

ANTIBIOOTIKUMIRESISTENTSUSE LEVIKUTEED JA RESISTENTSUSE OHJAMISE VÕIMALUSED



Tanel Tenson¹, Kaidi Telling^{1,4}, Piret Mitt⁴, Epp Sepp¹, Paul Naaber^{1,5}, Jana Lass^{1,4}, Irja Lutsar¹, Piret Kalmus², Epp Moks³, Liidia Häkkinen³, Veljo Kisand¹, Koit Herodes¹, Age Brauer¹, Maido Remm¹, Ülar Allas¹

¹ Tartu Ülikool

² Eesti Maaülikool

³ Veterinaar- ja Toidulaboratoorium

⁴ Tartu Ülikooli Kliinikum

⁵ Synlab OÜ

Uuringu tellis ja uuringut rahastas Eesti Teadusagentuur Euroopa Regionaalarengu Fondist toetatava programmi „Valdkondliku teadus- ja arendustegevuse tugevdamine“ (RITA) tegevuse 1 „Strateegilise TA tegevuse toetamine“ kaudu. Uuring valmis perioodil 1. juuli 2019 - 31. juuni 2022 Keskkonnaministeeriumi, Maaeluministeeriumi ja Sotsiaalministeeriumi eesmärkide elluviimiseks. Uuringu eelarve oli 947 370 eurot.

Sisukord

Kokkuvõte	5
Executive summary	7
1. Sissejuhatus	9
2. Uuringu eesmärk	10
3. Antibiootikumide kasutamine veterinaarmeditsiinis	12
3.1. Antibiootikumide kasutamine veiste haiguste ravis	13
3.2. Antibiootikumide kasutamine sigade haiguste ravis	15
3.3. Tsefalosporiinide kasutamise mõju <i>E. coli</i> antibiootikumiresistentsusele	16
4. Antibiootikumide kasutus inimmeditsiinis	17
4.1. Antibiootikumide kasutamine haiglates	17
4.1.1. Antibiootikumide kogukasutuse ja valiku varieeruvus haiglates	18
4.1.2. WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) klassifikatsiooni piirangutega grupi suur osakaal antibiootikumide kogukasutusest	19
4.1.3. Antimikroobse ravi juhendi ja infektsioonikontrolliarsti puudumine haiglates	22
4.1.4. Intravenoosete ravimite eelistamine suukaudsetele	22
4.1.5. Puudulik antimikroobse ravi dokumenteerimine	23
4.1.6. Antibiootikumikasutuse andmete kvaliteet	23
4.2. Antibiootikumide ambulatoorne kasutamine	23
4.2.1. Antibiootikumide väljakirjutamine diagnoosidega, mille puhul ei ole antibakteriaalne ravi näidustatud	25
4.2.2. Laialdane ja pideva tõusutrendiga laia spektriga antibiootikumide kasutamine	25
4.2.3. Antibiootikumi valikul ei ole lähtutud ravijuhise soovistest	27
4.2.4. Antibiootikumide kasutamise hooajalised erinevused	28
4.2.5. Suur antibiootikumikasutus laste seas	29
4.2.6. Suured regionaalsed erinevused antibiootikumide kasutusel	29
4.2.7. Dokumenteerimisvead	30
4.3. Resistentsete mikroobide poolt põhjustatud infektsioonide ennetamine	30
4.3.1. Koloniseeritus või infektsioon ESBL-positiivse <i>E. coli</i> või <i>K. pneumoniae</i> tüvega eelneva aasta jooksul	31
4.3.2. Antibiootikumiravi eelneva 6 kuu jooksul	31
4.3.3. Eelneva 6 kuu jooksul viibimine hooldekodus (<i>E. coli</i>); haigla- ja tervishoiutekkene infektsioon (<i>K. pneumoniae</i>)	31
4.3.4. Invasiivne vahend (põiekateeter, epitüstostoom või nefrostoom) urotraktis 48 tunni jooksul enne positiivse verekülvivõtmist (<i>K. pneumoniae</i>)	32
5. Antibiootikumijäädgid keskkonnas	33
	2

6.	Mikroobide antibiootikumiresistentsus	35
6.1.	Inimeste kliinilistest materjalidest isoleeritud mikroobitüvede fenotüübiline resistentsus	35
6.2.	Loomadelt ja toidust isoleeritud mikroobitüvede fenotüübiline resistentsus	39
6.2.1.	<i>Escherichia coli</i> antibiootikumiresistentsus Eestis aastatel 2017-2021	40
6.2.2.	Enterokokkide antibiootikumiresistentsus Eestis aastatel 2017-2021	43
6.2.3.	<i>Staphylococcus spp.</i> antibiootikumiresistentsus aastatel 2019-2021	43
6.2.4.	Vesiviljelusest pärinevate isolaatide antibiootikumiresistentsus	44
6.3.	Bakteritüvede iseloomustus genoomiandmete põhjal	44
6.3.1.	<i>Escherichia coli</i>	44
6.3.2.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46
6.3.3.	<i>Staphylococcus aureus</i>	47
6.3.4.	Vankomütsiiniresistentsed enterokokid (VRE)	47
6.3.5.	<i>Salmonella enterica</i>	48
6.4.	Ambulatoorselt oluliste mikroobide AMR trendid 2008-2018 a. ning võrdlus lähiriikidega	48
6.5.	Kokkuvõtte antibiootikumiresistentsuse kujunemist mõjutavatest teguritest	53
7.	Soovitused AMRi leviku vähendamiseks	56
7.1.	Soovitused AMR vähendamiseks inimmeditsiinis	56
7.1.1.	AWaRe klassifikatsiooni järgimine	56
7.1.2.	Ravijuhendite ja infektsioonikontrolliarstide olemasolu	56
7.1.3.	Antibiootikumide manustamise üleminek veenisiseselt suukaudsele	57
7.1.4.	Beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide kasutuse vähendamine	57
7.1.5.	Ravijuhiste järgimine	57
7.2.	Soovitused AMR vähendamiseks veterinaarmeditsiinis	57
7.2.1.	Riiklikult toetatud karjaterviseprogrammide rakendamine antibiootikumiravi vajaduse vähenemiseks	57
7.2.2.	Lua loomaliigipõhine antibiootikumide kasutamise e-andmebaas, et rakendada registreeritud, analüüsitud ja hinnatud antibiootikumiravi	57
7.2.3.	Lua tõhus ja jätkusuutlik riiklik järelevalvesüsteem antibiootikumiravi hindamiseks	57
7.2.4.	Koolitused ja nõustamissüsteem, millega parandatakse loomaarstide ja loomakasvatajate teadlikkust antibiootikumiravist ja sellega kaasnevatest ohtudest	58
7.2.5.	Toidutootjate initsiatiiv ja meetmed kõrgema kvaliteediga toidutoorme saamiseks	58
7.2.6.	Antibiootikumiresistentsuse seiresüsteem ja riiklik AMR programm	58
7.3.	AMR vähendamine keskkonnas	59
8.	Tulemuste kokkuvõtte „Üks tervis“ lähenemise valguses	60
	Kasutatud allikad	61

LÜHENDID

AMR - antibiootikumiresistentsus (*antimicrobial resistance*)

ATC klassifikatsioon - anatoomilis-terapeutilis-keemiline klassifikatsioon

DPD - defineeritud päevadoos (*defined daily dose*)

ECDC - Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskus (*European Centre for Disease Prevention and Control*)

ESAC-Net - Euroopa mikroobivastaste ainete tarbimise seirevõrgustik (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*)

ESBL - laiendatud toimespektriga beetalaktamaas (*Extended-Spectrum Beta-Lactamase*)

EUCAST - Euroopa Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

MIK - minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon

MRSA - metitsilliiniresistentne *Staphylococcus aureus*

PCU - populatsiooni korrigeerimise ühik (*population correction unit*)

RAR - realiseeritud antibiootikumiresept

ST - järjestuse tüüp (*sequence type*)

VP - voodipäev

VRE - vankomütsiiniresistentne enterokokk

Kokkuvõte

Antibiootikumiresistentsuse levikuteed ja resistentsuse ohjamise võimalused

Tanel Tenson¹, Kaidi Telling^{1,4}, Piret Mitt⁴, Epp Sepp¹, Paul Naaber^{1,5}, Jana Lass^{1,4}, Irja Lutsar¹, Piret Kalmus², Epp Moks³, Liidia Häkkinen³, Veljo Kisand¹, Koit Herodes¹, Age Brauer¹, Maido Remm¹, Ülar Allas¹

¹Tartu Ülikool

²Eesti Maaülikool

³Veterinaar- ja Toidulaboratoorium

⁴Tartu Ülikooli Kliinikum

⁵Synlab OÜ

Uuringu tellis ja uuringut rahastas Eesti Teadusagentuur Euroopa Regionaalarengu Fondist toetatava programmi „Valdkondliku teadus- ja arendustegevuse tugevdamine“ (RITA) tegevuse 1 „Strateegilise TA tegevuse toetamine“ kaudu. Uuring valmis perioodil 1. juuli 2019 - 31. juuni 2022 Keskkonnaministeeriumi, Maaeluministeeriumi ja Sotsiaalministeeriumi eesmärkide elluviimiseks. Uuringu eelarve oli 947 370 eurot.

Antibiootikumiresistentsus tähendab mikroobide võimet kasvada antibiootikumi juuresolekul, mis algselt oleks need mikroorganismid tapnud või nende kasvu takistanud. Antibiootikumide suhtes resistentseid mikroorganisme leidub nii inimestel, loomadelt kui ka keskkonnas. Resistentsed mikroorganismid võivad levida loomadelt inimestele ja vastupidi kas otsekontaktide või keskkonna vahendusel. Resistentsed bakterid jäävad antibiootikumikuuri ajal organismis ellu ja jätkavad paljunemist. Antibiootikumiresistentsete infektsioonide ravi nõuab kauem aega, maksab rohkem ja osutub mõnikord lausa võimatuks.

Projekti AMR-RITA eesmärgiks oli töötada välja teaduslikel alustel põhinevad ja „Üks tervis“ põhimõttest lähtuvad soovitusel antibiootikumiresistentsust käsitleva poliitika kujundamiseks ning resistentsuse leviku vähendamiseks. Eesmärgi saavutamiseks selgitati välja erinevate valdkondade nagu inimkäitumine, inimeste ja loomade ravi ning keskkonna roll antibiootikumiresistentsuse kujunemises. Lisaks hinnati antibiootikumiresistentsuse levikuteid, riske ja tasemeid ning määratleti, millised oleksid võimalikud meetmed resistentsuse leviku ohjamiseks.

Antibiootikumiresistentsusega seotud teemasid analüüsiti valdkonnasiseselt ja -üleselt meditsiini, veterinaarmeditsiini ja keskkonna alalõikudes. Olemasolevaid andmeid kombineeriti uute andmetega, et oleks tagatud valdkonnaüleline lähenemine ning oleks võimalik komplekselt hinnata AMR levikuteid ja mehhanisme. Selleks koguti proove inimestelt, loomadelt, toidust ja keskkonnast. Proovide analüüsil keskenduti peamistele resistentsusgeenidele, resistentsusega otseselt seotud antibiootikumidele ja nende jääkidele.

Projekti tulemusena tõdeme, et antibiootikumide kasutus on Eestis teiste Euroopa riikidega võrreldes üldiselt madal. Samas leidub kitsaskohti, mis puudutavad nii inim- kui ka veterinaarmeditsiini. Mõlemal puhul peame tõdema, et kohati puuduvad ravijuhised, vahel neid ei järgita ja antibiootikume kasutatakse valel näidustustel. Siinkohal on murekohaks spetsialistide puudus. Näiteks puudub mitmetes haiglates nakkuskontrolli spetsialist. Suuremad murettekivad suundumused on laiatoimeliste antibiootikumide põhjendamatu kasutus inimestel ja inimmeditsiini jaoks kriitiliste antibiootikumide (tsfalosporiinid, kinoloonid) suur kasutus loomade ravis.

Kui antibiootikume kasutatakse rohkem, siis levib ka resistentsus. Uuringute käigus leidsime, et nendes veisefarmides, kus kasutatakse rohkem tsefalosporiine, esineb ka kõrgem resistentsuse tase. Samuti ilmnes, et lähedased bakterite liigisisesed klastrid on inimestel ja loomadel tihti ühised. See annab tunnistust liikide vahel toimunud ülekandest. Selline ülekanne toimub siiski aeglaselt ja lähiaastatel toimunud ülekandesündmusi me ei tuvastanud.

Antibiootikumijäägid nagu ka teised ravimijäägid jõuavad keskkonda. Põhiliselt toimub see, kui läga ja komposteeritud reoveesetteid kasutatakse väetisena. Uuringus tuvastasime lägas ja komposteerimata reoveesettes võrreldavates kontsentratsioonides flurokinoloone ja tetratsükliine. Komposteerimine vähendab ravimijääkide sisaldust ja selle protsessi efektiivsus oleneb kasutatavast tehnoloogiast. Lisaks antibiootikumijääkidele pöörasime tähelepanu ka mõningatele teistele keskkonnas kuhjuvatele ravimijääkidele. Diklofenaki ja karbamasepiini kõrge sisaldus pinnavees valmistab muret. Tegemist on ainult inimesel kasutatavate ravimitega, seega satuvad need keskkonda reoveepuhastite kaudu.

Uuringute käigus saadud tulemustele tuginedes esitame riigile rea tõendus põhiseid soovitusi antimikroobse resistentsuse leviku kontrollimiseks. Me leiame, et Eestis on vaja luua jätkusuutlik AMR järelevalve, mis (1) kogub ja analüüsib jooksvalt antimikroobsete ravimite kasutamise ja antimikroobse resistentsuse andmeid ning annab regulaarset tagasisidet asjasse puutuvatele institutsioonidele (riigi-, tervishoiu- ja teadusasutused), (2) hindab andmete usaldusväärsust ning tagab nende kvaliteedi teostades vajadusel täiendavaid ja kinnitavaid uuringuid, (3) koordineerib riiklike ja rahvusvaheliste järelevalveorgustike ning teadus- ja seireprojektide tegevust. Soovitame asutada pädevuskeskuse, mis tegeleks AMR teemaga valdkondade üleselt. Selle juurde peaks kuuluma ka uuringute rahastamine.

Executive summary

The routes for the spread of antibiotic resistance and containment strategies

Tanel Tenson¹, Kaidi Telling^{1,4}, Piret Mitt⁴, Epp Sepp¹, Paul Naaber^{1,5}, Jana Lass^{1,4}, Irja Lutsar¹, Piret Kalmus², Epp Moks³, Liidia Häkkinen³, Veljo Kisand¹, Koit Herodes¹, Age Brauer¹, Mairo Remm¹, Ülar Allas¹

¹ University of Tartu

² Estonian University of Life Sciences

³ Veterinary and Food Laboratory

⁴ University of Tartu Clinics

⁵ Synlab OÜ

The research was funded by Estonian Research Council from National Programme for Addressing Socio-Economic Challenges through R&D (RITA) which is supported by Estonian Government and European Regional Development Fund. The activities occurred during the period 1. July 2019 – 31. June 2022. The research supports the aims of Ministry of Environment, Ministry of Rural Affairs and Ministry of Social Affairs. The budget was 947 370 EUR.

Antibiotic resistance refers to the ability of microbes to grow in the presence of an antibiotic that would have originally killed or inhibited the growth of these microorganisms. Microorganisms resistant to antibiotics exist in humans, animals and in the environment. Resistant microbes can spread from animals to humans and vice versa either through direct contact or through the environment. Resistant bacteria survive in the body during a course of antibiotics and continue to multiply. Treatment of antibiotic-resistant infections takes more time, costs more, and sometimes may prove impossible.

The aim of the AMR-RITA project was to develop recommendations based on scientific evidence and the "One Health" principle for the formulation of policy on antibiotic resistance and reducing the spread of resistance. In order to achieve the goal, the role of human behaviour, human and animal medicine, and the environment was identified in the development of antibiotic resistance. The evaluation of the spread routes, risks and levels, and the possible measures to control the spread of antibiotic resistance were also defined.

Topics related to antibiotic resistance were analysed in medicine, veterinary medicine and environment subsections. Existing data were combined with new data to assess the transmission routes and mechanisms of antibiotic resistance. For this purpose, samples were collected from people, animals, food, and the environment. The analysis of the samples focused on the main resistance genes, antibiotics directly related to resistance and their residues.

As a result of the study, we conclude that the use of antibiotics in Estonia is generally low compared to other European countries. However, there are bottlenecks that concern both human and veterinary medicine. In both cases, we admit that sometimes there were no treatment instructions and antibiotics were used for the wrong indications. The lack of specialists is a problem here. For example, many

hospitals lack an infection control specialist. The major worrying trends are the unwarranted use of broad-spectrum antibiotics in humans and the high use of antibiotics critical for human medicine (cephalosporins, quinolones) in animal treatment.

If more antibiotics are being used, resistance will also spread. We found that those cattle farms that use more cephalosporins also have higher levels of resistance (ESBL-mediated resistance). It also turned out that close intraspecific clusters of bacteria are often shared by humans and animals. This is evidence of a transfer of resistance between species. However, such transfer occurs slowly, and we did not detect any transfer events in the recent years.

Antibiotic residues, just like other drug residues, can reach the environment. The use of slurry and composted sewage sludge as fertilizer are the main pathways. We detected fluroquinolones and tetracyclines in comparable concentrations in slurry and uncomposted sewage sludge. Composting reduces the content of drug residues, and the efficiency of the process depends on the technology used. In addition to antibiotic residues, we also determined some other drug residues accumulating in the environment. High levels of diclofenac and carbamazepine in surface water are a special concern. These are medicines for human use only, so they reach the environment through sewage treatment plants.

Based on the results obtained during the research, we propose a series of evidence-based recommendations to the state for the formulation of antimicrobial resistance policy. We propose that Estonia needs sustainable AMR surveillance institution, which (1) continuously collects and analyses data on the use of antimicrobial drugs and antimicrobial resistance and provides regular feedback to relevant institutions (state, health and research institutions), (2) assesses the reliability of the data and ensures carrying out additional and confirming studies of their quality, (3) coordinates the activities of national and international monitoring networks and research and monitoring projects. We recommend creation of a competence centre that would deal with the topic of AMR across all fields. This should also include funding for research.

1. Sissejuhatus

Antibiootikumiresistentsus (AMR) tähendab mikroobide võimet kasvada antibiootikumi juuresolekul, mis algselt oleks need mikroorganismid tapnud või nende kasvu takistanud. Antibiootikumide suhtes resistentsed mikroorganismid on olemas nii inimestel, loomadel kui ka keskkonnas. Resistentsed mikroorganismid võivad levida loomadelt inimestele ja vastupidi kas otsekontaktide või keskkonna vahendusel. Resistentsed bakterid jäävad antibiootikumikuuri ajal organismis ellu ja jätkavad paljunemist. Antibiootikumiresistentsete infektsioonide ravi nõuab kauem aega, maksab rohkem ja osutub mõnikord lausa võimatuks. Hiljutine uuring näitas, et ainuüksi USA-s nõuavad multiresistentsed bakterite põhjustatud infektsioonid aastas 1,9 miljardit dollarit tervishoiukulusid ja rohkem kui 400 000 haiglapäeva (Nelson jt 2022). Euroopa Liidu ja Euroopa Majanduspiirkonna riikides põhjustab AMR aastas ligi 33 000 surmajuhtumit ja läheb tervishoiusüsteemidele iga-aastaselt maksma umbes 1,1 miljardit eurot (OECD 2019).

Meditsiinis kõige enam kasutatud antibakteriaalsed ained on amoksitsilliin+klavulaanhape, doksütsükliin, amoksitsilliin, klaritromütsiin ja tsefuroksiim (Ravimiamet 2022). Antibiootikumide metaboliseerimata jäägid satuvad raviasutustest ja eramajapidamistest uriini ning väljaheidetega kanalisatsiooni, kust need juhitakse reoveepuhastusjaamadesse. Reoveepuhastites kasutatav tehnoloogia ei võimalda enamasti veel mikrosaaasteainete täielikku kõrvaldamist. Seetõttu pääsevad antibiootikumide jäägid reovee puhastusjaamadest uuesti veeringlusesse. Lisaprobleem tekib siis, kui kanalisatsiooni kasutatakse ka tarbimata jäänud ravimitest vabanemiseks.

Loomakasvatuses kasutatakse antibiootikume kolmel eesmärgil: 1) haigete loomade ravis ja metafülaktilikas; 2) profülaktilise vahendina haiguste ennetamisel; 3) kasvustimulaatorina. Sõnniku, vedelsõnniku ja uriiniga satuvad antibiootikumide jäägid keskkonda. Euroopa Liidus on antibiootikumide kasutamine kasvustimulaatorina keelatud nagu ka profülaktiline kasutamine kuid paljudes maailma riikides on see praktika endiselt lubatud. Kõige rohkem manustatakse loomadele beetalaktaamantibiootikume, makroliide ja tetratsükliine, mida kasutatakse ka inimeste ravimisel.

Ravimijääkidest põhjustatud keskkonnareostus on kasvav probleem, mis kätkeb potentsiaalseid ohte ökosüsteemidele ja inimeste tervisele. Lisaks ravimiresistentsuse tekke ja leviku soodustamisele võivad keskkonda sattunud antibiootikumijäägid imenduda taimedesse, häirida nende kasvu ja põhjustada ökotoksikoloogilisi ilminguid. Veekogudes võivad antibiootikumide jäägid avaldada kahjulikku mõju vee-elustikule ja kahjustada kogu ökosüsteemi. Antibiootikumijääkidega saastunud vee või toidu tarbimine võib mõjutada inimese mikrobioomi normaalset talitlust ja põhjustada tervisehäireid, millest kõige sagedasemad on allergiad (Ben jt 2019).

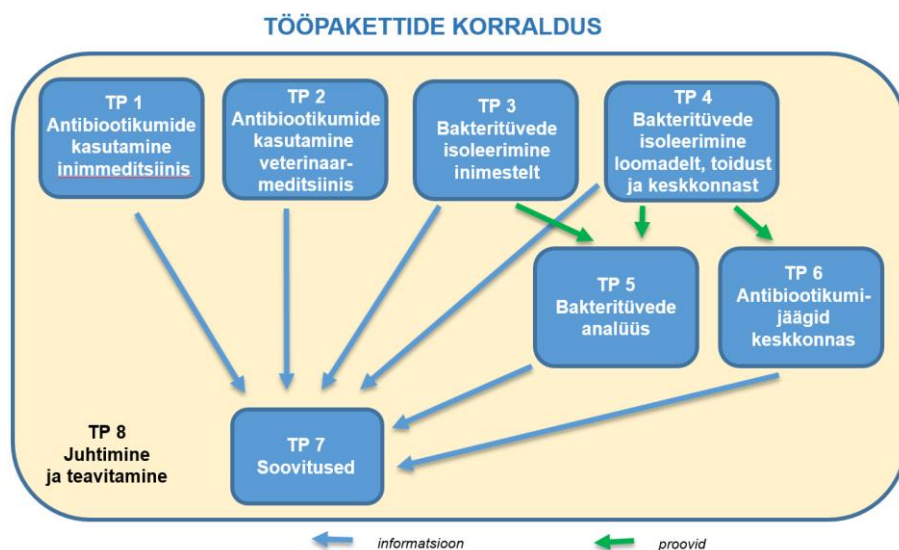
Ravimiresistentsuse vähendamise võtmeteguriks on antibiootikumide kasutamise optimeerimine ja kontrollimine. Euroopa Liidu nõukogu on soovitanud resistentsuse probleemi lahendamisel tugineda algatuse "Üks tervis" põhimõtetele (ELI nõukogu 2016). See algatus lähtub printsiibist, et inimeste ja loomade tervis on omavahel seotud, kuna haigused kanduvad inimestelt loomadele ja vastupidi. „Üks Tervis“ lähenemine eeldab integreeritud tegevusi antibiootikumiresistentsuse vähendamiseks nii meditsiinis, veterinaarmeditsiinis kui ka keskkonnas.

2. Uuringu eesmärk

Projekti AMR-RITA eesmärgiks oli töötada välja teaduslikel alustel põhinevad ja „Üks tervis“ põhimõttest lähtuvad soovitusel antibiootikumiresistentsust käsitleva poliitika kujundamiseks ning resistentsuse leviku vähendamiseks. Projekti tulemid annavad pildi eeskätt olukorrast Eestis, kuid neid tuleks vaadelda kindlasti ka ülemaailmses kontekstis. Eesmärgi saavutamiseks selgitati välja erinevate valdkondade nagu inimkäitumine, inimeste ja loomade ravi ning keskkonna roll antibiootikumiresistentsuse kujunemises koos levikuteede, riskide ja tasemete hindamisega ning määratleti, millised oleksid võimalikud meetmed antibiootikumiresistentsuse leviku ohjamiseks.

Antibiootikumiresistentsusega seotud teemasid analüüsiti valdkonnasiseselt ja -üleselt meditsiini, veterinaarmeditsiini ja keskkonna alalõikudes. Olemasolevaid andmeid kombineeriti uute andmetega, et oleks tagatud valdkonnaülene lähenemine ning oleks võimalik komplekselt hinnata AMR levikuteid ja mehhanisme. Selleks koguti proove inimestelt, loomadelt (sh sõnnikust), toidust ja keskkonnast (Joonised 1 ja 2). Proovide analüüsil keskenduti peamistele resistentsusgeenidele ning resistentsusega otseselt seotud antibiootikumide ja nende jääkide analüüsile.

