

ERRATUM

Popravek pri prispevkih z naslovom "Javnozdravstveni vidik spremljanja poliovirusov v odpadni vodi: pregled literature" in "Epidemiološko spremljanje na karbapeneme odpornih bakterij v odpadni vodi v Sloveniji: pregled literature" v Zborniku 3. nacionalne konference javnega zdravja "Javno zdravje – most do boljšega zdravja in odpornosti v skupnosti", Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2025. Urednika se iskreno opravičujeta avtorjem za napako, saj sta oba prispevka znanstvena in ne strokovna.

**ZNANSTVENA
PRISPEVKA**



JAVNOZDRAVSTVENI VIDIK SPREMLJANJA POLIOVIRUSOV V ODPADNI VODI: PREGLED LITERATURE

Povzetek

UVOD: Spremljanje poliovirusov v odpadni vodi ima pomembno vlogo pri prizadevanjih Svetovne zdravstvene organizacije pri Globalni pobudi za izkoreninjenje otroške paralize. Izvedli smo pregled literature z namenom preučitve javnozdravstvenega pomena spremljanja poliovirusov v odpadni vodi in vključevanja njegovih rezultatov v obstoječe sisteme epidemiološkega spremljanja.

METODE: Pregled literature je zajel skupno 1.446 člankov iz treh različnih virov: pregleda literature Svetovne zdravstvene organizacije (objavljeni od 1991 do 2014), podatkovne baze PubMed (objavljeni od 2010 do 2024) ter sistematičnega pregleda literature o spremljanju povzročiteljev nalezljivih bolezni v odpadni vodi (objavljeni pred 1. 8. 2020).

REZULTATI: V kvalitativno analizo je bilo vključenih 72 člankov, objavljenih med 1. 1. 1995 in 5. 9. 2024. Največ študij je bilo izvedenih v Evropi, Aziji in Afriki. V državah Evropske unije so bili v odpadni vodi najpogosteje zaznani sevi poliovirusa, podobni Sabinu, medtem ko so v študijah iz držav zunaj Evropske unije v višjem deležu zaznali divje polioviruse in polioviruse, izvirajoče iz cepiva. Polovica študij je primerjala rezultate spremljanja poliovirusov v odpadni vodi z drugimi sistemi epidemiološkega spremljanja.

DISKUSIJA IN ZAKLJUČEK: Spremljanje poliovirusov v odpadni vodi predstavlja pomemben dopolnilni sistem epidemiološkemu spremljanju kliničnih primerov, saj omogoča celovitejšo razumevanje epidemiološke situacije glede poliovirusov v populaciji in deluje kot zgodnji opozorilni sistem za morebitne izbruhe otroške paralize.

Ključne besede: *otroška paraliza, poliovirusi, javnozdravstveno spremljanje odpadne vode, nalezljive bolezni, EU-WISH*

PUBLIC HEALTH ASPECTS OF WASTEWATER SURVEILLANCE OF POLIOVIRUSES: A LITERATURE REVIEW

Abstract

INTRODUCTION: Wastewater surveillance of polioviruses plays an important role in the efforts of the Global Polio Eradication Initiative. We conducted a literature review to examine the public health importance of poliovirus wastewater surveillance and the integration of its results into existing epidemiological surveillance systems.

METHODS: The literature review included a total of 1,446 articles from three different sources, the World Health Organization's literature review (published between 1991 and 2014), the PubMed database (published between 2010 and 2024), and a systematic literature review on wastewater surveillance for communicable disease agents (published before 1 August 2020).

RESULTS: A total of 72 articles published between 1 January 1995, and 5 September 2024, were included in the qualitative analysis. Most studies were conducted in Europe, Asia, and Africa. In European Union countries, Sabin-like poliovirus strains were most commonly detected in wastewater, while a higher proportion of studies from non-European Union countries reported the detections of wild polioviruses and vaccine-derived polioviruses. Half of the studies compared the results of poliovirus wastewater surveillance with other epidemiological surveillance systems.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Wastewater surveillance of polioviruses represents an important complementary system to the epidemiological surveillance of clinical cases, as it provides a more comprehensive understanding of the poliovirus epidemiological situation in the population and serves as an early warning system for potential poliomyelitis outbreaks.

Keywords: *poliomyelitis, polioviruses, public health wastewater surveillance, communicable diseases, EU-WISH*

1 UVOD

Otroška paraliza (poliomielitis) je akutna virusna bolezen, ki jo povzročajo poliovirusi (Čižman, 2017). Večina okužb s poliovirusi poteka asimptomatsko ali z blagimi kliničnimi znaki, kot je vročina oziroma se razvije gripi podobno stanje, ko se ob povišani telesni temperaturi pojavijo še glavobol, boleče žrelo, bolečine v trebuhu, slabost ali bruhanje (European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC], 2021; Heymann, 2008; Schincariol et al., 2016). V redkih primerih lahko okužba s poliovirusom prizadane živčni sistem in povzroči težji potek bolezni vključno z aseptičnim meningitisom. Lahko se razvije tudi akutna flakcidna paraliza (AFP), ki je najznačilnejši klinični znak okužbe s poliovirusom in se pojavi pri manj kot 1 % okuženih oseb (ECDC, 2021; Heymann, 2008; Mehndiratta et al., 2014; Schincariol et al., 2016; Tesini, 2023). Specifičnega zdravljenja za otroško paralizo ni. Podporno zdravljenje ob pojavu simptomov vključuje lajšanje bolečin in umetno predihavanje bolnika ob dihalnem zastoju (ECDC, 2021; Hall et al., 2021). Bolezen najpogosteje prizadane otroke, mlajše od pet let, v kolikor se bolezen razvije v odraslem obdobju, je njen potek praviloma težji (Hall et al., 2021; Heymann, 2008).

Najučinkovitejši način preprečevanja otroške paralize je vzdrževanje visokega deleža cepljenega prebivalstva (Global Polio Eradication Initiative [GPEI], 2021). Uporaba cepiva proti otroški paralizi, ki so ga razvili v 50. letih 20. stoletja, je obolevnost po svetu izrazito zmanjšala, v začetku njegove uporabe z več kot 100.000 na približno 1.000 primerov letno (Aylward, 2006). Leta 1988 se je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) zavzela za izkoreninjenje te bolezni in istega leta ustanovila GPEI (World Health Assembly, 1988). Divji poliovirus tipa 2 (WPV2) in tipa 3 (WPV3) sta bila izkoreninjena v letih 2015 in 2019 (GPEI, 2021), medtem ko divji poliovirus tipa 1 (WPV1) ostaja endemičen v Afganistanu in Pakistanu (World Health Organization [WHO], 2023). Tveganje za javno zdravje predstavljajo tudi izbruhi krožečega poliovirusa, izvirajočega iz cepiva (cVDPV), ki se praviloma pojavljajo v populacijah z nizko precepljenostjo, kjer se pri cepljenju uporablja oralno cepivo proti otroški paralizi (OPV). SZO

poleg visoke precepljenosti populacije z namenom izkoreninjenja te bolezni priporoča epidemiološko spremljanje otroške paralize in poliovirusov v populaciji preko treh stebrov: testiranje oseb s kliničnimi znaki bolezni, nadomestno testiranje blata otrok na enteroviruse in polioviruse ter spremljanje prisotnosti poliovirusov v odpadni vodi (WHO, 2022).

Ker se število primerov otroške paralize po vsem svetu močno znižuje in večina držav spada v območje, prosto otroške paralize (ang. polio-free), ima spremljanje poliovirusov v odpadni vodi kot dopolnilni sistem spremljanja vse pomembnejšo vlogo. Epidemiološko spremljanje poliovirusov v odpadni vodi je pomembno orodje za odkrivanje in spremljanje morebitne prisotnosti teh virusov na območjih z nedavnim ali ponavljajočim se vnosom poliovirusa v državo in na območjih s predhodno nezaznamim (tj. »tihim«) kroženjem poliovirusa, prav tako pa tudi v državah, prostih otroške paralize, za spremljanje odsotnosti kroženja poliovirusov v populaciji (GPEI, 2015). Spremljanje poliovirusov v odpadni vodi je pomembno tudi v državah z visoko precepljenostjo, saj se lahko pojavijo okoliščine dolgotrajnega »tihega« prenosa poliovirusa v populaciji brez pojava primerov AFP (Anis et al., 2013; Manor et al., 2014) along with the rest of the World Health Organization European Region. Some 11 years later, wild-type polio virus 1 (WPV₁).

Namen tega pregleda literature je podati vpogled v javnozdravstveno vlogo spremljanja poliovirusov v odpadni vodi in vključevanja njegovih rezultatov v obstoječe sisteme epidemiološkega spremljanja primerov otroške paralize.

2 METODE

Pregled literature je bil izveden v okviru projekta EU-WISH (Wastewater Integrated Surveillance for Public Health in Europe) z namenom pridobitve informacij o shemah vzorčenja za spremljanje poliovirusov v odpadni vodi. Na podlagi zbranih podatkov v tem prispevku dodatno analiziramo identificirane študije z vidika javnozdravstvene vloge spremljanja poliovirusov v odpadni vodi ter njihovega vključevanja v epidemiološko spremljanje otroške paralize.

