to a specific antibiotic or showing multi-drug resistance. Antimicrobial resistance occurs when a bacterial strain is no longer sensitive to usual concentrations of antibiotics used for a specific infection, or when there is evidence that certain bacterial characteristics or mechanisms rendered an antibiotic ineffective. Resistance can be either natural or acquired. Natural or intrinsic resistance is a fundamental characteristic of all strains of a given specific bacterial species or genus to be resistant to a specific antimicrobial. This resistance usually occurs as a result of poor permeability of cell surface, absence of an antibiotic target site or low affinity of the target site for the antimicrobial. Acquired or secondary resistance means that most strains of a given pathogen are susceptible to an antibiotic, while other bacterial strains have acquired resistance to this antibiotic through various mechanisms, such as the breaking down of an antibiotic via enzymatic action, inhibited entrance of antibiotic into a cell, pumping of the antibiotic out of the cell, change of a target site, and new metabolic pathways that »bypass« the antibiotic action. The information about the resistance mechanisms is stored in the genetic material and can be transferred to other strains of the same species or to other pathogens by DNA molecules.

Bacterial resistance is a common characteristic of naturally produced antibiotics. By developing various resistance mechanisms, bacteria strive to survive and

defend themselves against various environmental factors. They can become resistant to artificially made antibiotics. The occurrence and prevalence of antibiotic resistant strains depend on the use of antibiotics and similar substances, on infection control measures and on incidental factors, such as »jumping« of the antibiotic-resistance gene on a mobile segment of DNA and to other bacterial strains. The consumption of antibiotics has been constantly increasing, mostly because of ageing population and growing numbers of immune deficient individuals. The use of antimicrobial growth promoters and similar agents (such as tilozin, avoparcin, avilamicin) in agriculture may lead to resistance in animals and food. Antibiotic resistant microorganisms are transmitted to humans via food, water or through direct contacts with animals.

The therapy of infections due to antibiotic resistant bacteria requires longer hospital stay, lasts longer and may even prove ineffective. It is associated with a higher rate of complications due to infection and therapy. Infectivity of these patients tends to last longer and longer sick leave is required. These infections are therefore associated with a heavy socioeconomic burden that affects the state, the health care system and the individual (1, 2).

Human health depends largely on the resistance of all microorganisms, i.e. bacteria, viruses, fungi and parasites. Because antibacterial resistance has emerged as one of the major public health issues worldwide, all present efforts are directed at preserving the present level of resistance. Resistant bacterial strains emerge not only in hospital settings, but also among pathogens causing common community-acquired infections. The fact that resistance of bacteria is no longer geographically limited is due to increased international travel and shipment of foods across national borders. Whenever a given bacterial strain becomes resistant, there is a risk that the strain and the resistance gene will be transferred to other regions and countries. Co-ordinated activities at the international level are required to preserve current antimicrobial resistance.

The continued development of new antibiotics is not the answer to resistance. The development of new drugs,

¹Institute of Public Health Kranj, Gosposvetska 12, 4000 Kranj
Correspondence to: e-mail: helena.ribic@zzv-kr.si

however, is not fast enough to cope with the rise of antibiotic resistant microorganisms. It takes nearly 15 years and costs approx. 800 million euros for a new antibiotic to be developed and ready to be tested in humans. Preserving the current effectiveness of antibiotics is therefore a fairly good alternative. It is necessary to impede further development and spread of resistance, mostly by reducing unnecessary and imprudent antibiotic use.

Numerous activities carried out by international organisations at the turn of the millenium confirmed the significance and the extent of the problem. In 2001, the Atlanta Center for Disease Control and Prevention, U.S.A, published the action plan »Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance« (3). Many reports have been published by the World Health Organisation, among them the »WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance« (4-6). In June 1999, the Council of the European Union passed the resolution »A strategy against the microbial threat«, in December 1999, guidelines for monitoring antibiotic resistance were included into the 2000/96/EC decision, and in November 2001, the Council published the 2002/77/EC decision »Council recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine« (7-9). The latter document served as the basis for formulating strategies for containment of antimicrobial resistance in European Union countries, including Slovenia (9). It lists the activities that should be carried out on a continuous basis by each member country. These tasks include: monitoring the resistance and use of antimicrobial drugs, preparing or supplementing recommendations on prudent use of antimicrobials, preparing or supplementing recommendations on prevention and control of resistant bacteria infections, informing and educating the general public and health care professionals, and research. The Council of the European Unit stressed the fact that antimicrobial resistance in humans is closely connected with resistance in animals and in the environment, and that therefore co-ordinated action will have to be taken by the health, agriculture and environment sectors.