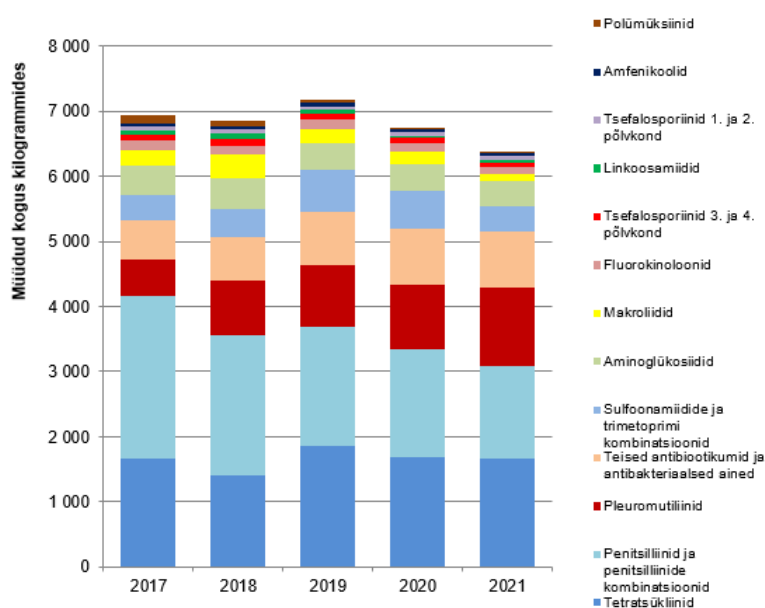
Uuringute käigus saadud tulemuste alusel esitame riigile rea tõenduspõhiseid soovitusi AMR-i poliitika kujundamiseks. Uuringus toodi välja ka võimalikud kitsaskohad, mis võivad takistada teaduslike järelduste rakendamist olukorra muutmiseks.



Joonis 1. AMR-RITA projekti töopakettide korraldus.

3. Antibiootikumide kasutamine veterinaarmeditsiinis

Antibiootikumidest kasutatakse Eestis veterinaarseks otstarbeks aastas üle viiekümne erineva toimeaine. Ravimiameti andmetel olid 2021. aastal enimmüüdud veterinaarsete antibiootikumide rühmad tetratsükliinid, penitsilliinid ja pleuromutiinid. Müüdüd toimeaine kogus vähenes 2021. aastal võrreldes eelneva aastaga 5,6%, ulatudes 6,4 tonnini (Joonis 3). Kõige suuremas koguses müüdi doksütsükliini (1320 kg), tiamuliini (1209 kg) ja amoksitsilliini (828 kg) (Tabel 1). Paraku ei ole võimalik tuua välja antibiootikumide kasutust loomaliikide kaupa.



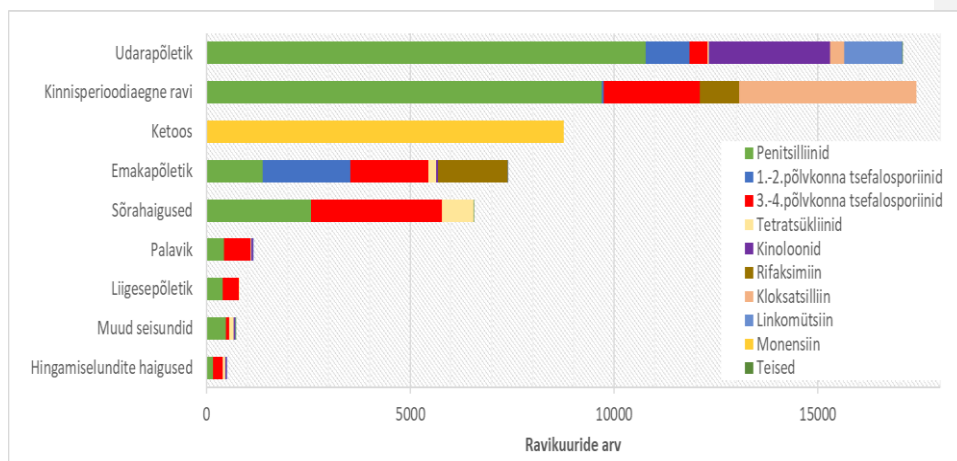
Joonis 3. Antibiootikumide kasutamine veterinaarias rühmade lõikes arvestades müüdüd toimeaine kogust aastatel 2017–2021 (allikas: Ravimiamet).

Tabel 1. Antibiootikumide müük veterinaarsel otstarbel, enimmüüdud toimeained aastatel 2017-2021 (toimeaine müüdüd kogus kilogrammides) (allikas: Ravimiamet).

Toimeaine	2017. a	2018. a	2019. a	2020. a	2021. a
Doksütsükliin	1380	1042	1509	1359	1320
Tiamuliin	565	856	956	997	1209
Amoksitsilliin	1701	1321	1064	7050	828
Monensiin	526	546	709	767	732
Bensüülpenitsilliin	683	742	697	571	553
Dihüdrostreptomütsiin	353	339	285	312	255
Oksütetratsükliin	178	242	245	220	241
Sulfametoksasool	205	218	393	402	217

3.1. Antibiootikumide kasutamine veiste haiguste ravis

Antibiootikumide kasutamise andmeid koguti kaheaastase perioodi jooksul (2018-2020 a). Uuringus osales 51 veisekarja, kus igast karjast võeti analüüsi viimase 12 kuu raviandmed. Kokku peeti uurimiselustes farmides 31 432 lehma. Kuna Eestis oli 2019. aastal jõudluskontrolli all kokku 81 155 lehma, siis moodustavad käesoleva uuringu aluseks olevate farmide loomad 38,7% kõigist Eesti piimalehmadest ja seeläbi on tegu ülimalt esindusliku andmekoguga antibiootikumiravi kasutamisest Eesti piimaveistel. Uuringualustes veisekarjades teostati kokku 60 345 antibiootikumiravi kuuri, mis on keskmiselt 56 ravikuuri 100 lehma kohta. Kõige sagedamini määrati antibiootikumikuur kinnisperioodiaegseks raviks (n=17 408, CI 95% 28,2-29,3) ja udarapõletike raviks (n=17 079, CI 95% 27,4-28,6). Need kaks põhjust moodustasid 57,1% kõikidest antibiootikumiravi kuuride juhtudest. Emakapõletikke raviti 12,2% (n=7385, CI 95% 12,7-13,3) ja sõrahaiguseid 10,9% (n=6554, CI 95% 10,6-11,1) ravijuhtudest. Ketoosiravi monensiiniga kasutati 8357 korral (Joonis 4).



Joonis 4. Erinevate antibiootikumide kasutamine veiste haiguste ravis.

Joonis 4 demonstreerib, et veiste kliinilise ja kinnisperioodiaegse udarapõletiku raviks kasutati kõige rohkem prokaiinbensüülpenitsilliini. Emakapõletike raviks oli nelja erineva toimeaine kasutamine võrdselt jaotunud, kuid sõrahaiguste raviks olid rohkem kui pooltel juhtudel olnud kasutuses 3.-4. põlvkonna tsefalosporiinid.

Kokku kasutati veiste haiguste raviks 58 ravimit, mis sisaldavad kokku 25 erinevat toimeainet. Iga ravim sisaldas ühte toimeainet või kombinatsiooni mitmest erinevast toimeainest (Tabel 2).

Antibiootikume manustati süsteemse ravikuurina kokku 22 220 korral (37%) ning lokaalse ravikuurina 38 125 korral (63%). Kui lokaalse ravi hulgast välja jätta vatsasisene monensiin (n=8785), siis kasutati lokaalselt (nisisisene ja emakasisene) manustatavaid antibiootikume 56,9% juhtudest. Kõige sagedamini valisid loomaarstid süsteemseks raviks prokaiinbensüülpenitsilliinid (35,7%), millele järgnesid tseftiofuur (29,3%) ja marbofloksatsiin (13,4%). Seega saab öelda, et humanmeditsiini jaoks kriitiliselt tähtsaid antibiootikume (kinoloonid, 3.-4. põlvkonna tsefalosporiinid) kasutati süsteemse ravi puhul 9836 ravikuuris, mis moodustab 44,2% kõikidest süsteemsetest ravikuuridest.

Tabel 2. Erinevate toimeainetega läbi viidud ravikuuride arv 51 Eesti veisekarjas.

Ravimirühm	Manustamise viis			
	Süsteemne	Lokaalne	Kokku	
Penitsilliinid	10918	19720	30638	
prokaiinbensüülpenitsilliin	7946	11077	19078	
ampitsilliin+ kloksatsilliin	2972	3754	3754	
amoksitsilliin		139	3111	
kloksatsilliin		4695	4695	
Tsefalosporiinid	6711	5814	12525	
1.-2. põlvkond	0	3240	3240	
tsefaleksiin		343	343	
tsefaleksiin + kanamütsiin		704	704	
tsefatsetriil + rifaksimiin		30	30	
tsefapüriin		2163	2163	
3.-4. põlvkond	6711	2574	9285	
tseftiofuur	6517	2574	6517	
tsefkinoom	194		2768	
Tetratsükliinid	1205		1205	
Linkosamiidid			1444	
linkomütsiin+ spektinomütsiin	207	347		
linkomütsiin				890
linkomütsiin+ neomütsiin				
Kinolooneid			3125	
marbofloksatsiin	2978		2978	
enrofloksatsiin	147		147	
Rifampitsiinid		2651	2651	
Sulfadiasiin/ trimetoprim	54		54	
Monensiin		8758	8758	
Kokku	22220	38125	60345	

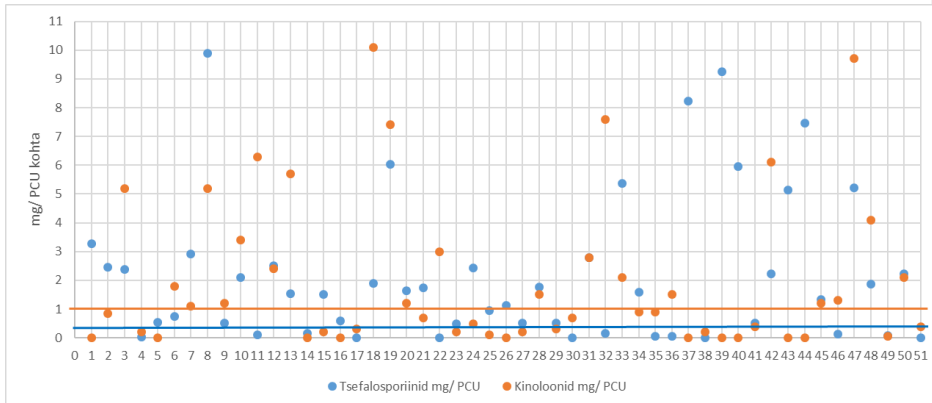
Meditsiini jaoks kriitiliselt oluliste antibiootikumide kasutamine veiste haiguste ravis

Antibiootikumide kasutamise andmeid koguti kaheaastase perioodi jooksul (2018-2020 a), kus andmete analüüsi tehti viimase 12 kuu kohta. Viimase 12 kuu jooksul oli 47 uuringukarjas (92,1% kõikidest uuringukarjadest) kasutatud vähemalt ühe looma raviks 3.-4. põlvkonna tsefalosporiine. Kinoloone oli kasutatud viimase 12 kuu jooksul 40 farmis (78,4%). Toimeaine kogus (mg/PCU kohta) oli karjades erinev. Kasutatud 3.-4. põlvkonna tsefalosporiinide mediaanväärtus oli 1,53 (SD = 2,5) mg/PCU ja kinoloone mediaanväärtus 0,9 (SD = 2,6) mg/PCU kohta. Tsefalosporiinide kasutamine ületas EL mediaanväärtust (0,2 mg/PCU) 38 karjas ning kinoloone kasutamine oli EL mediaanväärtusest (1,1 mg/PCU) kõrgem 24 karjas.

Joonis 5 demonstreerib, et 19 uuringukarjas kasutati nii tsefalosporiine kui kinoloone üle EL mediaanväärtuse, kuid kaheksas karjas oli nende antibiootikumide kasutamine EL mediaanväärtusest

Commented [LE1]: Mis ajast arvates? Pange ikka, et 2021 a jooksul vm konkreetselt.

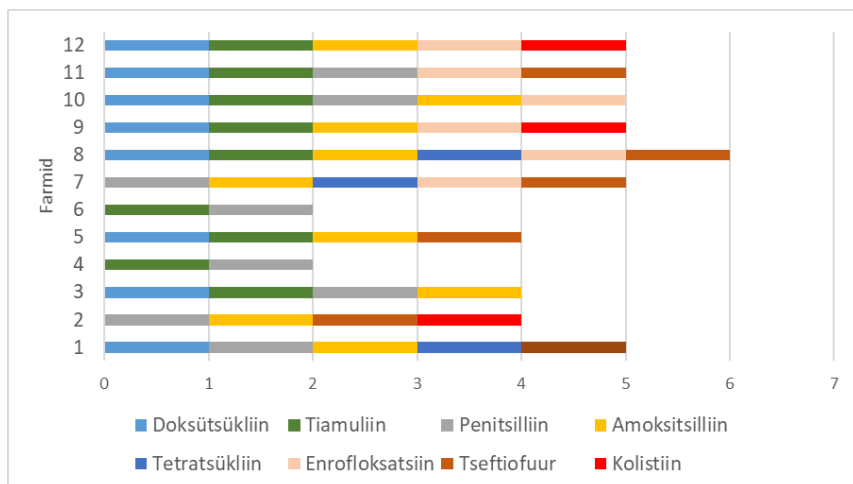
madalam. Ülejäänud karjades kasutati kas tsefalosporiine või kinoloone üle mediaanväärtuste. Kokku oli uuringusse kaasatud 51 karja.



Joonis 5. 51 uuringukarjas 12 kuu jooksul kasutatud tsefalosporiinide ja kinoloone kogused. Jooned tähistavad EL riikides kasutatud koguste mediaanväärtuseid (ESVAC raport 2020), mis on tsefalosporiinide puhul 0,2 mg/PCU ja kinolooneidel 1,1 mg/PCU.

3.2. Antibiootikumide kasutamine sigade haiguste ravis

Sigade haiguste antibiootikumiravi andmed koguti 12 kuu jooksul 12 sigalast. Andmete kogumise periood oli 2018.-2020. a. Toimeainete valik varieerus 2-6 vahel, kusjuures keskmiselt kasutati ühes seafarmis nelja toimeainet. Suukaudsete toimeainetega (doksütsükliin, tiamuliin, kolistiin) raviti peamiselt põrsaste kõhulahtisust. Süstitavaid toimeaineid (prokaiinbensüülpenitsilliin, amokitsilliin, tetratsükliin, enroflokstasiin, tseftiofuur, tiamuliin) rakendati emiste liigese-, kopsu- ja emakapõletike ravis. Toimeainete koguste arvutamine osutus probleemseks, kuna pooled farmidest ei registreeri raviandmeid korrektselt või teevad seda paberkandjale. Seetõttu ei olnud projektis võimalik teostada toimeaine koguste analüüsi mg/PCU kohta. Toimeainete jaotust farmide lõikes iseloomustab Joonis 6.



Joonis 6. Kasutatud toimeainete arv seafarmide (n=12) lõikes.

3.3. Tsefalosporiinide kasutamise mõju *E. coli* antibiootikumiresistentsusele

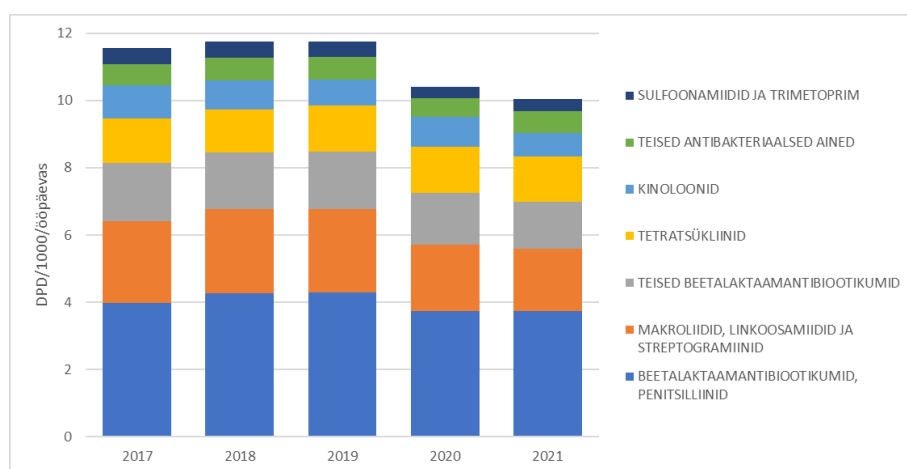
Laiendatud spektriga beetalaktamaase tootvate *E. coli* mikroobide uuring viidi läbi 46 veisefarmis ning ESBL-positiivseid *E. coli* isolaate leiti 14 farmist (30,4% uurimistalustest farmidest). ESBL-positiivsetes farmides oli 3.-4. põlvkonna tsefalosporiinide kasutamine 2,1 korda kõrgem (mediaan 1,76 mg/PCU) võrreldes ESBL-negatiivsete farmidega (mediaan 0,68 mg/PCU). Karjades, kus kasutati 3.-4. põlvkonna tsefalosporiine üle mediaani ehk 1,5 mg/PCU, oli 17% suurem tõenäosus ($p=0.091$) leida ESBL-positiivseid *E. coli* mikroobe.

Sigalate puhul tuvastati ESBL/AmpC tüüpi beetalaktamaase tootvaid *E. coli* tüvesid kaheksal juhul (66,7% uurimistalustest sigalatest). Kahes ESBL-positiivses sigalas oli kasutatud emistel lihastesiseseks raviks tseftiofuuri ning kuues farmis, kus ESBL-positiivseid *E. coli* mikroobe leiti, ei ole kunagi tsefalosporiine sigade raviks kasutatud. Arvestades asjaoluga, et Eestis on kokku umbes 40 sigalat, ei saa nii väikese valimimahu tõttu lõplikke järeldusi tsefalosporiinide kasutamise ja ESBL-positiivse *E. coli* esinemise vahel teha. Kõige sagedasemateks beetalaktamaasideks olid bla_{TEM-1B} , $bla_{TEM-52C}$ ning bla_{CTX-M1} .

M1.

4. Antibiootikumide kasutus inimmeditsiinis

Aastatel 2017-2021 kasutati Eestis inimmeditsiinis Ravimiameti andmetel antibiootikumide rühmadest kõige rohkem beetalaktaame. Neile järgnes makroliidide, linkoosamiidide ja streptogramiinide rühm (Joonis 7). Toimeainetest müüdi 2021. aastal kõige enam amoksitsilliin/klavulaanhape (2,15 DPD/1000/ööpäevas), doksütsükliini (1,33 DPD/1000/ööpäevas) ja amoksitsilliini (1,29 DPD/1000/ööpäevas). Enimmüüdud toimeained on loetletud Tabelis 3.



Joonis 7. Antibiootikumide kasutamine Eestis aastatel 2017-2021, ATC rühmade lõikes (defineeritud päevadoosi 1000 elaniku kohta ööpäevas). Allikas: Ravimiamet.

Tabel 3. Inimmeditsiinis kasutatavate antibiootikumide müük üld- ja haiglaapteekidele ning teistele asutustele. Eestis enimmüüdud toimeained aastatel 2017-2021 (allikas: Ravimiamet).

Toimeaine(d)	DPD/1000/ööpäevas				
	2017. a	2018. a	2019. a	2020. a	2021. a
amoksitsilliin+klavulaanhape	1,84	2,13	2,18	2,06	2,15
doksütsükliin	1,32	1,28	1,38	1,39	1,33
amoksitsilliin	1,64	1,64	1,68	1,31	1,29
klaritromütsiin	1,69	1,75	1,73	1,28	1,17
tsefuroksiim	1,30	1,26	1,26	1,12	1,01
nitrofurantoiin	0,57	0,58	0,58	0,47	0,57
tsiprofloksatsiin	0,68	0,67	0,59	0,62	0,54
asitromütsiin	0,55	0,56	0,58	0,52	0,53

4.1. Antibiootikumide kasutamine haiglates

2016. aastal viidi ühtse ECDC uuringuprotokolli alusel läbi hetkevimsuuring, milles osales 23 Eesti aktiivravihaiglat. Esindatud olid kõik regionaal- ja keskhaiglad. Uuringupäeval haiglas viibinud

patsientidest sai 25,1% (1059 patsienti) vähemalt ühte antimikroobset ravimit. Selle 25,1% statistiline usaldusväärsus (CI 95%) on piirides 23,8 - 26,4 %. Nii antimikroobse ravi kasutuse levimus (25,1% vs 30,5%) kui ka ravimite kasutus defineeritud päevadoosides 100 patsiendi kohta (36 vs 46) on Eestis madalam kui Euroopas keskmiselt. Sarnaselt teistele Euroopa riikidele kasutati antimikroobset ravi enamasti infektsioonide raviks. Ka sagedasemad infektsiooni lähtekohad (alumised hingamisteed, kuseteed, kõhuõõs) ei erine teiste riikide uuringute peamistest infektsioonide lähtekohtadest.

Eesti haiglatest kogutud 2019. aasta antibiootikumide kasutuse andmete alusel, mis saadi haiglaapteekidest või statistikaosakonnast, oli 19 uuringusse kaasatud haigla keskmine antibiootikumide kogukasutus 51,5 defineeritud päevadoosi (DPD) 100 voodipäeva (VP) kohta (vahemik 15-102 DPD/100 VP).

Kuigi Eesti haiglates on antimikroobse ravi kasutus madalam võrreldes paljude teiste Euroopa riikidega, leidub siiski mitmeid probleemkohti.

4.1.1. Antibiootikumide kogukasutuse ja valiku varieeruvus haiglates

Piirkondlikes haiglates (Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikum) oli antibiootikumide kogukasutus sarnane, kuid keskhaiglates erines kasutus märgatavalt. Näiteks Ida-Viru Keskhaiglas oli kogukasutus poole suurem (82 DPD/100 VP) kui Pärnu Haiglas (41 DPD/100 VP). Üld- ja kohalikes haiglates oli kuues haiglas Eesti keskmisest suurem kogukasutus, kusjuures kõige suurem oli kasutus Rakvere haiglas (Joonis 8). Suuremat tähelepanu vajab antibiootikumikasutus eelkõige neis haiglates, kus kogukasutus oli teistest sarnase profiiliga haiglatest suurem või erineb oluliselt Eesti keskmisest kogukasutusest. Selleks vajame paremat süsteemi antibiootikumikasutuse pidevaks jälgimiseks.

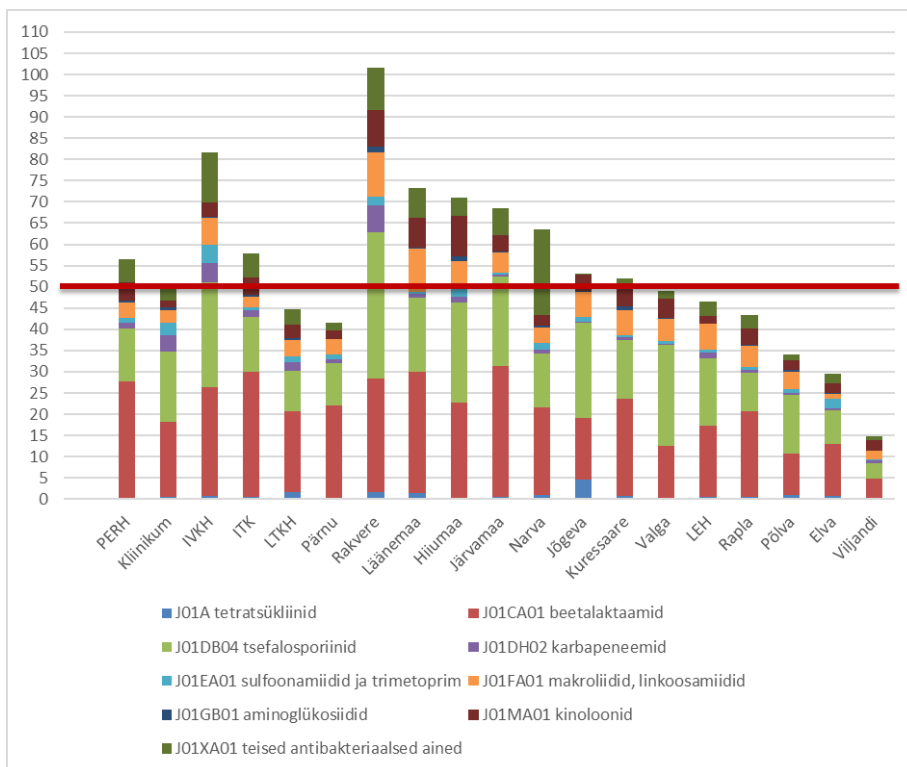
Erinevate haiglalaiikide sarnase profiiliga osakondade antibiootikumide kogukasutuse võrdluses esines nii sarnast kasutust kui ka suuri erinevusi. Näiteks Tartu Ülikooli Kliinikumis ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglas varieerus intensiivraviosakondade antibiootikumikasutus vähe ning ravimirühmade proportsioonid olid sarnased. Samas keskhaiglate intensiivraviosakondades varieerus kogukasutus rohkem – nt Ida-Viru Keskhaigla intensiivraviosakonna kogukasutus oli poole väiksem (81 DPD/100 VP) kui Ida-Tallinna Keskhaiglas (170 DPD/100 VP).

Antibiootikumide kogukasutus oli Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Põhja-Eesti Regionaalhaigla neuroloogia osakondades sarnane (vastavalt 34 ja 36 DPD/100 VP). Keskhaiglatest olid Pärnu haigla neuroloogia osakonnas kogukasutus samas suurusjärgus piirkondlike haiglatega (35 DPD/100 VP), kuid Ida-Tallinna Keskhaiglas oli see märkimisväärselt suurem (172 DPD/100 VP).

Kuigi regionaalhaiglate sarnase profiiliga osakondades oli kogukasutus üldjuhul sarnane, siis Tartu Ülikooli Kliinikumi uroloogia osakonna kogukasutus oli rohkem kui poole väiksem (83 DPD/100 VP) Põhja-Eesti Regionaalhaigla uroloogiaosakonna kasutusest (183 DPD/100 VP).

Õendusabi osakondade ravimikasutus oli kogumihult erinev. Eristusid väikse kasutusega haiglad – Põlva ja Pärnu (5,9 ja 7,7 DPD/100 VP); keskmise kasutusega Tartu Ülikooli Kliinikum, Valga haigla (mõlemas 13,6) ja Viljandi haigla (15,2 DPD/100 VP); veidi suurema kasutusega Järvamaa haigla 20,6, Põhja-Eesti Regionaalhaigla 23,8 ja Elva haigla 29,8 DPD/100 VP.

Sarnase patsientide profiiliga osakondades oli toimeainete valik kohati väga erinev (näiteks uroloogia- või kardioloogiaosakondades). Nende erinevuste põhjuste väljaselgitamiseks on vaja haigusjuhtude täpsemat analüüsi.