2.1 Iskanje in izbor relevantnih člankov

Izbor člankov za pregled literature je temeljil na treh različnih virih. Prvi vir so predstavljali članki iz dokumenta SZO z naslovom Guidelines on Environmental Surveillance for Detection of Polioviruses (GPEI, 2015), ki vključuje pregled literature o globalnem odkrivanju poliovirusov v odpadni vodi v obdobju od leta 1991 do 2014. Te članke smo dodatno pregledali in vključili tiste, ki so bili skladni z namenom našega pregleda literature. Drugič, izvedli smo iskanje literature v podatkovni bazi PubMed z uporabo iskalnega niza „polio“ OR „poliovirus“ OR „poliomyelitis“ AND „wastewater surveillance“ OR „environmental surveillance“ OR „sewage surveillance“. Iskanje je zajemalo članke, objavljene pred 5. 9. 2024, kjer je bil iskalni niz omejen na iskanje po naslovih in povzetkih, leto objave med 2010 in 2024 ter pogojem, da je dostopno celotno besedilo članka. Najprej smo pregledali naslove člankov in vključili tiste, ki so se nanašali na spremljanje poliovirusov v odpadni vodi. V naslednjem koraku smo pregledali celotno vsebino člankov in vključili tiste, ki so bili vsebinsko skladni z našim namenom pregleda literature. Tretji vir so predstavljali dodatni, vsebinsko relevantni članki o poliovirusih, identificirani iz sistematičnega pregleda literature o spremljanju povzročiteljev nalezljivih bolezni v odpadni vodi, objavljeni pred 1. 8. 2021, ki so ga izvedli Kilaru s sod. (Kilaru et al., 2023). Zaradi zagotavljanja relevantnosti podatkov smo iz pregleda izključili raziskave, objavljene pred letom 1995.

2.2 Analiza podatkov

Iz izbranih člankov, vključenih v naš pregled literature, smo pridobili podatke o državi, cilju spremljanja poliovirusov v odpadni vodi, obdobju opazovanja, geografskem območju vzorčenja, vrsti zaznanega poliovirusa ter o primerjavi rezultatov iz sistema spremljanja poliovirusov v odpadni vodi z rezultati drugih dveh sistemov spremljanja: spremljanje primerov AFP ter nadomestno spremljanje enterovirusov in poliovirusov na podlagi kliničnih vzorcev blata. Pridobljeni podatki so zajemali tudi informacije o javnozdravstvenem pomenu spremljanja poliovirusov v odpadni vodi in vsebinskih poudarkih posameznih študij.

Analiza podatkov iz izbranih člankov v tem prispevku vključuje primerjavo med študijami iz držav članic Evropske unije (EU) in držav zunaj EU. Za boljšo primerljivost je bilo skupno število študij pretvorjeno v deleže, ki so bili izračunani ločeno za države EU in države zunaj EU.

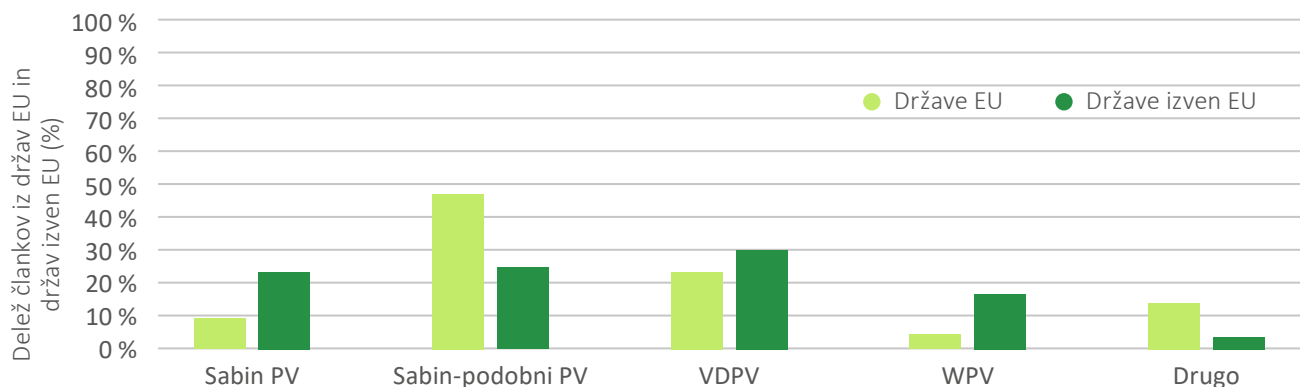
3 REZULTATI

V izbor člankov za pregled literature je bilo iz podatkovne baze PubMed vključenih 1.390 člankov, ki so ustrezali iskalnemu nizu in so bili objavljeni od 1. 1. 2010 do 5. 9. 2024. Dodatno je bilo v izbor vključenih tudi 24 člankov iz dokumenta SZO (GPEI, 2015) ter 32 člankov iz sistematičnega pregleda literature (Kilaru et al., 2023). Skupno je bilo v kvalitativno analizo vključenih 72 relevantnih člankov.

Analiza razporeditve držav izvora študij po celinah kaže, da je bilo največ študij, ki so proučevale spremljanje poliovirusov v odpadni vodi izvedenih v Evropi (n = 21), sledi Azija (n = 20), Afrika (n = 16), Severna in Srednja Amerika (n = 9), Oceanija (n = 4) in Južna Amerika (n = 2). Študije izvedene v Evropi so zajemale naslednje države: Italija (n = 6), Nizozemska (n = 3), Grčija (n = 3), Estonija (n = 1), Finska (n = 1), Slovaška (n = 2), Francija (n = 1), Poljska (n = 2), Ciper (n = 1) ter dve državi zunaj EU, Združeno kraljestvo (n = 1) in Rusija (n = 1).

Od 72 objavljenih študij je 69 študij poročalo o zaznavi poliovirusov v vzorcih odpadne vode. Analiza podatkov o vrsti poliovirusov, ki so jih zaznali pri spremljanju odpadne vode (Graf 1) kaže, da so bili Sabinu podobni (angl. Sabin like) virusi pretežno zaznani v državah EU (približno v 50 % izvedenih raziskavah), medtem ko so v približno četrtini izvedenih študij v državah EU prav tako poročali o zaznavi poliovirusov, izvirajočih iz cepiva (VDPV). Pri tem so posamezne študije poročale o zaznavi več vrst poliovirusov v vzorcih odpadne vode.

Graf 1: Študije, vključene v pregled literature iz držav EU (n = 21) in držav zunaj EU (n = 76) glede na vrsto poliovirusa, zaznanega pri spremljanju poliovirusov v odpadni vodi.

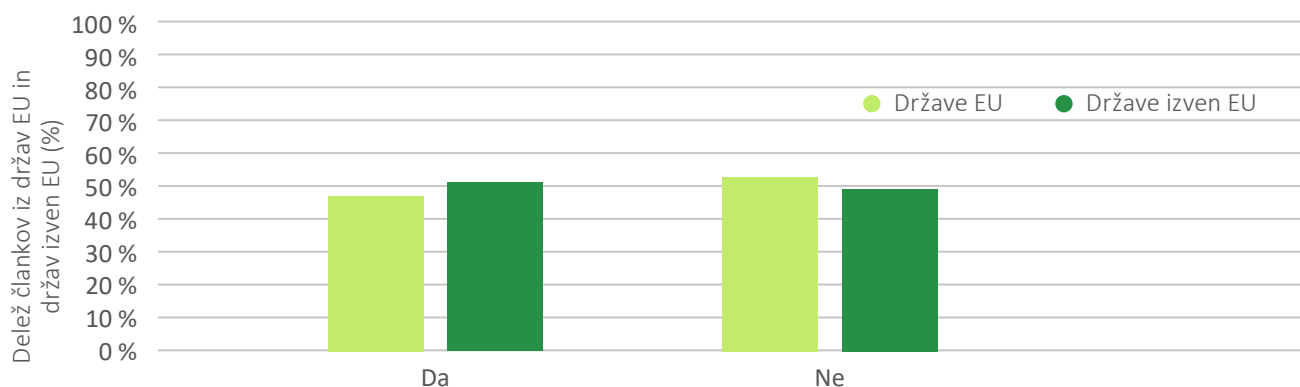


Legenda: EU – Evropska unija; PV – poliovirus; VDPV – poliovirus, pridobljen s cepivom; WPV – divjji poliovirus.

V polovici študij (n = 36), tako iz držav EU kot držav izven EU, so primerjali rezultate iz sistema spremljanja poliovirusov v odpadni vodi z rezultati drugih dveh sistemov spremljanja poliovirusov:

spremljanje primerov AFP ter nadomestno spremljanje enterovirusov in poliovirusov na podlagi kliničnih vzorcev blata (Graf 2).

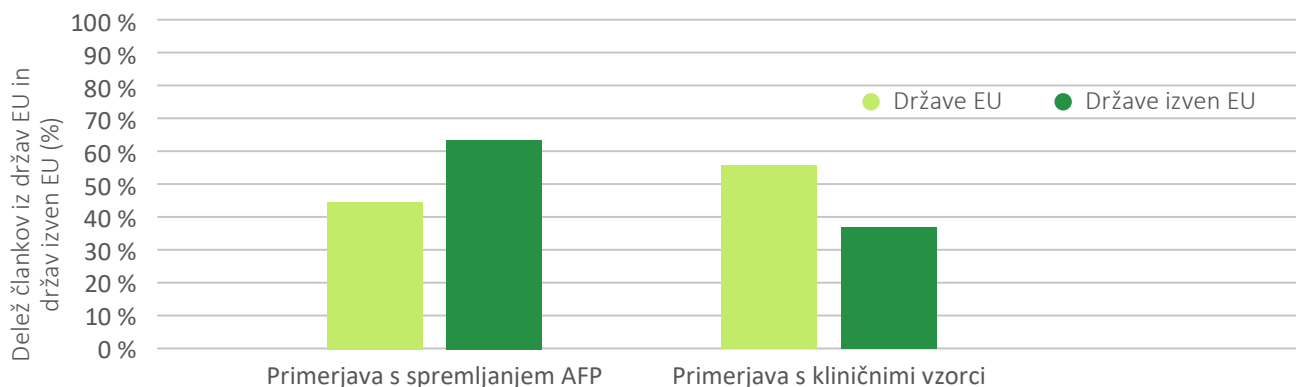
Graf 2: Študije, vključene v pregled literature iz držav EU (n = 19) in držav zunaj EU (n = 53), glede na povezavo med spremljanjem poliovirusov v odpadni vodi in drugih sistemov spremljanja poliovirusov.



