

VALDKONDLIKU TEADUS- JA ARENDUSTEGEVUSE TUGEVDAMISE
PROGRAMMI (RITA) TEGEVUSE 1 „STRATEEGILISE TA TEGEVUSE TOETAMINE“



European Union
European Regional
Development Fund



Investing
in your future

Rakendusuuringu teema: Mikroobide resistentsuse ohjamise ja vähendamise võimalused

**Ambulatoorse antibiootikumide kasutuse, antibiootikumikasutuse
kvaliteedi indikaatorite ja antimikroobse resistentsuse võrdlus
Eestis ja Põhjamaades ning Lätis**

2020

Jana Lass^{1,2}, Elviira Linask³, Ott Laius³, Epp Sepp⁴, Paul Naaber^{4,5}, Irja Lutsar⁴

¹Tartu Ülikooli Kliinikum

²Tartu Ülikooli Farmaatsia instituut

³Ravimiamet

⁴Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditiini instituudi mikrobioloogia osakond

⁵Synlab Eesti OÜ



Lühikokkuvõte

Taust:

Raporti eesmärk on kirjeldada muutusi antibiootikumide ambulatoorses kasutamises Eestis aastatel 2008-2018 ning võrrelda antibiootikumide kasutust Põhjamaadega. Samuti on kavas vaadelda ambulatoorselt oluliste mikroobide resistentsuse määra muutusi Eestis ning võrrelda resistentsuse andmeid Eesti lähiriikide Läti, Soome, Rootsi ja Taani vastavate andmetega.

Metoodika:

Ravimikasutuse hindamiseks ja andmete võrdlemiseks on tulemused esitatud defineeritud päevadooside arvuna tuhande elaniku kohta ööpäevas (DDD/1000/ööpäevas) anatoomilis-terapeutilis-keemilise (ATC) klassifikatsiooni alusel (hulgimüüjate kvartaalsetel aruannetel põhinevad andmed Ravimiametilt). DDD väärtused on võetud WHO ATC/DDD registrist 2019. aasta seisuga. Antibiootikumide kasutamise kvaliteeti on hinnatud ESAC-Net'i (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*) kvaliteediindikaatoritega. Mikroobide resistentsuse andmed põhinevad ECDC (Europa Center for Diseases Prevention and Control) andmetel (www.ecdc.europa.eu) ning on esitatud resistentsete tüvede protsendina kõigest analüüsitud tüvedest.

Tulemused:

Kuigi üldises antibiootikumide kasutuses ei ole Eestis aastatel 2008-2018 suuri muutusi, on vaadeldava perioodi jooksul toimunud mitmed muutused kasutatavate preparaatide spektris. Jätkuvalt väheneb laia toimega penitsilliinide kasutamine ja suureneb penitsilliinide kombinatsioonide kasutamine koos beetalaktaamaasi inhibiitoriga. 2018. aastaks on amoksitsilliini +klavulaanhape ja amoksitsilliini kasutus vastavalt 1,9 vs 1,6 DDD/1000/ööpäevas.

Tsefalosporiinide kasutus on 11 aasta jooksul veidi suurenenud – keskmine kogukasutus on uuritaval ajaperioodil 1,6 DDD/1000/ ööpäevas. Kinoloonide kasutus on võrreldes 2008 aastaga (0,9 DDD/1000/ööpäevas) 2018 aastaks vähenenud 0,8 DDD-ni/1000/ööpäevas.

Eesti ambulatoorse antibiootikumikasutuse võrdlus lähiriikidega 2018. aastal näitab, 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). Eestis, Lätis ja Soomes kasutatakse oluliselt vähem penitsilliine kui Rootsis ja Taanis. Makroliidide kasutuselt on esikohal Eesti.

ESAC-Net ambulatoorse antibiootikumravi kvaliteediindikaatoritest on aastatel 2008-2018 oluliselt muutunud laia ja kitsa toimespektriga penitsilliinide, tsefalosporiinide ja makroliidide suhte väärtus. 2008. aastal kasutati laia toimespektriga penitsilliine, tsefalosporiine ja makroliide 5,4 korda enam kui kitsa toimespektriga penitsilliine, 2018. aastal oli kasutamine 16 korda suurem. Samuti muutus oluliselt penitsilliinide kombinatsioonide, k.a beetalaktamaasi inhibiitorite (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 2 korra suurem ehk 19,1%.

Eestis on antibiootikumidele resistentsete mikroobide levimus väike. Kokkuvõtteks võib resistentsuse andmeid vaadates väita, et laia toimespektriga antibiootikumide kasutamisel ei ole Eestis head põhjendust, kuna aastatel 2011-2018 ei ole antibiootikumidele resistentsete tüvede esinemine oluliselt muutunud.

Kokkuvõte ja järeldused:

Kokkuvõttes on nii antibiootikumide üldkasutus kui ka ravimiresistentsete mikroobide levimus Eestis väiksem kui Euroopas keskmiselt ning võrreldes Põhjamaade naaberriikidega sarnaselt madal ning kummaski ei täheldata olulist tõusutrendi. Samas suureneb Eestis laia toimespektriga penitsilliinide kasutamine kitsa toimega antibiootikumide arvelt, mille põhjus vajab edaspidi täpsemat analüüsi. Eriti torkab silma oluliselt suurenenud betalaktaam/beetalaktamaasi inhibiitorite kasutamine ja seda vaatama sellele, et ambulatoorseid infektsioone tekitavate mikroobide antibiootikumresistentsus on püsinud muutumatuna. Antibiootikumide väärkasutus on ohuks antibiootikumresistentsuse suurenemisele. Järgnevalt on plaanis teha antibiootikumide kasutuse detailne analüüs kasutades Eesti Haigekassa retseptide andmebaasi. Seejärel saab uuendada meetmeid antibiootikumide ratsionaalseks kasutamiseks.

Sissejuhatus

Antibiootikumid on laialdaselt kasutatav ravimirühm nii inimeste raviks kui ka loomakasvatustes. Viimastel aastakümnetel on suureks probleemiks kujunenud antimikroobne resistentsus (AMR), mis on kogu maailmas pidevalt tõusnud. Antimikroobne resistentsus on mikroobi omandatud või pärilik resistentsus vähemalt ühe antimikroobse aine suhtes ning multiresistentsuseks (ingl. k. *multi-drug resistant* (MDR)) nimetatakse mikroobi omandatud resistentsust vähemalt kolme erinevast rühmast antimikroobse ravimi suhtes.

Maaailma Terviseorganisatsiooni (WHO) hinnangul sureb kogu maailmas aastas umbes 700 000 inimest ravimiresistentsetesse infektsioonhaigustesse (WHO raport 2019). Viimaste WHO andmete kohaselt võib see number Euroopas olla 33 000 inimest (WHO. Averting the AMR crisis, 2019). Järjest enam tavalisi infektsioonhaigusi (sealhulgas hingamisteede ja urotrakti infektsioonid ning sugulisel teel levivad haigused) ei allu enam antibiootikumravile ning meditsiinilised protseduurid muutuvad oluliselt riskantsemateks võimalike ravimatute infektsioosete tüsistuste tõttu. Üks murettekitavam näide on inimese seedetraktis esinevate enterobakterite *Escherichia coli* või *Klebsiella pneumoniae* järjest sagedamini esinev multiresistentsus.

ESBL (ingl. k. *extended-spectrum beta-lactamase*, laiendatud spektriga beetalaktamaasid) on valgud, mida toodavad mõned bakterid ning mis põhjustavad resistentsust paljude beetalaktaam-antibiootikumide ennekõike kolmanda põlvkonna tsefalosporiinide suhtes. ESBL-positiivsete bakterite põhjustatud infektsioonide ravimiseks on kasutatud karbapeneemantibiootikume, kuid ka nende vastu on välja kujunenud resistentsus, mis on enamasti vahendatud näiteks resistentsus-ensüümide NDM-1 ja KPC poolt. Seetõttu on viimastel aastatel taas kasutusele võetud polümüksiinid (peamiselt kolistiin), mida aastakümneid ei kasutatud selle ravimirühma nefrotoksilise toime tõttu. Paraku on alates 2015. aastast kirjeldatud resistentsust ka kolistiinile (bakteri plasmiidis paikneva *mcr-1* geeni vahendatud ja kergesti ülekanduv)(Xavier *et al.* 2016).

On kirjeldatud, et suurem resistentsete bakterite põhjustatud infektsioonidesse on poole suurem kui mitteresistentsete bakterite põhjustatud infektsioonidesse (nt 3. põlvkonna tsefalosporiinidele resistentsed *E. coli* ja karbapeneemresistentse *K. pneumoniae* korral) (Falagas *et al.* 2014). Peamiseks suurema suremuse põhjuseks multiresistentsete mikroobide põhjustatud infektsioonide korral on toimiva antibiootikumravi alustamise viibimine.