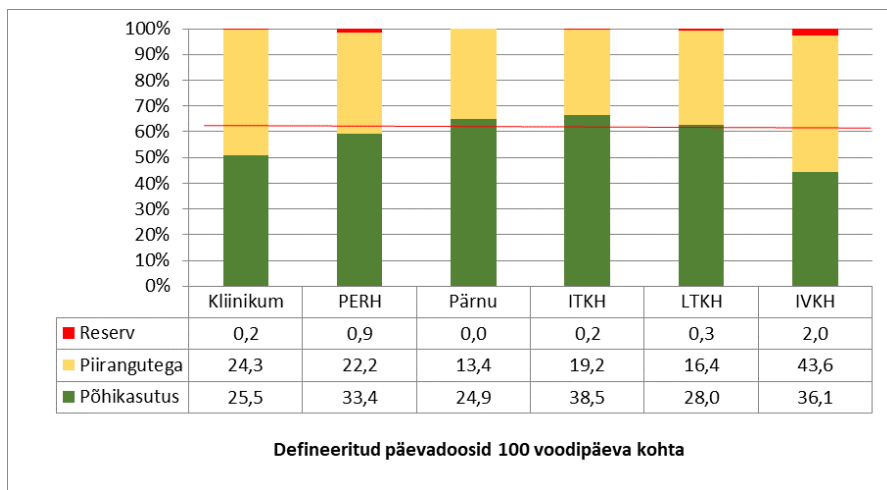
Joonis 8. Eesti haiglate antibiootikumide kogukasutus ja erinevate ravimirühmade kasutus defineeritud päevadoosides 100 voodipäeva kohta 2019. aastal. Järjestatud haiglaühikute kaupa (piirkondlikud haiglad: Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH); keskhaiaglad: Ida-Viru Keskhaigla (IVKH), Ida-Tallinna Keskhaigla (ITKH), Lääne-Tallinna Keskhaigla (LTKH), Pärnu Haigla; üld- ja kohalikud haiglad: Rakvere Haigla, Läänemaa Haigla, Hiiumaa Haigla, Järvamaa Haigla, Narva Haigla, Jõgeva Haigla, Kuressaare Haigla, Valga Haigla, Lõuna-Eesti Haigla (LEH), Rapla Haigla, Põlva Haigla, Elva Haigla, Viljandi Haigla) ja kogukasutuse järgi. Punane joon näitab Eesti haiglate keskmist kasutust (51,5 defineeritud päevadoosi 100 voodipäeva kohta).

4.1.2. WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) klassifikatsiooni piirangutega grupi suur osakaal antibiootikumide kogukasutusest

Haiglate antibiootikumide kasutuse uuringus klassifitseeriti antibiootikumid vastavalt ATC klassifikatsioonile ja WHO AWARe klassifikatsioonile põhikasutuse (*Access*), piirangutega (*Watch*) ja reservantibiootikumide (*Reserve*) gruppi. Klassifikatsiooni eesmärgiks on aidata kaasa ratsionaalse antibiootikumikasutuse edendamisele ja seeläbi antimikroobse resistentsuse tekke vähendamisele. WHO soovitus on, et inimmeditsiinis kasutatavatest antibiootikumidest peaksid 2023. aastaks 60% moodustama põhikasutuse kategooria antibiootikumid (Klein jt 2021).

2019. aastal kasutati Eesti haiglates 47 erinevat antibiootikumi, millest 19 olid AWaRe klassifikatsiooni järgi põhikasutuse, 21 piirangutega kasutuse ja 7 reservantibiootikumide grupist. AWaRe klassifikatsiooni järgi varieerus kesk- ja piirkondlikes haiglates põhikasutuse antibiootikumide grupi osakaal kogukasutusest 45-65% ning piirangute grupi antibiootikumide kasutati rohkem üld- ja kohalikes haiglates. 13 üld- ja kohalikust haiglast täitis vaid kolm haiglat WHO eesmärki, mille kohaselt 60% kogu antibiootikumide kasutusest on põhikasutuse antibiootikumid.

Kesk- ja piirkondlikest haiglatest oli piirangutega antibiootikumide kasutus kõige väiksem Ida-Tallinna Keskhaiglas ja Pärnu Haiglas (34%) ning kõige suurem Ida-Viru Keskhaiglas (54%) (Joonis 9).



Joonis 9. 2019. aastal kasutatud antibiootikumide osakaal antibiootikumide kogukasutusest defineeritud päevadoosides 100 voodipäeva kohta WHO Access, Watch, Reserve klassifikatsiooni alusel piirkondlikes- ja keskhaiglates. Punane joon märgib WHO eesmärki, mille kohaselt vähemalt 60% antibiootikumide kogukasutusest moodustaksid põhikasutuse antibiootikumid. Kliinikum – Tartu Ülikooli Kliinikum; PERH – Põhja-Eesti Regionaalhaigla; ITKH – Ida-Tallinna Keskhaigla; LTKH – Lääne-Tallinna Keskhaigla; IVKH – Ida-Viru Keskhaigla.

Üld- ja kohalikest haiglatest oli kõige suurem piirangutega grupi antibiootikumide osakaal Valga Haiglas (70%), Põlva Haiglas (62%) ja Viljandi Haiglas (61%) (Joonis 10).



Joonis 10. 2019. aastal kasutatud antibiootikumide osakaal antibiootikumide kogukasutusest defineeritud päevadoosides 100 voodipäeva kohta WHO *Access*, *Watch*, *Reserve* klassifikatsiooni alusel üld- ja kohalikes haiglates. Punane joon märgib WHO eesmärki, mille kohaselt vähemalt 60% antibiootikumide kogukasutusest moodustaksid põhikasutuse antibiootikumid. LEH – Lõuna-Eesti Haigla.

Reservantibiootikumide kasutus on Eesti haiglates väike, moodustades piirkondlikes haiglates 0,5-1,6% ning üld- ja kohalikes haiglates 0,01-2,3% kogukasutusest.

Enimkasutatud piirangutega grupi antibiootikum oli kõigis haiglates tsefuroksiim, mille osakaal antibiootikumide kogukasutusest varieerus vahemikus 6,5% (Kuressaare Haiglas) kuni 47% (Valga Haiglas). Tsefuroksiimi ulatuslikku kasutust kinnitas ka hetklevimusuuring haiglates, milles selgus, et Eestis on kodutekete alumiste hingamisteede infektsioonide ravis kasutuselt teisel kohal tsefuroksiim ja kolmandal klaritromütsiin ning ka komplitseerimata kuseteedeinfektsioonide ravis kasutatakse kõige sagedamini tsefuroksiimi. Samas analüüsis olid enimkasutatud antibiootikumide seas sageduselt kolmandal kohal AWaRe piirangutega gruppi kuuluvad fluorokinoloonid, mida määrati peamiselt kuseteede- ning üllatavalt ka operatsioonipiirkonnainfektsioonide raviks. Euroopa Raviamet on andnud hoiatuse fluorokinoloonide kasutamise seotud lihaste, kõõluste, luude ja närvisüsteemi tõsiste ja potentsiaalselt kauakestvate kõrvaltoimete kohta (Raviamet 2018). Seega on oluline jälgida fluorokinoloonide kasutuse trendi haiglates. Ka AWaRe klassifikatsioonis ei ole soovitatud fluorokinolooni esmavalikuna kasutada.

Tuleb analüüsida, millest on tingitud piirangutega antibiootikumide kasutamine. On vaja teha selgeks, kas see põhineb olemasolevatel juhenditel või on tingitud hoopis nende puudumisest ning kui palju oleks võimalik ravijuhendites ja ravi määramisel piirangutega antibiootikumide grupi ravimeid asendada põhikasutuse antibiootikumidega. Samuti tuleb koolitada haiglate arste, kuna AWaRe klassifikatsioon on uus ja vajab tutvustamist. AWaRe klassifikatsioon annab haiglate infektsioonikontrolliarstidele uudse võimaluse jälgida antibiootikumide kasutust, seada eesmärgi ja teha plaane ratsionaalsema antibiootikumikasutuse soodustamiseks. Riiklikuks eesmärgiks võib seada,

et 60% haiglate antibiootikumikasutusest moodustaksid AWaRe klassifikatsiooni põhikasutuse kategooria antibiootikumid. AWaRe klassifikatsiooni järgimine võiks kuuluda Tervisekassa kvaliteediindikaatorite hulka.

4.1.3. Antimikroobse ravi juhendi ja infektsioonikontrolliarsti puudumine haiglates

Hetklevimusuuringust selgus, et 2016. aastal puudus 43,5% Eesti haiglates antimikroobse ravi juhend ning 75% üld-, kohalikes ja erihaiglates puudus antimikroobse ravi konsultant, kelleks on enamasti infektsioonikontrolliarst. 2019. aasta haiglaandmete raporti andmetel puudus 19 uuringus osalenud haiglast üheksas asutuses infektsioonikontrolliarst, kes vastavalt seadusandlusele (<https://www.riigiteataja.ee/akt/13253198>) peab olema infektsioonhaiguste kvalifikatsiooniga. Antibiootikumide kasutamise poliitika kujundamine on üks osa infektsioonikontrolliarsti tööülesannetest. Juhendite järgimine võib lühendada antimikroobse ravi ja haiglasviibimise kestust ning patsientide suremust (Versporten jt 2018). Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs näitas, et juhenditel põhinev antimikroobne ravi vähendas patsientide suremust 35% võrra (Schuts jt 2016). Infektsioonikontrolliarsti üheks tööülesandeks peaks olema ka AWaRe klassifikatsiooni piirangutega gruppi kuuluvate ravimite kasutamise piiramine ning seeläbi antimikroobse ravi ratsionaalsem kasutamine (Pollack jt 2016). Lisaks on infektsioonhaiguste arsti konsultatsiooni seostatud mitmete erinevate infektsioonhaiguste ravimis parema ravitulemusega (Bai jt 2015, Mejia-Chew jt 2019). Infektsioonikontrolliarst saab aidata kaasa ka perioperatiivse antibiootikumprofülaktika ja meditsiinilise profülaktika asjakohasemale määramisele. Käesoleva projekti raames läbiviidud hetklevimusuuringus ilmnis, et Eesti haiglates tehakse perioperatiivset profülaktikat kauem kui üks päev neljandikul patsientidel, mis ei ole ravijuhenditega kooskõlas. Enamasti tehti n-ö pikendatud profülaktikat onkoloogilistel, ortopeedilistel ja uroloogilistel operatsioonidel ning enim on probleem väljendunud Eestis piirkondlikes ning üld-, kohalikes ja erihaiglates. 10% kõikidest uuringupäeval manustatud antimikroobsetest ravimitest kasutati meditsiiniliseks profülaktikaks. Üllatavalt registreeriti Eesti uuringus 61,5% profülaktikaks kasutatud ravimitest üld-, kohalikes ning erihaiglates, kus ei peaks immuunpuudulikke patsiente rohkem olema kui piirkondlikes või keskhaiglates. See tulemus ning lisaks 25 erineva toimeaine (millest ainult 6,2% moodustas trimetoprim/sulfametoksasool) kasutamine viitab tõsiasjale, et tegelikult oli nende ravimite määramise näidustus ebaselge ning seega ei olnud antimikroobse ravi kasutamine põhjendatud.

Olulisele puudujäägile juhendite valdkonnas viitas ka 2019. aasta haiglaandmete raport, mille andmetel esinevad suured varieeruvused nii üheliigiliste haiglate kui ka osakondade antibiootikumikasutuses (vt punkt 2.1.). Riiklikul tasemel on vaja pöörata tähelepanu antibiootikumravi juhendite ja koolituste kättesaadavusele haiglates ning infektsioonikontrolliarsti olemasolule kõikides haiglates.

4.1.4. Intravenoosete ravimite eelistamine suukaudsetele

Hetklevimusuuringu tulemustest ilmes, et kõikidest ravimitest manustati 78,7% veenisiseselt ning ainult 12,5% uuringupäeval manustatud ravimitest oli muudetud veenisiseselt vormilt suukaudsele. Paljud veenisiseselt manustatavad ravimid on kallimad kui suukaudselt manustatavad ning sellele lisandub manustamise ettevalmistamise ja hoiustamise kulu (Mertz jt 2009). Suukaudsel ravil on mitmeid eelised: väiksem kateeterinfektsioonide risk, patsiendil on mugavam (patsient on liikuvam), ravikulude vähenemine, väiksem töökoormus, lühem haiglasviibimise kestus (Davis jt 2005, Barlam jt 2016). Üks meetoditest antimikroobse ravi kasutamise optimeerimiseks on soodustada üleminekut

suukaudsele ravile, järgides vastavat juhendit. Seejuures võiksid olla juhendid väga spetsiifilised, puudutades konkreetseid näidustusi ja antibiootikumide gruppe.

4.1.5. Puudulik antimikroobse ravi dokumenteerimine

Üheks antimikroobse ravi kvaliteedi näitajaks peetakse antimikroobse ravi kasutamise põhjenduse dokumenteerimist haigusloos (Pulcini jt 2019). Põhjenduse dokumenteerimine võimaldab kõikidel patsiendiga tegelevatel tervishoiutöötajatel aru saada ravi eesmärgist, manustamisviisidest (veenisisene või suukaudne), kestusest ja deeskaleerimise vajadusest. Eesti hetklevimusuuringus oli dokumenteeritud antimikroobse ravi kasutamise põhjendus 84,2% juhtudest. Samuti peaks pärast antimikroobse ravi alustamist 48-72 h pärast hindama, kas ravi on otstarbekas või kas on võimalik üle minna laiemalt toimespektrilt kitsamale. Selline meetod võimaldab vältida tarbetut pikaajalist antimikroobse ravi kasutamist, vähendada ravimitega seotud kõrvaltoimeid ja *Clostridioides difficile* infektsiooni teket (Pollack jt 2016). Eesti haiglates oli selline antimikroobse ravi hindamisviis osaliselt kasutusel (täpsem info on esitatud spetsiifilises raportis).

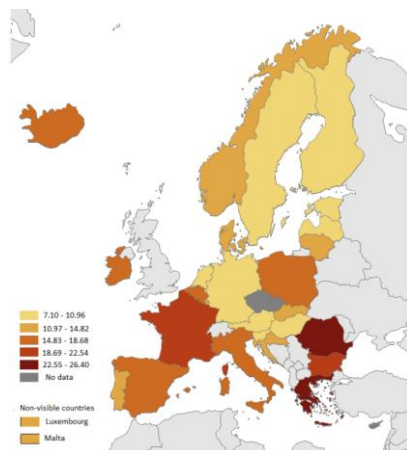
4.1.6. Antibiootikumikasutuse andmete kvaliteet

Haiglates on antibiootikumikasutust analüüsitud peamiselt haiglapõhiselt ning kõigi haiglate omavahelist võrdlust pole teadaolevalt seni tehtud. Riiklik süsteem haiglate antibiootikumikasutuse kogumiseks ja analüüsimiseks puudub.

Üheks 2019. aasta haiglaandmete põhjal läbi viidud uuringu eesmärgiks oli kindlaks teha, kuidas haiglates antibiootikumikasutuse andmeid kogutakse ja analüüsitakse ning analüüsi tulemuste põhjal hinnata haiglate antibiootikumikasutuse andmete kogumise ühtlustamise võimalusi. Käesoleva analüüsi käigus osutus suureks probleemiks antibiootikumikasutuse andmete kvaliteet ning andmete ebaühtlane ja erinevas vormis esitamine, vaatamata uuringuprotokollis olevale ühtsele esitamisvormile. Põhjuseks oli enamasti see, et väiksematel haiglatel puudub kogemus antibiootikumikasutuse ülevaadete andmisel. Andmekogu koostis ja ülesehitus olenes ka apteegiprogrammist või raamatupidamisprogrammist, mida vastav haigla kasutas. Mõned näited andmete ebaühtlase esitamise kohta on näiteks vananenud ATC koodide kasutamine teatud toimeainete puhul (nt nitrofurantoiin), mistõttu oli andmete koondamine ATC koodidest lähtuvasse koondtabelitesse keeruline ning toimeühikute teisendamise käigus võivad tekkida vead (nt miljoni toimeühiku teisendamine grammideks). Samuti selgus, et osad haiglad ei analüüsi ega raporteeri kogu antibiootikumikasutuse seas perioperatiivse antibiootikumprofülaktika jaoks ega tuberkuloosi raviks kasutatud antibiootikume. Kuna käsitsi andmete kogumine on töömahukas, ebatäpne ning pole jätkusuutlik, tuleks edaspidi antibiootikumikasutuse andmete kogumine automatiseerida.

4.2. Antibiootikumide ambulatoorne kasutamine

Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskuse (ECDC) raportite alusel on Eesti ambulatoorne antibiootikumide kogukasutus viimase 20 aasta jooksul olnud suhteliselt stabiilne ning Euroopas üks madalamaid. Näiteks 2020. aastal oli Eestis ambulatoorne antibiootikumide kogukasutus 8,8 defineeritud päevadoosi 1000 elaniku kohta päevas, Euroopa Liidu / Euroopa Majanduspiirkonna riikide vastav keskmine näitaja aga 15 (Joonis 11) (ECDC, 2021).



Joonis 11. Süsteemsete antibiootikumide (ATC klassifikatsiooni grupp J01) ambulatoorne kogukasutus defineeritud päevadoosides 1000 elaniku kohta päevas Euroopa Liidu / Euroopa Majanduspiirkonna riikides 2020. aastal.

2018. aastast pärinev ambulatoorse antibiootikumikasutuse võrdlus näitas, et antimikroobsete ainete üldine kasutamissagedus Eestis on sarnane Soome, Rootsi, Läti ja Taaniga (vastavalt 10,2; 13,2; 10,8; 11,4 ja 13,7 DDD/1000 ööpäevas). Kasutatavates ravimirühmades leidub siiski märkimisväärsed erinevusi. Näiteks kasutatakse Eestis, Lätis ja Soomes oluliselt vähem penitsilliine kui Rootsis ja Taanis. Samuti kasutatakse Soomes ja Eestis tsefalosporiine rohkem kui Rootsis ja Taanis. Tetratsükliine kasutatakse kõige vähem Eestis ning kõige rohkem Soomes. Makroliidide kasutuselt on esikohal Eesti.

Vaatamata vähesele antibiootikumide kasutusele on Eestis murekohaks laia toimespektriga antibiootikumide osakaalu suurenemine. Ravimiameti andmetele baseeruv raportis hindasime ambulatoorset antibiootikumikasutust Eestis aastatel 2008-2018, lähtudes Euroopa mikroobivastaste ainete tarbimise seirevõrgustiku (ESAC-Net) ambulatoorse antibiootikumravi kvaliteediindikaatoritest. Kokku analüüsiiti 12 indikaatorit, millest 11 aasta jooksul olid oluliselt muutunud kaks indikaatorit. Andmed viitasid ebasoodsale muutusele laia ja kitsa toimespektriga penitsilliinide, tsefalosporiinide ja makroliidide suhte väärtuses. Kui 2008. aastal kasutati laia toimespektriga penitsilliine, tsefalosporiine ja makroliide 5,4 korda enam kui kitsa toimespektriga penitsilliine, siis 2018. aastal oli kasutamine 16 korda suurem. Samuti muutus oluliselt penitsilliinide kombinatsioonide, k.a beetalaktamaasi inhibiitoritega kombineeritud penitsilliinide (ATC klassifikatsiooni grupp J01CR) kasutamise suhe kõikide antibakteriaalsete ainete (J01) kogukasutusest. 2008. aastal moodustas J01CR alarühma kasutamine J01 rühmast 8,3% ning 2018. aastal oli sama näitaja üle kahe korra suurem ehk 19,1%. Seetõttu analüüsisime lisaks detailsemalt ambulatoorset antibiootikumikasutamist kasutades Eesti Haigekassa retseptiravimite andmebaasi. Leidsime, et ambulatoorne antibiootikumikasutus Eestis on püsunud aastatel 2014-2018 madalana ja antibiootikumiretseptide väljastamine 1000 elaniku kohta aastas on pigem langustrendiga (Tabel 4). Siiski tuvastasime mitmeid võimalikke probleemkohti, millega tegelemine aitab muuta antibiootikumikasutust veelgi optimaalsemaks.

Tabel 4. Realiseeritud antibiootikumiretseptide (RAR) üldarv ja arv 1000 elaniku kohta aastate lõikes aastatel 2014-2018.

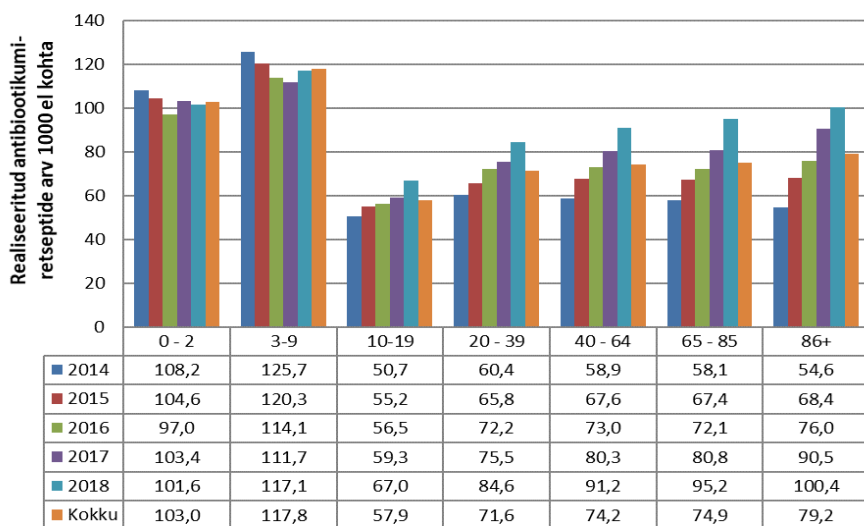
Aasta	RAR üldarv	RAR arv 1000 elaniku kohta
2014	581 025	442,0
2015	575 166	437,5
2016	552 897	420,2
2017	548 923	416,7
2018	561 401	424,7
Kokku	2 819 412	428,2

4.2.1. Antibiootikumide väljakirjutamine diagnoosidega, mille puhul ei ole antibakteriaalne ravi näidustatud

Kõige sagedamini kirjutati antibiootikume välja hingamisteede infektsioonide tõttu (43,5%). Nendest retseptidest omakorda 49,5% (608 342 realiseeritud antibiootikumiretsepti) olid välja kirjutatud respiratoorsete diagnoosidega (ägedad hingamisteede infektsioonid, sinusiit, bronhiit), mille puhul Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi ambulatoorse antibiootikumravi juhend soovib antibiootikumide kasutamist pigem vältida, kuna enamasti on haiguse tekitajaks viirus (Eesti Infektsioonhaiguste Selts 2018). Seega peaks olema võimalik praegust antibiootikumikasutust ainuüksi respiratoorseid diagnoose arvesse võttes vähemalt 20% võrra vähendada.

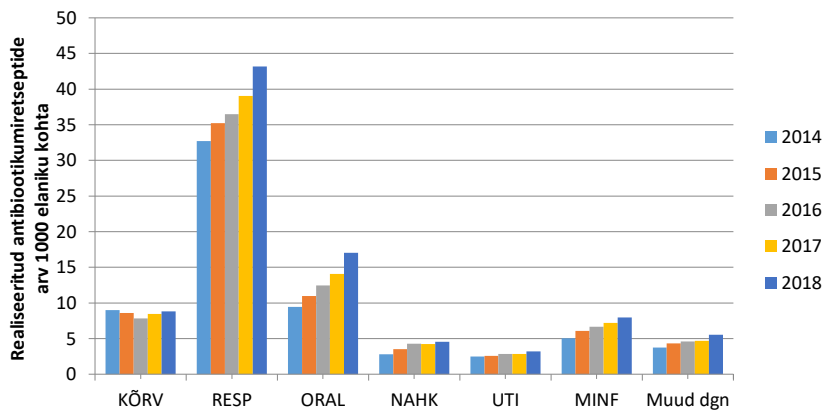
4.2.2. Laialdane ja pideva tõusutrendiga laia spektriga antibiootikumide kasutamine

Uuringuperioodil on beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide kasutus pidevalt suurenenud (APC 8,1%, CI 95% 7,9-8,3). Sealhulgas oli kõrgeim kasutus vanusegrupis 0-9. eluaastat (Joonis 12).



Joonis 12. Beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide realiseeritud antibiootikumiretseptide arv 1000 elaniku kohta vanusegruppide kaupa.

Kõige suurem diagnoosigrupp, millele beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide määrati, olid hingamisteede ning hammaste ja lõualuude infektsioonid (Joonis 13). Kahjuks on mõlemad kasutused ka tõusva suundumusega.



PC	-0,5	6,9	15,5	11,5	6,2	11,2	9,1
95%	-1,1;	6,6;	15,0;	10,5;	5,1;	10,4;	8,2;
UV	0,1	7,2	16,1	12,4	7,3	11,9	9,9

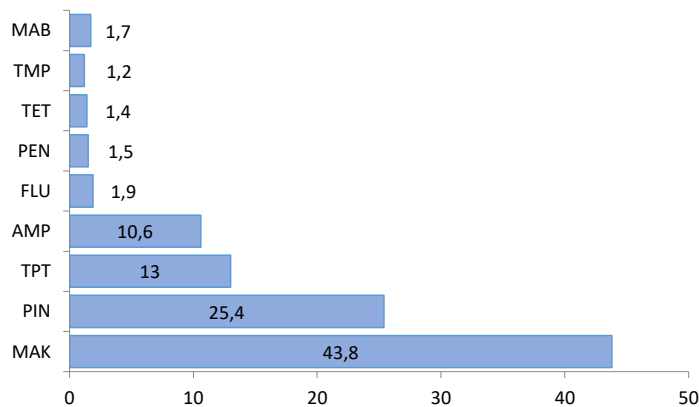
Joonis 13. Beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide realiseeritud antibiootikumireseptide arv 1000 elaniku kohta ning jaotumine diagnoosigruppide vahel aastate lõikes. KÕRV – kõrvainfektsioonid; RESP – hingamisteede infektsioonid; ORAL – suuõõne-, süljenäärme- ja lõualuude infektsioonid; NAHK – naha- nahaaluskoe ja rinnanäärme infektsioonid; UTI – kuseteede infektsioonid; MINF – mitteinfektsioossed diagnoosid; UV – usaldusvahemik; APC – keskmine protsentuaalne muutus aastas.