Effective monitoring of antimicrobial resistance coupled with the surveillance of antibiotic consumption and research into the spread of resistance are essential for effective evaluation of the resistance situation in every region or country. Surveillance should be conducted at the local, regional, national and international levels in a manner which will give reliable and comparable data on the incidence, prevalence and patterns of spread of resistant pathogens. Analysis of data should be done at least once a year in order to identify trends in bacterial

resistance. The results should serve as a basis for the development of national strategy and planning of activities for resistance preservation. These activities should include: preparing recommendations on prudent antibiotic usage, reducing the use of certain antibiotics, planning and carrying out activities for prevention of drug-resistant bacteria infections (e.g. immunisation programmes and hospital infection control measures). International comparison studies provide comparable data on antimicrobial resistance in large communities of countries, such as the European Union. Using these results, the situation and trends in bacterial resistance are surveilled, and co-ordinated actions to preserve and contain resistance are planned. The results of international studies motivate the pharmaceutical industry to enhance research and development of new antimicrobial agents. Slovenia has participated in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) since 2002, and in the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) since 2001 (10-16). The results of both programmes have been published in annual reports and in national professional journals (11-16).

Surveillance of antimicrobial resistance in Slovenia is conducted as part of the national programme. Resistance of invasive pneumococci and meningococci, and of *Haemophilus influenzae* strains has been surveilled since 1992, resistance of pneumococci, respiratory *Streptococcus pyogenes* strains and salmonellae since 2001, and resistance of respiratory *Haemophilus influenzae* strains since 2002 (17-22).

Results of antimicrobial resistance and antibiotic consumption surveillance conducted at the local and regional levels are necessary for preparing and supplementing recommendations on prudent antibiotic use and for planning and taking infection control measures in individual regions and institutions (23-30). The analyses done in Slovenia to date revealed large differences in antibiotic resistance between individual regions and institutions, which stresses the significance of local antimicrobial resistance surveillance programmes (19, 31). Resistant bacteria are most likely to develop and spread in some residential facilities (old people's homes) and hospital settings (ICUs). These facilities represent a reservoir of resistant and multiply resistant bacteria, which can be easily transmitted to other institutions and setting both by patients and health care personnel (32, 33). National strategies should therefore place great emphasis on infection control policies for these high-risk facilities. Two-thirds of more

than one hundred kinds of antibiotics developed to date are no longer used because of antimicrobial resistance. According to expert estimates, we will run out of effective antibiotics in twelve years' time unless the current situation is brought under control. That would mean returning to the preantibiotic era when infections were mass killer diseases.

Since health care providers in Slovenia are faced with antimicrobial resistance in their daily practice, they are well aware of the extent of the problem. National strategy on the preservation of antimicrobial resistance has not yet been developed. Current activities to preserve the present level of resistance conducted at a local level receive modest or nil financial support. Antimicrobial resistance should become a health issue to which public health should attach highest priority. There is a need to follow recommendations proposed by the European Union, World Health Organisation and other associations, as well as to speed up the preparation of national strategies by the health, agriculture and environment sectors. The aim to maintain antimicrobial resistance can only be attained through coordinated action by all concerned.