Üheks oluliseks resistentsuse suurenemise mehhanismiks on antibiootikumide väär- ja liigkasutus nii inimeste raviks kui ka põllumajanduses. Üldiselt on antibiootikumide kasutamise ja ravimiresistentsete haigustekitajate levimuse vahel tihe seos ning riikides, kus kasutatakse antibiootikume vähem, esineb ka vähem antibiootikumresistentsust. Seetõttu on väga tähtis kirjeldada ning analüüsida nii ambulatoorset kui haigla antibiootikumide kasutust. Antibiootikumide õigel ja sihipärasel kasutamisel on suur vastutus esmatasandil, sest teadaolevalt kirjutavad 80-90% antibiootikumidest välja just esmatasandi arstid.

Varasemalt avaldatud statistika Eesti antibiootikumide kasutuse kohta on näidanud, et antibiootikumide kogukasutus on olnud suhteliselt stabiilne (Ravimiamet 2015).

Eestis on ambulatoorne ja haigla antimikroobsete ainete kasutamise tase võrreldes teiste Euroopa Liidu liikmesriikidega üsna tagasihoidlik (ESAC-Net raportid). Viimase ESAC-Net raporti kohaselt kasutati Eestis 2018. aastal antibakteriaalseid ravimeid 11,8 DDD/1000/ööpäevas ning Eestist vähem kasutati antibiootikume vaid Hollandis (9,7

DDD/1000/ööpäevas). Käesoleva ülevaate võrdlusriikide antibiootikumikasutus on samuti väike (2018. aastal Rootsis 12,4, Taanis 15,6, Soomes 15,5 ning Lätis 13,3 DDD/1000/ööpäevas). Samas võrdluseks Küprosel (28,3 DDD/1000/ööpäevas) ja Hispaanias (26,0 DDD/1000/ööpäevas) oli antibiootikumide kasutus pea kolm korda suurem kui Eestis (ECDC 2019).

Siiski on lisaks kogukasutusele oluline ravimikasutamise suundumuste jälgimine ja kirjeldamine. Euroopas tehakse selleks koostööd ESAC-Net'i (European Surveillance of Antimicrobial Consumption – antimikroobsete ainete tarbimise üleeuroopaline järelevalve) raames. ESAC-Net on lisaks üldise kasutamise jälgimisele välja töötatud ka antibiootikumide kasutamise kvaliteedi indikaatorid, kus 12 näitaja abil võrreldakse erinevate antibiootikumirühmade kasutamist.

Euroopa Antibiootikumide Resistentsuse Võrgustik (*The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net)) on suurim avalikul rahastusel töötav võrgustik antibiootikumide resistentsuse jälgimiseks Euroopas, mis jälgib süstemaatiliselt seitsme inimestel sagedamini infektsioone põhjustava bakteriaalse patogeeni (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* species, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) tundlikkust antibakteriaalsele ravile.

Eestis koguvad ja edastavad 11 mikrobioloogia laborit (sellega on kaetud kogu Eesti populatsioon) verest ja liikvorist isoleeritud tekitajate AMR andmeid ECDC-le alates 2000. aastast. Samas kui haiglas ravitavaid infektsioone põhjustavate mikroobide antibiootikumresistentsus on kirjeldatud, on Eestis siiani oluliselt vähem tähelepanu pööratud ambulatoorsetele infektsioonidele.

Käesolevas raportis:

- kirjeldame ja hindame viimase 11 aasta ambulatoorset antibiootikumikasutust Eestis,
- võrdleme ambulatoorse ravimikasutuse ja resistentsuse andmeid lähiriikide Läti, Soome, Rootsi ja Taaniga,
- võrdleme Eesti ja Põhjamaade antibiootikumide kasutamist ESAC-Net'i kvaliteediindikaatorite abil,
- kirjeldame esmatasandi ravis oluliste mikroobide (*S.aureus*, *S.pneumonia*, *E.coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus spp*) resistentsust Eestis ja lähiriikides.

Metoodika

Andmed ambulatoorse antibiootikumide kasutamise kohta Eestis pärinevad Ravimiameti ravimistatistikast, mis põhineb hulgimüüjate kvartaalsetel aruannetel. Analüüsi aluseks võeti perioodil 1. jaanuar 2008 kuni 31. detsember 2018 üldapteekidele müüdüd antibiootikumide kogused. Võrreldavate riikide (Läti, Soome, Rootsi, Taani) 2018 aasta antibiootikumikasutus põhineb ECDC andmetele (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview>).

Ravimikasutuse hindamiseks ja andmete võrdlemiseks on tulemused esitatud defineeritud päevadooside arvuna tuhande elaniku kohta ööpäevas (DDD/1000/ööpäevas) ATC

klassifikatsiooni alusel. DDD väärtused on võetud WHO ATC/DDD registrist 2019. aasta seisuga.

Antibiootikumide kasutamise kvalitatiivseks hindamiseks kasutatud indikaatorid on väljatöötatud ECDC poolt ning nende puhul võetakse arvesse ainult antibiootikumide ambulatoorset kasutamist (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/quality-indicators>).

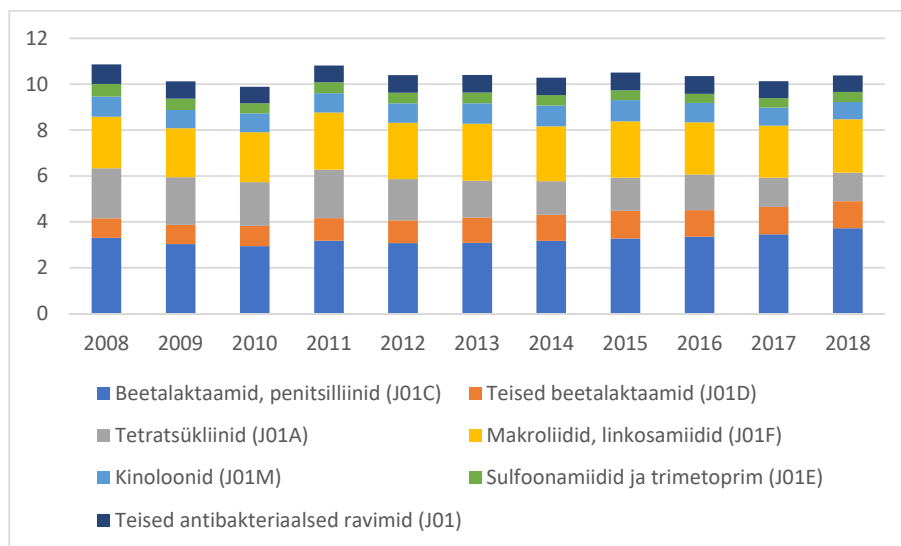
Andmed Eesti ja lähiriikide invasiivsete tüvede kohta on saadud ECDCst (*Europa Center for Diseases Prevention and Control*, www.ecdc.europa.eu) ning põhinevad EARS-Net võrgustiku andmetel. Eesti ja Soome ambulatoorste tüvede andmed pärinevad SYNLAB Eesti OÜ ja Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlabori andmebaasidest 2018. aasta kohta.

Tulemused

Ambulatoorne antibiootikumikasutus

2018. aastal oli ECDC andmetel Euroopas keskmine süsteemsete antibiootikumide (ATC grupp J01) kogukasutus 20,1 DDD/1000/ööpäevas, millest ambulatoorne kasutus moodustas 18,4 DDD/1000/ööpäevas (riikide vahemik 8,9-32,4). Kuna inimesi ei ravita antibiootikumidega igapäevaselt kogu aasta jooksul, siis võib parema arusaamise nimel kasutust iseloomustada ka DDD-na inimese kohta aastas – st 2018. aastal sai iga inimene EU riikides keskmiselt 7 päeva antibiootikumravi.