Ligi kolmandiku hammaste ja lõualuude infektsiooni diagnooside puhul määrati raviks beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide. Eestis puudub suuõõne- ja hambainfektsioonide antibakteriaalse ravijuhis. Lähtudes teiste riikide (nt Suurbritannia ja Ameerika Ühendriikide) ravijuhistest, tuleks esmavalikuna laia spektriga antibiootikumide (beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide, 2. põlvkonna tsefalosporiinide, makroliidide ja linkosamiidide kasutamist vältida (NICE 2020, Lockhart jt 2019).

Kuigi võimalikke respiratoorseid viirusinfektsioone ravitakse kõige enam makroliididega, on ka selle diagnooside grupi puhul probleemiks beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide kasutamise suurenemine.

4.2.3. Antibiootikumi valikul ei ole lähtunud ravijuhise soovitustest

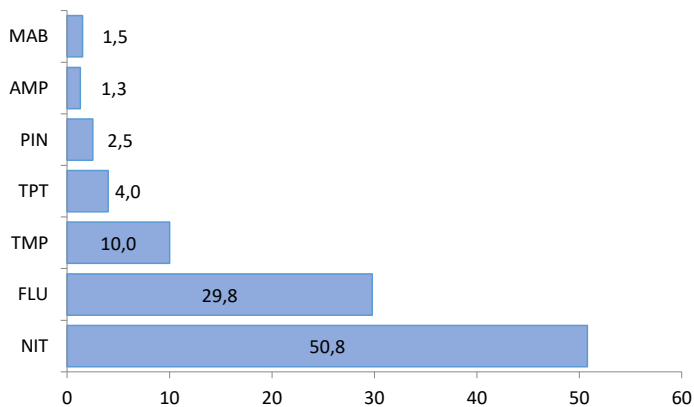
Kuigi kopsupõletiku raviks on Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi juhendis antud soovitus sõltuvalt riskifaktoritest kasutada kas amoksisilliini või amoksisilliin/klavulaanhapet, oli ligi pooltel juhtudel (43,8%) eelistatud makroliidi (Joonis 14) (Eesti Infektsioonhaiguste Selts 2018).



Joonis 14. Pneumoonia diagnoosiga realiseeritud antibiootikumiretseptide protsentuaalne jagunemine ravimigruppide vahel aastatel 2014-2018. MAB – muud antibiootikumid; TMP – trimetoprim/sulfametoksasool; TET – tetratsükliinid; PEN – penitsilliinid; FLU – fluorokinoloonid; AMP – aminopenitsilliinid; TPT – 2. põlvkonna tsefalosporiinid; PIN – beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinid; MAK – makroliidid.

Naha- ja pehmete kudede infektsioonide ravimiseks kasutatud antibiootikumivalik vastas 39,6% juhtudest juhendis soovitatule (34,2% oli kasutatud 1. põlvkonna tsefalosporiini ja 5,4% klindamütsiini). Paraku 31,4% juhtudest oli kasutatud ebaotstarbekalt laia toimespektriga antibiootikume, nimelt beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliini (22,5% juhtudest) ja 2. põlvkonna tsefalosporiini (8,9% juhtudest). Seejuures on esimese grupi kasutus uuringuperioodil olnud pideva tõusutrendiga.

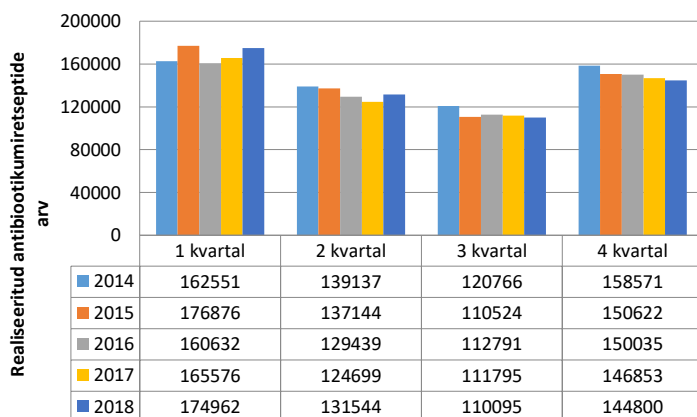
Kuigi tsüstiidi ravi puhul on antud ravijuhises soovitus fluorokinoloonide vältimiseks, oli 29,8% juhtudest see siiski patsiendile määratud (Joonis 15). Ravijuhise soovituste järgimist aitab tagada regulaarne antibiootikumikasutuse auditeerimine, tagasisidestamine ja arstide järjepidev koolitamine.



Joonis 15. Tsüstiidi diagnoosiga realiseeritud antibiootikumiretseptide protsentuaalne jagunemine ravimigruppide vahel aastatel 2014-2018. MAB – muud antibiootikumid; AMP – aminopenitsilliinid; PIN – beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinid; TPT – 2. põlvkonna tsefalosporiinid; TMP – trimetoprim/sulfametoksasool; FLU – fluorokinoloonid; NIT – nitrofurantoiin.

4.2.4. Antibiootikumide kasutamise hooajalised erinevused

Antibiootikumide hooajalise kasutuse varieeruvus (enamkasutamine talvekuudel võrreldes suvekuudega) on oluline ESAC-Net antibiootikumide ambulatoorse kasutamise kvaliteedinäitaja. Nii Retseptikeskuse kui ka Raviameti andmete alusel joonistusi välja suured hooajalised erinevused. Retseptikeskuse alusel oli kõrgeima (1. kvartal) ja madalaima (3. kvartal) realiseeritud antibiootikumiretseptide arvuga kvartali vahe peaaegu 1,5 korda (Joonis 16).



Joonis 16. Realiseeritud antibiootikumiretseptide arvu jaotumine erinevate kvartalite vahel aastate lõikes.

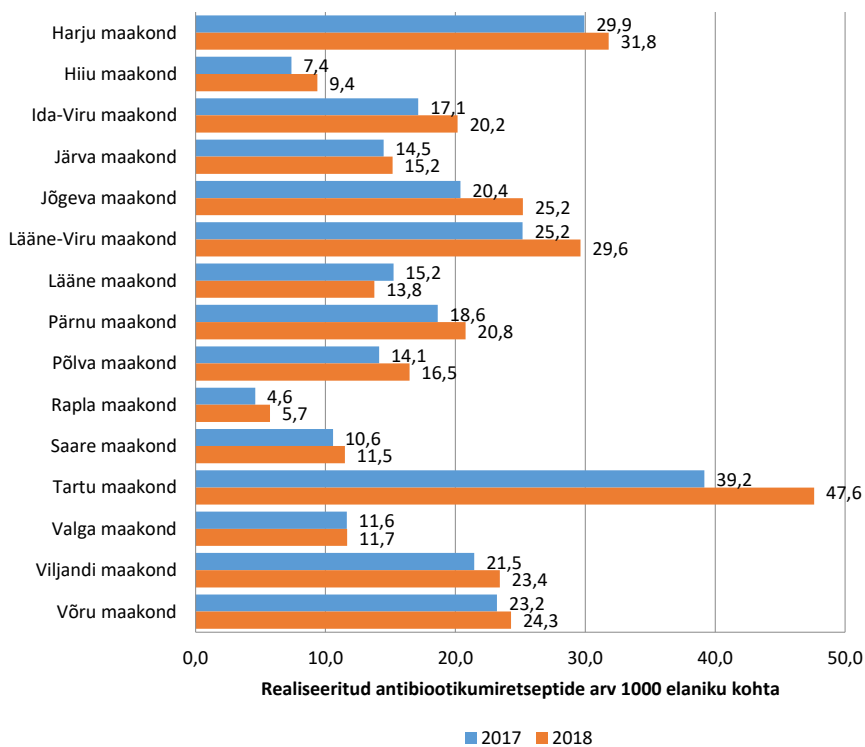
See nähtus ei ole Eestile unikaalne, vaid on leidnud kirjeldamist ka arvukates varasemates raportites (Suda jt 2014). On leitud, et antibiootikumide väljakirjutamise hooajalisuse tingib sagedasem haigestumine hingamisteede infektsioonidesse talvekuudel (Durkin jt 2018, Suda jt 2014). Kuna see langeb kokku viirusinfektsioonide kõrghooajaga, siis võib arvata, et osa antibakteriaalsest ravist määratakse sellel perioodil ka viirusinfektsioonide raviks. Samas võrreldes teiste Põhjamaadega on Eestis hooajaline varieeruvus ülikõrge - talvekuudel on Eestis hinnanguline enamkasutamine 34%. Taanis on see näitaja 8,6 ja Soomes 16,9%. Audit aitab välja selgitada, kas antibiootikume on kirjutatud õigetel näidustustel.

4.2.5. Suur antibiootikumikasutus laste seas

Kõige suurem realiseeritud antibiootikumiretseptide arv 1000 elaniku kohta oli vanusegruppides 0-2 ja 3-9 (vastavalt 608,9 ja 625,5). Ka teiste riikide raportid kirjeldavad kuni 3 eluaastani suurimat antibiootikumikasutust seoses sagedaste hingamisteede infektsioonidesse haigestumisega antud eluperioodil. Samaväärne realiseeritud antibiootikumiretseptide arv 1000 elaniku kohta vanusegrupis 3-9 on siiski pigem erandlik (Hicks jt 2015, King jt 2020, SVA 2018). Samas on teada, et selles vanusegrupis on ka rohkem respiratoorseid viirusinfektsioone, mistõttu on vajalik audit välja selgitamiseks, kas selles vanusegrupis on kirjutatud antibiootikume välja õigetel näidustustel (Pattemore 2008).

4.2.6. Suured regionaalsed erinevused antibiootikumide kasutusel

Antibiootikumide kasutuse osas esinevad suured maakondlikud erinevused. Kui Tartumaal oli realiseeritud antibiootikumiretseptide arv 1000 elaniku kohta 513,6, siis kõige madalama kasutusega maakonnas – Raplamaal – oli vastav näitaja 269,7. Samasugune piirkondlik erinevus iseloomustas ka laia toimespektriga antibiootikumide (beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide) kasutust (Joonis 17). Tehtud analüüs ei võimalda antud erinevusi selgitada ja seetõttu vajaks regionaalse auditi läbiviimist.



Joonis 17. Beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide realiseeritud antibiootikumireseptide arv 1000 elaniku kohta maakonniti aastatel 2017 - 2018.

4.2.7. Dokumenteerimisvead

Aasta-aastalt on paranenud arsti eriala ja tervishoiuteenuse piirkonna märkimine retseptile. Samas on olulisi puudusi diagnoosi märkimisel. 7% retseptide puhul oli antibakteriaalne ravi määratud mitteinfektsioosel põhjusel.

Realiseeritud antibiootikumireseptidest 4,1% (n=116 199) moodustas täpsustamata urotrakti infektsiooni diagnoos. Selle diagnoosi kasutamine on aasta-aastalt järjest suurenenud. Samas ei võimalda diagnoosi ebatapsus anda selgeid soovitusi antibiootikumivalikuks. Sellele viitab ka haiguse diagnoosijate lahkumine antibiootikumide valikul – esmaste valikute hulka olid sattunud nii fluorokinoloonid kui ka nitrofurantoiin.

4.3. Resistentsete mikroobide poolt põhjustatud infektsioonide ennetamine

Tuginedes ESBL-positiivse *E. coli* ja *K. pneumoniae* poolt põhjustatud vereringeinfektsiooniga haiglapatsientide riskifaktorite analüüsile leidsime tegurid, mis võivad mõjutada patsientide käsitlust ja antibiootikumravi määramist.

4.3.1. Koloniseeritus või infektsioon ESBL-positiivse *E. coli* või *K. pneumoniae* tüvega eelneva aasta jooksul

Antud riskifaktor sarnaneb mitmete teiste uuringute tulemustele, kus eelnev kandlus või infektsioon ESBL-positiivse enterobakteriga on oluliseks riskifaktoriks hilisema resistentse tüvega vereringeinfektsiooni tekkeks (van Aken jt 2014, Freeman jt 2012, Ben-Ami jt 2009). Rootsi rahvastikupõhises uuringus leiti, et inimestel, kel on isoleeritud ESBL-positiivsed enterobakterid uriinis või roojas, on vastavalt 61 ja 32 korda suurem risk hilisema vereringeinfektsiooni tekkeks võrreldes inimestega, kel ei ole seda tekitajat olnud eelnevalt (Isendahl jt 2019). Adekvaatse vereringeinfektsiooni ravi määramist haiglas lihtsustab ESBL-positiivse *E. coli* või *K. pneumoniae* andmete kuvamine digiloo avalehel vähemalt kuni 1 aasta pärast antud tüve isoleerimist külvist.

4.3.2. Antibiootikumiravi eelneva 6 kuu jooksul

Antibiootikumide kasutamist on seostatud ESBL-positiivsete enterobakterite riskifaktorina paljudes uuringutes (Tumbarello jt 2006) ning ka meie uuringus osutus antibiootikumravi eelneva 6 kuu jooksul oluliseks ESBL-positiivse *E. coli* ja *K. pneumoniae* vereringeinfektsiooni riskifaktoriks. Seetõttu on oluline ka ambulatoorsete mikrobioloogiliste külvide järjepidev resistentsuse andmete kogumine ja analüüs, et sellele tuginedes saaks soovitada adekvaatset empiirilist antibakteriaalset ravi ka resistentsete tüvede kahtluse korral (nt eelnev kolonisatsioon teada) ning seeläbi vähendada hilisemat vereringeinfektsiooni riski. Oluline on ka järjepidev antibiootikumide kasutamise andmete analüüs nii ambulatoorselt kui haiglas, et vältida tsefalosporiinide liigkasutamist resistentsuse tekke vältimiseks.

4.3.3. Eelneva 6 kuu jooksul viibimine hooldekodus (*E. coli*); haigla- ja tervishoiutekkene infektsioon (*K. pneumoniae*)

Meie uuring kinnitas, et ESBL-positiivse *K. pneumoniae* riskifaktoriks on haigla- ja tervishoiutekkeneinfektsioon. Meie uuringus oli ülekaalus *K. pneumoniae* ST307, mida on seostatud puhangutega haiglas (Peirano jt 2020). Samas välistavad meie uuringutüvede sekveneerimise tulemused (tuumgenoomide suur erinevus) kлонаalse leviku. Kлонаalse leviku puudumise põhjuseks võib olla meie haiglates kasutatavad kontaktisolationinõuded patsientidel, kel on ESBL-positiivne *K. pneumoniae* infektsioon või kolonisatsioon. Seega on vajalik haiglates jätkata selliste patsientide kontaktisolationi nagu soovib ka *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vastav juhend (Tacconelli jt 2012). Käesolevas uuringus osutus üheks ESBL-positiivse *E. coli* riskifaktoriks eelnev viibimine hooldekodus. Bezabih jt täheldasid hiljutises süstemaatilises ülevaates ja metanalüüsis haiglaväliselt ESBL-positiivse *E. coli* kandluse suurenemist (Bezabih jt 2021). Viimasel ajal on uuringutes rohkem tähelepanu pööratud ka hooldekodude rollile multiresistentsete mikroorganismide levikus (Vink jt 2020). Flokas jt süstemaatiline ülevaade ja metanalüüs tuvastas ESBL-positiivsete enterobakterite levimuseks hooldekodudes 18% Euroopas ja 13% Põhja-Ameerikas (Flokas jt 2017). Duval jt leidsid, et hooldekodusse tulevate inimeste seas on ESBL-positiivsete enterobakterite kandlus ning seal selle tekitaja omandamise määr sagedasem kui intensiivraviosakondades (Duval jt 2018). Need uuringud viitavad sellele, et hooldekodudes võib olla oluliselt suurem ESBL-positiivsete enterobakterite koormus kui haiglas. Lisaks on Hollandis tehtud uuringu matemaatilised mudelid näidanud, et hooldekodudel võib olla keskne roll multiresistentsete Gram-negatiivsete mikroorganismide üleriigiliste puhangute tekkel ja püsimisel (van den Dool jt 2016). Seetõttu on oluline resistentsete mikroorganismide leviku vältimine ka hooldekodudes. Hooldekodude kliente ei ole võimalik isoleerida, küll aga saab tähelepanu pöörata ka hooldekodudes infektsioonikontrolli standardnõuete (nt käte hügieen, korrektne pindade puhastamine ja desinfitseerimine, isikukaitsevahendite kasutamine) järgimisele. Vaja on tegeleda riiklikul tasandil hooldekodude infektsioonikontrollialaste teemadega (juhendid, koolitus, võrgustumine piirkondlike- ja kesonhaiglate infektsioonikontrolliteenistustega).

4.3.4. Invasiivne vahend (põiekateeter, epüstostoom või nefrostoom) urotraktis 48 tunni jooksul enne positiivse verekülvi võtmist (*K. pneumoniae*)

ESBL-positiivse *K. pneumoniae* riskifaktoriks käesolevas uuringus oli invasiivne vahend urotraktis (põiekateeter, epüstostoom või nefrostoom) 48 tunni jooksul enne positiivse verekülvi võtmist. Rootsi rahvastikupõhises uuringus leiti, et eelnevalt ESBL-positiivse enterobakteriga koloniseeritud ning kaasvalt uroloogilise probleemiga inimesel on ESBL-positiivse enterobakteriga vereringeinfektsiooni tekke riskitiheduse suhe 3,4 korda suurem (95% CI 2,47–4,69) (Isendahl jt 2019). Duffy jt uuringus ilmses, et neljandikul ESBL-produutseeriva enterobakteriga tervishoiutekkese infektsiooniga patsientidel oli olnud põiekateeter eelneva kahe päeva jooksul enne positiivset mikrobioloogilist külvi. Nad järeldasid, et kateetri nõuetekohase hoolduse tagamine (sealhulgas mittevajalike kateetrite eemaldamine) võib aidata ESBL-positiivse enterobakteri põhjustatud infektsiooni ennetamisel (Duffy jt 2022). Urotraktiinfektsioonid, eelkõige põiekateetriga seotud infektsioonid, on ühed sagedasemad tervishoiutekkese infektsioonid (Cassini jt 2016). Invasiivne vahend urotraktis soodustab kuseteede koloniseerumist bakteritega ning seeläbi suureneb infektsiooni tekke risk (Bonten jt 2021). Bonten jt leidsid süstemaatilises ülevaates, mis käsitles *E. coli* baktereemia epidemioloogiat kõrge sissetulekuga riikides, et üle poolte juhtudest olid seotud just urotraktiinfektsiooniga ning risk vereringeinfektsiooni risk suurenes 3 või 6 korda, kui hospitaliseeritud patsiendil oli kas vastavalt põiekateeter või epüstostoom. Nad järeldasid, et *E. coli* baktereemia vähendamiseks tuleb tegeleda kuseteedeinfektsioonide vältimisega (Bonten jt 2021). Põiekateetriga seotud urotraktiinfektsioonide ennetamisel tuleb suurendada tervishoiutöötajate ja hooldekodutöötajate teadmisi selles osas. Põiekateetreid kasutatakse sageli valel näidustusel (Laan jt 2020). Põiekateetri sisestamine õigel näidustusel ja kateteriseerimise kestuse vähendamine on seotud infektsioonide vähenemisega (Fakih jt 2012). Parimad abinõud ennetamiseks on asjakohaste juhendite ning tarvikute olemasolu põiekateetrite sisestamiseks ja hoolduseks haiglates ja vajadusel ka hooldekodudes; meeldetuletused põiekateetri eemaldamiseks, põiekateetriga seotud urotraktiinfektsioonide järelevalve ning personali koolitamine (Lo jt 2014, Hooton jt 2010, Laan jt 2020).

5. Antibiootikumijäägid keskkonnas

Antibiootikumijäägid nagu ka teised ravimijäägid võivad jõuda keskkonda. See võib juhtuda näiteks siis, kui vedelsõnnikut ja komposteeritud reoveesetteid kasutatakse väetisena. Samuti pääsevad antibiootikumijäägid veeringlusesse reoveepuhastite kaudu. Lisaks ravimiresistentsuse tekke ja leviku soodustamisele võivad keskkonda sattunud antibiootikumijäägid kahjustada kogu ökosüsteemi.

Uuring viidi läbi 5 farmi läheduses asuvaltel põldudel võetud mulla proovides ja nende põldudega külgnevatest veega kuivenduskraavidest (veeproovid). Kolm farmi asuvad Tartumaal, üks Jõgevamaal ja üks Lääne-Virumaal. Ühe farmi läheduses puuduvad kraavid ja muud veekogud kuna tegemist on karstialaga. Kõigil põldudel on regulaarset kasutatud farmist pärinevat vedelsõnnikut. Proove koguti 2020. aasta jaanuarist kuni 2021. aasta augustini, vähemalt üks kord igal aastaajal. Ühes neist viiest farmis võeti samaaegselt täiendavaid proove farmi loomadelt (sea väljaheidet) ja vedelsõnnikust.

Antibiootikumijääkide analüüsimetoodikate arendamisel lähtuti ravimite kasutamise ja keskkonnas püsivuse andmetest. Analüüsimetoodikate määramispiiride eesmärgiks seati vastavalt EMEA/CVMP soovitudele 100 ng/l veeproovide, 10 µg/kg sõnnikuga väetatud mulla ja 100 µg/kg sõnniku korral. Kuna reoveekompostile ametlikku määramispiiri ei ole, siis kasutati sõnniku määramispiiri.

Antibiootikumijääkide määramine osutus tehnilistel põhjustel raskeks. Veeproovide korral õnnestus määrata kõigi huvipakkuvate antibiootikumijääkide sisaldusi. Määrati 16 antibiootikumi (amoksitsilliin, asitromütsiin, bensülpenitsilliin (ehk penitsilliin G), tsefuroksiim, tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, doksütsükliin, enrofloksatsiin, florfenikool, marbofloksatsiin, norfloksatsiin, ofloksatsiin, oksütetratsükliin, sulfadimetoksiin, sulfametoksasool, tiamuliin) ja 3 muu ravimi (diklofenak, karbamasepiin, triklosaan) sisaldusi. Mulla ja reoveesette proovide korral õnnestus määrata ainult fluorokinoloone ja tetratsükliine.

Vedelsõnnikus ja komposteerimata reoveesettes tuvastasime fluorokinoloone ja tetratsükliine võrreldavates kontsentratsioonides. Vaatluse all olnud farmi vedelsõnnikust leidsime enrofloksatsiini 10 µg/kg, oksütetratsükliini 30 kuni 124 µg/kg ja doksütsükliini 30 kuni 480 µg/kg. Reoveesetest leiti tsiprofloksatsiini vahemikus 5 kuni 74 µg/kg ja ofloksatsiini 23 µg/kg. Komposteerimine vähendab ravimijääkide sisaldust, protsessi efektiivsus oleneb kasutatavast tehnoloogiast. Kirjanduse põhjal on teada, et fluorokinolooneid on keskkonnas stabiilsed (Thiele-Bruhn 2003). Samas võib toimuda reoveesette komposteerumisel nende degradeerumine. Kui esialgselt võib olla vedelsõnnikus ja toores reoveesettes neid antibiootikume sarnases koguses, siis reoveesette komposteerimise käigus kontsentratsioon langeb kuni kümme korda ning põllule jõuab vedelsõnnikuga võrreldes vähem fluorokinoloone.

Põllule sattunud antibiootikume tuvastasime pinnaveest (põllu kõrval olev kraav) ainult ühe põllu puhul viiest uuritust. Tegemist oli amoksitsilliiniga, mida tuvastati kontsentratsioon 190 ng/l. Seda antibiootikumi oli farmis ka eelnevalt kasutatud. Seega antud uuringus me ei tuvastanud, et vedelsõnnikus olevad antibiootikumid jõuaksid põllul kasutamise korral kiiresti pinnavette. Samas vajab küsimus täpsemaid uuringuid, kuna tuleb arvestada antibiootikumide kasutamise hulka farmis, vedelsõnniku laotamise aega, sadeimeid ja mulla omadusi.

Jälgisime ka olukorda vesiviljeluses. Kokku uuriti 5 erinevat kalakasvatust Eesti erinevates piirkondades. Proovide kogumine viidi läbi 2020 aasta varakevadel ja kordusena suve lõpus. Eeldatav antibiootikumide väärkasutus võiks toimuda kevade-suve jooksul, mil saadakse uus põlvkond kalu.

Kasvanduste väljavoolus me antibiootikumijääke ei täheldanud. Samuti ei tuvastanud me antibiootikumiresistentsete bakterite kõrge taset. Samas täheldasime, et vaatluse all olnud kasvanded uuringu perioodil antibiootikume ei kasutanud. Seega juhud, kus vesiviljeluses antibiootikume kasutatakse võivad siiski muret valmistada.

Lisaks antibiootikumijääkidele määrasime pinnaveest mõningaid keskkonnas kuhjuvaid muid ravimijääke. Diklofenaki ja karbamasepiini kõrge sisaldus pinnavees valmistab muret, kuna leidsime neid aineid mitmetest proovidest (Tabel 5). Tegemist on ainult inimesel kasutatavate ravimitega, seega liiguvad need keskkonda läbi reoveepuhastite ja/või reoveesette komposti. Samuti tuleneb võimalik oht sellest, et inimesed ei käitle kasutamata jäänud ravimeid õigesti. Siinkohal on vajalik järjekindel teavitustöö. Praegu on apteekidel küll kohustus kasutamata ravimid tagasi võtta, kuid see on neile lisatöö. Tuleks mõelda, kuidas ravimite tagasi võtmist apteekidele atraktiivsemaks muuta.

Kokkuvõttes järeldame, et ravimijäägid jõuavad keskkonda nii läbi reoveepuhastuse jääkide (heitvesi, reoveesette kompost) kui vedelsõnnikuga. Protsesside täpsemad parameetrid vajavad edasisi uuringuid. Reoveesette puhul tuleb arvestada erinevate komposteerimistehnoloogiate efektiivsust. Vedelsõnniku puhul tuleks uurida ravimite lagunemist ladustamisel ja võimaliku komposteerimistehnoloogia lisamise vajalikkust. Täpsemalt on vaja ka teada, kuidas ravimijäägid võivad liikuda mullast keskkonda. Siin on oluline jälgida ka mulla omadusi ja sademeid. Erilist tähelepanu vajab ka karstialadel toimuv kuna seal võivad ravimijäägid ja mikroorganismid kergemini ka põhjavette sattuda.