Legenda: EU – Evropska unija.

Nadaljnja analiza študij glede na povezovanje rezultatov spremljanja poliovirusov v odpadni vodi z rezultati drugih dveh sistemov spremljanja poliovirusov (Graf 3) kaže, da so v večini študij, izvedenih v državah zunaj EU (več kot v 60 % izvedenih raziskavah), pogosteje primerjali rezultate spremljanja poliovirusov v odpadni vodi z rezultati spremljanja AFP, medtem ko so v študijah, izvedenih v državah EU, pogosteje primerjali rezultate spremljanja poliovirusov v odpadni vode z rezultati spremljanja poliovirusov v kliničnih vzorcih blata.

Graf 3: Študije, vključene v pregled literature iz držav EU (n = 9) in držav zunaj EU (n = 30), glede na povezavo med spremljanjem odpadne vode in drugih sistemov spremljanja poliovirusov.



Legenda: EU – Evropska unija; AFP – akutna flakidna paraliza.

4 DISKUSIJA

Spremljanje poliovirusov v odpadni vodi se že vrsto let uspešno uporablja za spremljanje kroženja poliovirusov v populaciji in ima pomembno vlogo pri programih za izkoreninjenje otroške paralize (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2011; WHO, 2003). Naša analiza je pokazala, da so bile do sedaj raziskave, v katerih so preučevali spremljanje poliovirusov v odpadni vodi, izvedene na vseh 6 celinah, večina raziskav pa je bila izvedena v Evropi, Aziji in Afriki. Države evropske regije SZO so od leta 2002 razglašene kot države proste otroške paralize (angl. polio-free) (ECDC, 2023), medtem ko se na celinah Azije in Afrike poliovirusi še vedno pojavljajo. Rezultati velikega števila raziskav iz Azije in Afrike tako odražajo epidemiološko situacijo v teh regijah, kjer sta tako divji poliovirus (WPV) kot tudi VDPV, še vedno epidemiološko pomembna (ECDC, 2024a). V pregled literature smo vključili tudi študije iz držav, ki so bile v preteklosti opredeljene kot endemične (Chowdhary & Dhole, 2008; Cowger et al., 2017; Deshpande et al., 2003; El Bassioni et al., 2003; O'Reilly et al., 2018) ter kot območja z nedavnim kroženjem poliovirusov (Anis et al., 2013; Berchenko et al., 2017; Blomqvist et al., 2012; Manor et al., 1999, 2007, 2014) several vaccine-derived polioviruses have been detected in various locations in Egypt. In addition to acute flaccid paralysis (AFP). V letu 2023 je spremljanje poliovirusov v odpadni vodi izvajalo 45 držav na približno 550 lokacijah po svetu (GPEI, 2023).

Vloga spremljanja poliovirusov v odpadni vodi se razlikuje glede na epidemiološko stanje v posamezni državi. V državah, prostih otroške paralize, ima spremljanje poliovirusov v odpadni vodi pomembno vlogo pri odkrivanju možnega ponovnega vnosa WPV v državo, kot tudi pri spremljanju cVDPV. Hkrati omogoča nadzor laboratorijev za diagnostiko in objektov za proizvodnjo cepiv, ki še vedno hranijo žive polioviruse. Taki sistemi spremljanja pa je pomemben tudi pri nadzoru prenehanja pojavljanja Sabinovih sevov virusa po ukinitvi cepljenja z OPV v državi. Na območjih z nedavnim kroženjem poliovirusov je namen sistema spremljanja poliovirusov v odpadni vodi dokumentirati razširjenost prenosa virusa za usmerjanje aktivnosti cepljenja in ocenjevati učinkovitost in vpliv teh aktivnosti. Na teh območjih s sistemom spremljanja poliovirusov v odpadni vodi pridobimo pomembne podatke za potrditev zaključka izbruha s koncem kroženja WPV ali cVDPV v odpadni vodi skupaj z odsotnostjo poliovirusa v blatu primerov AFP. V endemičnih državah pa je namen spremljanja poliovirusov v odpadni vodi spremljanje krožečih poliovirusov in njegovih genetskih različic ter dopolnjevanje podatkov sistema spremljanja AFP z identifikacijo povezav med geografskimi območji, skupinami bolnikov in načini prenosa (GPEI, 2023).

Naš pregled literature je pokazal, da so bili v državah EU v odpadni vodi najpogosteje zaznani Sabinu podobni virusi, medtem ko je o zaznavi VDPV poročalo približno 25 % študij. Zadnja vključena študija, ki je poročala o zaznavi cVDPV iz leta 2005 je bila izvedena na Slovaškem (Hovi et al., 2013).

Sabin 2, were repeatedly isolated from sewage in Slovakia over a period of 22 months in 2003-2005. Cell cultures of stool specimens from known immune deficient patients and from an identified putative source population of 500 people failed to identify the potential excretor(s), kar je skladno z dejstvom, da se v državah EU OPV ne uporablja več, saj ga je nadomestilo inaktivirano cepivo proti otroški paralizi (IPV). Kljub temu je bilo kasneje med septembrom in decembrom 2024 v vzorcih odpadne vode v Združenem kraljestvu, Nemčiji, Španiji, na Finskem in Poljskem potrjena prisotnost krožečega poliovirusa tipa 2, pridobljen s cepivom (cVDPV2) (Böttcher et al., 2025; ECDC, 2024b), kar kaže na verjeten vnos iz držav, kjer se OPV v programu cepljenja še vedno uporablja (Böttcher et al., 2025) circulating vaccine-derived poliovirus type 2 (cVDPV2. Ne glede na status evropske regije SZO kot območja, prostega otroške paralize, v državah EU obstaja možnost pojava WPV, bodisi zaradi njegovega vnosa ali kot posledica okužbe v objektih za ravnanje s poliovirusi. Na Nizozemskem so Duizer et al. (2023) leta 2022 poročali o zaznavi WPV3 v odpadni vodi in kasnejši posledični detekciji primera okužbe, ki je bila povezana z okužbo zaposlenega v objektu za ravnanje s poliovirusi. V primerjavi z državami EU v državah zunaj EU, naš pregled literature kaže bistveno višji delež študij, kjer so zaznali WPV in VDPV v odpadni vodi, kar odraža večjo obremenjenost teh območij zaradi trenutnega ali preteklega kroženja poliovirusov v populaciji (GPEI, 2025). Po uspešnem globalnem izkoreninjenju WPV, GPEI načrtuje, da se bo uporaba vseh vrst OPV v rutinskih programih cepljenja po svetu ukinila, s čimer se bo odpravila možnost za pojav novih cVDPV (WHO, 2023).

Poleg tega smo v našem pregledu literature ugotovili, da je velik delež študij tako iz držav EU kot držav zunaj EU vključeval primerjavo rezultatov spremljanja poliovirusov v odpadni vodi z rezultati drugih oblik epidemiološkega spremljanja kliničnih primerov, kar kaže na pomembnost njihovega dopolnjevanja. Takšen integrirani pristop omogoča boljšo oceno razširjenosti in trendov kroženja poliovirusov v populaciji, saj je občutljivost spremljanja kliničnih primerov poleg njegovega obsega omejeno zaradi asimptomatskih okužb in posledično možnega »tihega« prenosa poliovirusa v populaciji (Anis

et al., 2013; Manor et al., 2014) along with the rest of the World Health Organization European Region. Some 11 years later, wild-type polio virus ₁ (WPV₁). Hkrati lahko spremljanje poliovirusov v odpadni vodi predstavlja zgodnji opozorilni sistem, ki usmerja dodatne preiskave in ciljno testiranje, s tem pa prispeva k večji občutljivosti celotnega sistema javnozdravstvenega spremljanja. Dodatna analiza študij glede povezave med vrsto sistema spremljanja zdravstvenega stanja prebivalstva in spremljanjem poliovirusov v odpadni vodi kaže, da države zunaj EU pogosteje kot države EU primerjajo rezultate spremljanja poliovirusov v odpadni vodi s spremljanjem AFP. To nakazuje na dejstvo, da v državah zunaj EU zaradi večjega tveganja za okužbo s poliovirusi spremljanje AFP še vedno predstavlja ključen del spremljanja otroške paralize za odkrivanje in potrditev kliničnih primerov. Medtem pa večji delež študij iz držav EU primerja spremljanje poliovirusov v odpadni vodi z rezultati kliničnih vzorcev blata potencialno okuženih oseb, predvsem zaradi pomena posamezne okužene osebe s poliovirusom za javno zdravje populacije ter hkrati odraža bolj razvito infrastrukturo in možne kapacitete za diagnostiko.