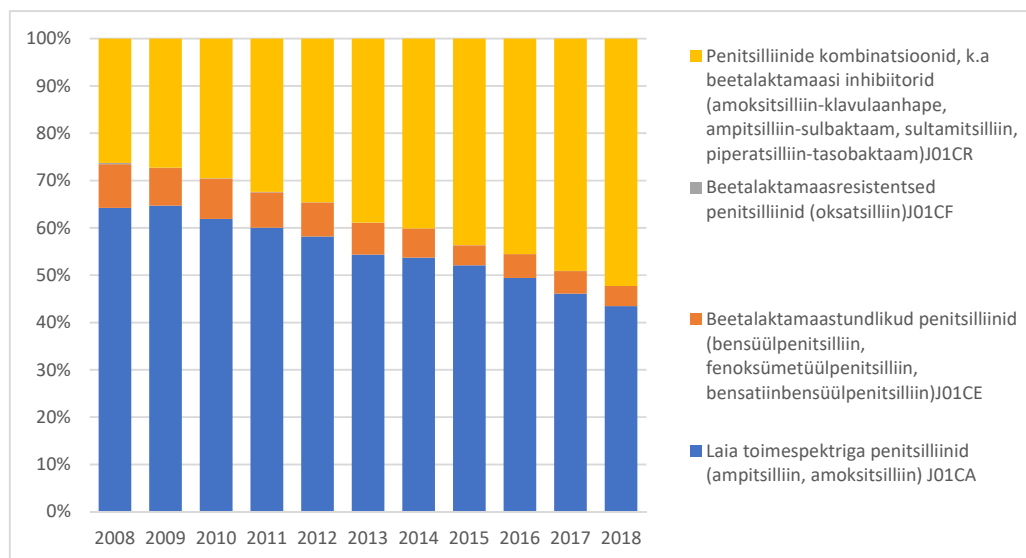
ECDC andmetel oli aastatel 2009-2018 9 EU riigi antibiootikumide kogukasutuses kirjeldatavad statistiliselt olulised vähenemistrendid (Austrias, Belgias, Taanis, Soomes, Itaalias, Luksemburgis, Hollandis, Portugalis ja Rootsis) ning 4 riigi antibiootikumide kogukasutuses statistiliselt olulised suurenemistrendid (Bulgaarias, Irimaal, Lätis ja Poolas). Eesti ambulatoorne antibakteriaalsete ainete kogukasutus ei ole analüüsitud 11-aastasel perioodil oluliselt muutunud, püsides keskmiselt 12,1 (11,6-12,8) DDD/1000/ööpäevas (joonis 1).



Joonis 1. Ambulatoorne antibiootikumide kasutus Eestis ravimigruppide kaupa aastatel 2008-2018 (DDD/1000/ööpäevas).

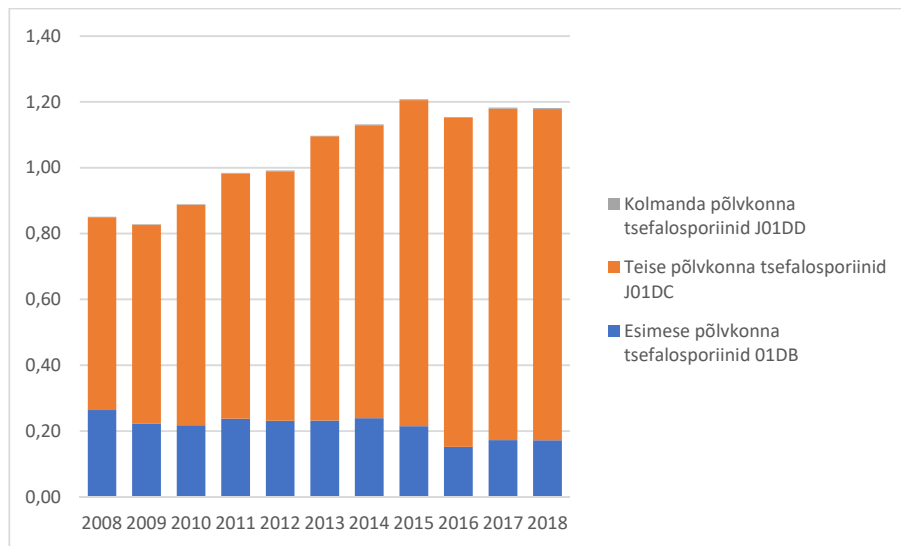
Ambulatoorse antibiootikumide kasutuse spekter

Kuigi üldises kasutuses ei ole suuri muutusi, on vaadeldava perioodi jooksul toimunud mitmed muutused kasutatavate preparaatide spektris. Ühe olulisema muutujana väheneb jätkuvalt laia toimega penitsilliinide kasutamine ja suureneb penitsilliinide kombinatsioonide kasutamine koos beetalaktaamaasi inhibiitoriga (joonis 2). Suukaudselt manustatavatest penitsilliinidest on kõige suurema kasvutrendiga amoksitsilliin+klavulaanhape ning alates 2017. aastast on selle kasutus DDDdes suurem kui amoksitsilliinil. 2018. aastaks on amoksitsilliini +klavulaanhape ja amoksitsilliini kasutus vastavalt 1,9 vs 1,6 DDD/1000/ööpäevas. Fenoksümetüülpenitsilliini kasutamine on jäänud 10 a jooksul sarnaselt väga madalaks (0,3-0,2 DDD/1000/ööpäevas).



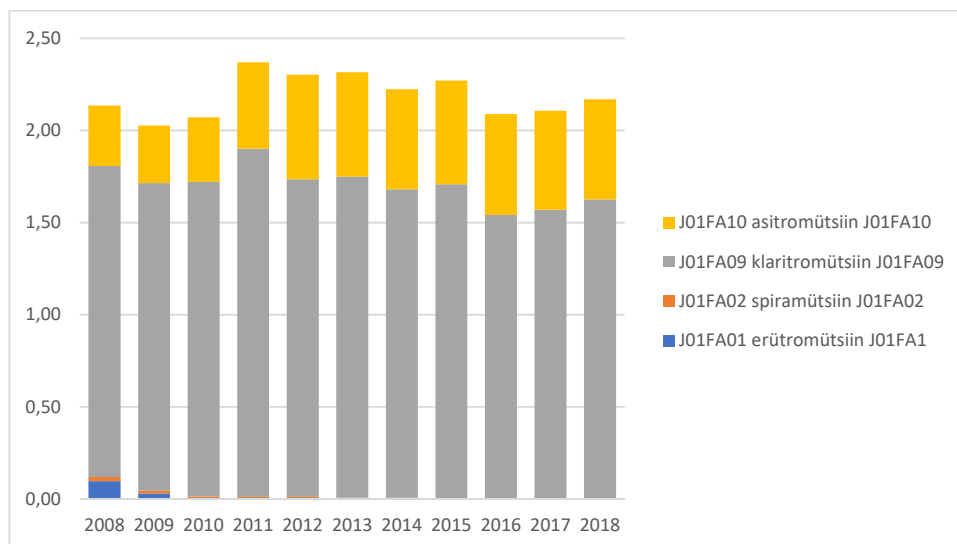
Joonis 2. Penitsilliinide rühma (J01C) kasutuse proportsioonide muutus Eestis aastatel 2008-2018.

Tsefalosporiinide kasutus on 11 aasta jooksul veidi suurenenud (joonis 3) (keskmine kogukasutus 1,1 DDD/1000/ ööpäevas; vahemikus 0,8-1,2 DDD/1000/ ööpäevas). Kõige rohkem ja kasvavas trendis kasutatakse teise põlvkonna tsefalosporiine, neist peamiselt tsefuroksiimi, mille kasutus moodustas 2018 aastal 0,95 DDD/1000/ ööpäevas kogu tsefalosporiinide kasutusest, mis oli 1,2 DDD/1000/ ööpäevas. Kolmanda ja neljanda põlvkonna tsefalosporiinid on parenteraalselt manustatavad ja nende kasutamine ei kajastu ambulatoorses müügistatistikas. Oluline on märkida, et Eestis pole intravenoosete antibiootikumide ambulatoorne kasutamine juurdunud.



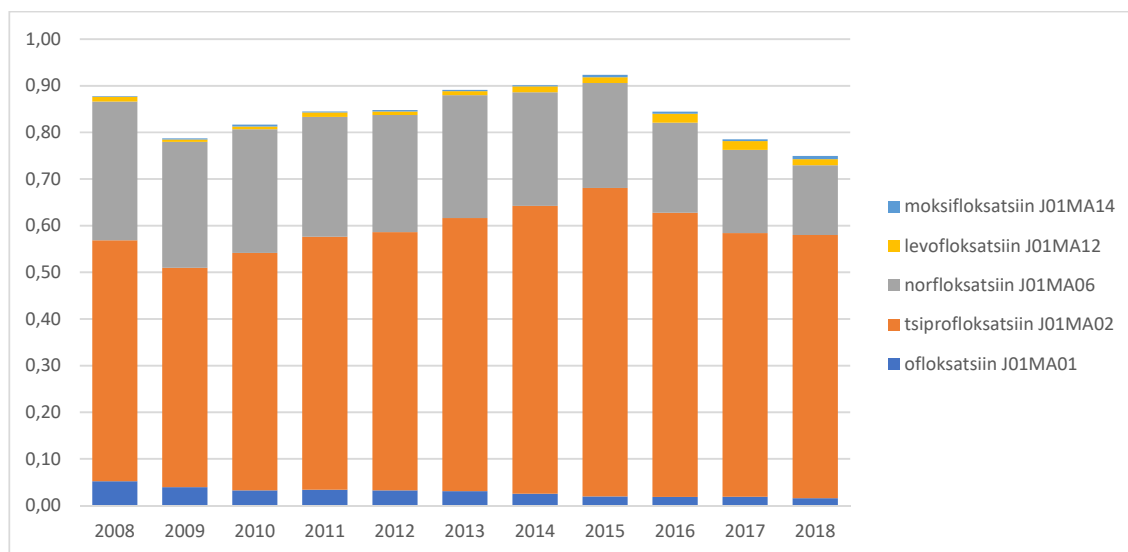
Joonis 3. Tsefalosporiinide rühma (J01D) kasutuse muutus Eestis aastatel 2008-2018 (DDD/1000/ööpäevas).