Käesolev töö põhines toimivate tootmis- ja käitlemissüsteemide vaatlusel. Seejuures osutus probleemiks tootjatelt täpse informatsiooni hankimine. Näiteks vedelsõnniku hoiustamise ja laotamisega kohta. Ravimite keskkonda jõudmise võtmeküsimuste täpsemaks uurimiseks oleks vaja katselist lähenemist - katsereaktorite ja katsepõldude kasutamist.

Tabel 5. Karbamasepiini ja diklofenaki leidumine proovides.

Proov	Koht	Aeg	karbamasepiin CAR [ng/l]	diklofenak DIC [ng/l]
Proov 3	Vesiviljelus 2 filter	17.02.2020	0	61
Proov 7	Vesiviljelus 4 filter	17.02.2020	0	656
Proov 15	Põld1 kraav	20.01.2020	47	25
Proov 16	Põld1 kraav	20.01.2020	43	36
Proov 17	Põld1 kraav	20.01.2020	50	27
Proov 19	Põld3 kraav	28.04.2020	0	133
Proov 21	Põld1 kraav	28.04.2020	50	30
Proov 25	Põld3 kraav	28.08.2020	0	204
Proov 30	Põld1 kraav	01.03.2021	62	0
Proov 34	Põld1 kraav	19.04.2021	34	0

6. Mikroobide antibiootikumiresistentsus

6.1. Inimeste kliinilistest materjalidest isoleeritud mikroobitüvede fenotüübiline resistentsus

Mikroobitüvede kogumine

Uuring viidi läbi kaheksas Euroopa Antimikroobikumiresistentsuse Järelevalve Võrgustikuga (EARS-Net) liitunud Eesti tervishoiuasutuses (Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Lääne-Tallinna Keskhaigla, Pärnu Haigla, Ida-Tallinna Keskhaigla, Ida-Viru Keskhaigla, Narva Haigla, SYNLAB Eesti).

Uuringusse kaasati hospitaliseeritud ja ambulatoorsed patsiendid, kellel isoleeriti ESBL-positiivne *Escherichia coli* või *Klebsiella pneumoniae* kompleks (*K. pneumoniae*, *K. variicola*, *K. quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae*, *K. quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae*), metitsilliiniresistentne *Staphylococcus aureus* (MRSA) või vankomütsiiniiresistentne *Enterococcus faecium* (VRE). Iga resistentse tüvega patsiendi kohta kaasati samast raviasutusest tundliku mikroobitüvega patsient või ambulatoorselt järjestikune tundliku mikroobitüvega (ESBL-negatiivne *E. coli*, *K. pneumoniae*, metitsilliinitundlik *S. aureus* või vankomütsiinitundlik *E. faecium*) patsient. Hospitaliseeritud patsientide enterobakterid isoleeriti verest ja ambulatoorsete patsientide tüved uriinist. *S. aureus*'e ja *E. faecium*'i tüved isoleeriti erinevatest kliinilistest materjalidest (nt veri, uriin, haav). Uuringuperioodil (2019-2022 a) koguti 202 resistentse ja tundliku tüve paari ehk 404 tüve. Ambulatoorsete ja haiglatüvede jaotus on toodud Tabelis 6.

Tabel 6. Kogutud mikroobitüvede arv.

Mikroob	Haiglatüved (n=234)	Ambulatoorsed tüved (n=170)
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	8
<i>Enterococcus faecium</i>	28	2
<i>Escherichia coli</i>	120	102
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	64	58

Mikroobitüvede fenotüübiline resistentsus

Ambulatoorsetest ja haigla materjalidest isoleeritud ESBL-positiivsed *E. coli* ja *K. pneumoniae* tüved olid resistentsamad ja kõrgemate MIK väärtustega fluorokinoloonide, aminoglükosiidide, trimetoprimi ja trimetoprim/sulfametoksasooli suhtes (Tabelid 7 ja 8). Kirjanduse andmetel on ESBL-positiivsetest enterobakterite tüvedest kuni 90% resistentsed fluorokinoloonidele, 70% aminoglükosiididele 77-88% trimetoprim/sulfametoksasoolile (Azargun jt 2018, Wiener jt 2016, Khan jt 2020, Xercavins jt 2020, Teklu jt 2019). ESBL-positiivsete tüvede resistentsust teistele antibiootikumide rühmadele seostatakse erinevate ESBL geenidega (CTX-M, SHV, TEM) (Morosini jt 2006, Canton jt 2012). CTX-M geenid klasterduvad tihti samasse geenetilise elementi (plasmiid, transposon jne) geenidega, mis annavad resistentsuse fluorokinoloonidele, aminoglükosiididele, trimetoprim/sulfametoksasoolile ja fosfomütsiinile (Canton jt 2012).

Tabel 7. Ambulatoorseste patsientide uriinikülvidest ja haiglapatsientide verekülvidest isoleeritud ESBL-positiivsete ja ESBL-negatiivsete *E. coli* tüvede resistentsus (%) vastavalt antibiootikumide testimise Euroopa komitee kriteeriumitele.

Antibakteriaalsete preparaatide rühmad	Anti-bakteriaalsed preparaadid	Resistentsete tüvede (%)			
		Ambulatoorsed <i>E. coli</i> tüved (n=102)		Haigla <i>E. coli</i> tüved (n=120)	
		ESBL neg	ESBL pos	ESBL neg	ESBL pos
Penitsilliinid	Ampitsilliin	11,8*	100*	63,8	100
	Metsillinaam	3,9	9,8	7,3	7,1
	Amoksisilliin/ klavulaanhape	17,6*	78,4*	55,2*	77,6*
	Piperatsilliin	11,8*	96,1*	60,3*	79,3*
	Piperatsilliin/ tasobaktaam	2*	23,5*	13,3	29,3
Tsefalosporiinid	Tsefaleksiin	2*	100*	31*	100*
	Tsefuroksiim	45,1*	100*	35,8*	99,2*
	Tseftasidiim	0*	98*	10*	84,17*
	Tseftriaksoon	0*	98*	11,7*	81,7*
	Tsefiksiim	0*	100*	12,5*	84,2*
	Tsefepiim	0*	96,1	10*	75*
Karbapeneemid	Ertapeneem	0	2	0	1,7
	Imipeneem	0	0	0	0
	Meropeneem	0	0	0	0
Monobaktaamid	Astreonaam	0*	43*	10*	24*
Fluorokinoloonid	Norfloksatsiin	0*	78,4*	32,8*	58,6*
	Levofloksatsiin	0*	52,4*	29,8*	50*
	Tsiprofloksaiin	0*	66,7*	29,8*	52,7*
Aminoglükosiidid	Gentamütsiin	15,7*	49*	46,6	60,3
	Tobramütsiin	9,8*	49*	43,1*	65,5*
	Amikatsiin	0*	13,7*	12,1	20,7
Tetratsükliinid	Tigetsükliin	7,8	5,9	11,1	7,9
Muud	Fosfomütsiin	0	2	1,7	1,7
	Nitrofurantoiin	0	3,9	0	1,7
	Trimetoprim	15,7*	54*	32,8	44,8
	TMP/SMX	8,2*	50*	31	39,7

* $p \leq 0,05$ (tundlikud ja resistentsed võrdlus); TMP/SMX – trimetoprim/sulfametoksasool

Tabel 8. Ambulatoorseste patsientide uriinikülvidest ja haiglapatsientide verekülvidest isoleeritud ESBL-positiivsete ja ESBL-negatiivsete *K. pneumoniae* tüvede resistentsus (%) vastavalt antibiootikumide testimise Euroopa komitee kriteeriumitele.

Antibakteriaalsete preparaatide rühmad	Antibakteriaalsed preparaadid	Resistentsete tüvede (%)			
		Ambulatoorsed <i>K. pneumoniae</i> tüved (n=58)		Haigla <i>K. pneumoniae</i> tüved (n=64)	
		ESBL neg	ESBL pos	ESBL neg	ESBL pos
Penitsilliinid	Amoksisilliin-klavulaanhape	6,9*	89,7*	25*	78,1*
	Piperatsilliin	51,7*	100*	48,4*	90,6*
	Piperatsilliin tasobaktaam	0*	48,3*	21,9*	53,1*
Tsefalosporiinid	Tsefaleksiin	3,4*	100*	25*	81,2*
	Tsefuroksiim	32,7*	100*	32,81*	90,6*
	Tseftasidiim	0*	94,8*	10,9*	89*
	Tseftriaksoon	0*	100*	21,9*	78,1*
	Tsefiksiim	0*	98,3*	12*	89*
	Tsefepiim	0*	98,3*	14*	87,5*
Karbapeneemid	Ertapeneem	0*	27,6*	3,1	21,9
	Imipeneem	0	0	0	0
	Meropeneem	0	0	0	0
Monobaktaamid	Astreonaam	0*	96,6*	22,6*	89,1*
Fluorokinoloonid	Norfloksatsiin	3,4*	96,6*	28,1*	71,9*
	Levofloksatsiin	3,4*	85,7*	28,1*	68,8*
	Tsiprofloksaiin	3,4*	95,8*	28,1*	68,8*
Aminoglükosiidid	Gentamütsiin	3,4*	51,7*	28	40,6
	Tobramütsiin	0*	65,5*	31,2*	65,6*
	Amikatsiin	0	3,4	3,1	6,2
Muud	Trimetoprim	3,4*	79,3*	28,1*	65,6*
	TMP/SMX	0*	69*	28,1*	65,6*

* p ≤ 0,05 (tundlikud ja resistentsed võrdlus); TMP/SMX – trimetoprim/sulfametoksasool

Kahjuks osutus 3/4 ESBL-positiivsetest enterobakteritest resistentseks ka amoksisilliin/klavulaanhappele ning 1/3 *E. coli* ja ligi pooled *K. pneumoniae* tüvedest ka piperatsilliin-tasobaktaamile. Seega oleks oluline vähendada beetalaktaamaasi inhibiitoriga kombineeritud

penitsilliinide kasutamist inimeditsiinis. Nende kasutamise suurenemist Eestis on kirjeldatud ka varem (Lass jt 2020).

Ambulatoorsetest uriiniproovidest isoleeritud ESBL-negatiivsete enterobakterite resistentsus metitsilliinidele, 3.-4. põlvkonna tsefalosporiinidele, fluorokinoloonidele, nitrofurantoiinile ja trimetoprim/sulfametoksasoolile oli madal. Ambulatoorsete uroinfektsioonide raviks sobivad metitsilliinid ja nitrofurantoiin. Alternatiiviks oleks trimetoprim või trimetoprim/sulfametoksasool, kuna ESBL-negatiivsete enterobakterite resistentsus oli alla 20% (Gupta jt 2011). Haiglatest isoleeritud ESBL-negatiivsetest tüvedest osutus rohkem kui 20% resistentseks fluorokinoloonidele, trimetoprimile ja trimetoprim/sulfametoksasoolile. Kui resistentsus trimetoprim/sulfametoksasoolile on üle 20% ja fluorokinoloonide resistentsus üle 10%, siis ei soovitata antud antibiootikume kasutada uroinfektsioonide empiirilises ravis (Gupta et al 2011).

MRSA tüvedel olid võrreldes metitsilliinitudlike *S. aureus*'e tüvedega kõrgemad beetalaktaamide, fluorokinoloonide ja aminoglükosiidide MIK-d (Tabel 9). Tabelis 8 on kasutatud MIK väärtusi, kuna Gram-positiivsetel kokkidel puuduvad enamikele määratud antibiootikumidele EUCAST kriteeriumid tundlike ja resistentsete kindlakstegemiseks.

Haiglast isoleeritud ESBL-negatiivsete *E. coli* ja *K. pneumoniae* tüvede MIK-d olid kõrgemad beetalaktamaasi inhibiitoriga penitsilliinidel, 3.-4. põlvkonna tsefalosporiinidel, streptogramiinidele, fluorokinoloonidel, aminoglükosiididel, trimetoprimil ja trimetoprim/sulfametoksasoolil võrreldes ambulatoorsetest materjalidest isoleeritud ESBL-negatiivsete tüvedega. Ka meie eelnev uuring näitas, et haigla patsientide verest isoleeritud enterobakterid on resistentsamad, kui ambulatoorsetest uriinidest isoleeritud enterobakterid (Sepp jt 2020). Haiglas on suurem antibiootikumide kasutamine, mis tingib resistentsemate mikroobitüvede selektsiooni ja patsientide kolonisatsiooni antibiootikumiresistentsete tüvedega. Ambulatoorsete patsientide antibakteriaalse ravi määramisel on oluline arvestada eelnevat haiglas viibimist, sest patsiendid võivad olla koloniseeritud resistentsete mikroobitüvedega.

Tabel 9. Gram-positiivsete mikroorganismide (metitsilliinitudlik *S. aureus* vs metitsilliini-resistentne *S. aureus* ja vankomütsiini-tundlik *E. faecium* vs vankomütsiini-resistentne *E. faecium*) minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide (MIK) võrdlus.

Anti-bakteriaalsete preparaate rühmad	Anti-bakteriaalsed preparaadid	MIK ₅₀		MIK ₅₀	
		Metitsilliini-tundlik <i>S. aureus</i>	Metitsilliini-resistentne <i>S. aureus</i>	Vankomütsiini-tundlik <i>E. faecium</i>	Vankomütsiini-resistentne <i>E. faecium</i>
Beetalaktaamid	Penitsilliin	0,250"	0,250"	0,250	0,25
	Ampitsilliin	1	1	16	16
	Oksatsilliin	0,250"	2"	2	2
	Moksalaktaam	16"	16"	16	16
	Tsefoksitiin	2"	8"	8	8
	Tseftriaksoon	0,250"	0,5"	1	1

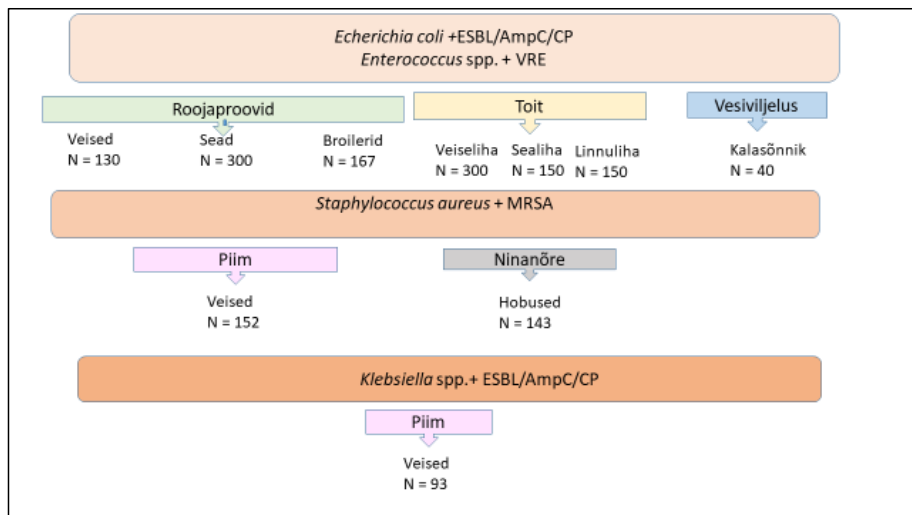
	Imipeneem	1"	1"	8	8
Amino- glükosiidid	Kanamütsiin			32	32
	Gentamütsiin	1"	2"	4	4
	Tobramütsiin	1"	2"	4	4
Flurokinoloonid	Tsiprofloksatsiin	0,5"	0,5"	4	4
	Levofloksatsiin	0,5"	0,5"	4	4
	Moksifloksatsiin	0,250"	0,250"	2	2
Glükopeptiidid ja lipo- glükopeptiidid	Vankomütsiin	1	1	0,5"	8"
	Teikoplaniin	0,5	0,5	0,5"	0,5"
Makroliidid, linkosamiidid, streptogramiidid	Erütromütsiin	0,250"	4"	4	4
	Klindamütsiin	0,250"	0,250"		
	Pristinamütsiin			0,5	0,5
	Kvinupristiin/ dalfopristiin	0,5	0,5	1"	0,5"
Tetratsükliinid, oksasolidoonid	Tetratsükliin	0,5	0,5	2"	0,5"
	Tigetsükliin	0,125	0,125		
	Linesoliid	1	1	2	2
Muud	Daptomütsiin	0,5"	0,5"	1	1
	Fosfomütsiin	16	16	64	64
	Klooramfenikool	4	4	6	4
	Fusidiinhape	0,5	0,5	4	4
	Mupirotsiin	0,5	0,5	2	2
	Nitrofurantoiin	16	16	64	64
	Trimetoprim	2"	2"	0,5	0,5
	TMP/SMX	0,5	0,5	0,5	0,5

" p ≤ 0,05 (MIK võrdlus); TMP/SMX – trimetoprim/sulfametoksasool

6.2. Loomadelt ja toidust isoleeritud mikroobitüvede fenotüübiline resistentsus

Proovide kogumine

Veterinaarmeditsiini valdkonna proovide kogumine kestis kaks aastat (01.09.2019-30.09.2021). Kokku analüüsiiti 1625 proovi, mis pärinesid erinevatelt loomaliikidelt ja toidust (Joonis 18).



Joonis 18. Veterinaaria valdkonna proovide arv, päritolu ja uuritud mikroobiliigid.

6.2.1. *Escherichia coli* antibiootikumiresistentsus Eestis aastatel 2017-2021

Sigadelt, broileritelt ja veistelt pärinevate isolaatide fenotüübiline antibiootikumiresistentsus

Kliiniliselt tervetelt sigadelt pärinevate ESBL/AmpC-negatiivsete *E. coli* isolaatide (n=281) antibiootikumiresistentsus ei ole kolme aasta võrdluses (2017 vs 2019 vs 2021) vähenenud. Kui 2017. aastal oli ESBL- ja/või AmpC-negatiivsete *E. coli* isolaatide hulgas multiresistentseid isolaate (üheaegne resistentsus kolmele ja enamale toimeainele) 11,9% ja 2019. aastal 21,2%, siis 2021. aastal oli see 18,4%. Kõige sagedamini esines üheaegset resistentsust ampitsilliini, tetratsükliini ja trimetoprimi suhtes. Kõikidest kolme aasta jooksul kogutud isolaatidest (n=394) tuvastati ESBL ja/või AmpC beetalaktamaase tootev *E. coli* fenotüüp 2017. aastal 24 (26,3%), 2019. aastal 37 (34,2%) ja 2021. aastal 52 (32,9%) isolaadil. Seega ei ole ESBL ja AmpC beetalaktamaase tootvate tüvede osakaal kolme uurimisaasta võrdluses muutunud. Karbapeneemresistentseid tüvesid sigadelt leitud ei ole.

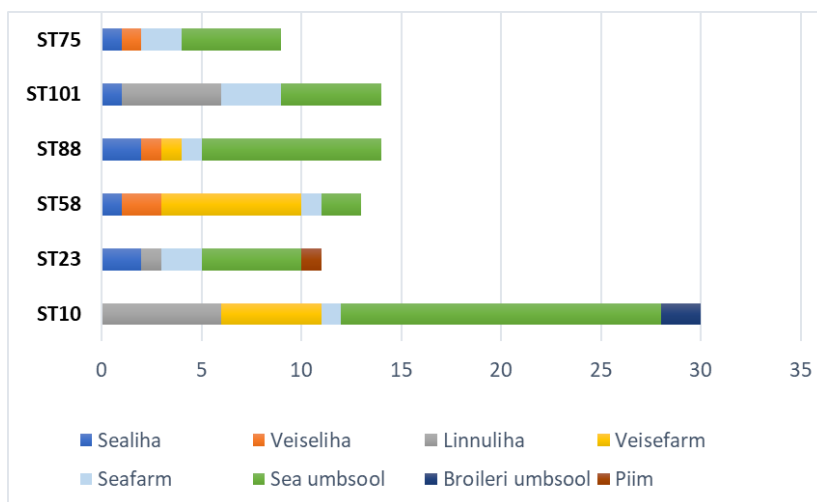
2018. ja 2020. aasta võrdluses on kliiniliselt tervetelt broileritelt isoleeritud *E. coli* antibiootikumiresistentsus ESBL- ja/või AmpC-negatiivsete tüvede hulgas (n=167) vähenenud. Kui 2018. aastal oli ESBL- ja/või AmpC-negatiivsete *E. coli* isolaatide hulgas multiresistentseid isolaate 61,2%, siis 2020. aastal 19%. Kõikidest kahe aasta jooksul broileritelt kogutud isolaatidest (n=278) osutusid 111 isolaati ESBL/AmpC tüüpi beetalaktamaase tootvateks. ESBL/AmpC tüüpi beetalaktamaase tootvate isolaatide osakaal on kahe uurimisperioodi võrdluses mõnevõrra vähenenud, olles 2018. aastal 44,8% ja 2020. aastal 34%.

115 uuritud piimafarmist leiti ESBL ja/või AmpC tüüpi beetalaktamaase tootvaid *E. coli* tüvesid 50 farmist (43,4%). Sigalate puhul koguti sõnnikuproove 15 farmist. ESBL/AmpC tüüpi beetalaktamaase tootev *E. coli* isoleeriti kaheksas seafarmis (53,3%).

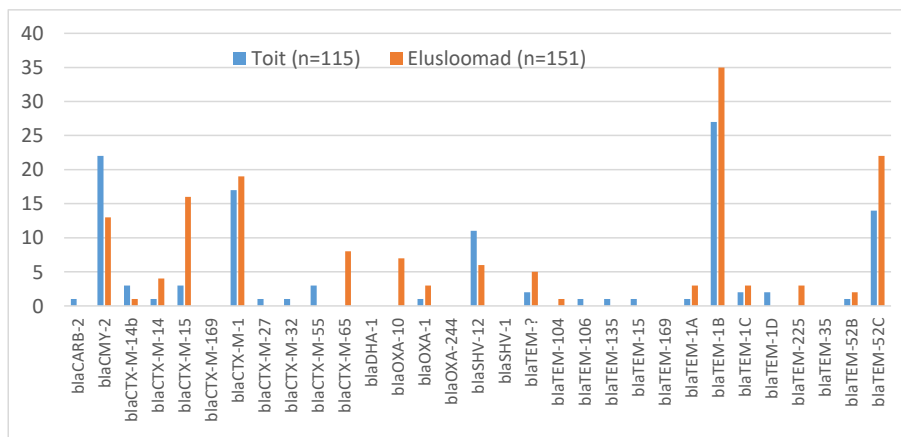
Sea-, broileri- ja veiselihast pärinevate isolaatide antibiootikumiresistentsus

Kahe uurimisaasta jooksul kogutud sealiha (n=300) ja veiseliha (n=300) proovidest tuvastati kokku 39 ESBL ja/või AmpC tüüpi beetalaktamaase tootvat *E. coli* tüve. Veise- ja sealiha tuvastati 2019. aastal kaheksa (2,7%) ja 2021. aastal 18 (6%) ESBL/AmpC-positiivset *E. coli* isolaati. Sea- ja veiselihaproovide päritolumaad (kodumaine vs imporditud) ja ESBL/AmpC-positiivse *E. coli* esinemuse vahel oli statistiliselt oluline seos (p=0,005). Imporditud lihas esines resistentseid tüvesid rohkem.

Loomadelt ja toidust isoleeritud ESBL-positiivsetel *E. coli* tüvedel (n=310) leiti 130 erinevat järjestuse tüüpi. Kuus enamlevinud järjestuse tüüpi esines 91 isolaadil (Joonis 19).



Joonis 19. Loomadelt ja toidust isoleeritud ESBL-positiivsete *E. coli* tüvede järjestuse tüüpide jaotus.

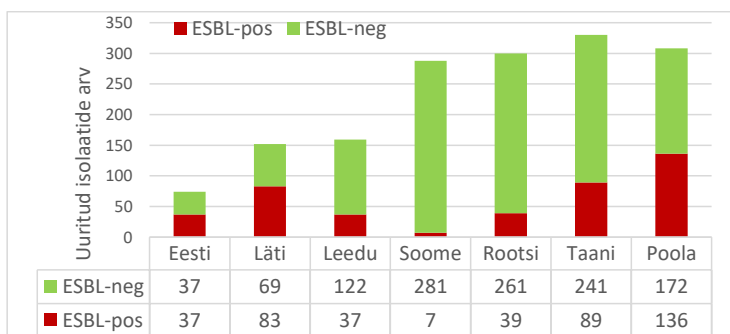


Joonis 20. Erinevate beetalaktamaaside jaotus lihast ja elusloomadelt isoleeritud *E. coli* hulgas.

Beetalaktamaaside jaotust iseloomustab Joonis 20. Lihaproovidest leiti kokku 22 ja elusloomadelt 19 erinevat beetalaktamaasi tüüpi. Kõige sagedasemad olid *bla*_{TEM-1B} ja *bla*_{TEM-52C}. CTX-M tüüpide hulgast oli lihas ja elusloomadel kõige levinum *bla*_{CTX-M1}. AmpC tüüpi beetalaktamaasidest oli mõlemas proovide rühmas kõige sagedasem *bla*_{CMY-2}.

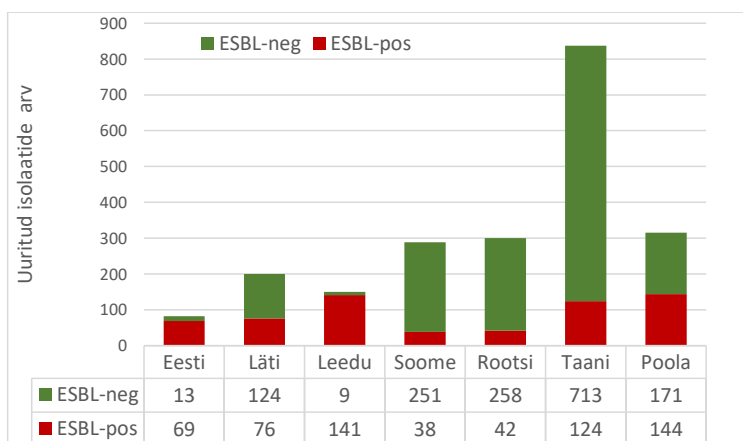
ESBL/AmpC tüüpi beetalaktamaase tootvate *E. coli* mikroobide esinemus lähiriikides

Lähiriikide võrdlusandmed koguti 2019. aasta EL seireandmete baasil. Kliiniliselt tervetelt sigadelt isoleeritud *E. coli* ESBL/AmpC esinemus on riikide lõikes varieeruv. Põhjamaades jääb positiivsete tüvede osakaal 2,4% (Soome) ja 26,7% (Taani) vahele. Balti riikidest ja Poolast pärit sigade umbsoolleproovides esines ESBL/AmpC-positiivne *E. coli* 23,2 - 54,6% isolaatidest (Joonis 21).