V Sloveniji je bilo redno spremljanje poliovirusov v odpadni vodi uvedeno leta 2024 kot dopolnilni sistem epidemiološkega spremljanja prijavljenih primerov. Vzorčenje odpadne vode poteka v skladu z Načrtom epidemiološkega spremljanja poliovirusov v odpadni vodi v Sloveniji na 16 komunalnih čistilnih napravah, kjer se vzorčenje izvaja enkrat na trimesečje (Galičič et al., 2025). Rezultati epidemiološkega spremljanja poliovirusov v odpadni vodi do vključno marca 2025 niso pokazali prisotnosti poliovirusov oziroma je bila njihova koncentracija v vzorcih odpadne vode pod mejo detekcije (Nacionalni inštitut za javno zdravje [NIJZ] & Nacionalni laboratorij za zdravje okolje in hrano [NLZOH], 2025). Izvedeni pregled literature kaže javnozdravstveni pomen takšnega spremljanja tudi v državah prostih otroške paralize, kot je Slovenija, kjer je bil zadnji primer okužbe s poliovirusom zaznan leta 1978 (NIJZ, 2025). Ugotovitve pregleda literature tako potrjujejo upravičenost uvedenega sistema spremljanja poliovirusov v odpadni vodi v Sloveniji ter podpira njegovo nadaljno izvajanje.

Za uspešno izkoreninjenje otroške paralize v svetu je ključno ohranjanje in krepitev vseh treh stebrov epidemiološkega spremljanja. Kljub številnim prednostim spremljanja poliovirusov v odpadni vodi se države soočajo z različnimi izzivi, kot so pomanjkanje stabilnega in dolgoročnega financiranja, omejene laboratorijske zmogljivosti, kadrovska usposobljenost ter potreba po boljšem sodelovanju med pristojnimi institucijami. Poleg tehničnih in operativnih vidikov je ključno tudi ustrezno vključevanje rezultatov spremljanja v obstoječe sisteme javnozdravstvenega odločanja. V prihodnje bo za uspešno širitev in izboljšanje spremljanja poliovirusov v odpadni vodi bistvenega pomena čim večje mednarodno sodelovanje držav pri izmenjavi izkušenj in dobrih praks, hkrati pa tudi izmenjava podatkov ter standardizacija metod vzorčenja in laboratorijskih analiz.

5 ZAKLJUČEK

Spremljanje poliovirusov v odpadni vodi predstavlja pomemben dopolnilni sistem spremljanju AFP ter nadomestnemu testiranju blata otrok na enteroviruse in polioviruse. Vloga tega sistema je ključna tako v državah, prostih otroške paralize, kot tudi v državah z občasnim ali stalnim kroženjem poliovirusov. Integracija in primerjava rezultatov spremljanja v odpadni vodi z drugimi vrstami spremljanja omogočajo celovitejšo razumevanje epidemiološke situacije na opazovanem območju ter zgodnje odkrivanje in učinkovito odzivanje ob možnem pojavu otroške paralize v populaciji. Nadaljnja vključitev tovrstnega spremljanja v nacionalne in mednarodne strategije spremljanja je ključna za dolgoročni uspeh prizadevanj za globalno izkoreninjenje otroške paralize.

LITERATURA



- Anis, E., Kopel, E., Singer, S. R., Kaliner, E., Moerman, L., Moran-Gilad, J., Sofer, D., Manor, Y., Shulman, L. M., Mendelson, E., Gdalevich, M., Lev, B., Gamzu, R., & Grotto, I. (2013). Insidious reintroduction of wild poliovirus into Israel, 2013. *Euro Surveillance*, 18(38), 20586. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2013.18.38.20586>
- Aylward, R. B. (2006). Eradicating polio: Today's challenges and tomorrow's legacy. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 100(5–6), 401–413. <https://doi.org/10.1179/136485906X97354>
- Berchenko, Y., Manor, Y., Freedman, L. S., Kaliner, E., Grotto, I., Mendelson, E., & Huppert, A. (2017). Estimation of polio infection prevalence from environmental surveillance data. *Science Translational Medicine*, 9(383), eaaf6786. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6786>
- Blomqvist, S., El Bassioni, L., El Maamoon Nasr, E. M., Paananen, A., Kaijalainen, S., Asghar, H., de Gourville, E., & Roivainen, M. (2012). Detection of imported wild polioviruses and of vaccine-derived polioviruses by environmental surveillance in Egypt. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(15), 5406–5409. <https://doi.org/10.1128/AEM.00491-12>
- Böttcher, S., Kreibich, J., Wilton, T., Saliba, V., Blomqvist, S., Al-Hello, H., Savolainen-Kopra, C., Wiecezorek, M., Gad, B., Krzysztoszek, A., Pintó, R. M., Cabrerizo, M., Bosch, A., Saxentoff, E., Diedrich, S., & Martin, J. (2025). Detection of circulating vaccine-derived poliovirus type 2 (cVDPV2) in wastewater samples: A wake-up call, Finland, Germany, Poland, Spain, the United Kingdom, 2024. *Euro Surveillance*, 30(3), 2500037. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2025.30.3.2500037>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Tracking progress toward global polio eradication-worldwide, 2009-2010. *The Morbidity and Mortality Weekly Report*, 60(14), 441–445.
- Chowdhary, R., & Dhole, T. N. (2008). Interrupting wild poliovirus transmission using oral poliovirus vaccine: Environmental surveillance in high-risks area of India. *Journal of Medical Virology*, 80(8), 1477–1488. <https://doi.org/10.1002/jmv.21230>

- Čižman, M. (2017). Otroška paraliza. In J. Tomažič & F. Strle (Ed.), *Infekcijske bolezni* (2. dopolnjena izdaja, pp. 229–230). Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo.
- Cowger, T. L., Burns, C. C., Sharif, S., Gary, H. E., Iber, J., Henderson, E., Malik, F., Zahoor Zaidi, S. S., Shaukat, S., Rehman, L., Pallansch, M. A., & Orenstein, W. A. (2017). The role of supplementary environmental surveillance to complement acute flaccid paralysis surveillance for wild poliovirus in Pakistan—2011–2013. *PLoS One*, 12(7), e0180608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180608>
- Deshpande, J. M., Shetty, S. J., & Siddiqui, Z. A. (2003). Environmental surveillance system to track wild poliovirus transmission. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(5), 2919–2927. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.5.2919-2927.2003>
- Duizer, E., Ruijs, W. L. M., Putri Hintaran, A. D., Hafkamp, M. C., van der Veer, M., & Te Wierik, M. J. M. (2023). Wild poliovirus type 3 (WPV3)-shedding event following detection in environmental surveillance of poliovirus essential facilities, the Netherlands, November 2022 to January 2023. *Euro Surveillance*, 28(5), 2300049. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.5.2300049>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2024a). *Communicable disease threats report, 17-23 August 2024, week 34*. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-week-34-2024.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2024b). *Communicable disease threats report, 7-13 December 2024, week 50*. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-week-50-2024.pdf>
- El Bassioni, L., Barakat, I., Nasr, E., de Gourville, E. M., Hovi, T., Blomqvist, S., Burns, C., Stenvik, M., Gary, H., Kew, O. M., Pallansch, M. A., & Wahdan, M. H. (2003). Prolonged detection of indigenous wild polioviruses in sewage from communities in Egypt. *American Journal of Epidemiology*, 158(8), 807–815. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg202>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (28. 11. 2023). *Disease factsheet about poliomyelitis*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/poliomyelitis/facts>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2023). *Poliomyelitis situation update, technical report, 24 april 2023*. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/poliomyelitis-situation-update>
- Galičič, A., Rožanec, J., Kranjec, N., Šubelj, V., Steyer, A., Cerar Kišek, T., Koritnik, T., & Jurša, T. (2025). *Načrt epidemiološkega spremljanja poliovirusov v odpadni vodi v Sloveniji*. Nacionalni inštitut za javno zdravje. https://nizj.si/wp-content/uploads/2025/01/Nacrt-spremljanja-poliovirusov-v-odpadni-vodi_izdaja-2_splet.pdf
- Global Polio Eradication Initiative. (14. 4. 2025). *Global wild AFP cases and environmental samples 2018–2025*. <https://polioeradication.org/wild-poliovirus-count>
- Global Polio Eradication Initiative. (2015). *Guidelines on environmental surveillance for detection of polioviruses*. World Health Organization. https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPLN_GuidelinesES_April2015.pdf
- Global Polio Eradication Initiative. (2021). *Polio eradication strategy 2022–2026: Delivering on a promise*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031937>
- Global Polio Eradication Initiative. (2023). *Field guidance for the implementation of environmental surveillance for poliovirus*. World Health Organization. <https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2023/06/Field-Guidance-for-the-Implementation-of-ES-20230007-ENG.pdf>
- Estivariz, F., Link-Gelles, R., & Shimabukuro, T. (2021). Poliomyelitis. In J. Hamborsky, A. Kroger & C. Wolfe (Ed.). *The pink book: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases* (14. dopoljena izdaja, pp. 275–288). Centers for Disease Control and Prevention
- Heymann, D. L. (Ed.). (2008). *Control of Communicable Diseases Manual* (19. dopoljena izdaja). American Public Health Association.