Makroliidide (J01FA) kogukasutus ei ole muutunud (keskmiselt 2,2 DDD/1000/ööpäevas). Enam ei kasutata erütromütsiini ja spiramütsiini, roksitromütsiini, josamütsiini. Valdavalt kasutati 2018. aastal klaritromütsiini (1,6 DDD/1000/ööpäevas) ja asitromütsiini (0,5 DDD/1000/ööpäevas).



Joonis 4. Makroliidide rühma (J01F) kasutuse muutus Eestis aastatel 2008-2018 (DDD/1000/ööpäevas).

Kinolonide kasutus on võrreldes 2008. aastaga (0,9 DDD/1000/ööpäevas) vähenenud 0,8 DDD-ni/1000/ööpäevas. Kõige suurema osakaaluga on kogu vaadeldava perioodi jooksul olnud tsiprofloksatsiini kasutus (0,5-0,6 DDD/1000/ööpäevas) (joonis 4). Vähenenud on uroinfektsioonide ravis kasutatava norfloksatsiini ning levofloksatsiini ja moksifloksatsiini väljakirjutamine. Kinolonide kogukasutuse vähenemise trend on nähtav kõigis Euroopa Liidu riikides. Sellel on selge seos Euroopa Ravimiameti soovitusel kasutada fluoronikonoone vaid raskete infektsioonide raviks tulenevalt selle ravimirühma rasketest ja potentsiaalselt pöördumatutest kõrvaltoimetest.



Joonis 4. Kinolonide rühma (J01M) ambulatoorse kasutuse muutus Eestis aastatel 2008-2018 (DDD/1000/ööpäevas).

Teistest antibiootikumidest on aastatel 2008-2018 poole võrra vähenenud suukaudse metronidasooli kasutus 0,3-lt 0,2 DDD-ni/1000/ööpäevas.

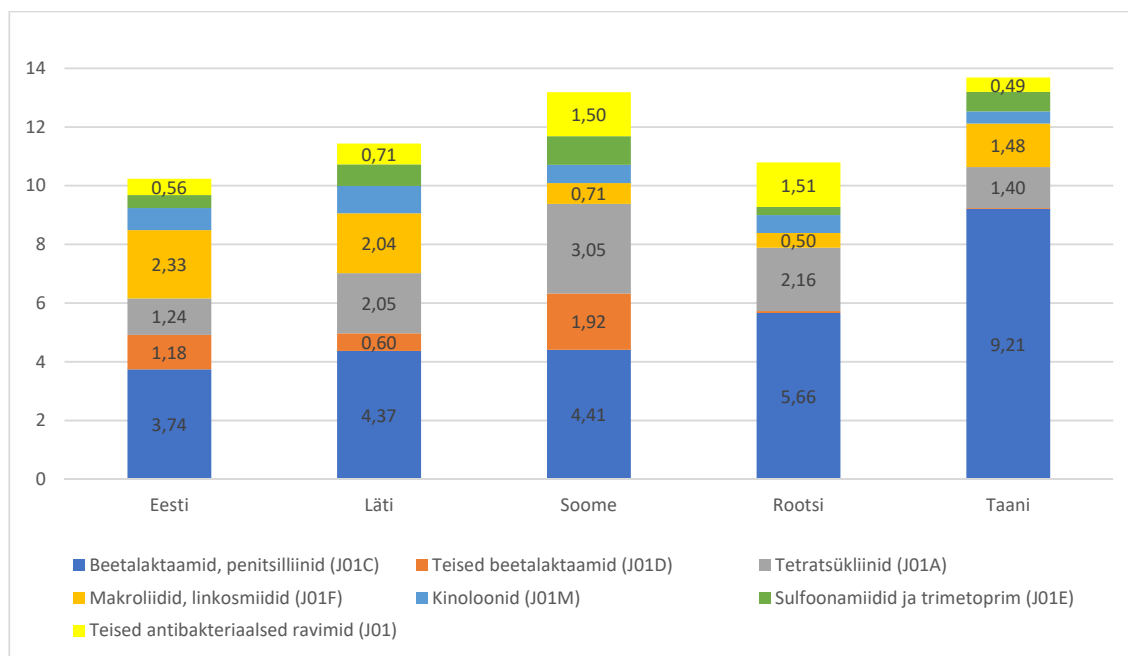
Sulfametoksasooli-trimetoprimi kasutus on vähenenud 0,5 DDD-lt/1000/ööpäevas 0,4-le. Samuti ei ole muutunud linkoosamiidi, klindamütsiini kasutus (0,1 DDD/1000/ööpäevas).

Eesti ja lähiriikide ambulatoorse antibiootikumikasutuse võrdlus

Eesti ambulatoorse antibiootikumikasutuse võrdlus lähiriikidega 2018. aastal näitab, 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 (Joonis 5). Näiteks kasutatakse Eestis, Lätis ja Soomes oluliselt vähem penitsilliine kui Rootsis ja Taanis. On näidatud, et väiksema ravimiresistentsusega maades (näiteks Skandinaaviamaad) eelistatakse esmavalikuna enamasti kitsama toimespektriga antibiootikume (<https://raviamet.ee/sites/default/files/Antibiootikumide%20kasutamine.pdf>).

Samuti kasutatakse tsefalosporiine Soomes ja Eestis rohkem kui Rootsis ja Taanis. Tetratsükliine kasutatakse kõige vähem Eestis ning kõige rohkem Soomes. Makroliidide kasutusel on esikohal Eesti.



Joonis 5. Antibiootikumide ambulatoorne kasutamine (ATC grupp J01) DDD/1000 ööpäevas 2018. aastal ECDC andmete põhjal (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview>).

ESAC-Net'i kvaliteediindikaatorid

Et paremini hinnata ja võrrelda ambulatoorse antibiootikumravi kvaliteeti, on Euroopa antibiootikumikasutuse järgimise grupp (European Surveillance of Antimicrobial Consumption, ESAC) välja töötanud 12 kvaliteediindikaatorit.

Indikaatorid 1-5 on defineeritud DDD/ööpäevas/1000 elaniku kohta:

1. antimikroobsete ainete kogukasutus (J01),
2. penitsilliinide kasutus (J01C),
3. tsefalosporiinide kasutus (J01D),
4. makroliidide / linkosamiidide /streptogramiinide kasutus (J01F),
5. kinoloonide kasutus (J01M).

Indikaatorid 6-9 näitavad järgnevate ravimirühmade kasutuse suhet antibiootikumide kogukasutusest (% kogu J01 kasutusest):

6. beetalaktamaastundlike penitsilliinide (J01CE),
7. penitsilliinide kombinatsioonide β -lactamaasi inhibiitoritega (J01CR),
8. kolmanda ja neljanda põlvkonna tsefalosporiinide (J01DD/DE),
9. fluorokinoloonide (J01MA).

Indikaator 10 näitab laia ja kitsa spektrumiga antibiootikumide kasutamise suhet, mis on väljendatud kui $J01CR + J01DC$ (teise põlvkonna tsefalosporiinid) + $J01DD + J01F$ (miinus $J01FA01$: erütromütsiin)/ $J01CE+J01DB$ (esimese põlvkonna tsefalosporiinid) + $J01FA01$.

Indikaatorid 11 ja 12 näitavad hooajalist kasutuse varieeruvust:

11. Antibiootikumide (J01) kogukasutus talvel (1. ja 4. kvartal) / kogukasutuse suhe suvel (2. ja 3. kvartal) $-1 \times 100\%$,
12. Kinoloonide (J01M) kogukasutus talvel (1. ja 4. kvartal) / kogukasutuse suhe suvel (2. ja 3. kvartal) $-1 \times 100\%$.

Eesti antibiootikumide ambulatoorne kasutamine hinnatuna vastavalt ESAC-i kvaliteedinäitajatele on välja toodud tabelis 1.

Antibakteriaalsete ainete üldine kasutamine on püsinud analüüsitud perioodil samal tasemel, samuti enamus 12st indikaatorist.