Joonis 21. Põhja- ja Baltimaadest kliiniliselt tervete sigade umbsooltest isoleeritud ESBL/AmpC positiivsete *E. coli* isolaatide arv 2019. aastal.

Ka kliiniliselt tervete broilerite umbsooltest isoleeritud ESBL/AmpC positiivsete *E. coli* isolaatide osakaal oli erinev, kusjuures Põhjamaades oli esinemus võrreldes Baltimaade ja Poolaga oluliselt madalam (Joonis 22).



Joonis 22. Põhja- ja Baltimaadest kliiniliselt tervete broilerite umbsooltest isoleeritud ESBL/AmpC positiivsete *E. coli* isolaatide arv 2019. aastal.

6.2.2. Enterokokkide antibiootikumiresistentsus Eestis aastatel 2017-2021

Kliiniliselt tervete sigade umbsooltest pärineva Enterococcus spp. fenotüübiline antibiootikumiresistentsus 2017. ja 2019. aastal

2017. ja 2019. aastal isoleeriti sigade umbsooltest kokku 81 *E. faecalis* ja 177 *E. faecium* tüve. Vankomütsiiniresistentseid enterokokke kliiniliselt tervete sigade umbsooltest kummagi uuringuperioodi jooksul ei isoleerunud. Kahe proovide kogumise perioodi võrdluses on vähenenud tsiprofloksatsiiniresistentsete *E. faecium* tüvede osakaal (27,6% vs 1,8%). Ampitsilliini, tetratsükliini ja erütromütsiini osas on resistentsuse tase jäänud suhteliselt samale tasemele.

Kliiniliselt tervete broilerite umbsooltest pärineva Enterococcus spp. fenotüübiline antibiootikumiresistentsus 2018. ja 2020. aastal

Kahe uuringuaasta jooksul isoleeriti broilerite umbsooltest kokku 117 *E. faecalis* ja 125 *E. faecium* tüve. Vankomütsiiniresistentseid enterokokke nendel aastatel kliiniliselt tervete broilerite umbsooltest ei leitud. Tsiprofloksatsiinile resistentsete *E. faecium* tüvede osakaal on kahe proovide kogumise perioodi võrdluses vähenenud (31,3% vs 15,6%). Ampitsilliini, tetratsükliini ja erütromütsiini suhtes on resistentsuse tase jäänud suhteliselt samaks.

6.2.3. Staphylococcus spp. antibiootikumiresistentsus aastatel 2019-2021

Metitsilliiniresistentsete stafülokokkide esinemus hobuste ninanõres, veiste piimas ja sigade organproovides

Uuringu jooksul koguti Eestis elavatelt hobustelt metitsilliiniresistentsete *S. aureus* (MRSA) isolaatide tuvastamiseks kokku 141 ninakaapeproovi. Isoleeritud stafülokokkidel (n=20) määrati antibiootikumitundlikkus. Kõige enam leiti koagulaasnegatiivseid stafülokokke ja peamiseks liigiks oli *S. delphini* (9/16, 45%). Selline isolaatide jaotus on meie eelnevate andmete valguses ootuspärane. *S. aureus* isolaate oli kokku neli, millest kaks osutusid metitsilliiniresistentseteks. MRSA levimus oli uuritud hobuste populatsioonis 1,4% (CI 95% 0,17-5,03). Mõlemad MRSA isolaadid kuulusid genotüübiliselt ST398 gruppi. Isoleeritud MRSA-negatiivsed stafülokokid olid resistentsed peamiselt fusidiinhappe (50%) ja trimetoprim/sulfametoksasooli (18%) suhtes.

Üle 100-pealistest veisefarmidest koguti 2020. aastal 152 jahutipiimaproovi. Eestis on ligikaudu 200 sellesse suurusjärku kuuluvat piimafarmi, mis tähendab, et uuringusse võeti 75% farmidest. Igast farmist võeti üks proov. MRSA genotüübiga ST398 tuvastati kaheksas jahutipiimas. MRSA levimus jahutipiimades oli 5,3% (CI 95% 2,7-10,1).

2020. aastal saadeti laborisse MRSA määramiseks 103 proovi, mis pärinesid sigadelt võetud kliinilisest materjalist. *S. aureus* leiti kokku seitsmel korral ja kahel korral neist oli tegu MRSA-ga. Mõlemad proovid pärinesid samast farmist ja mõlemad isolaadid kuulusid ST398 gruppi.

6.2.4. Vesiviljelusest pärinevate isolaatide antibiootikumiresistentsus

Vankomütsiiniresistentsete enterokokkide ja ESBL/AmpC *E. coli* esinemuse määramiseks analüüsiti 40 kalasõnniku ja puhastusfiltri proovi, mis pärinesid 12 kalakasvandusest. Uurimiseluseid *E. coli* tüvesid ei leitud ühestki proovist.

6.3. Bakteritüvede iseloomustus genoomiandmete põhjal

Uuringu eesmärgiks oli analüüsida genoomsete järjestuste alusel *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ja *Staphylococcus aureus*'e tüvede levimust. Väiksemate tüvede hulgaga koguti andmeid ka *Enterococcus faecium*'i, *E. fecalis*'e ja *Salmonella enterica* kohta. Hiljutisi ülekandeid (neid, mis on toimunud viimase 5-10 aasta jooksul) inimese-looma-toidu-keskkonna vahel ei täheldatud ühelgi juhul. Ülekanded ei ole seega väga sagedased ja sageduse täpsemaks hindamiseks vajame suuremat andmekogu.

6.3.1. *Escherichia coli*

Kokku tuvastati 174 erinevat *E. coli* järjestuse tüüpi, millest viis levinuimat olid ST131 (n=62; 10,8%), ST10 (n=49; 8,6%), ST69 (n=25; 4,4%), ST95 (n=22; 3,8%) ja ST73 (n=19; 3,3%). Ühtlasi tuvastati 14 uut ST-d, mida [PubMLST andmebaasis](#) ei ole. ST131 oli kõige sagedasem inimeselt isoleeritud tüvede järjestuse tüüp. Nii loomadelt, toidust kui ka keskkonnast isoleeritud tüvede hulgas oli levinuim ST10. Ühtlasi oli ST10 kõige levinuimaks järjestuse tüübiks, kuna see tuvastati kõikidest uuritud keskkondadest kogutud proovides (Tabel 10).

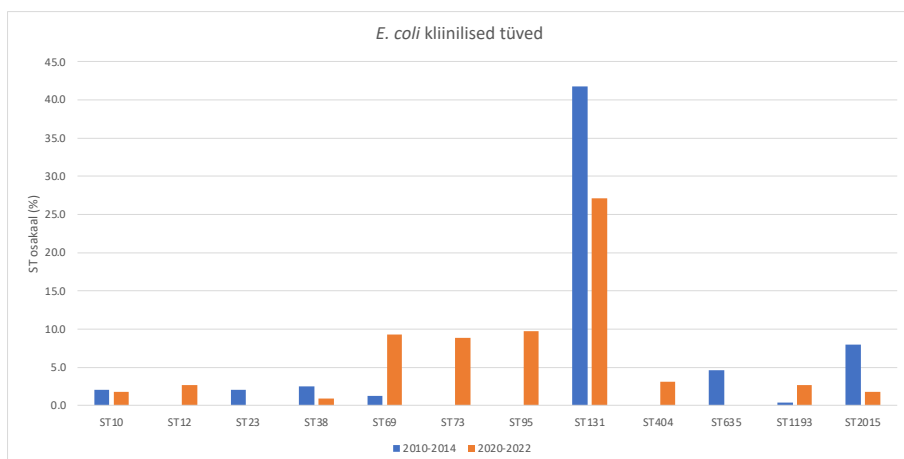
Tabel 10. Levinumad *E. coli* järjestuse tüübid erinevates keskkondades.

Inimene		Loomad		Keskkond		Toit	
ST	Arv	ST	Arv	ST	Arv	ST	Arv
131	61	10	31	10	8	10	6
95	22	88	14	1079	3	101	5
69	21	1079	13	101	1	752	5
73	20	58	10	3232	1	93	4
404	7	101	9	38	1	115	3
1193	6	23	9	877	1	117	3
12	6	75	7			23	3
10	4	1611	6			57	3
127	4	164	5			58	3
141	4	542	5			746	3

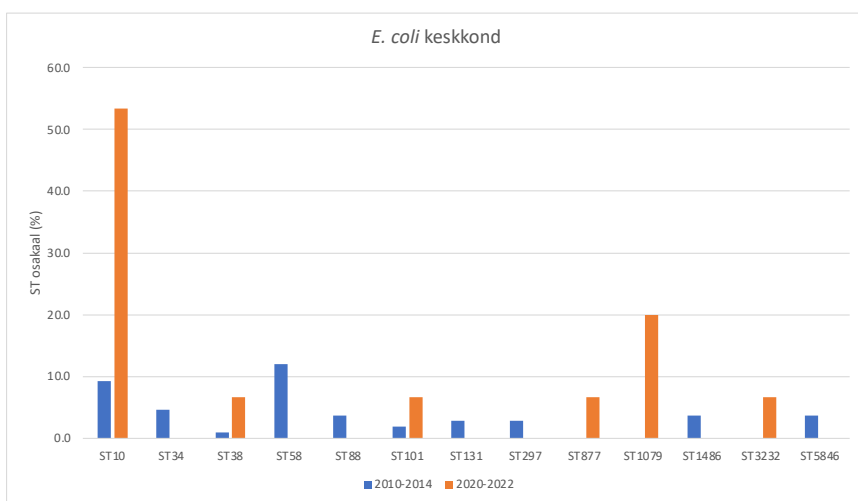
Erinevates keskkondades esinenud sama järjestuse tüübiga tüved on tuumgenoomi järjestustelt siiski väga erinevad, mis näitab, et hiljutisi ülekandeid erinevate keskkondade vahel ei ole toimunud. Kõige lähedasemad tüved, mis erinevatest keskkondadest tuvastati, erinevad tuumgenoomi baasil minimaalselt ca 30 nukleotiidi võrra. Arvestades mutatsioonide sageduseks ca 6-10 nukleotiidi aastas, paigutab see võimaliku ülekande 3-5 aasta tagusse aega.

Analüüs näitas, et ESBL fenotüüp on fülogeneetilisel pool suhteliselt ühtlaselt jaotunud. Siiski tuleb täheldada, et inimesel levinuim ST131 on peaaegu täielikult ESBL-positiivne. See on probleemiks, kuna tegemist on peamiselt invasiivsete tüvedega.

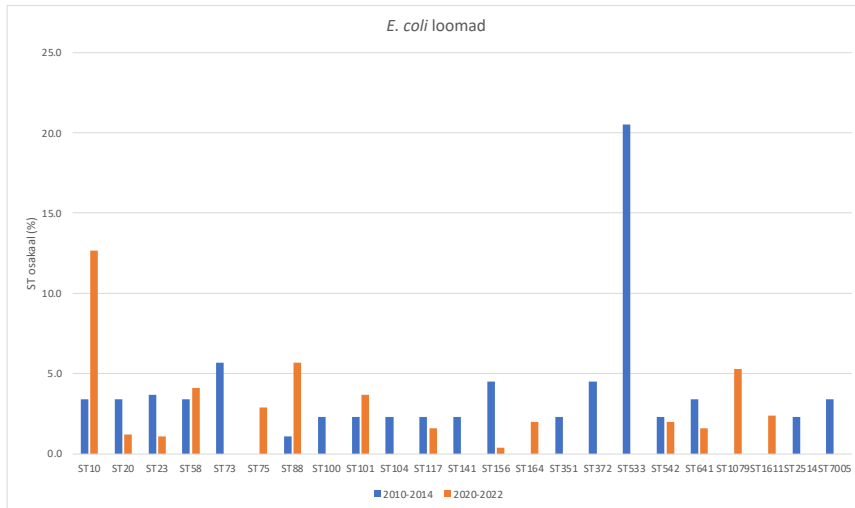
Võrreldes perioodiga 2010.-2014. a näeme, et kliinilistes tüvedes domineerib jätkuvalt ST131 (Joonis 23). Keskkonnast ja loomadelt pärit tüvedes on aga oluliselt tõusnud ST10 osakaal (Joonised 24 ja 25).



Joonis 23. *E. coli* kliiniliste tüvede ST jaotuse võrdlus erinevatel ajaperioodidel.



Joonis 24. Keskkonnast kogutud *E. coli* tüvede ST jaotuse võrdlus erinevatel ajaperioodidel.



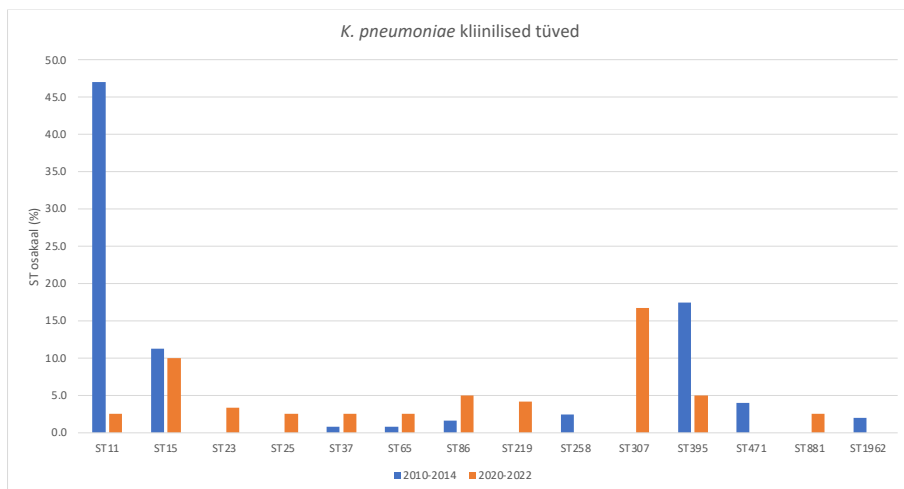
Joonis 25. Loomadelt pärinevate *E. coli* tüvede ST jaotuse võrdlus erinevatel ajaperioodidel.

Olulise ohuna nähakse plasmiididel levivaid *mcr* geene, mis annavad resistentsuse kolistiinile (Xu jt 2022). Käesolevas uuringus selliseid geene ei tuvastatud, ehkki kolistiiniresistentset *E. coli* tüve on Eestis varem isoleeritud (Brauer jt 2016).

6.3.2. *Klebsiella pneumoniae*

Kokku tuvastati 69 erinevat järjestuse tüüpi, millest viis levinuimat olid ST307 (n=20; 14,7%), ST15 (n=12; 8,8%), ST395 (n=6; 4,4%), ST86 (n=6; 4,4%) ja ST219 (n=5; 3,7%). Kõik need järjestuse tüübid esinesid inimeselt pärit tüvede hulgas. Tuvastati viis uut järjestuse tüüpi, mida [PubMLST andmebaasis](#) ei ole.

ESBL-positiivne ST307 on levinud Põhja-Ameerikas (Long jt 2017), Lõuna-Ameerikas (Andrade jt 2018) ja Euroopas (David jt 2019). Ka meie uuringus oli ST307 valdavalt ESBL-positiivne. Perioodil 2010.-2014. a ei olnud ST307 Eestist leitud. Näib, et tegemist on maailmas laialt leviva klastriga, mis on nüüdseks ka Eestisse jõudnud (Joonis 26).



Joonis 26. *K. pneumoniae* kliiniliste tüvede järjestusklastrite levik erinevatel ajaperioodidel.

K. pneumoniae'le on iseloomulik spetsiifiliste järjestuse tüüpide esinemine inimestel ja loomadel. Ainsana leidsid mõlemas keskkonnas ST111 (n=3; 2,2%) ja ST187 (n=2; 1,5%), kuid tuumgenoomi suur erinevus ei viita hiljutisele ülekandele. Kirjanduse andmetel on *Klebsiella pneumoniae* zoonootilise ülekande potentsiaaliga, kuid tüvesid on veel vähe iseloomustatud ja me ei tea ülekande ulatust (Hu jt 2021). Käesoleva töö andmete põhjal me väga sagedast ülekannet ei tuvastanud. Plasmiididel levivaid *mcr* geene, mis annavad resistentsuse kolistiinile, me oma uuringus ei leidnud.

6.3.3. *Staphylococcus aureus*

Kokku tuvastati 16 erinevat *S. aureus*'e järjestuse tüüpi, millest kõik osutusid spetsiifiliseks kas ainult loomadele või inimestele. Kolm levinuimat järjestuse tüüpi olid ST88 (n=28; 43,1%), ST398 (n=12; 18,5%) ja ST45 (n=5; 7,7%). ST88 tüve leiti ainult inimeselt ja kõik ST398 tüved isoleeriti loomadelt.

ST88 on algselt Aafrikas levinud MRSA klaster (Kpeli jt 2017). Ka antud töös on tegemist valdavalt metitsilliiniresistentse klasteriga. Praeguses projektis on ST88 tüved ühest puhangust Tallinna haiglates. ST398 on tavaline loomakasvatustes esinev järjestuse tüüp, mis võib vahel ka inimese kanduda, kuid tavaliselt haigust inimesel ei põhjusta (Lienen jt 2021).

6.3.4. Vankomütsiiniresistentsed enterokokid (VRE)

Lähtudes kliinilistes proovides eelnevalt esinenud VRE leidude arvust tundsiime projekti alustades muret, et VRE-de levik kasvab kiiresti. Õnneks seda ei ole juhtunud ja projekti raames leidsime ainult üksikuid tüvesid. Eelneva materjali analüüsi publitseerisime artiklis Aun jt 2021.

Sama järjestuse tüübiga tüvesid, mis oleks levinud erinevates keskkondades ja viitaks ülekande toimimisele, VRE-de hulgas ei leitud. Kokku tuvastati *E. faecium*'i ja *E. faecalis*'e puhul vastavalt 11 ja 4 erinevat järjestuse tüüpi. Neist kolm on uued, mida hetkel PubMLST andmebaasis pole. VRE+ *E. faecium*'i tüvede puhul oli levinuim vankomütsiiniresistentne ST117 (n=12; 33,3%).

6.3.5. *Salmonella enterica*

Kõik kogutud *Salmonella enterica subsp. enterica serovar Mbandaka* tüved kuulusid tüüpi ST314 ning pärinesid loomadelt. Keskkonnast isoleeritud *Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium* tüvi oli ST34. ST314 on seostatud väga kõrge antibiootikumiresistentsuse tasemega (Wang jt 2021), kuid Eestist isoleeritud tüvedel resistentsust ei tuvastatud.

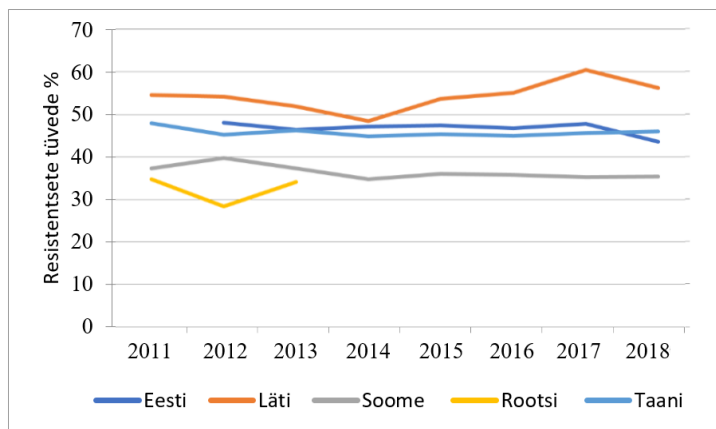
6.4. Ambulaatoriselt oluliste mikroobide AMR trendid 2008-2018 a. ning võrdlus lähiriikidega

Resistentsuse trendide analüüsiks kasutati Läti, Soome, Rootsi ja Taani andmeid, mis koguti EARS-Net andmebaasist.

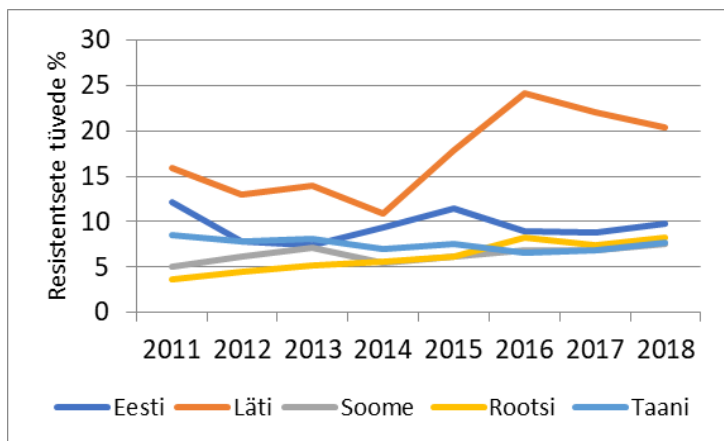
Invasiivsete *E. coli* tüvede resistentsus aminopenitsilliinide (ampitsilliini) suhtes on Eestis stabiilselt kõrge, kuid veidi vähenemas – kui 2012. aastal olid resistentsed 48% tüvedest, siis 2018. aastal oli resistentsed 43% (Joonis 26). Resistentsus 3. põlvkonna tsefalosporiinide (tseftasiid, tseftoksiim) suhtes jäi vahemikku 7,4-12,2% ning on püsunud stabiilsena (Joonis 27).

Resistentsus fluorokinoloonidele (tsiprofloksatsiin) on suhteliselt stabiilne (12-17%, maksimaalse näitajaga 2018. aastal) (Joonis 28). Aminoglükosiididele olid 2018. aastal resistentsed 6,2% *E. coli* tüvedest. Üheski vaadeldavas riigis ei ole 2018. aastal kirjeldatud karbapenemaase produtseerivaid *E. coli* tüvesid. Naaberriikidega võrreldes esines 2018. aastal resistentsed *E. coli* tüvesid kõige enam Lätis ning kõige vähem Soomes (Joonised 27-29). Vaadeldud riikidest oli ainult Läti invasiivsete tüvede resistentsus 3. põlvkonna tsefalosporiinidele Euroopa liidu keskmisest kõrgem (EU keskmine oli 2018. aastal 15,1%). Taanis on *E. coli* tüvede resistentsus madal, kuid viimastel aastatel on märgata resistentsuse tõusu flurokinoloonide suhtes (ERAS-Net 2019).

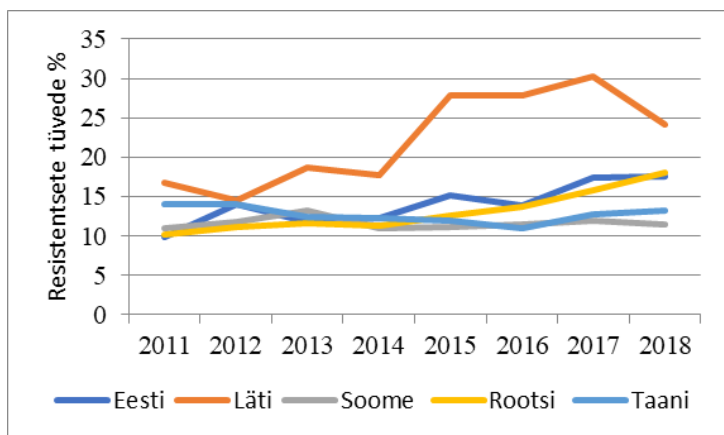
2012. aastal läbiviidud BEEP (*Baltic ESBL Epidemiology Project*) uuringu kohaselt esines ESBL *E. coli* tüvedel sagedamini Lätis (ambulaatorsetel keskmiselt 4,7% ja haiglas 12%) ning Peterburis, Venemaal (vastavalt 12% ja 11,9%). Samas olid ESBL esinemissageduste erinevused asutuste vahel suured, eriti Venemaal (ambulaatoriselt 0-42%; haiglas 5,7-53%).



Joonis 27. *E. coli* resistentsus aminopenitsilliinidele.



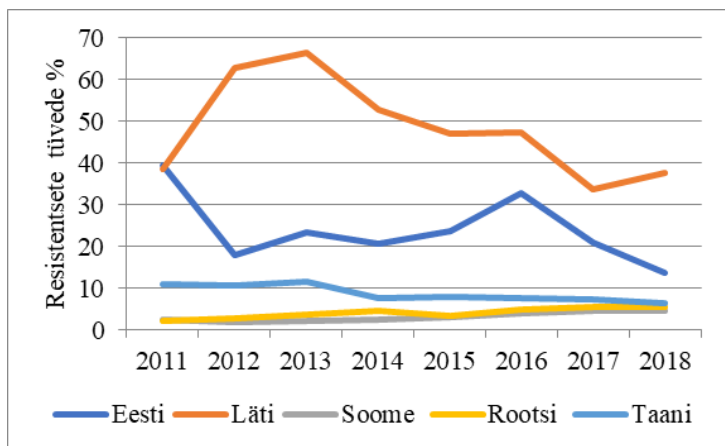
Joonis 28. *E. coli* resistentsus kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele.



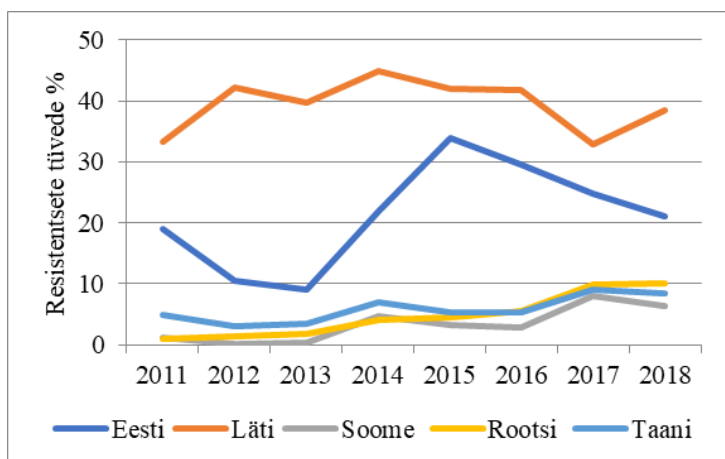
Joonis 29. *E. coli* resistentsus flurokinoloonide suhtes.