- Hovi, T., Paananen, A., Blomqvist, S., Savolainen-Kopra, C., Al-Hello, H., Smura, T., Shimizu, H., Nadova, K., Sobotova, Z., Gavrilin, E., & Roivainen, M. (2013). Characteristics of an environmentally monitored prolonged type 2 vaccine derived poliovirus shedding episode that stopped without intervention. *PLoS One*, 8(7), e66849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066849>
- Kilaru, P., Hill, D., Anderson, K., Collins, M. B., Green, H., Kmush, B. L., & Larsen, D. A. (2023). Wastewater surveillance for infectious disease: A systematic review. *American Journal of Epidemiology*, 192(2), 305–322. <https://doi.org/10.1093/aje/kwac175>
- Manor, Y., Blomqvist, S., Sofer, D., Alfandari, J., Halmut, T., Abramovitz, B., Mendelson, E., & Shulman, L. M. (2007). Advanced environmental surveillance and molecular analyses indicate separate importations rather than endemic circulation of wild type 1 poliovirus in Gaza district in 2002. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(18), 5954–5958. <https://doi.org/10.1128/AEM.02537-06>
- Manor, Y., Handsheer, R., Halmut, T., Neuman, M., Bobrov, A., Rudich, H., Vonsover, A., Shulman, L., Kew, O., & Mendelson, E. (1999). Detection of poliovirus circulation by environmental surveillance in the absence of clinical cases in Israel and the Palestinian authority. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(6), 1670–1675. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.6.1670-1675.1999>
- Manor, Y., Shulman, L. M., Kaliner, E., Hindiyeh, M., Ram, D., Sofer, D., Moran-Gilad, J., Lev, B., Grotto, I., Gamzu, R., & Mendelson, E. (2014). Intensified environmental surveillance supporting the response to wild poliovirus type 1 silent circulation in Israel, 2013. *Euro Surveillance*, 19(7), 20708. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.7.20708>
- Mehndiratta, M. M., Mehndiratta, P., & Pande, R. (2014). Poliomyelitis: Historical facts, epidemiology, and current challenges in eradication. *The Neurohospitalist*, 4(4), 223–229. <https://doi.org/10.1177/1941874414533352>
- Nacionalni inštitut za javno zdravje. (2025). *Evidence nalezljivih bolezni – NIJZ48*.
- Nacionalni inštitut za javno zdravje & Nacionalni laboratorij za zdravje okolje in hrano. (19. 3. 2025). *Rezultati epidemiološkega spremljanja poliovirusov v odpadni vodi v Sloveniji*. <https://nizj.si/nalezljive-bolezni/epidemiolosko-spremljanje-poliovirusov-v-odpadnih-vodah>
- O'Reilly, K. M., Verity, R., Durry, E., Asghar, H., Sharif, S., Zaidi, S. Z., Wadood, M. Z. M., Diop, O. M., Okayasu, H., Safdar, R. M., & Grassly, N. C. (2018). Population sensitivity of acute flaccid paralysis and environmental surveillance for serotype 1 poliovirus in Pakistan: An observational study. *BMC Infectious Diseases*, 18(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3070-4>
- Schincariol, M., Savić, J., & Slavec, Z. Z. (2016). Otroška paraliza – pozabljena bolezen? Otroška paraliza na Stari Gori. *Slovenian Medical Journal*, 85(2), 99–108. <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.1456>
- Tesini, B. L. (2023). Poliomyelitis (Infantile Paralysis; Acute Anterior Poliomyelitis; Polio). <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/enteroviruses/poliomyelitis>
- Seventy-sixth world health assembly. (2023). *Poliomyelitis eradication: Report by the director-general*. World Health Organization. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA76/A76_13-en.pdf
- World Health Assembly. (1988). *Global eradication of poliomyelitis by the year 2000*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/164531>
- World Health Organization. (2003). *Guidelines for environmental surveillance of poliovirus circulation*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67854>
- World Health Organization. (2022). Global polio surveillance action plan 2022-2024. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/354479>
- World Health Organization. (25. 8. 2023). Statement of the Thirty-sixth Meeting of the Polio IHR Emergency Committee. <https://www.who.int/news/item/25-08-2023-statement-of-the-thirty-sixth-meeting-of-the-polio-ih-er-emergency-committee>

EPIDEMIOLOŠKO SPREMLJANJE NA KARBAPENEME ODPORNIH BAKTERIJ V ODPADNI VODI V SLOVENIJI: PREGLED LITERATURE

Povzetek

UVOD: Odpornost mikrobov proti protimikrobnim zdravilom predstavlja eno največjih groženj javnemu zdravju. Spremljanje odpornih bakterij v odpadni vodi omogoča učinkovit nadzor nad razširjenostjo le-teh v populaciji. V okviru projekta »Epidemiološko spremljanje na karbapeneme odpornih bakterij v odpadni vodi v Sloveniji« smo izvedli pregled literature z namenom, da se opredeli prisotnost in spremljanje bakterij, odpornih proti karbapenemom, v odpadni vodi.

METODE: V pregled literature smo vključili raziskave, ki so analizirale bakterije, odporne proti karbapenemom, v odpadni vodi, pri čemer smo se osredotočili na odpadne vode, vzorčene na vtoku v komunalne čistilne naprave (KČN). Raziskave, ki so ustrezale vključitvenim kriterijem, smo ovrednotili glede na rezultate spremljanja odpornosti in predlagane javnozdravstvene odzive. V izbor člankov za pregled literature je bilo iz podatkovne baze PubMed vključenih 1055 zadetkov iskalnega niza, ki so bili objavljeni do 27. 11. 2024.

REZULTATI: Skupno je bilo v kvalitativno analizo vključenih 58 relevantnih člankov. Vključene raziskave so analizirale različne bakterije, odporne proti karbapenemom, prisotne v odpadni vodi. Večina raziskav se je osredotočila na enterobakterije, med drugimi vrstami bakterij pa sta bili najpogosteje preučevani *Acinetobacter* spp. in *Pseudomonas* spp. V zaključkih raziskav so najpogosteje poudarjali potrebo po uvedbi rednega spremljanja in nadzora nad razširjenostjo bakterij, odpornih proti antibiotikom, v odpadni vodi ter potrebo po razvoju bolj učinkovitih metod čiščenja odpadne vode.

DISKUSIJA IN ZAKLJUČEK: Pregled literature potrjuje, da je spremljanje bakterij, odpornih proti karbapenemom, v odpadni vodi ključen del sodobnega pristopa k obvladovanju odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom, zlasti v okviru koncepta »Eno zdravje«. Spremljanje odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom v odpadni vodi v Sloveniji lahko pomembno prispeva k zgodnjemu odkrivanju tveganj, boljšemu javnozdravstvenemu načrtovanju in učinkovitejšemu obvladovanju protimikrobne odpornosti v prihodnosti.

Ključne besede: *protimikrobna odpornost, karbapenemi, Eno zdravje, javnozdravstveno spremljanje odpadne vode*

EPIDEMIOLOGICAL WASTEWATER SURVEILLANCE OF CARBAPENEM- RESISTANT BACTERIA IN SLOVENIA: A LITERATURE REVIEW

Abstract

INTRODUCTION: Antimicrobial resistance represents one of the greatest threats to public health. Wastewater offers an effective means of monitoring the prevalence of resistant bacteria in the population. We conducted a literature review as part of the project “Epidemiological Surveillance of Carbapenem-Resistant Bacteria in Wastewater in Slovenia” to examine the presence and monitoring of carbapenem-resistant bacteria in wastewater.

METHODS: The literature review included studies that analyzed carbapenem-resistant bacteria in wastewater, focusing on sampling at the inflow to municipal wastewater treatment plants. The selected studies were evaluated based on antimicrobial resistance monitoring results and proposed public health responses. A total of 1,055 records from the PubMed database, published up to November 27, 2024, were retrieved using a predefined search strategy.

RESULTS: A total of 58 relevant articles were included in the qualitative analysis. The studies investigated various carbapenem-resistant bacteria found in wastewater, most focused on Enterobacteriaceae, while *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. were the most commonly analyzed among other bacterial genera. The studies frequently emphasized the need for regular monitoring and control of antibiotic-resistant bacteria in wastewater, as well as the need to develop more effective wastewater treatment methods.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The literature review confirms that surveillance of carbapenem-resistant bacteria in wastewater is a key component of the modern approach to addressing antimicrobial resistance, particularly within the framework of the „One Health“ concept. Monitoring antimicrobial resistance in wastewater in Slovenia can significantly contribute to early risk detection, improved public health planning, and more effective management of antimicrobial resistance in the future

Keywords: *antimicrobial resistance, carbapenems, One Health, public health wastewater surveillance*

1 UVOD

Odpornost mikrobov proti protimikrobnim zdravilom predstavlja eno največjih groženj javnemu zdravju, Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) jo uvršča med deset največjih groženj globalnemu zdravju (WHO, 2019), saj lahko povzroči, da se okužbe, ki jih povzročajo ti mikrobi, ne odzovejo na zdravljenje. Odpadna voda se je izkazala kot pomemben vir za spremljanje protimikrobne odpornosti, saj vsebuje širok spekter mikroorganizmov iz človeške populacije in omogoča vpogled v prevalenco odpornosti v širši populaciji ter omogoči zgodnje prepoznavanje novih sevov odpornih mikrobov, ki se lahko širijo med ljudmi (Chau et al., 2022).

SZO in Priporočilo sveta o krepitvi ukrepov Evropske Unije v boju proti odpornosti mikrobov v okviru pristopa »Eno zdravje« (2023/C 220/01) poudarjata, da je potrebna obravnava z interdisciplinarnim pristopom, hkrati pa naj bi bilo obvladovanje tega področja med prvimi prioritetami v zdravstvu vsake države članice. To lahko prispeva k zmanjšanju širjenja odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom, omeji s tem povezane ekonomske posledice ter usmerja program za odgovorno rabo protimikrobnih zdravil (Gholipour et al., 2024).