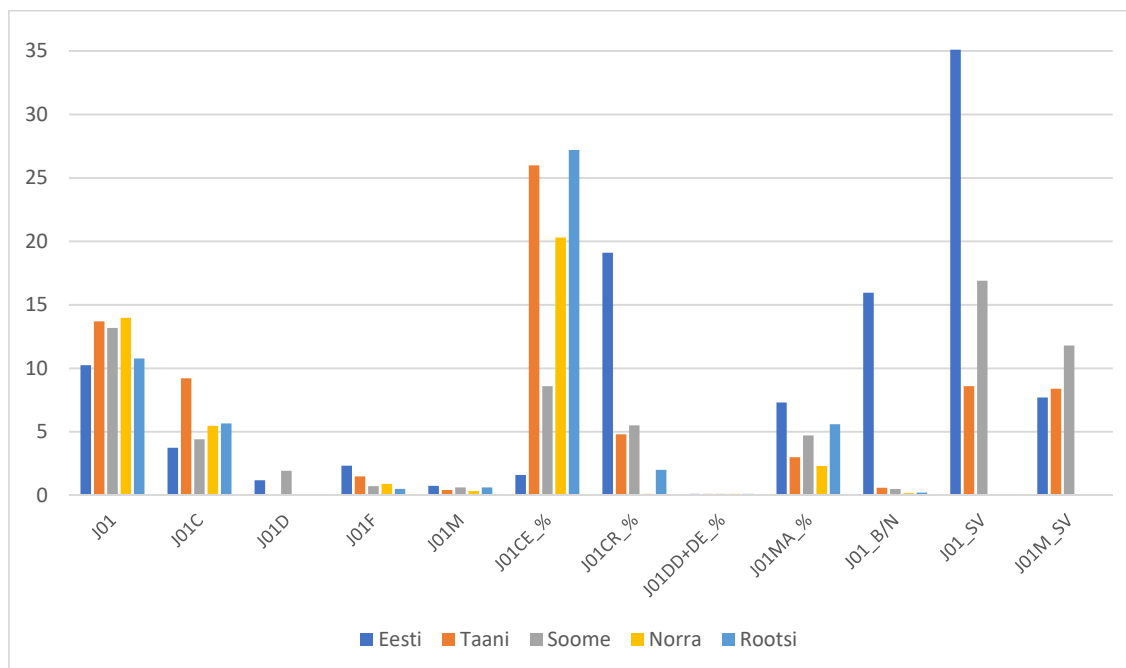
Erandiks on muutus laia ja kitsa toimespektriga penitsilliinide, tsefalosporiinide ja makroliidide suhte väärtustes ($J01_B/N$). 2008. aastal kasutati laia toimespektriga penitsilliine, tsefalosporiine ja makroliide 5,4 korda enam kui kitsa toimespektriga antibiootikume (tabelis nr 1 $J01_B/N$), 2018. aastal oli kasutamine 16 korda suurem, seega muutus on 3-kordne. ECDC andmetel oli vastav suhe Euroopa Liidus 2018 aastal keskmiselt 2,9 (erinevates riikides 0,1–24,0). Perioodil 2009-2018 oli vastav näitaja ka Euroopa Liidus tõusutrendiga.

Samuti muutus oluliselt penitsilliinide kombinatsioonide, k.a beetalaktamaasi inhibiitoritega ($J01CR$) kasutamise suhtena kõikide antibakteriaalsete ainete ($J01$) kasutamisesse (tabelis 1 $J01CR_%$). 2008. aastal moodustas $J01CR$ alarühma kasutamine $J01$ rühmast 8,3% ning 2018. aastal oli sama näitaja üle 2 korra suurem, 19,1%.

Tabel 1. ESAC-Net'i antibiootikumide ambulatoorse kasutamise kvaliteedinäitajaid 2008-2018. Suuremad muutused on välja toodud paksus kirjas. Osakaal protsentides on toodud antibakteriaalsete ainete (J01) kogukasutamise suhtes. Hooajaline varieeruvus väljendab enamkasutamist talvekuudel võrreldes suvekuudega.

Kvaliteedinäitaja			2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
1	J01	Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks (J01)DDD/ööp/1000	10.5	9.7	9.8	10.8	10.4	10.3	10.2	10.5	10.4	9.9	10.3
2	J01C	Beetalaktaamantibiootikumid, penitsilliinid DDD/ööp/1000	3.3	3.0	2.9	3.2	3.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.7
3	J01D	Teised beetalaktaam-antibiootikumid DDD/ööp/1000	0.9	0.8	0.9	1.0	1.0	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2	1.2
4	J01F	Makroliidid, linkosamiidid, streptogramiinid DDD/ööp/1000	2.3	2.1	2.2	2.5	2.5	2.5	2.4	2.5	2.3	2.3	2.3
5	J01M	Kinoloonid DDD/ööp/1000	0.9	0.8	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8
6	J01C E %	Beetalaktamaastundlike penitsilliinide % kogukasutusest	2.9	2.5	2.6	2.2	2.1	2.0	1.9	1.3	1.6	1.7	1.6
7	J01C R %	Penitsilliinide kombinatsioonide, k.a. beetalaktamaasi inhibiitorite % kogukasutusest	8.3	8.5	8.9	9.6	10.3	11.6	12.5	13.6	14.8	17.1	19.1
8	J01D D+D E %	3. ja 4. põlvkonna tsefalosporiinide % kogukasutusest	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
9	J01M A %	Fluorokinoloonide % kogukasutusest	8.4	8.1	8.3	7.9	8.2	8.6	8.8	8.8	8.2	7.9	7.3
10	J01 B/N	Laia ja kitsa spektrumiga antibiootikumide kasutamise suhet	5.4	7.1	7.9	9.0	9.5	10.3	10.5	13.8	14.9	14.7	16.0
11	J01 SV	Hooajaline varieeruvus antibiootikumide kogukasutuses	35.7	30.7	27.4	35.4	29.4	36.3	24.6	20.8	25.1	29.8	35.1
12	J01M SV	Hooajaline varieeruvus: kinoloonide kasutamises	11.3	4.4	4.1	8.3	8.4	9.2	6.2	7.1	10.8	8.4	7.7

Võrdlus Põhja-Euroopa riikidega 2018. aastal (joonis 6) näitab, et antimikroobsete ainete ambulatoorne kasutamissagedus Eestis ESACi indikaatorite põhjal on sarnane Soome, Rootsi, Norra ja Taaniga. Vaid penitsilliinide kombinatsioonide, k.a beetalaktamaasi inhibiitorite (J01CR) kasutamine Eestis on võrreldes teiste riikidega märgatavalt suurem. Eestis on protsentuaalne kasutamine 19,1%, teistes võrreldavates riikides alla 6%. Põhjamaades kasutatakse enam J01CE ravimrühma esindajaid ehk beetalaktamaastundlike penitsilliine. Nii on Taani, Norra ja Rootsi näitaja üle 20% ja Soome 8%, Eestis moodustab sama rühma kasutamine 1,6% kogu antimikroobsete ainete kasutamisest.



Joonis 6. ESAC'i kvaliteedinäitajate võrdlus Eesti ja Põhja-Euroopa riikidega 2018. aasta andmetel.

* Hooajalise varieeruvuse andmed puuduvad Norral ja Rootsil.

Suurim erinevus on laia ja kitsa toimespektriga antibiootikumide kasutamise osas (näitaja J01_B/N). Kui Eesti puhul on laia ja kitsa toimespektriga penitsilliinide, tsefalosporiinide ja makroliidide kasutamise suhe 2018. aastal 16,0, siis Põhjamaades jääb see näitaja 0,2-0,7 vahele, näidates veelkord laia toimega antibiootikumide kasutamise suurt osakaalu Eesti ambulatoorses võrgus.

ESACi kvaliteediindikaatorite alusel läbi viidud analüüsi kohaselt kasvab Eestis oluliselt laia toimespektriga antibiootikumide kasutamise osakaal. Teisalt eelistatakse meiega sarnastes Põhjala riikides, kus ka antibiootikumide üldine ambulatoorne kasutamine on Eestiga sarnaselt madal, oluliselt sagedamini kitsa toimespektriga antibiootikumide kasutamise kasuks. See näitab, et ka Eestis peaks olema võimalik antibiootikumide välja kirjutamise kvaliteeti tõsta ning eelistada soovitatavaid kitsa toimespektriga antibiootikume.

Hooajalise varieeruvuse puhul on näha samuti mõningast erinevust, kus kõikide antimikroobsete ainete puhul on talvekuudel Eestis hinnanguline enamkasutamine 34% ning Taanis on see näitaja 11%. See võib viidata antibiootikumide kasutamisele viirusinfektsioonide korral, mis valdavalt esinevad talvekuudel. Sügis-talvine antibiootikumide enamkasutamine võib viidata sellele, et antibiootikumidega ravitakse hooajalisi viirusinfektsioone, samas ei ole käesoleva uuringu andmete alusel võimalik seda hinnata, sest see eeldaks diagnooside, mille puhul antibiootikume igal konkreetsel juhul määrati, analüüsi.