References

- Livermore DM, Macgowan AP, Wale MCJ. Surveillance of antimicrobial resistance. *BMJ* 1998; 317: 614-5.
- Mc Gowan Jr JE. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 286-2.
- Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance. Public health action plan to combat antimicrobial resistance. Atlanta: Center for disease control and prevention, 2001.
- WHO Global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS2001.2.
- World Health Organisation. Report on infectious diseases 2000. Overcoming antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2000.
- Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. WHO/CDS/DRS/2001.10.
- Official journal of the European Communities Official journal of the European Communities. 195 13.7.1999: 1.
- Commission decision of 22 December 1999 on the communicable diseases to be progressively covered by the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (2000/96/EC).
- Council recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official journal of the European Communities 2002; L34/13:5.2.2002.
- Bronzwaer S. European Antimicrobial Resistance Surveillance as a part of a community strategy. Groningen: Rijksuniversiteit, 2003.
- Dosegljivo na URL: <http://www.earss.rivm.nl>.
- Kolman J, Gubina M, Slovenska skupina za EARSS. Trendi občutljivosti invazivnih izolatov bakterije *Staphylococcus aureus* v Sloveniji in Evropi – rezultati projekta EARSS. V: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2004; 43 Suppl 2: 11-8.
- Kolman J, Gubina M, Müller-Premru M, Lorenčič-Robnik S, Žohar Čretnik T, Harlander T, et al. Sodelovanje Slovenije v evropskem projektu EARSS - prikaz rezultatov deleža MRSA - izolatov iz hemokultur. *Isis*, 2003; 12: 30-3.
- Kolman J, Gubina M, Müller-Premru M, Sočan M, Cvetkovski L, Koren S. Slovenski rezultati občutljivosti bakterij *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus pneumoniae* iz hemokultur in likvorjev, zbrani v okviru projekta EARSS. In: Müller-Premru M, Gubina M, editors. Mikrobi in antibiotiki 2001, Ljubljana, Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD, 2001: 185-2.
- Dosegljivo na URL: <http://www.ua.ac.be.esac>.
- Čižman M, Pečar Čad S, Slovenska skupina sodelavcev pri projektu ESAC. Uporaba protimikrobnih zdravil v Sloveniji in Evropi. Kje smo in kaj naj storimo? V: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2004; 43 Suppl 2: 3-10.
- Čižman M, Paragi M, Gubina M, Kraigher A, Fišer J, Kolman J, et al. Invazivne okužbe s pnevmokoki, meningokoki in *Hemofilusom influenzae* v Slovenii, 1993-2000. In: Müller-Premru M, Gubina M, editors. Mikrobi in antibiotiki 2001, Ljubljana, Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD, 2001: 55-65.
- Paragi M, Kolman J, Kraigher A, Čižman M, Gubina M, Ribič H. Possibility of application of new pneumococcal conjugate vaccines in children in Slovenia. *Vaccine* 2003; 21: 4708-14.
- Štrumbelj I, Ribič H, Franko-Kancler T, Božanič V, Grmek Košnik I, Sarjanović L, et al. *Streptococcus pyogenes* in *Streptococcus pneumoniae* - odpornost izolatov iz dihal v prvem tričetrtletju leta 2001 in 2002 In: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana: Med razgl 2003; 42 Suppl 1: 3-10.
- Štrumbelj I, Ribič H, Franko-Kancler T, Božanič V, Grmek Košnik I, Merljak L, et al. Odpornost proti nekaterim antibiotikom pri sevih *Streptococcus pyogenes* in *Streptococcus pneumoniae* v prvi polovici leta 2001. *Zdrav var* 2002; 41: 251-6.
- Štorman A, Orešič N, Zrimšek R, Berce I, Harlander T, Štrumbelj I, et al. Spremljanje serotipov in občutljivosti salmonel za antibiotike v Sloveniji. In: Žohar Čretnik T, Gubina M, editors. Sanitarna mikrobiologija v javnem zdravstvu 2002: zbornik predavanj, oktober 2002. Ljubljana, Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD, Celje, Inštitut za sanitarno inženirstvo, Zavod za zdravstveno varstvo, 2002: 121-32.
- Ribič H, Štrumbelj I, Franko-Kancler T, Žohar-Čretnik T, Sarjanović L, Grmek-Košnik I, et al. Spremljanje odpornosti proti antibiotikom pri sevih *Haemophilus influenzae* iz dihal v Sloveniji v letu 2002. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 563-8.
- Čižman M, Pokorn M, Seme K, Paragi M, Oražem A. Influence of increased macrolide consumption on macrolide resistance of common respiratory pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 522-4.
- Calil R, Marba STM, von Nowakowski A, Tresoldi AT. Reduction in colonisation and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *AJIC* 2001; 29:133-44.
- Šibanc B, Lesničar G, Žohar-Čretnik T, Tratar F, Štorman A. Vpliv nadzorovanega predpisovanja protimikrobnih zdravil na odpornost bakterij v Splošni bolnišnici Celje. V: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2004; 43 Suppl 2: 53-60.
- Seme K, Mueller-Premru M. Spremljanje občutljivosti izolatov *Streptococcus pyogenes* in *Streptococcus pneumoniae*,

- osamljenih na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani od leta 1994 do 2002. In: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2003; 42 Suppl 1: 11-22.
27. Beović B, Ribič H, Smole A, Grmek-Košnik I, Berce I. Ambulantno zdravljenje okužb sečil: ali je treba spremeniti priporočila za izkustveno zdravljenje? In: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2003; 42 Suppl 1: 53-65.
28. Lorenčič-Robnik Slavica, Kotnik Kevorkijan Božena, Golle Andrej. MRSA – rezultati spremljanja občutljivosti bakterije *Staphylococcus aureus* v Učni bolnišnici Maribor. In: Mueller-Premru M, Gubina M, editors. Mikrobi in antibiotiki 2001: zbornik predavanj. Ljubljana, Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD, Ljubljana, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, 2001; 199-208.
29. Čižman M, Kariž S, Kobal N, Ovnič-Hanuš A, Šibanc B, Salemović D, et al. Kaj vemo o porabi antibiotikov v bolnišnicah. V: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2002: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2002; 41 Suppl 2: 35-42.
30. Beović B. Vpliv omejevanja rabe antibiotikov v bolnišnicah na odpornost bakterij. V: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2002: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2002; 41 Suppl 2: 77-84.
31. Mueller-Premru M, Seme K, Križan-Hergouth V, Andlovic A, Gubina M. Trendi občutljivosti bakterij v Kliničnem centru. Ali je vzrok za visoko odpornost nekaterih bakterij širjenje odpornih klonov? V: Čižman M, Strle F, editors. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Ljubljana, Med razgl 2004; 43 Suppl 2: 41-52.
32. Ribič H, Smole A, Oražem T. Odpornost bakterij, ki smo jih osamili pri varovancih domov za ostarele. Zdrav Var 2003; 42: 146-56.
33. Nicolle LE, Strausbaugh LJ, Garibaldi RA. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 1-17.