Karbapenemi so ena izmed najpomembnejših skupin antibiotikov, ki se uporabljajo za zdravljenje hudih in vztrajnih okužb, povzročenih z večkratno odpornimi bakterijami. Pojav odpornosti proti tem antibiotikom ima zelo resne posledice za javno zdravje. Pri klinično pomembnih Gram-negativnih bakterijah je odpornost proti karbapenemom predvsem posledica proizvodnje encimov, imenovanih karbapenemaze, ki razgrajujejo te antibiotike in jih inaktivirajo ali hidrolizirajo (Oliveira et al., 2020). Med ključne dejavnike, ki vplivajo na razvoj bakterij, odpornih na antibiotike, sodijo pretirana oziroma nepravilna raba antibiotikov, pomanjkljiv razvoj novih antibiotikov, uporaba antibiotikov v veterini in kmetijstvu ter pomanjkanje učinkovitih nacionalnih politik in sistemov spremljanja (Salam et al., 2023).

Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) v okviru mreže EARS-Net (angl: *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) zbira podatke o povzročiteljih invazivnih bakterijskih okužb pri bolnikih v slovenskih bolnišnicah in njihovi odpornosti na antibiotike. Zaskrbljujoč je predvsem trend naraščanja deleža sevov *K. pneumoniae*, odpornih proti karbapenemom. Po večletnem obdobju, ko je bil delež pod 1 %, je po letu 2021 začel naraščati in leta 2023 dosegel 3,8 % (ECDC, 2024).

Pristop »Eno zdravje«, ki celostno obravnava zdravje ljudi, živali in okolja, izpostavlja tudi potrebo po spremljanju mikrobov v odpadni vodi. V Sloveniji je trenutno vzpostavljeno epidemiološko spremljanje SARS-CoV-2 in poliovirusa v odpadni vodi. Z namenom vzpostavitve sistema spremljanja na karbapeneme odpornih bakterij v odpadni vodi smo izvedli pregled literature, pri čemer smo se osredotočili na povzročitelje, rezultate spremljanja ter na predlagane javnozdravstvene ukrepe na tem področju. Pregled literature je bil izveden v okviru projekta »Epidemiološko spremljanje na karbapeneme odpornih bakterij v odpadni vodi v Sloveniji«.

2 METODE

Pregledali smo raziskave, ki preučujejo prisotnost bakterij, odpornih proti karbapenemom, v odpadni vodi, vzorčeni na vtoku v komunalno čistilno napravo (KČN). Na podlagi zbranih podatkov smo analizirali identificirane raziskave z vidika izsledkov spremljanja na karbapeneme odpornih bakterij v odpadni vodi in predlaganih javnozdravstvenih ukrepov.

2.1 Iskanje in izbor relevantnih člankov

Sistematični pregled literature smo izvedli v podatkovni bazi PubMed. Iskalni niz je bil pripravljen v angleščini in je vključeval ključne besede ter Boolove operaterje: ((wastewater) OR (waste water) OR (sewer) OR (sewage) OR (treatment plants)) AND ((*Klebsiella Pneumoniae*) OR (*K. pneumoniae*) OR (Carbapenem-resistant Enterobacterales) OR (CRE) OR (carbapenemase-

producing Enterobacteriaceae) OR (CPE) OR (carbapenem resistance) OR (carbapenemases) OR (beta-lactam resistance) OR (carbapenem) OR (Carbapenem resistant Acinetobacter) OR (carbapenem resistant Pseudomonas aeruginosa) OR (CRA) OR (CRPs)) AND ((surveillance) OR (wastewater-based surveillance) OR (monitoring) OR (outbreak) OR (prevalence) OR (survey) OR (detection)). Iskanje literature smo izvedli enkrat in je vključevalo vse zadetke iz podatkovne baze PubMed do 27. 11. 2024.

Pregled zadetkov izbranega iskalnega niza je bil opravljen v petih korakih in skladno s Prednostnimi poročili za sistematične preglede in meta-analizo (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis protocols – PRISMA) (Page et al., 2021).

Izbor literature je bil izveden postopno po korakih s strani avtorjev te študije. V prvem koraku smo preverili ustreznost člankov glede na njihov naslov, z upoštevanjem vključitvenega kriterija, da se članek nanaša na spremljanje karbapenemaz v odpadni vodi. V naslednjem koraku smo izvedli pregled izvlečka članka. Vsak avtor je članku dodelil oceno »Da« ali »Ne«, glede na vključitvene kriterije (Slika 1). To je bilo izvedeno za vsak korak sistematičnega pregleda literature, med posameznimi koraki pa so se vsi avtorji sestali in razpravljali o svojih odločitvah, da bi dosegli skupno soglasje o tem, katere članke vključiti v pregled. Poleg tega smo v zadnjem koraku izvedli pregled celotne vsebine člankov, da bi zagotovili njihovo ustreznost.

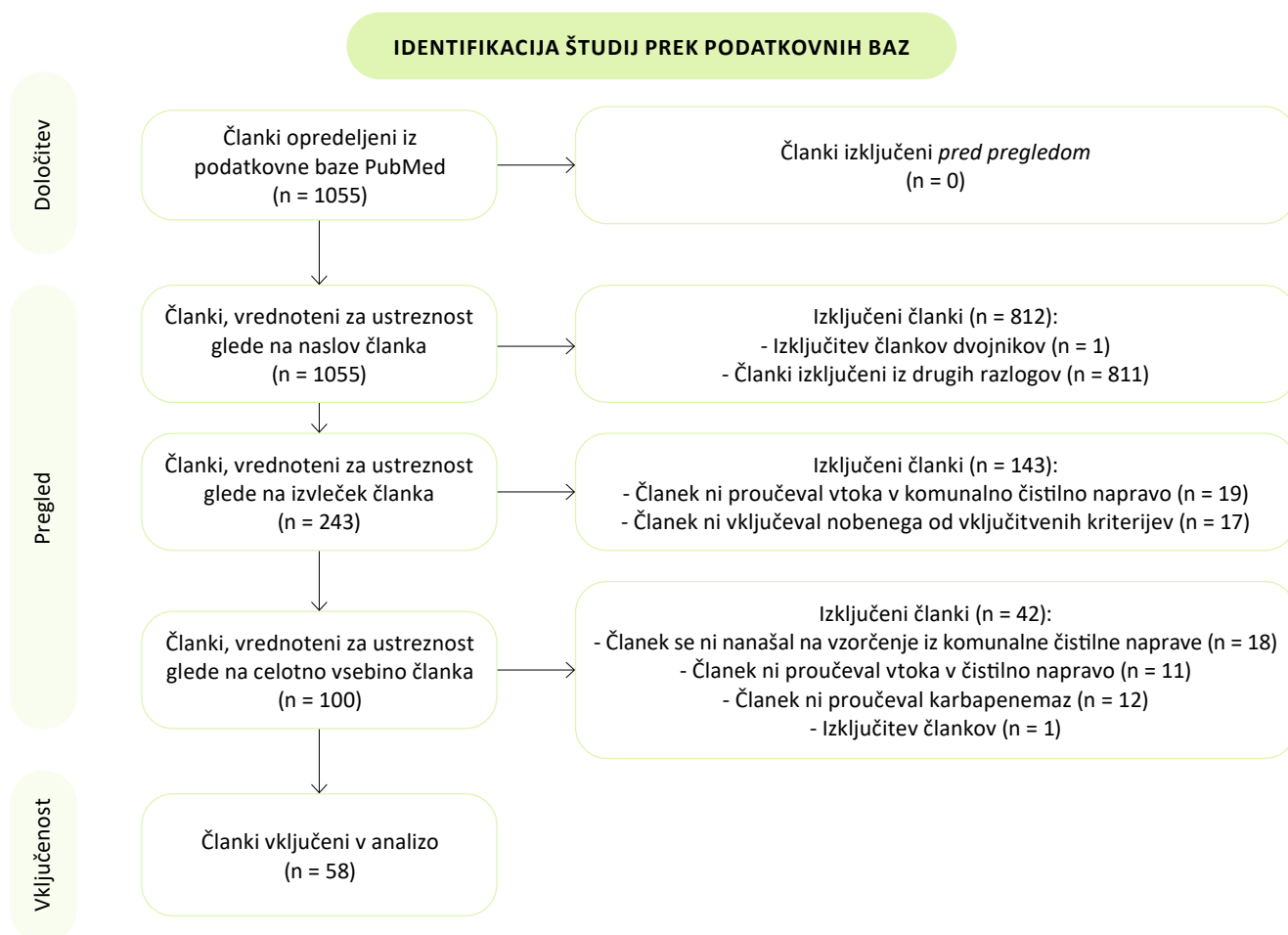
2.2 Analiza podatkov

Iz izbranih člankov, vključenih v pregled literature smo pridobili podatke o vrsti preučevanih bakterij, odpornosti proti karbapenemom, državi izvajanja raziskave, obdobju spremljanja, lokaciji vzorčenja, fazi vzorčenja (tekoča, tekoča in trdna), številu vzorčnih mest, pogostosti vzorčenja, uporabljenih metodah vzorčenja, količini zbranih vzorcev za analizo, načinih uporabe rezultatov ter o predlaganih javnozdravstvenih ukrepih. V tem prispevku smo podrobneje predstavili povzročitelje in odpornost proti karbapenemom ter izsledke in predlagane javnozdravstvene ukrepe. Za boljšo primerljivost je bilo število študij pretvorjeno v deleže.

3 REZULTATI

V izbor člankov za pregled literature je bilo iz podatkovne baze PubMed vključenih 1055 zadetkov iskalnega niza, ki so bili objavljeni do 27. 11. 2024. Skupno je bilo v našo kvalitativno analizo vključenih 58 relevantnih raziskav (Slika 1).