Siiski on oluline märkida, et riikide reastamist kvaliteediindikaatorite alusel tuleb tõlgendada ettevaatlikult ning antibiootikumide kasutamise kvaliteedi hindamiseks tuleb lisaks indikaatoreid kombineerida vastavate kliiniliste andmetega (nt ravimi näidustus, antibiootikumide resistentsuse tase, kohalikud ravijuhendid ja ravimite kasutamise piirangud).

Ambulatoorselt oluliste haigusi põhjustavate mikroobide resistentsuse trendid 2008.-2018. aastal ning võrdlus lähiriikidega

Selles analüüsis on kasutatud võrdlust Läti, Soome, Rootsi ja Taaniga. Andmed on kogutud EARS-Net, Tartu Ülikooli Kliinikumi ja SYNLAB andmebaasidest.

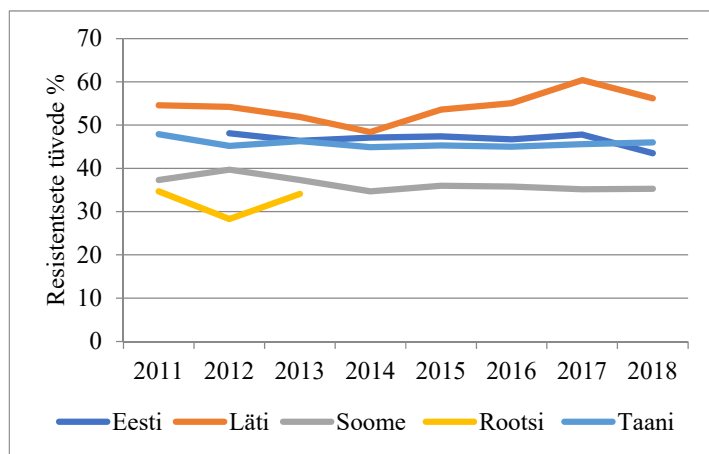
Analüüsidest invasiivsete haiglatüvede ravimresistentsete mikroobide levimust Eestis ja Euroopas (EARS-Net raportid), on näha, et Gram-positiivsete patogeenide (nagu metitsilliiniresistentne *S. aureus*, makroliidi- ja/või penitsilliiniresistentne pneumokokk) esinemissagedus on Euroopas stabiliseerunud 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. <https://ravimiamet.ee/sites/default/files/Antibiootikumide%20kasutamine.pdf>; <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

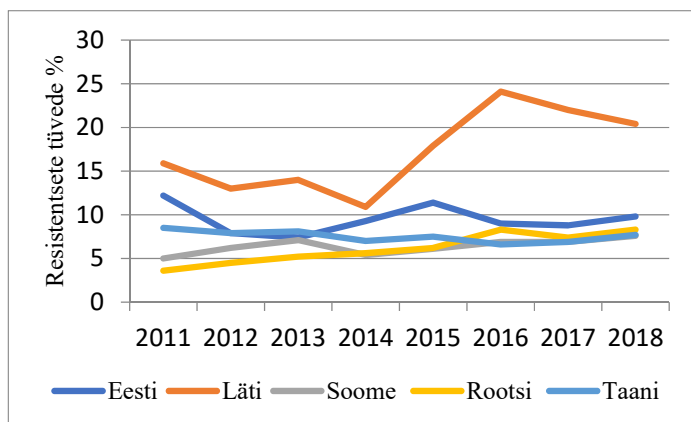
Escherichia coli

Invasiivsete tüvede resistentsus aminopenitsilliinide (ampitsilliini) suhtes on Eestis stabiilselt kõrge, kuid veidi vähenemas – kui 2012. aastal olid resistentsed 48% tüvedest, siis 2018 aastal olid resistentsed 43% (Joonis 7). Resistentsus 3. põlvkonna tsefalosporiinide (tseftasidiim, tsefotaksiim) suhtes on 7,4-12,2% ning püsinud stabiilne (Joonis 8).

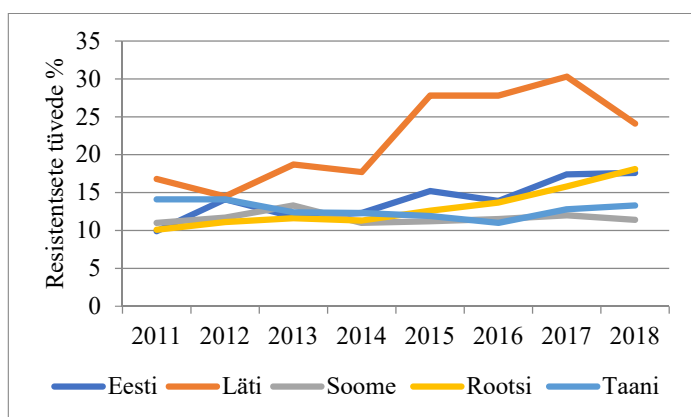
Resistentsus fluorokinoloonide (tsiprofloksatsiin) suhteliselt stabiilne 12-17%, maksimaalse näitajaga 2018. aastal (Joonis 9). Aminoglükosiididele olid 2018. aastal resistentsed 6,2% tüvedest. Üheski vaadeldavas riigis ei ole kirjeldatud 2018. aastal karbapenemaase produtseerivaid *E. coli* tüvesid.



Joonis 7. *E. coli* resistentsus aminopenitsilliinidele.



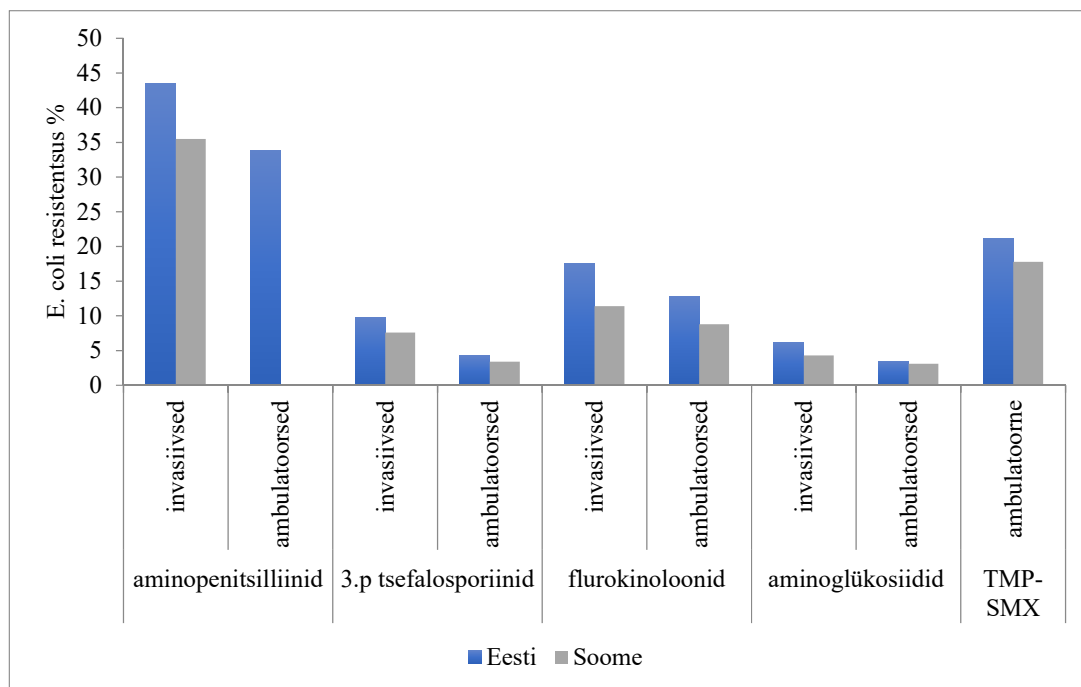
Joonis 8. *E. coli* resistentsus kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele.



Joonis 9. *E. coli* resistentsus flurokinolonide suhtes.

Naaberriikidega võrreldes esines 2018. aastal *E. coli* resistentseid tüvesid kõige enam Lätis ning kõige vähem Soomes (Joonis 7, 8, 9). Vaadeldud riikidest oli ainult Läti invasiivsete tüvede resistentsus kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele kõrgem Euroopa liidu keskmisest (EU keskmine 15,1% 2018. aastal). Samas on *E. coli* resistentsuse määr ampitsilliinile võrreldes teiste maailma riikidega siiski madal, kuna mainitud resistentsuse määr on leitud näiteks Ghanas ja Nigeerias olevat kuni 100%. Taanis on *E. coli* tüvede resistentsus madal, kuid viimastel aastatel on märgata resistentsuse tõusu flurokinolonide suhtes (EARS-Net, 2018).