Invasiivsete *Klebsiella pneumoniae* tüvede resistentsus 3. põlvkonna tsefalosporiinide (tseftasidiim ja/või tsefotaksiim) suhtes on Eestis võrreldes 2011. aastaga vähenenud peaaegu neli korda (39,5% vs 13,6%) (Joonis 30). Ka Lätis on viimastel aastatel *K. pneumoniae* resistentsus 3. põlvkonna tsefalosporiinidele vähenenud (EARS-Net 2019). Resistentsus fluoroquinoloonide (tsiprofloksatsiini) suhtes püsib kõrge (2018. aastal 21%), kuid on märgata resistentsuse vähenemist (ERAS-Net 2018). Soomes ja Taanis on viimastel aastatel täheldatav fluoroquinoloonide resistentsuse tõus (Joonis 31) (EARS-Net 2018, ERAS-Net 2019).

Resistentsus aminoglükosiididele (amikatsiin, gentamütsiin) on Eestis suurem kui võrdlusriikides (2018. aastal 10%), kuid trend on vähenemise suunas sarnaselt Lätiga (EARS-Net 2019). Enamus *K. pneumoniae* tüvedest olid nii Eestis kui võrdlusriikides 2011.-2018. aastal tundlikud karbapeneemide suhtes, mis on hea näitaja, kuna Euroopa keskmine *K. pneumoniae* resistentsuse määr oli 2018. aastal 7,5%.

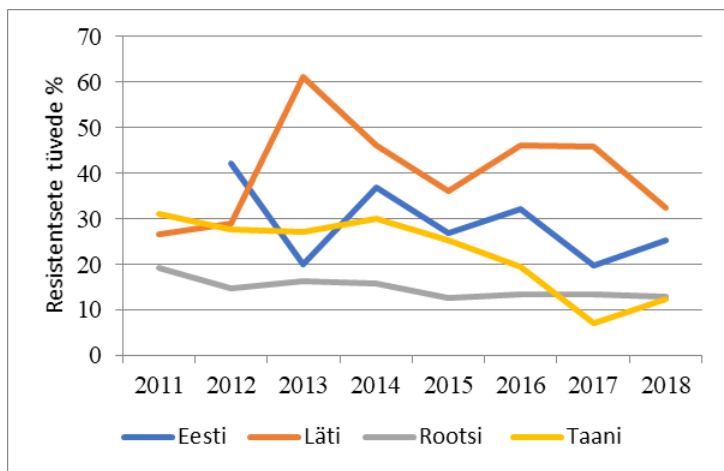


Joonis 30. *K. pneumoniae* resistentsus kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele.



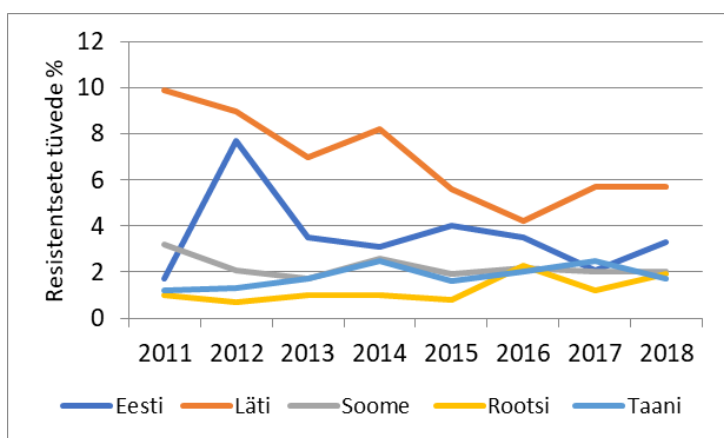
Joonis 31. *K. pneumoniae* resistentsus flurokinoloonidele.

Enterococcus faecalis'e resistentsus gentamütsiini ja makroliidide suhtes püsib kõrgel tasemel (2018. aastal 25%, EU keskmine 27,1%). Resistentsuse määr on veidi kõrgem Lätis (2018. aastal 32%) ja madalam Rootsis ning Taanis (mõlemas ca 12%) (Joonis 32). Kõik seni Eestis analüüsitud *E. faecalis*'e tüved on olnud tundlikud vankomütsiini suhtes, kuid 2018. aastal tuvastati üks linesoliidi suhtes resistentne tüvi.



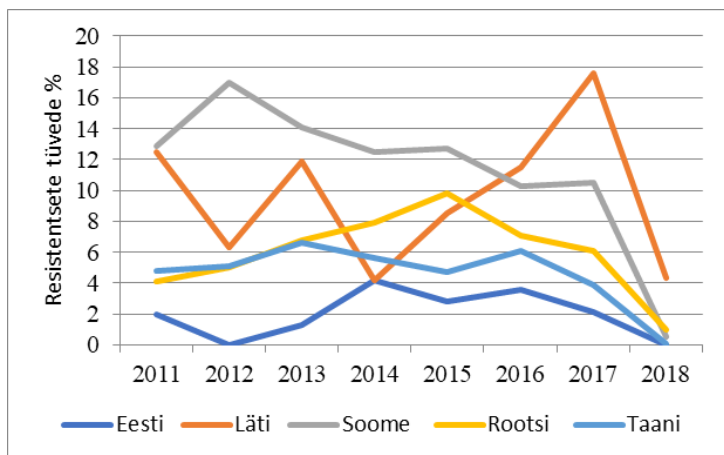
Joonis 32. *Enterococcus faecalis*'e resistentsus gentamütsiini suhtes.

Invasiivse metitsilliiniresistentse *S. aureus*'e (MRSA) osakaal oli Eestis 2011.-2018. aastal 1,7-3,5% (Joonis 33). Kõik Eestis vankomütsiini suhtes uuritud tüved olid tundlikud, kuid 2018. aastal tuvastati neli linesoliidi suhtes resistentset tüve. MRSA-d esineb vähe ka võrdlusriikides, kuid mõnevõrra sagedamini Lätis (2018. aastal 5,7% tüvedest).

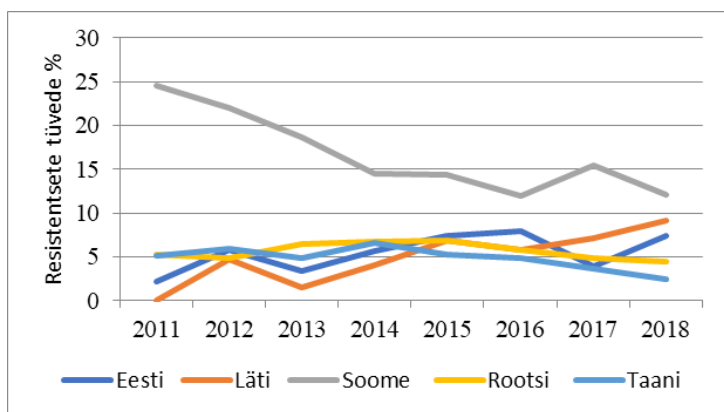


Joonis 33. *S. aureus*'e resistentsus metitsilliini suhtes ehk MRSA osakaal.

Eestis on *S. pneumoniae* resistentsus penitsilliini suhtes madal ja 2018. aastal ei olnud ükski invasiivne tüvi resistentne (Joonis 34). Soomes, Rootsis ja Taanis oli penitsilliiniresistentsete tüvede osakaal alla 1%, Lätis aga kõrgem (4,3%). Resistentsus makroliidide (erütromütsiin) suhtes ei ole Eestis kõrge, ehkki viimastel aastatel oli see suurenemise trendiga. Samas olid kõik *S. pneumoniae* tüved Eestis tundlikud 3. põlvkonna tsefalosporiinide (tseftriaksoon, tsefotaksiim) ja moksifloksatsiini suhtes. Sarnased tulemused saadi ka võrdlusriikides, kuid Soomes on resistentsus makroliidide suhtes teiste riikidega võrreldes suurem (Joonis 35).



Joonis 34. *S. pneumoniae* resistentsus penitsilliini suhtes.



Joonis 35. *S. pneumoniae* resistentsus makroliididele.

Kokkuvõttes on Eestis resistentsuse tase suhteliselt madal, sarnanedes Skandinaavia riikidega. Analüüsidest invasiivsete haiglatüvede ravimresistentsete mikroobide levimust Eestis ja Euroopas (EARS-Net raportid), on näha, et Gram-positiivsete patogeenide (nagu metitsilliiniresistentne *S. aureus*, makroliidi- ja/või penitsilliiniresistentne pneumokokk) esinemissagedus on Euroopas stabiliseerunud ja mitmes riigis isegi vähenenud. Eestis on nimetatud resistentsete mikroobide levimus väike. Samas võib resistentsete Gram-negatiivsete bakterite (eelkõige ESBL-positiivne *K. pneumoniae*) puhul nii kogu Euroopas kui ka Eestis täheldada tõusutrendi.

6.5. Kokkuvõtte antibiootikumiresistentsuse kujunemist mõjutavatest teguritest

Antibiootikumiresistentsus võib olla looduslik või omandatud. Loodusliku resistentsuse all mõeldakse mõne bakteriiliigi loomulikku võimet neutraliseerida teatud antibiootikumide toimet. Näiteks Gram-negatiivsed bakterid on mitmete antibiootikumide suhtes looduslikult resistentsed, kuna ravimi molekulid ei suuda läbida nende välismembraani. Omandatud ravimiresistentsuse puhul muutuvad mikroobid antibiootikumidele tundetuks mutatsioonide tulemusel või horisontaalse geeniülekanne käigus, st omavahel resistentsuselemente vahetades. Geeniülekanne teeb võimalikuks resistentsusgeenide kiire leviku nii sama mikroobiliigi piires kui ka erinevate liikide vahel. Tuntakse kolme horisontaalse geeniülekanne mehhanismi: 1) konjugatsioon, mille käigus bakterid vahetavad DNA-d rakkudevahelise kontakti kaudu; 2) transformatsioon, kus bakterid omastavad keskkonnast surnud bakterite DNA-d; 3) transduktsioon, mille puhul toimub DNA ülekanne baktereid nakatavate viiruste (bakteriofaagide) vahendusel (Liu jt 2022).

Nakkushaiguste infosüsteemi (NAKIS) andmetel edastati Eestis 2020. aastal 1443 teatist ravimiresistentsete nakkustekitajate kohta. Kõige sagedasemad leiud olid *Escherichia coli* ESBL+ (932 teatist), *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (286 teatist) ja *Staphylococcus aureus* MRSA (174 teatist). Samad mikroobid olid kõige sagedasemad leiud ka 2018. ja 2019. aastal (Terviseamet 2021).

Resistentsuse teke on antibiootikumide tarbimise vältimatu kaasnähtus. Resistentsuse teket ja levikut võimendab antibiootikumide väär ja liigne kasutamine meditsiinis, loomakasvatuses ja ravimijääkide levik keskkonnas. Ravimijäägid võivad sattuda keskkonda nii nende valmistamise, kasutamise kui ka käibelt kõrvaldamise käigus. Inimesed, loomad ja linnud suudavad metaboliseerida üksnes osa manustatud ravimite kogustest. 40-90% tarbitud antibiootikumidest jääb organismides lagundamata ning eritatakse uriini ja väljaheidetega keskkonda (Polianciuc jt 2020). Sellest johtub, et antibiootikumide kasutamise tagajärjel satub keskkonda märkimisväärsel hulgal antibiootikumide jääke. Üldjuhul on keskkonnas esinevate antibiootikumide kontsentratsioonid subinhibitoorsed, st neil puudub antimikroobne mõju. Teisest küljest on teada, et subinhibitoorsete antibiootikumide kontsentratsioonidega kokku puutunud bakterites käivituvad mehhanismid, mis on seotud mutatsioonisageduse tõusuga, geeniülekanne aktiveerumisega ja biofilmide ning persistorite moodustumisega (Bernier ja Surette 2013). Seega tekitavad keskkonnas leiduvad antibiootikumijäägid selektiivse surve, mis võimendab ravimiresistentsuse kujunemist ja levikut. Pealegi erituvad koos ravimijääkidega keskkonda ka antibiootikumikuuri käigus soolestikus ravimiresistentseks muutunud mikroobid.

Reovee puhtastusjaamasid peetakse peamisteks ravimiresistentsete mikroobide ja resistentsusgeenide reservuaarideks, kuna nendes puutub suur hulk mikroobe kokku subinhibitoorsete antibiootikumide kontsentratsioonidega. Suur bakterite hulk ja piisav toitainete sisaldus loovad head tingimused mikroobide paljunemiseks ja horisontaalse geeniülekanne toimumiseks. Hiljuti läbi viidud CWPharma uuringus leiti Eesti reovee puhastusjaamade mudast neli antibiootikumi: flukonasooli, linkomütsiini, ofloksatsiini ja trimetoprimi (Henning jt 2020). Lisaks sisaldab reovesi desinfektante ja raskemetalle, mis omakorda võimendab selektsioonisurvet.

Seosed antibiootikumiresistentsuse ja antibiootikumide kasutamise vahel kujunevad välja pika aja jooksul ja tavaliselt väljenduvad erinevustena suurte geograafiliste regioonide vahel. Ka Euroopas esineb inimmeditsiinis riikidevahelisi erinevusi antibiootikumide kasutamises, mis kajastub ka

resistentsuse tasemetes. Eestis on antibiootikumide üldine kasutus üks madalamaid Euroopas, mistõttu edasised tegevused peaksid olema suunatud taseme hoidmisele, mitte niivõrd langetamisele. Samas on käesolev uuring toonud esile detaile, mis valmistavad muret. Siinkohal on näideteks suur erinevus antibiootikumide kasutuses erinevate haiglate vahel või piirangutega antibiootikumide laialdane kasutamine mõnedes kesk- ja kohalikes haiglates. Samuti hakkavad silma erinevused antibiootikumide valikus erinevate haiglate sarnaste osakondade vahel. Olukord on sarnane ka ambulatoorsete antibiootikumide kasutuses, kus samuti hakkavad silma piirkondlikud ja erialade vahelised põhjendamatud erinevused. Tähelepanu väärib ka hilisema põlvkonna antibiootikumide (peamiselt tsefuroksiimi) põhjendamatult kasutuselevõtt, kuna seeläbi suureneb oht multiresistentsete Gram-negatiivsete mikroobide arenguks (Dancer 2001). Antibiootikumide järelevalve teenistuse olemasolu kõigis haiglates on siinkohal kriitilise tähtsusega.

Resistentsuse taset mõjutava parameetrina tuleb märkida haigla hügieeni, mis mõjutab haiglas levivate patogeenide taset ja seeläbi antibiootikumide kasutust ning resistentsuse teket. Siin toimunud muutused on aidanud üle maailma hoida kontrolli all MRSA taset, kuid püsib oht Gram-negatiivsete mikroobide resistentsuse jätkuvaks suurenemiseks. Antibiootikumide kasutamise järelevalve haiglates on kriitilise tähtsusega - seda peab tegema infektsioonikontrolli arst koostöös haigla apteegiga.

Globaliseerunud maailmas säilib alati oht, et muu maailma probleemid jõuavad inimeste ja kaupade üleilmse liikumise tulemusel ka meile. Näiteks karbapeneemiresistentsust põhjustav geen NDM-1 pärineb tõenäoliselt Indiast, kuid seda kirjeldati esmakordselt Indiat külastanud Euroopa turistidel (sh. meditsiinituristidel) (Charan jt 2012). Teame, et *Neisseria gonorrhoeae* on Aasias muutunud üliresistentseks, mistõttu püsib oht ka nende tüvede sisenemiseks. Pärast koroonapandeemiat terendab oht, et suureneb reisimine arengumaadesse, kus antibiootikumide resistentsuse probleem on eriti terav. Samuti võivad resistentsed tüved jõuda meile mitmesuguste kaupadega, sh loomasöödaga. Eestis igapäevaselt resistentsuse tasemeid ei määrata, kuna diagnostikas on külvid asendatud molekulaarsete testidega. Seetõttu on patsientide perioodilised mikrobioloogilised testimised üliolulised.

Antibiootikumide kasutamine põllumajandusloomade ravis on Eestis valdav, kuna bakteriaalsete infektsioonide osakaal kõigi haiguste lõikes on suur. Uuringu tulemusena selgus, et antibiootikumiravi pikkus, kasutatud toimeainete valik ja ravinäidustus varieerus farmide lõikes väga laias vahemikus. Toimeainete lai valik ja põhjendamatud raviotsused põhjustavad farmi keskkonnas elavate mikroobide resistentsuse suurenemist. Põllumajandusloomade ravis kasutati suures osas esimese valiku toimeaineid (beetalaktaame ja tetratsükliine). Suurimaks probleemiks on 3.-4. põlvkonna tsefalosporiinide põhjendamatult kasutamine ja selle kaudu tekkiv võimalik surve keskkonnas elavate Gram-negatiivsete mikroobiliikide resistentsuse arenguks. Uuringuga tõestati, et suurema aastase tsefalosporiinide kasutusega veisefarmides oli madalama kasutusega farmidega võrreldes 2,5 korda suurem tõenäosus isoleerida laiendatud spektriga beetalaktamaase tootev *E. coli*. Seafarmide analüüsis seost ei leitud ja selle põhjuseks võib olla väike valimi maht.

Üheks antibiootikumiresistentsuse ülekande teeks on resistentsusgeenide üle kandumine inimesele toidu kaudu. Resistentsuse levikut mõjutavad ka reisimine ja ülemaailmne kaubavahetus. Seega ei hoiu kohalik antibiootikumide mõistlik kasutus ära resistentsete tüvede impordi. Nii näiteks leiti käesolevas uuringus, et ESBL-positiivse *E. coli* esinemus oli imporditud lihas oluliselt kõrgem kui kodumaises lihas. Teatud beetalaktamaasid esinesid ainult imporditud lihas (bla_{CARB-2} , $bla_{CTX-M27}$, $bla_{CTX-M32}$), kusjuures $bla_{CTX-M27}$ tuvastati ka 11,4% inimestelt pärit isolaatidel.

Sageli päranduvad ravimiresistentsusgeenid edasi koos geenidega, mis tagavad resistentsuse desinfektantide või metallide suhtes (Karkman jt 2018). See tähendab, et teatavate desinfektantide kasutamine soodustab antibiootikumiresistentsuse levikut. Tuntud näideteks on siin triklosaan, mida kasutatakse laiatarbekaupades ja kloorheksidiin, mis on haiglates laialdaselt kasutatav desinfektant. Seega tuleb hoolega jälgida, milliseid vahendeid kasutada. Eraldi probleemiks on metallide kasutamine. Hõbe- ja vasepindadel ning metallide sooladel on mikroobe hävitav toime. Haiglates kasutatakse vastavaid pindu mikroobide eemal hoidmiseks. Paraku võib tekkiva nišši üle võtta *Acinetobacter baumannii* (Manchanda jt 2010). Käesolevas uuringus me *A. baumannii* nakkuste uurimiseni ei jõudnud, kuid küsimus vajab kindlasti edasist analüüsi. See mikroob on kõrgel tasemel resistentne metallidele ning on muutumas resistentseks üha rohkematele antibiootikumidele. Loomakasvatuses on laialt kasutusel erinevate metallisoolade kasutamine, mis võib samuti põhjustada antibiootikumiresistentsuse levikut.

7. Soovitused AMRi leviku vähendamiseks

Esmaseks soovitusena on pädevuskeskuse loomine, mis tegeleks AMR teemaga valdkondade üleselt. Selle juurde peaks kuuluma ka uuringute rahastamine. AMR teemaga projektipõhiselt tegelemine on väheviljakas.

7.1. Soovitused AMR vähendamiseks inimmeditsiinis

Eestis on (vaja luua) reaalselt toimiv jätkusuutlik AMR järelevalve, mis (1) kogub ja analüüsib jooksvalt antimikroobsete ravimite kasutamise ja antimikroobse resistentsuse andmeid ning annab regulaarset tagasisidet asjasse puutuvatele institutsioonidele (riigi-, tervishoiu- ja teadusasutused), (2) hindab andmete usaldusväärsust ning tagab nende kvaliteedi teostades vajadusel täiendavaid ja kinnitavaid uuringuid, (3) koordineerib riiklike ja rahvusvaheliste järelevalvevõrgustike ning teadus- ja seireprojektide tegevust.

Väljundid mida on vaja saavutada:

- Antimikroobse resistentsuse ja antibiootikumide kasutamise andmed on jooksvalt kättesaadavad ning analüüsivad erinevate parameetrite kaupa.
- Toimub eeltoodud andmete regulaarne analüüs ja tagasiside asjasse puutuvatele asutustele.
- Antimikroobse resistentsuse ja antibiootikumide kasutamise andmete põhjal uuendatakse regulaarselt antimikroobse ravi juhendeid.
- Toimub nn häireolukordade (nt puhangud, teatud ravimresistentsed mikroobid) automaatne andmebaasidel põhinev tuvastussüsteem koos vastava riskianalüüsi ning meetmete rakendamisega.
- Toimub andmete automaatne edastus ECDC jt järelevalvevõrgustikesse.
- AMR referentlabor pakub diagnostilistele laboritele tuge kinnitavate testide ja kvaliteedi tagamise näol.

Spetsiifilised soovitused antibiootikumide kasutamise osas inimmeditsiinis:

7.1.1. AWaRe klassifikatsiooni järgimine

Tuleb analüüsida, millest on tingitud piirangutega antibiootikumide kasutamine. On vaja teha selgeks, kas see põhineb olemasolevatel juhenditel või on tingitud hoopis nende puudumisest ning kui palju oleks võimalik ravijuhendites ja ravi määramisel piirangutega antibiootikumide grupi ravimeid asendada põhikasutuse antibiootikumidega. Samuti tuleb koolitada haiglate arste, kuna AWaRe klassifikatsioon on uus ja vajab tutvustamist. AWaRe klassifikatsioon annab haiglate infektsioonikontrolliarstidele uudse võimaluse jälgida antibiootikumide kasutust, seada eesmärgid ja teha plaane ratsionaalsema antibiootikumikasutuse soodustamiseks. Riiklikuks eesmärgiks võib seada, et 60% haiglate antibiootikumikasutusest moodustaksid AWaRe klassifikatsiooni põhikasutuse kategooria antibiootikumid. AWaRe klassifikatsiooni järgimine võiks kuuluda Tervisekassa kvaliteediindikaatorite hulka.

7.1.2. Ravijuhendite ja infektsioonikontrolliarstide olemasolu

Olulisele puudujäägile juhendite valdkonnas viitas ka 2019. aasta haiglaandmete raport, mille andmetel esinevad suured varieeruvused nii üheliigiliste haiglate kui ka osakondade antibiootikumikasutuses. Riiklikul tasemel on vaja pöörata tähelepanu antibiootikumravi juhendite ja koolituste kättesaadavusele haiglates ning infektsioonikontrolliarsti olemasolule kõikides haiglates.

7.1.3. Antibiootikumide manustamisel üleminek veenisiseselt suukaudsele

Praegu manustatakse haiglates antibiootikumikuure enamasti veenisiseselt. Üks meetoditest antimikroobse ravi kasutamise optimeerimiseks on soodustada üleminekut suukaudsele ravile, järgides vastavat juhendit.

7.1.4. Beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide kasutuse vähendamine

Kuigi probleem puudutab erinevaid diagnoose, täheldasime siiski, et ligi kolmandiku hammaste ja lõualuude infektsiooni diagnooside puhul määrati raviks beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliine. Eestis puudub suuõõne- ja hambainfektsioonide antibakteriaalse ravijuhis. Seega tuleks põhjalikumalt analüüsida ravijuhiste olemasolu ning algatada puuduvate ravijuhiste loomine.

7.1.5. Ravijuhiste järgimine

Ravijuhise soovitude järgimist aitab tagada regulaarne antibiootikumikasutuse auditeerimine, tagasisidestamine ja arstide järjepidev koolitamine.

7.2. Soovitused AMR vähendamiseks veterinaarmeditsiinis

B-kategooriasse kuuluvate antibiootikumide kasutamise vähendamine on kompleksne tegevuste jada, mis peab hõlmama tõhusamat järelevalvet, loomaarstide teadlikkuse tõusu, käitumisharjumuste muutust ning toidutootjate initsiatiivi.

7.2.1. Riiklikult toetatud karjaterviseprogrammide rakendamine antibiootikumiravi vajaduse vähenemiseks

Haiguste ennetamine ja farmikeskkonna parandamine loob eelduse nakkussurve vähendamiseks, mistõttu loomade haigestumus väheneb. Karjatervise parandamine koos haiguseid ennetavate tegevustega vähendab antibiootikumivajadust. Riiklikult toetatud karjatervisealased programmid on vahendiks, mille abil loomade tervis paraneb ning ravivajadus väheneb.

7.2.2. Luua loomaliigipõhine antibiootikumide kasutamise e-andmebaas, et rakendada registreeritud, analüüsitud ja hinnatud antibiootikumiravi

Kuna antibiootikumikogus, loomade haigestumus ja ravi sagedus on karjade lõikes väga varieeruv, ei ole võimalik ilma üleriigilise antibiootikumide kasutusandmete registrita hinnata antibiootikumiravi toimumist Eestis. Lisaks registreerimisele tuleb välja töötada võrdlusnäitajad, mille ületamisel rakenduvad nõustamis- ja järelevalve tegevused. Põllumajandusloomade raviks kasutatud antibiootikumide farmipõhine registreerimine ja üleriigilisse andmebaasi edastamine on sätestatud alates 2023. aastast, kuid samas puudub nende kogutud andmete keskne koondamine ja analüüs. Seetõttu ei ole võimalik hinnata, milliste loomaliikide raviks, millise diagnoosi alusel ja kui suures osakaalus antibiootikume kasutatakse.