Slika 1: Diagram poteka izbora člankov za sistematični pregled literature.



3.1 Povzročitelji in odpornost proti karbapenemom

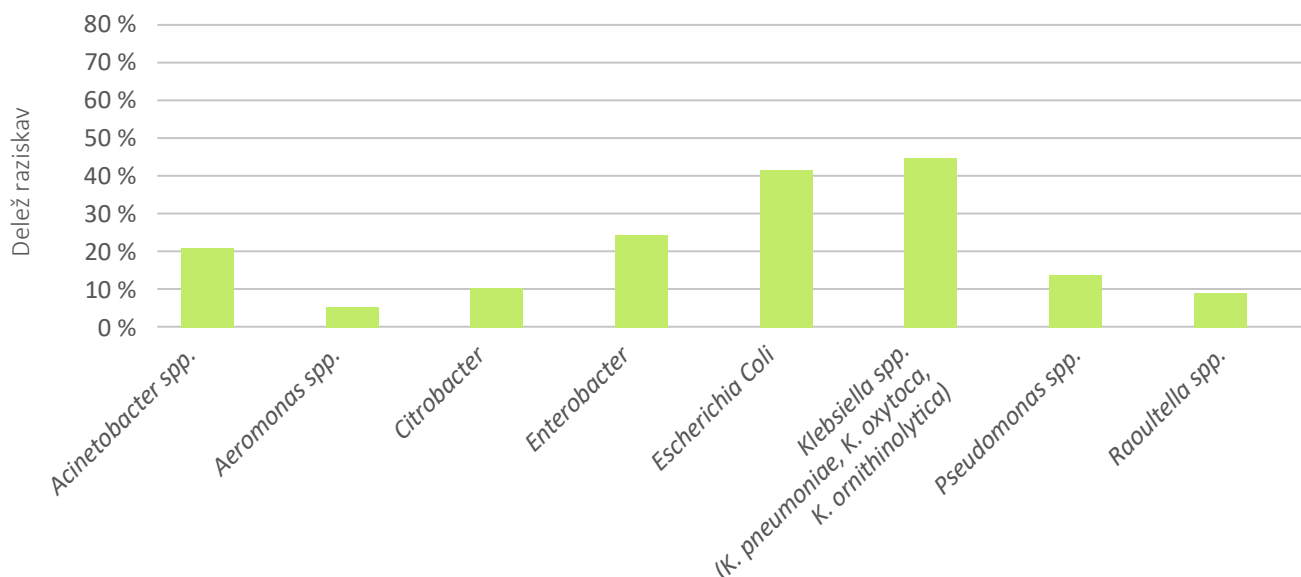
Vključene raziskave (n = 58) so analizirale različne bakterije, odporne proti karbapenemom, ki so prisotne v odpadni vodi. Raziskave so se med seboj razlikovale tako po vrstah kot številu preučevanih bakterij – nekatere so preučevale zgolj eno, druge pa več bakterij.

Dve raziskavi preučevanih bakterij nista natančno opredelili. Večina raziskav se je osredotočila na enterobakterije, pri čemer sta bila najpogostejše vključeni *Klebsiella* spp. (n = 26) in *Escherichia coli* (n = 24).

Med drugimi vrstami bakterij sta bili najpogostejše preučevani *Acinetobacter* spp. (n = 12) in *Pseudomonas* spp. (n = 8) (Graf 1).

V raziskavah, ki so preučevale mehanizem odpornosti bakterij proti karbapenemom v odpadni vodi, so najpogostejše testirali gene, povezane s karbapenemazami, med katerimi so prevladovali blaKPC (vključno z blaKPC-2 in blaKPC-3; n = 30), blaNDM (z različicami blaNDM-1, blaNDM-4, blaNDM-5, blaNDM-6 in blaNDM-9; n = 27), ter različni geni iz družine blaOXA (kot so blaOXA-23, blaOXA-48, blaOXA-244, blaOXA-72, blaOXA-51 in blaOXA-58; n = 27). Pogosto so bili prisotni tudi geni blaVIM (n = 16) in blaIMP (n = 16). Raziskave so poleg molekularnega testiranja vključevale tudi testiranje občutljivosti na antibiotike, predvsem imipenem in meropenem (disk difuzija, mikrodilucija).

Graf 1: Delež raziskav, vključenih v pregled literature, glede na vrsto bakterije, zaznane med spremljanjem odpadne vode (n = 58).



3.2 Izsledki in predlagani javnozdravstveni ukrepi

Namen in cilji raziskav, vključenih v pregled literature, so bili zelo raznoliki, zato se med seboj razlikujejo tudi priporočila in predlagani ukrepi.

Najpogostejše so raziskave s stališča spremljanja odpadne vode poudarjale potrebo po uvedbi rednega sistema spremljanja in nadzora nad razširjenostjo bakterij, odpornih proti antibiotikom v odpadni vodi (n = 8) ter potrebo po razvoju učinkovitejših metod čiščenja (n = 9), saj so KČN pogosto nezadostno učinkovite pri odstranjevanju bakterij, odpornih proti karbapenemom (n = 10).

Več raziskav je poudarilo pomen stalnega spremljanja odpadne vode za razumevanje odpornosti na antibiotike v populaciji (n = 6) ter za izboljšanje nadzora nad uporabo antibiotikov (n = 7). Posamezne študije so izpostavile, da lahko izpust odpornih bakterijskih izolatov v komunalne sisteme spodbuja prenos odpornih genov med bakterijami, s čimer se problematika odpornosti še pogloblja (n = 5), hkrati pa predstavlja vir širjenja bakterij, odpornih na antibiotike (n = 4).

Med predlaganimi javnozdravstvenimi ukrepi so raziskave izpostavile tudi pomen ozaveščanja javnosti o problematiki odpornosti mikrobov v odpadni vodi (n = 3), razvoj in uporabo natančnejših ter učinkovitejših metod za

identifikacijo in kvantifikacijo bakterij, odpornih proti karbapenemom (n = 3), ter izboljšanje učinkovitosti metod čiščenja odpadne vode (n = 3).

4 DISKUSIJA

Rezultati sistematičnega pregleda literature potrjujejo, da je spremljanje bakterij, odpornih proti karbapenemom, v odpadni vodi ključen del sodobnega pristopa k obvladovanju odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom, zlasti v okviru koncepta »Eno zdravje«. Odpadne vode predstavljajo pomemben vir informacij o zdravstvenem stanju populacije, saj zajemajo povzročitelje iz bolnišnic, gospodinjstev in drugih virov ter odražajo prisotnost in razširjenost odpornih sevov v skupnosti (Chau et al., 2022). Podatki okoljskega spremljanja lahko služijo kot zgodnje opozorilo in komplementarni sistem spremljanja že uveljavljenim kliničnim sistemom, kot je mreža EARS-Net, ker so v odpadni vodi pogosto zaznani isti geni odpornosti, kot jih beležimo pri bolnišničnih okužbah (npr. geni za karbapenemaze).

Literatura izpostavlja pomemben izziv, ki zadeva neučinkovitost številnih obstoječih KČN pri odstranjevanju odpornih bakterij iz odpadne vode (Oliveira et al., 2020, 2021; Proia et al., 2018). S tem nastaja tveganje za širjenje odpornih bakterij

v okolje, kar lahko vodi v prenos na človeka in živali preko stika s površinskimi vodami in preko prehranske verige. Prav zato se kot ena ključnih prioritet izpostavlja potreba po izboljšanju tehnologij čiščenja odpadne vode ter razvoju standardov za dezinfekcijo.

Poleg prisotnosti bakterij, odpornih proti karbapenemom, v odpadni vodi obstaja tudi pomembno tveganje za prenos genov odpornosti med različnimi bakterijskimi vrstami (Rodríguez et al., 2020). Horizontalni prenos genetskega materiala, zlasti s pomočjo plazmidov, omogoča hitro širjenje genov za odpornost proti karbapenemom med bakterijami v komunalnih sistemih (Di Cesare et al., 2024; Puljko et al., 2022; Suzuki et al., 2019). Okoljski pogoji v čistilnih napravah, kjer so bakterije v stalnem stiku, pogosto pod selekcijskim pritiskom prisotnih ostankov antibiotikov, lahko dodatno pospešujejo ta proces. Zaradi tega je spremljanje odpornosti v odpadni vodi ključno, ne le za zaznavanje že obstoječih odpornih bakterij, temveč tudi za spremljanje potencialne evolucije novih odpornih sevov.

Kljub prizadevanjem za razvoj hitrih in stroškovno učinkovitih metod za identifikacijo bakterij, odpornih na antibiotike, v vzorcih odpadne vode, se vse bolj uveljavljajo tudi pristopi, kot so metagenomska analiza in bioinformatika, ki omogočajo poglobljeno in celostno spremljanje odpornosti mikrobov. Čeprav se zaradi višjih stroškov in tehnične zahtevnosti še vedno uporabljajo predvsem v raziskovalne namene, njihova vključenost v sisteme spremljanja postaja vse bolj pomembna. Z izboljšanjem standardiziranih protokolov in zmanjšanjem stroškov bi lahko metagenomika postala ključen element pri spremljanju protimikrobne odpornosti v okolju (Hubeny et al., 2022).

Poleg tehničnih izzivov je ključnega pomena tudi ozaveščanje strokovne in splošne javnosti o vplivu okolja na širjenje protimikrobne odpornosti. Uspešno obvladovanje širjenja zahteva integriran pristop, ki vključuje tudi učinkovito komunikacijo tveganja, spodbujanje odgovorne rabe antibiotikov ter krepitev sodelovanja med zdravstvenim, veterinarskim in okoljskim sektorjem (Salam et al., 2023).