Eesti ja Soome invasiivsete haiglast pärinevate ja ambulatoorsete *E. coli* tüvede võrdlusel ei ole suuri erinevusi, kuigi invasiivsete tüvede resistentsus on mõlemas riigis natuke suurem (Joonis 10). Ligi 20% ambulatoorsetest *E. coli* tüvedest olid resistentsed trimetoprim-sulfametoksasoolile (TMP-SMX). Kõigi vaadeldud antibiootikumide suhtes olid Eestist isoleeritud tüved (nii invasiivsed haigla tüved kui ka ambulatoorsed tüved) mõnevõrra resistentsamad kui Soomes isoleeritud tüved.



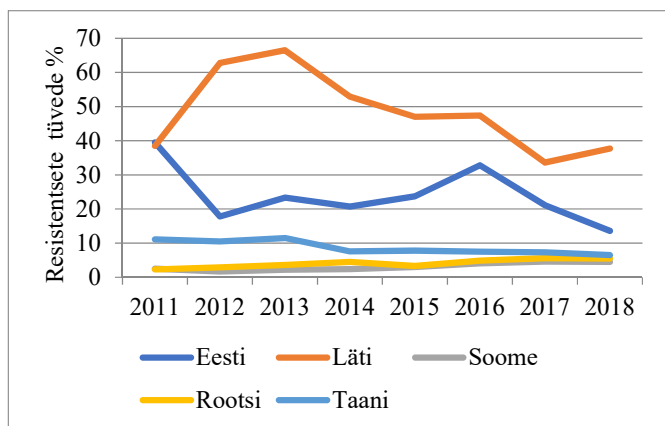
Joonis 10. Invasiivsete ja ambulaatorsete *E. coli* tüvede resistentsus 2018. a. (joonisel puuduvad andmed Soome ambulaatorsete tüvede aminopenitsilliinide resistentsuse kohta).

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, seda eriti Venemaal (ambulaatorsetel 0-42% ja haiglas 5,7-53%).

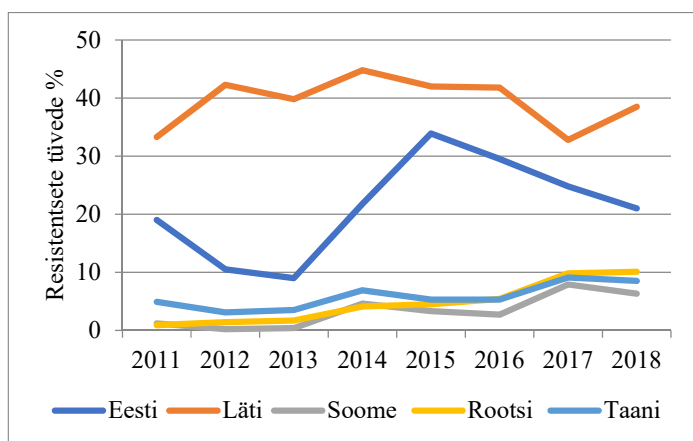
Klebsiella pneumoniae

Invasiivsete tüvede resistentsus 3. põlvkonna tsefalosporiinide (tseftasidiim ja/või tsefotaksiim) suhtes on Eestis võrreldes 2011 aastal vähenenud peaaegu 4 korda (39,5%-lt 13,6%-ni) (Joonis 11). Ka Lätis on viimastel aastatel vähenenud *K. pneumoniae* resistentsus kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele (EARS-Net, 2018). Resistentsus fluorokinoloonide (tsiprofloksatsiini) suhtes püsib kõrge (2018. aastal 21%), kuid on märgata resistentsuse vähenemist (ERAS-Net, 2018). Soomes ja Taanis on täheldatav fluorokinoloonide resistentsuse tõus viimastel aastatel (Joonis 12) (EARS-Net, 2017, ERAS-Net, 2018).

Resistentsus aminoglükosiidide (amikatsiin, gentamütsiin) suhtes on Eestis suurem kui võrdlusriikides (2018 aastal 10%), kuid trend on vähenemise suunas sarnaselt Lätiga (EARS-Net, 2018).



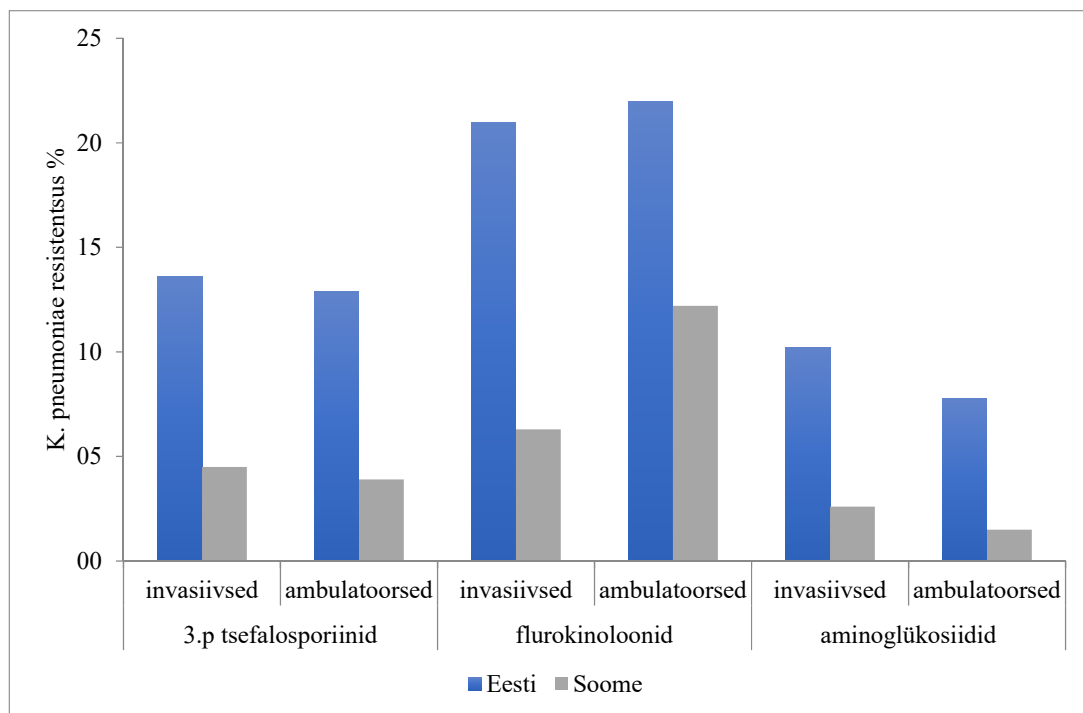
Joonis 11. *K. pneumoniae* resistentsus kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele.



Joonis 12. *K. pneumoniae* resistentsus flurokinoloonidele.

Enamus *K. pneumoniae* tüvedest olid aastatel 2011-2018 nii Eestis kui võrdlusriikides tundlikud karbapeneemide suhtes, mis on hea näitaja, kuna Euroopa keskmine *K. pneumoniae* resistentsuse määr on 2018. aastal 7,5%.

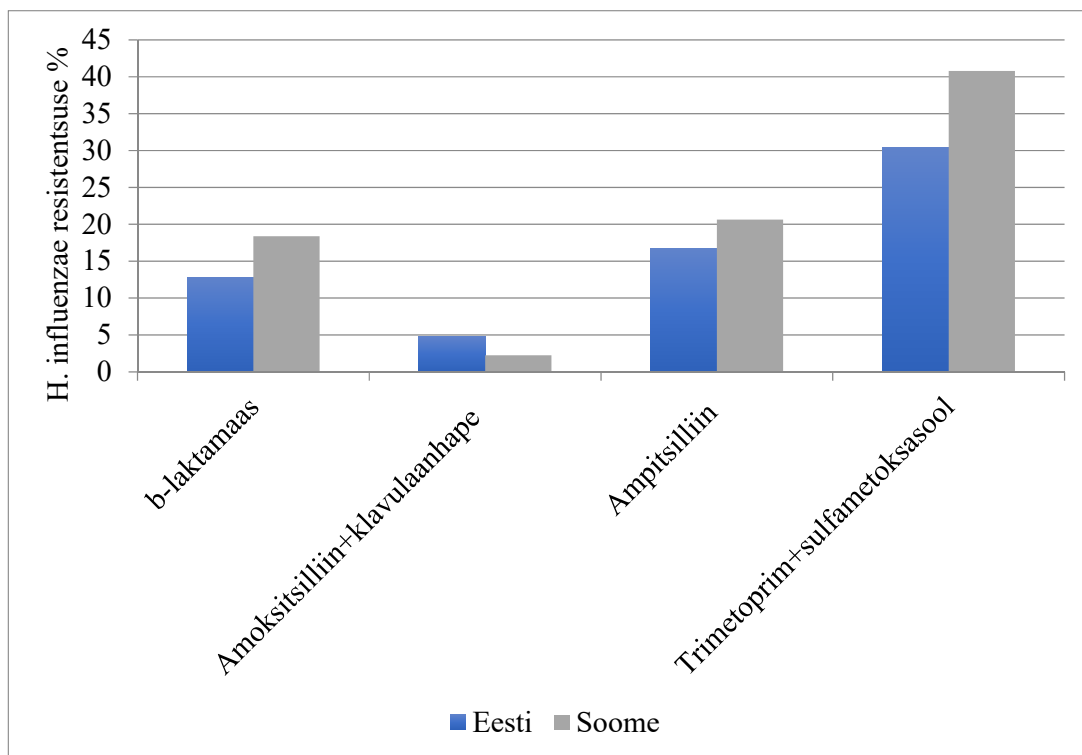
Eesti ambulatoorsete ja invasiivsete *K. pneumoniae* tüvede resistentsus vaadeldud antibiootikumide osas oli suhteliselt sarnane, kuid fluorokinoloonide puhul oli ambulatoorsete tüvede resistentsus isegi sagedasem kui haiglas isoleeritud invasiivsetel tüvedel. Kõigil juhtudel oli Eestist isoleeritud tüvede resistentsus sagedasem kui Soome tüvedel (Joonis 13).