7.2.3. Luua tõhus ja jätkusuutlik riiklik järelevalvesüsteem antibiootikumiravi hindamiseks

Antibiootikumiravi saab välja kirjutada ainult tegevusluba omav loomaarst, mis tähendab, raviotsus ja -põhjendus on loomaarstide pädevuses. Üheks võimaluseks võiks olla raviteenuse lepingud. Kuna antibiootikume saab välja kirjutada ainult tegevusluba omav loomaarst ning ravimeid saab tellida otse hulgimüügifirmadest, tuleb iga loomakasvatustevõtte ja teenindava loomaarsti vahel sõlmida raviteenuse leping. See annab järelevalve asutusele võimaluse hinnata hulgimüügist ostetud ravimite otstarbekat kasutamist ning hinnata loomaarsti pädevust antibiootikumide kasutamisel ja ravijuhiste järgimist. Antibiootikumiravi reguleerivate seaduste järgmise üle peetav kontroll tuleb muuta tõhusamaks. Selleks peab järelevalveametnikke koolitama ning välja selgitama inimressursi vajaduse

selleks tegevuseks. Farmipõhise ja loomaarstipõhise andmeanalüüsi tulemuste põhjal on võimalik läbi viia nõustamistegevusi või järelevalve toiminguid, et kindlaks määrata liigse või põhjendamatu ravi põhjused.

Järelevalvet aitab tõhustada täiendavate regulatsioonide sisseviimine veterinaarravimite müüki reguleerivatesse õigusaktidesse. Tuleb kehtestada nõue, et ravimite hulgimüügifirmadest saavad loomaarstid ravimeid tellida ainult digiallkirjastatud tellimuse alusel. See välistaks võimaluse, et ravimid saadetakse farmidesse kellegi teise, mitte loomaarsti tellimuse alusel, kusjuures tellimisleht vormistatakse tagant järele. Selline teguviis on üldtuntud, kuigi osapooled seda eitavad. Käesoleval ajahetkel tellimusele digiallkirja nõudmine ei ole kellegi jaoks tegutsemisel piiranguks, küll aga võimaldab ravimite kasutamise üle paremat kontrolli.

7.2.4. Koolitused ja nõustamissüsteem, millega parandatakse loomaarstide ja loomakasvatavate teadlikkust antibiootikumiravist ja sellega kaasnevatest ohtudest

Lisaks antibiootikumiravi reeglite ja järelevalve tõhustamisele, tuleb jätkuvalt parandada loomaarstide ja loomakasvatavate teadlikkust antibiootikumiravist. Täiendõppe läbiviimine väiksemates gruppides, loomaarstide motiveerimine erialaorganisatsioonide kaudu ja sihipärane tegevus antibiootikumiravi juhendite propageerimiseks võib anda tulemusi hoiakute ning käitumise muutmiseks. Erialaorganisatsioonide ja ülikooli roll peab olema suurem, et nõustada ning koolitada loomaarste antibiootikumiravi kasutamise osas. Karjatervist nõustavate loomaarstidele tuleb luua spetsiaalne koolitussüsteem ja jätkuvalt pakkuda täiendõpet. Lisaks erialaoskustele tuleb loomaarstidel täiendada suhtlemis- ja meeskonnatöö oskusi, kuna antibiootikumiravi otsused puudutavad ka loomakasvatustes tegelevaid ettevõtjaid. Kasutusele võetud meetmeid aitab hinnata antibiootikumide kasutamist ja raviotsuste põhjuseid analüüsivate uuringute järjepidev toimumine ning rahastamine.

7.2.5. Toidutootjate initsiatiiv ja meetmed kõrgema kvaliteediga toidutoorme saamiseks

Soovitame luua piima ja liha kvaliteediklassid, mis arvestavad farmi ravipraktikatega ja karjatervise olukorraga. Kodumaise toidu propageerimine ja kõrgemad kvaliteedinäitajad suunavad tarbijaid tegema valikuid ning annavad Eestis toodetud kaupadele konkurentsieelise. Toidutootjate poolne kokkulepe loomakasvatajaga võimaldab ellu viia põhimõtet, et kohalik toit pärineb hea tervisega karjadest, kus antibiootikumide kasutamine on minimaalne ning vajaduspõhine. See saab toimuda ainult siis, kui toidutootjad võtavad initsiatiivi ja tunnustavad farme, kus antibiootikumide kasutamine on minimaalne ja loomade heaolu kõrgel tasemel.

7.2.6. Antibiootikumiresistentsuse seiresüsteem ja riiklik AMR programm

Soovitame täiendada iga-aastast seireprogrammi ning hakata välja andma AMR koondraportit analoogselt Põhjamaade raportile. Euroopa Liidu AMR seire on piisav saamaks ülevaadet kliiniliselt tervete sigadelt ja broileritelt pärineva *E. coli* AMR arengust Eestis. Samas ei kätke Euroopa Liidu seireprogramm haigetelt loomadelt isoleeritud haigustekitajad ega uuri AMR arenguid veterinaarmeditsiinis olulistel looma- ega bakteriliikidel. Lisaks zoonootilisele olulisusele on Euroopa Toiduohutusamet tuvastanud kõige olulisemate antibiootikumiresistentsete bakterite põhjustatud loomataudide tekitajatena kodulindudel *E. coli*, *E. faecalis* ja *E. cecorum*, sigadel *E. coli* ja *Brachyspira hyodysenteriae*, hobustel *E. coli*, *S. aureus* ja *Rhodococcus equi*, veistel *E. coli* ja *S. aureus*, lammastel ja kitsedel *E. coli*, koertel ja kassidel *Staphylococcus pseudintermedius*, *E. coli* ja *P. aeruginosa*. Nimetatud loomaliikidelt isoleeritud haigustekitajate seireplaani koostamine on vajalik, et hinnata AMR taset riigis. Riiklik AMR programm aitab selgitada ning suunata antibiootikumide vastutustundlikku kasutamist Eestis ning analüüsida kasutuselevõetud meetmete tõhusust. Lisaks Euroopa Liidu seireprogrammile tuleb igal aastal uurida kindlalt loomaliigilt pärit mikroobide AMR tasemeid.

Koondraporti valmimine, kus on kajastatud nii antibiootikumide kasutamine, Euroopa Liidu AMR seire kui ka riiklikud AMR uuringud aitab kaasa AMR vähendamise tegevuskava elluviimisele ja jätkumisele.

7.3. AMR vähendamine keskkonnas

Üks võimalikke ohte ravimite keskkonda sattumisel tuleneb sellest, et inimesed ei käitle kasutamata jäänud ravimeid õigesti. Siinkohal on vajalik järjekindel teavitustöö. Praegu on apteekidel küll kohustus kasutamata ravimid tagasi võtta, kuid see on neile lisatöö. Tuleks mõelda, kuidas ravimite tagasi võtmist apteekidele atraktiivsemaks muuta.

Ravimijäägid jõuavad keskkonda nii läbi reoveepuhastuse jääkide (heitvesi, reoveesette kompost) kui vedelsõnnikuga. Protsesside täpsemad parameetrid vajavad edasisi uuringuid. Reoveesette puhul tuleb arvestada erinevate komposteerimistehnoloogiate efektiivsust. Vedelsõnniku puhul tuleks uurida ravimite lagunemist ladustamisel ja võimaliku komposteerimistehnoloogia lisamise vajalikkust. Täpsemalt on vaja ka teada, kuidas ravimijäägid võivad liikuda mullast keskkonda. Siin on oluline jälgida ka mulla omadusi ja sademeid. Erilist tähelepanu vajab ka karstialadel toimuv kuna seal võivad ravimijäägid ja mikroorganismid kergemini ka põhjavette sattuda.

Käesolev töö põhines toimivate tootmis- ja käitlemissüsteemide vaatlusel. Seejuures osutus probleemiks tootjatelt täpse informatsiooni hankimine. Ravimite keskkonda jõudmise võtmeküsimuste täpsemaks uurimiseks oleks vaja katselist lähenemist - katsereaktorite ja katsepõldude kasutamist.

8. Tulemuste kokkuvõte „Üks tervis“ lähenemise valguses

Antibiootikumide suhtes resistentseid mikroorganisme esineb nii inimestel, loomadel kui ka keskkonnas. Resistentseid mikroorganismid võivad levida loomadelt inimestele ja vastupidi otsekontaktide või keskkonna vahendusel. Algatuse „Üks tervis“ põhimõtte kohaselt on inimese ja loomade tervis ning keskkonna seisund omavahel tihedalt seotud. Euroopa Liidu 2017. aastal koostatud tegevusplaani järgimine läbi „Üks tervis“ põhimõtete oli käesoleva projekti üheks eesmärgiks.

Erinevate osapoolte koostöö ja koordineeritud andmete kogumine ning analüüs ehk teisisõnu „Üks Tervis“ järelevalvesüsteemi loomine on oluline, et aru saada võimaliku probleemi ulatusest ning hinnata, kas antibiootikumide kasutamine ja AMR on omavahel seotud. „Üks tervis“ lähenemine eeldab integreeritud tegevusi antibiootikumiresistentsuse vähendamiseks nii meditsiini, veterinaarmeditsiini kui ka keskkonna sektoris.

AMR-RITA projekti tulemusena tõdeme, et antibiootikumide kasutus on Eestis teiste Euroopa riikidega võrreldes üldiselt madal. Samas leidub kitsaskohti, mis puudutavad nii inim- kui ka veterinaarmeditsiini. Mõlemal puhul peame tõdema, et kohati puuduvad ravijuhised, vahel neid ei järgita ja antibiootikume kasutatakse valel näidustustel. Siinkohal on murekohaks spetsialistide puudus. Näiteks puudub mitmetes haiglates nakkuskontrolli spetsialist. Suuremad murettekitavad suundumused on laiatoimeliste antibiootikumide põhjendamatu kasutus inimestel ja inimmeditsiini jaoks kriitiliste antibiootikumide (tsefalosporiinid, kinoloonid) suur kasutus loomade ravis.

Kui antibiootikume kasutatakse rohkem, siis levib ka resistentsus. Leidsime, et nendes veisefarmides, kus kasutatakse rohkem tsefalosporiine, esineb ka kõrgem resistentsuse tase (ESBL-vahendatud resistentsus). Samuti näeme, et lähedased bakterite liigisisesed klastrid on inimestel ja loomadel tihti ühised. See annab tunnistust liikide vahel toimunud ülekandest. Selline ülekanne toimub siiski aeglaselt ja lähiaastatel toimunud ülekandesündmusi me ei tuvastanud.

Antibiootikumijäägid nagu ka teised ravimijäägid jõuavad keskkonda. Põhilisteks teedeks on vedelsõnniku ja komposteeritud rooveesette kasutamine väetisena. Vedelsõnnikus ja komposteerimata rooveesettes tuvastasime võrreldavates kontsentratsioonides flurokinoloone ja tetratsükliine. Komposteerimine vähendab ravimijääkide sisaldust ja protsessi efektiivsus oleneb kasutatavast tehnoloogiast. Seejuures on rooveesette komposteerimine väetisena kasutamisel kohustuslik, aga vedelsõnniku töötlemine mitte. Seetõttu võib töötlemata vedelsõnniku kasutamine viia keskkonda rohkem antibiootikumijääke kui töödeldud rooveesette kasutamine. Lisaks antibiootikumijääkidele määrasime ka mõningaid teisi keskkonnas kuhjuvaid ravimijääke. Diklofenaki ja karbamasepiini kõrge sisaldus pinnavees valmistab muret. Tegemist on ainult inimesel kasutatavate ravimitega, seega liiguvad need keskkonda läbi roovee puhastite.

Projekti käigus tuvastasime, et nii farmides kui haiglates kogutakse andmeid väga erinevates formaatides. Seega tuleks andmete kogumist ja analüüsi parandada. Pakume välja, et Eestisse tuleks luua antibiootikumiresistentsuse pädevuskeskus, kuhu koonduvad antibiootikumide kasutamise ja resistentsuse andmed. Kompetentsikeskus annab sisendi ravijuhiste väljatöötamise ja annab nõu raskemate epidemioloogiliste situatsioonide korral.

Kasutatud allikad

- Andrade LN, Novais Â, Stegani LMM, Ferreira JC, Rodrigues C, Darini ALC, Peixe L. Virulence genes, capsular and plasmid types of multidrug-resistant CTX-M(-2, -8, -15) and KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from four major hospitals in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;91(2):164-168.
- Azargun R, Sadeghi MR, Soroush Barhaghi MH, et al. The prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance and ESBL-production in Enterobacteriaceae isolated from urinary tract infections. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1007-1014.
- Aun E, Kisand V, Laht M, Telling K, Kalmus P, Väli Ü, Brauer A, Remm M, Tenson T. Molecular Characterization of Enterococcus Isolates From Different Sources in Estonia Reveals Potential Transmission of Resistance Genes Among Different Reservoirs. *Front Microbiol*. 2021;12:601490.
- Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Impact of infectious disease consultation on quality of care, mortality, and length of stay in *Staphylococcus aureus* bacteremia: results from a large multicenter cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1451-61.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77.
- Ben Y, Fu C, Hu M, Liu L, Wong MH, Zheng C. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review. *Environ Res*. 2019;169:483-93.
- Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49:682–90.
- Bergmann A, Fohrmann R, FA W. Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Report on behalf the UBA FKZ 360 14 013. 2010.
- Bernier SP, Surette MG. Concentration-dependent activity of antibiotics in natural environments. *Front Microbiol*. 2013;4:20.
- Bezabih YM, Sabiiti W, Alamneh E, Bezabih A, Peterson GM, Bezabhe WM, Roujeinikova A. The global prevalence and trend of human intestinal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* in the community. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Jan 1;76(1):22-29.
- Bonten M, Johnson JR, van den Biggelaar AHJ, Georgalis L, Geurtsen J, de Palacios PI, Gravenstein S, Verstraeten T, Hermans P, Poolman JT. Epidemiology of *Escherichia coli* Bacteremia: A Systematic Literature Review. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1211-1219.
- Brauer A, Telling K, Laht M, et al. Plasmid with Colistin Resistance Gene *mcr-1* in Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains Isolated from Pig Slurry in Estonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6933-6936.
- Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol*. 2012;3:110.

Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank H, Ducombe T, et al. Burden of six healthcare-associated infections on European population health: estimating incidence-based disability-adjusted life years through a population prevalence-based modelling study. *PLoS Med* 2016;13(10):e1002150.

Charan J, Mulla S, Ryavanki S, Kantharia N. New Delhi Metallo-beta lactamase-1 containing enterobacteriaceae: origin, diagnosis, treatment and public health concern. *Pan Afr Med J*. 2012;11:22.

Dancer SJ. The problem with cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48(4):463-478.

David S, Reuter S, Harris SR, et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nat Microbiol*. 2019;4(11):1919-1929.

Davis SL, Delgado G Jr, McKinnon PS. Pharmacoeconomic considerations associated with the use of intravenous-to-oral moxifloxacin for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 2:S136-43.

Duffy N, Karlsson M, Reses HE, Campbell D, Daniels J, Stanton RA, Janelle SJ, Schutz K, Bamberg W, Rebolledo PA, Bower C, Blakney R, Jacob JT, Phipps EC, Flores KG, Dumyati G, Kopin H, Tsay R, Kainer MA, Muleta D, Byrd-Warner B, Grass JE, Lutgring JD, Rasheed JK, Elkins CA, Magill SS, See I. Epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales in five US sites participating in the Emerging Infections Program, 2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;14:1-9.

Durkin MJ, Jafarzadeh SR, Hsueh K, Sallah YH, Munshi KD, Henderson RR, et al. Outpatient Antibiotic Prescription Trends in the United States: A National Cohort Study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(5):584-9.

Duval A, Obadia T, Boelle P-Y, Fleury E, Herrmann J-L, Guillemot D, et al. (2019) Close proximity interactions support transmission of ESBL-K. pneumoniae but not ESBL-E. coli in healthcare settings. *PLoS Comput Biol* 15(5): e1006496.

EARS-Net. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network 2017. Stockholm: ECDC; 2018.

EARS-Net. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control Centre). Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2021. Vaadatud 26.04.2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2020>

Eesti Infektsioonihaguste Selts. Ambulatoorse infektsioonide ravijuhend. Vaadatud 18.03.2022. https://www.esid.ee/cms/tl_files/failid/failid/Amb_inf_ravi_2018.pdf

Eli nõukogu. Nõukogu järeldused, mis käsitlevad „Ühe tervise“ põhimõttele rajaneva lähenemisviisi kohaseid järgmisi samme antimikroobikumiresistentsuse vastu võitlemiseks. Vaadatud 02.08.2022. <https://www.consilium.europa.eu/et/press/press-releases/2016/06/17/epsco-conclusions-antimicrobial-resistance/>

ESVAC. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020. EMA/58183/2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-2020-trends-2010-2020-eleventh_en.pdf

Fakih MG, Watson SR, Greene MT, et al. Reducing inappropriate urinary catheter use: a statewide effort. *Arch Intern Med*. 2012;172(3):255-260.

Flokas ME, Alevizakos M, Shehadeh F, Andreatos N, Mylonakis E. Extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae colonisation in long-term care facilities: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:649e56.

Freeman JT, McBride SJ, Nisbet MS, et al. Bloodstream infection with extended- spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary care hospital in New Zealand: risk factors and outcomes. *Int J Infect Dis* 2012;16:e371–4.

Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-e120.

Henning HE, Putna-Nimane I, Kalinowski R, Perkola N, Bogusz A, Kublina A, et al. Pharmaceuticals in the Baltic Sea Region – emissions, consumption and environmental risks. Report no. 2020:28. Linköping: Länsstyrelsen Östergötland; 2020.

Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, Suda KJ, Hunkler RJ, Taylor TH, Jr., et al. US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1308-16.

Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625–63.

Hu Y, Anes J, Devineau S, Fanning S. *Klebsiella pneumoniae*: Prevalence, Reservoirs, Antimicrobial Resistance, Pathogenicity, and Infection: A Hitherto Unrecognized Zoonotic Bacterium. *Foodborne Pathog Dis*. 2021;18(2):63-84.

Isendahl J, Giske CG, Hammar U, Sparen P, Tegmark Wisell K, Ternhag A, et al. Temporal Dynamics and Risk Factors for Bloodstream Infection with Extended-spectrum beta-Lactamase-producing Bacteria in Previously colonized Individuals: National Population-based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):641-9.

Karkman A, Do TT, Walsh F, Virta MPJ. Antibiotic-Resistance Genes in Waste Water. *Trends Microbiol*. 2018;26:220-8.

Khan N, Panda P, Rastogi M, Sharma S, Rana N, Faridi M, Mehndiratta M. Coexistence of fluoroquinolone resistance and ESBL production in urinary isolates. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*, 2020;7(10):3936-40.

King LM, Bartoces M, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Changes in US Outpatient Antibiotic Prescriptions From 2011-2016. *Clin Infect Dis*. 2020;70(3):370-7.

Klein EY, Milkowska-Shibata M, Tseng KK, Sharland M, Gandra S, Pulcini C, Laxminarayan R. Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000-15: an analysis of pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):107-115.

Kpeli G, Buultjens AH, Giulieri S, Owusu-Mireku E, Aboagye SY, Baines SL, Seemann T, Bulach D, Gonçalves da Silva A, Monk IR, Howden BP, Pluschke G, Yeboah-Manu D, Stinear T. 2017. Genomic analysis of ST88 community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Ghana. *PeerJ*. 2017;5:e3047.

Laan B, Maaskant J, Spijkerman I, Borgert M, Godfried M, Pasmooij B, et al. De-implementation strategy to reduce inappropriate use of intravenous and urinary catheters (RICAT): a multicentre, prospective, interrupted time-series and before and after study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(7):864-872.

Lass J, Mitt P, Telling K, Linask E, Laius O, Sepp E, Naaber P, Lutsar I. Ambulatoorne antibiootikumide kasutus Eestis. *Eesti Arst* 2020;99(10):604–613.

Lienen T, Schnitt A, Cuny C, Maurischat S, Tenhagen BA. 2021. Phylogenetic Tracking of LA-MRSA ST398 Intra-Farm Transmission among Animals, Humans and the Environment on German Dairy Farms. *Microorganisms*. 2021;9(6):1119.

Liu G, Thomsen LE, Olsen JE. Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: a mini-review. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77:556-67.

Lo E, Nicolle L, Coffin S, Gould C, Maragakis L, Meddings J, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35(5):464-479.

Lockhart PB, Tampi MP, Abt E, Aminoshariae A, Durkin MJ, Fouad AF, et al. Evidence-based clinical practice guideline on antibiotic use for the urgent management of pulpal- and periapical-related dental pain and intraoral swelling: A report from the American Dental Association. *J Am Dent Assoc*. 2019;150(11):906-21.e12.

Long SW, Olsen RJ, Eagar TN, et al. Population Genomic Analysis of 1,777 Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates, Houston, Texas: Unexpected Abundance of Clonal Group 307. *mBio*. 2017;8(3):e00489-17.

Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. Multidrug resistant acinetobacter. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3):291-304.

Mejia-Chew C, O'Halloran JA, Olsen MA, Stwalley D, Kronen R, Lin C, et al. Effect of infectious disease consultation on mortality and treatment of patients with candida bloodstream infections: a retrospective, cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):1336-1344.

Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(1):188-99.

Morosini MI, García-Castillo M, Coque TM, et al. Antibiotic coresistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and in vitro activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(8):2695-2699.

Nelson RE, Hyun D, Jezek A, Samore MH. Mortality, Length of Stay, and Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Elderly Hospitalized Patients in the United States. *Clin Infect Dis*. 2022;74(6):1070-1080.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Summary of antimicrobial prescribing guidance – managing common infections 2020. Vaadatud 14.02.2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG15/chapter/1-Recommendations#recommendations-for-prescribers>

OECD. Antimicrobial Resistance—Tackling the Burden in the European Union—Briefing Note for EU/EEA Countries. Paris, France: 2019.

Pattemore PK, Jennings LC. Epidemiology of Respiratory Infections. Pediatric Respiratory Medicine. Elsevier Inc, 2008. p. 435-52.

Peirano G, Chen L, Kreiswirth BN, Pitout JDD. Emerging Antimicrobial-Resistant High-Risk Klebsiella pneumoniae Clones ST307 and ST147. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(10):e01148-20.

Pietsch M, Schleusner Y, Müller P. Risikoanalyse der bodenbezogenen Verwertung kommunaler Klärschlämme unter Hygieneaspekten. Dessau-Roßlau 2015. Umweltbundesamt. 96/2015. 2015.

Polianciuc SI, Gurzău AE, Kiss B, Ştefan MG, Loghin F. Antibiotics in the environment: causes and consequences. Med Pharm Rep. 2020;93:231-40.

Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R, Gruhler H, Monnet DL, Weber JT; Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) Expert Panel on Stewardship Structure and Process Indicators. A Concise Set of Structure and Process Indicators to Assess and Compare Antimicrobial Stewardship Programs Among EU and US Hospitals: Results From a Multinational Expert Panel. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(10):1201-11.

Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Goff DA, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. Clin Microbiol Infect. 2019;25(1):20-5.

Ravimiamet. Antibootikumide tarvitamine jõudis pandeemia-eelsele tasemele. 2022. Vaadatud 17.02.2022. <https://www.ravimiamet.ee/uudised/antibootikumide-tarvitamine-joudis-pandeemia-eelsele-tasemele>

Ravimiamet. Fluorokonooloonide rühma antibiootikumide uued kasutamispäringud. 2018. Vaadatud 14.02.2022. <https://www.ravimiamet.ee/uudised/fluorokinoloonide-ruhma-antibootikumide-ueed-kasutamispäringud>

Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16(7):847-856.

Sepp E, Lutsar I, Toompere K, Mitt P, Telling K, Lass J, Naaber P. Haiglaväliste infektsioonitekitajate antibiootikumiresistentsus. Eesti Arst, 2020;99,598–605.

Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Taylor TH. Trends and seasonal variation in outpatient antibiotic prescription rates in the United States, 2006 to 2010. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(5):2763-6.

SVA (Public Health Agency of Sweden and National Veterinary Institute). A report on Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine (Swedres) and Swedish Veterinary Antibiotic Resistance Monitoring (Svarm): 2018. Vaadatud 16.02.2022. <https://www.sva.se/en/our-topics/antibiotics/svarm-resistance-monitoring/>

Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodríguez-Baño J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B; European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2014;20 Suppl 1:1-55.

Teklu DS, Negeri AA, Legese MH, Bedada TL, Woldemariam HK, Tullu KD. Extended-spectrum beta-lactamase production and multi-drug resistance among Enterobacteriaceae isolated in Addis Ababa, Ethiopia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:39.

Terviseamet. Antimikroobse resistentsuse seire Eestis, 2012-2020. Vaadatud 03.04.2022. https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Haigestumine/nakkush_statistika/a_mr_eestis_2012-2020.pdf

Thiele-Bruhn, S. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review. *Z. Pflanzenernähr. Bodenkd.*, 2003;166:145-167.

Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, Fadda G, Cauda R. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:498-504.

van Aken S, Lund N, Ahl J, Odenholt I, Tham J. Risk factors, outcome and impact of empirical antimicrobial treatment in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 2014;46:753–62.

van den Dool, C., Haenen, A., Leenstra, T., & Wallinga, J. The Role of Nursing Homes in the Spread of Antimicrobial Resistance Over the Healthcare Network. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2016;37(7):761-767.

Wang S, Liao X, Xiong Z, Lin Q, Wen J, Xu C, Qu X, Chen K, Zhang J. Characterization of the emerging multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST314 in China. *Zoonoses Public Health*. 2021;68(6):622-629.

Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, et al; Global-PPS Network. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health* 2018;6:e619-e629.

Wiener ES, Heil EL, Hynicka LM, Johnson JK. Are Fluoroquinolones Appropriate for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacilli?. *J Pharm Technol*. 2016;32(1):16-21.

Vink J, Edgeworth J, Bailey SL. Acquisition of MDR-GNB in hospital settings: a systematic review and meta-analysis focusing on ESBL-E. *J Hosp Infect*. 2020;106(3):419-428.

Xercavins M, Jiménez E, Padilla E, et al. High clonal diversity of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from clinical samples in a non-outbreak situation. A cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):5.

Xu L, Wan F, Fu H, et al. Emergence of Colistin Resistance Gene *mcr-10* in Enterobacterales Isolates Recovered from Fecal Samples of Chickens, Slaughterhouse Workers, and a Nearby Resident. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0041822.