V Sloveniji so bili v zadnjih letih že vzpostavljeni sistemi za spremljanje SARS-CoV-2 in poliovirusov v odpadni vodi. Pilotno spremljanje bakterij, odpornih proti karbapenemom, predstavlja pomemben naslednji korak v razvoju sistema za zgodnje opozarjanje na širjenje odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom v skupnosti. Poudariti velja pomen vključevanja Slovenije v evropske in mednarodne pobude za vzpostavitev sistema spremljanja, Priporočilo Sveta EU (2023/C 220/01) namreč poziva države članice k razvoju in uporabi standardiziranih metod za spremljanje odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom v odpadni vodi ter k izmenjavi primerljivih podatkov. Sodelovanje v teh pobudah bo pripomoglo k nadgradnji nacionalnih zmogljivosti, hkrati pa omogočilo hitrejši odziv na morebitne nove grožnje.

Rezultati našega pregleda literature kažejo, da bi sistematično spremljanje odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom v odpadni vodi v Sloveniji lahko pomembno prispevalo k zgodnjemu odkrivanju tveganj, boljšemu javnozdravstvenemu načrtovanju in učinkovitejšemu obvladovanju odpornosti mikrobov v prihodnosti.

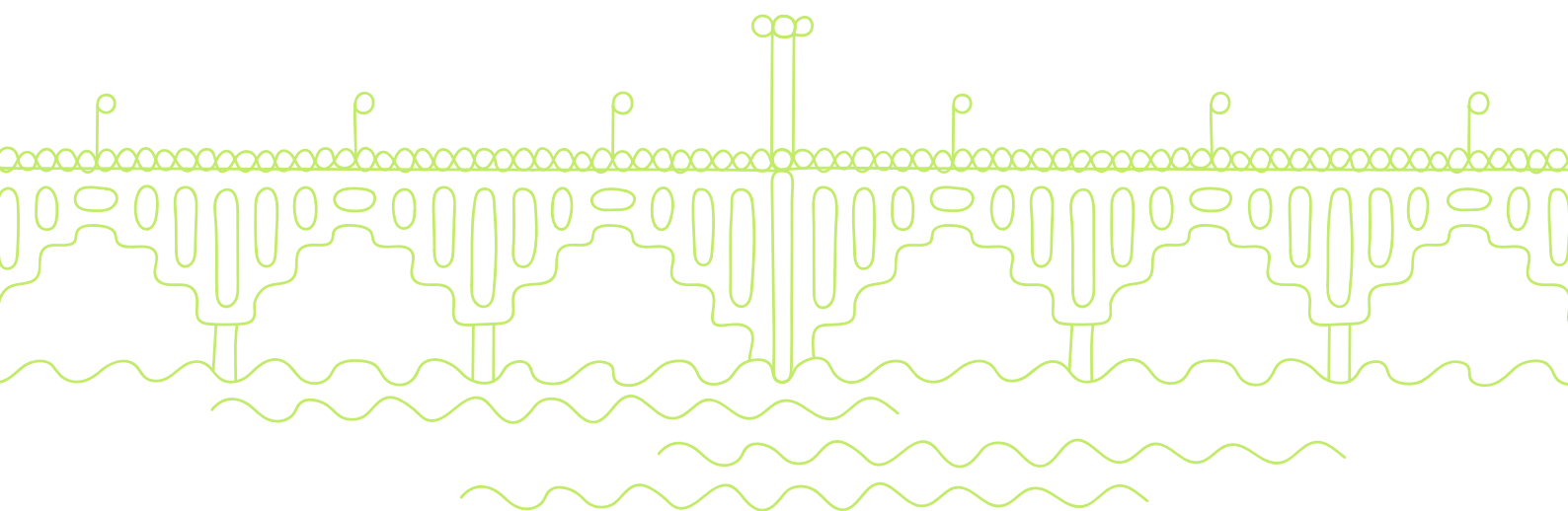
5 ZAKLJUČEK

Spremljanje bakterij, odpornih proti karbapenemom, v odpadni vodi predstavlja pomembno orodje za zgodnje odkrivanje širjenja te protimikrobne odpornosti v populaciji. Kaže se potreba po vzpostavitvi rednega sistema spremljanja odpornosti mikrobov v odpadni vodi, izboljšanju učinkovitosti obstoječih postopkov čiščenja odpadne vode in dopolnjevanju okoljskih podatkov s podatki iz zdravstvenega sistema. Ključna je tudi krepitev ozaveščenosti o vlogi okolja pri širjenju protimikrobne odpornosti ter spodbujanje interdisciplinarnega sodelovanja v skladu s pristopom »Eno zdravje«. Vzpostavitev sistematičnega spremljanja na karbapeneme odpornih bakterij v odpadni vodi v Sloveniji bo pomemben korak k boljši pripravljenosti na izzive odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom in k uresničevanju nacionalnih ter mednarodnih javnozdravstvenih ciljev.

LITERATURA



- Chau, K. K., Barker, L., Budgell, E. P., Vihta, K. D., Sims, N., Kasprzyk-Hordern, B., Harriss, E., Crook, D. W., Read, D. S., Walker, A. S., & Stoesser, N. (2022). Systematic review of wastewater surveillance of antimicrobial resistance in human populations. *Environment International*, 162, 107171. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107171>
- Di Cesare, A., Cornacchia, A., Sbaifi, T., Sabatino, R., Corno, G., Cammà, C., Calistri, P., & Pomilio, F. (2024). Treated wastewater: A hotspot for multidrug- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Environmental Pollution*, 359, 124598. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.124598>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2024). *Country profiles: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2024*. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Country_profiles_2023_2024_1.pdf
- Gholipour, S., Shamsizadeh, Z., Halabowski, D., Gwenzi, W., & Nikaeen, M. (2024). Combating antibiotic resistance using wastewater surveillance: Significance, applications, challenges, and future directions. *Science of the Total Environment*, 908, 168056. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.168056>
- Hubeny, J., Korzeniewska, E., Buta-Hubeny, M., Zieliński, W., Rolbiecki, D., & Harnisz, M. (2022). Characterization of carbapenem resistance in environmental samples and *Acinetobacter spp.* isolates from wastewater and river water in Poland. *Science of the Total Environment*, 822, 153437. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153437>
- Oliveira, M., Leonardo, I. C., Nunes, M., Silva, A. F., & Barreto Crespo, M. T. (2021). Environmental and pathogenic carbapenem resistant bacteria isolated from a wastewater treatment plant harbour distinct antibiotic resistance mechanisms. *Antibiotics*, 10(9), 1198. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091118>
- Oliveira, M., Nunes, M., Barreto Crespo, M. T., & Silva, A. F. (2020). The environmental contribution to the dissemination of carbapenem and (fluoro) quinolone resistance genes by discharged and reused wastewater effluents: The role of cellular and extracellular DNA. *Water Research*, 182, 116011. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116011>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (29.3.2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*, 10(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
- Proia, L., Anzil, A., Borrego, C., Farré, M., Llorca, M., Sanchis, J., Bogaerts, P., Balcázar, J. L., & Servais, P. (2018). Occurrence and persistence of carbapenemase genes in hospital and wastewater treatment plants and propagation in the receiving river. *Journal of Hazardous Materials*, 358, 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.06.058>
- Puljko, A., Milaković, M., Križanović, S., Kosić-Vukšić, J., Babić, I., Petrić, I., Maravić, A., Jelić, M., & Udiković-Kolić, N. (2022). Prevalence of enteric opportunistic pathogens and extended-spectrum cephalosporin- and carbapenem-resistant coliforms and genes in wastewater from municipal wastewater treatment plants in Croatia. *Journal of Hazardous Materials*, 427, 128155. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.128155>
- Rodríguez, E. A., Garzón, L. M., Gómez, I. D., & Jiménez, J. N. (2020). Multidrug resistance and diversity of resistance profiles in carbapenem-resistant Gram-negative bacilli throughout a wastewater treatment plant in Colombia. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 22, 358–366. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.033>
- Salam, M. A., Al-Amin, M. Y., Salam, M. T., Pawar, J. S., Akhter, N., Rabaan, A. A., & Alqumber, M. A. A. (2023). Antimicrobial resistance: A growing serious threat for global public health. *Healthcare*, 11(13), 1946. <https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>
- Suzuki, Y., Ida, M., Kubota, H., Ariyoshi, T., Murakami, K., Kobayashi, M., Kato, R., Hirai, A., Suzuki, J., & Sadamasu, K. (2019). Multiple β -lactam resistance gene-carrying plasmid harbored by *Klebsiella quasipneumoniae* isolated from urban sewage in Japan. *mSphere*, 4(5), e00391-19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00391-19>
- World Health Organization. (2019). *Ten threats to global health in 2019*. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>



NIJZ Nacionalni inštitut
za javno zdravje

aris javna agencija za znanstvenoraziskovalno
in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije

 REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

 Sofinancira
Evropska unija

 **JA PreventNCD**

 **EU-JAMRAI**
Joint Action
Addressing Musculoskeletal and
Healthcare-associated Infection

 **SI-SUD**

 **EU VAC**
European Digital
Vaccination Centre

NOC NAČRT ZA
OKREVANJE
IN ODPORNOST

 Financira
Evropska unija
NextGenerationEU

Integracija
geriatrične
oskrbe starejših 

 **e-zdravje**

 Posodobitev obravnave
mišično-skeletnih bolečin
na primarni ravni