Joonis 13. Invasiivsete ja ambulaatorsete *K. pneumoniae* tüvede resistentsus 2018. a.

Haemophilus influenzae

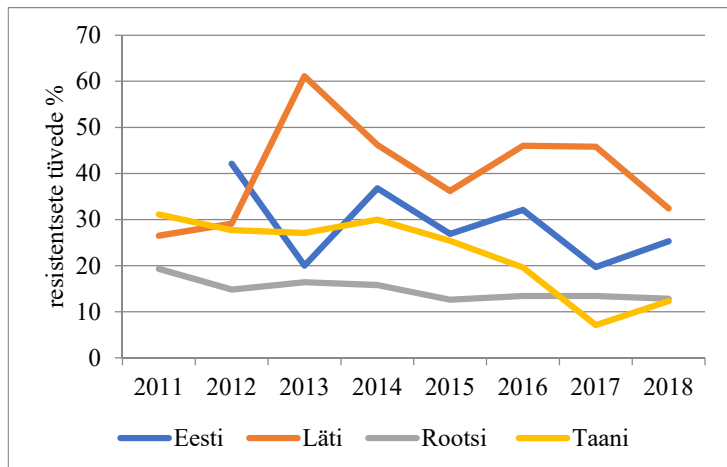
Ambulaatorsetest *H. influenzae* tüvedest on üle 10% beeta-laktamaas positiivsed ning 1/3 resistentsed trimetoprim-sulfametoksasoolile (TMP-SXM) (Joonis 14). Soome tüved on mõnevõrra resistentsamad ampitsilliinile ja TMP-STX kui Eesti tüved. Amoksitsilliin+klavulaanhappe resistentsus oli madal mõlemas riigis. Maailmas levivad *H. influenzae* tüved, mis on beetalaktamaas negatiivsed ampitsilliiniresistentsed ja beetalaktamaasi positiivsed amoksatsillini-klavulaanhapperesistentsed, kus resistentsuse põhjuseks on penitsilliini siduva proteiini erinevad mutatsioonid. Sellised tüved tsirkuleerivad nii Eestis kui Soomes (Joonis 14)



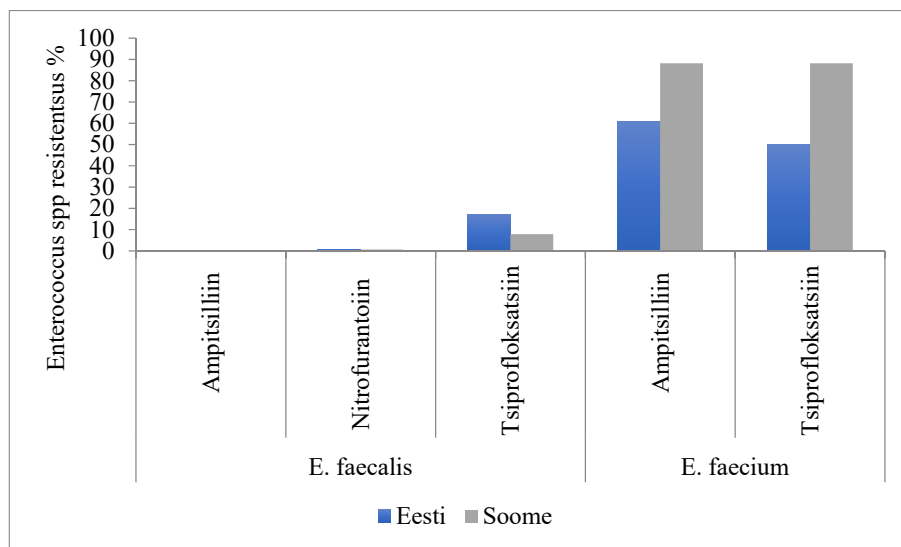
Joonis 14. Ambulatoorsete *H. influenzae* tüvede resistentsus 2018. a.

Enterococcus spp

E. faecalis'e resistentsus gentamütsiini ja makroliidide suhtes püsib kõrge tasemel (2018. aastal 25%), EU keskmine 27,1%. Resistentsuse määr on veidi kõrgem Lätis (2018. aastal 32%) ja madalam Rootsis ja Taanis (mõlemas ligikaudu 12%) (Joonis 15). Õnneks on kõik seni Eestis analüüsitud *E. faecalis* tüved olnud tundlikud vankomütsiini suhtes, kuid 2018. aastal tuvastati üks linesoliidi suhtes resistentne tüvi. Ambulatoorselt isoleeritud *E. faecalis*'e resistentsus on madal, kuid üle poole *E. faecium*'i tüvedest on resistentsed ampitsillinile ja tsiprofloksatsiinile (Joonis 16).



Joonis 15. *Enterococcus faecalis*'e resistentsus gentamütsiini suhtes.

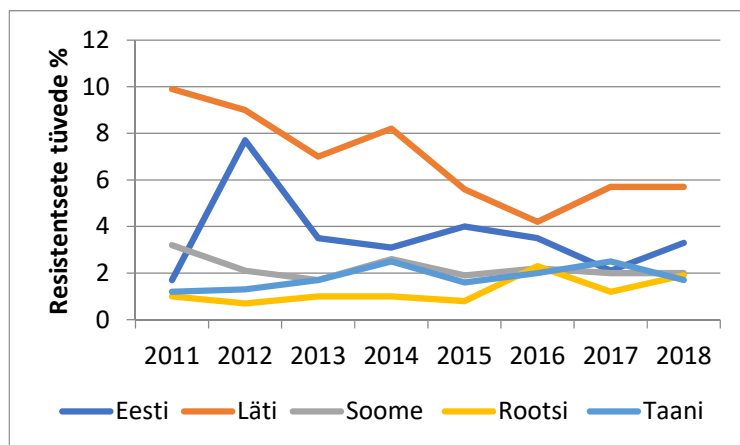


Joonis 16. Ambulaatoorselt isoleeritud *Enterococcus* spp resistentsus 2018.

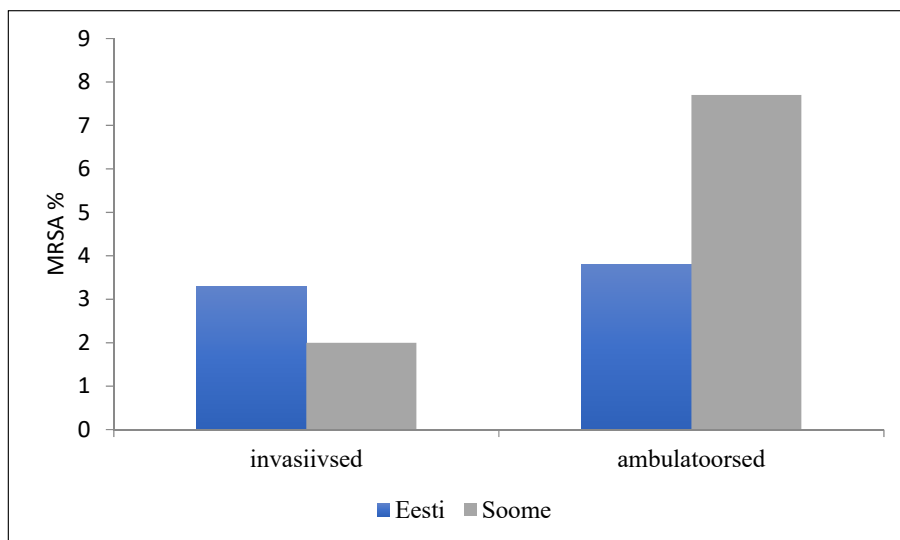
Staphylococcus aureus

Eestis oli aastatel 2011-2018 invasiivsete metitsilliin-resistentse *S. aureuse* (MRSA) osakaal 1,7-3,5% (Joonis 17). Kõik vankomütsiini suhtes uuritud tüved Eestis 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).

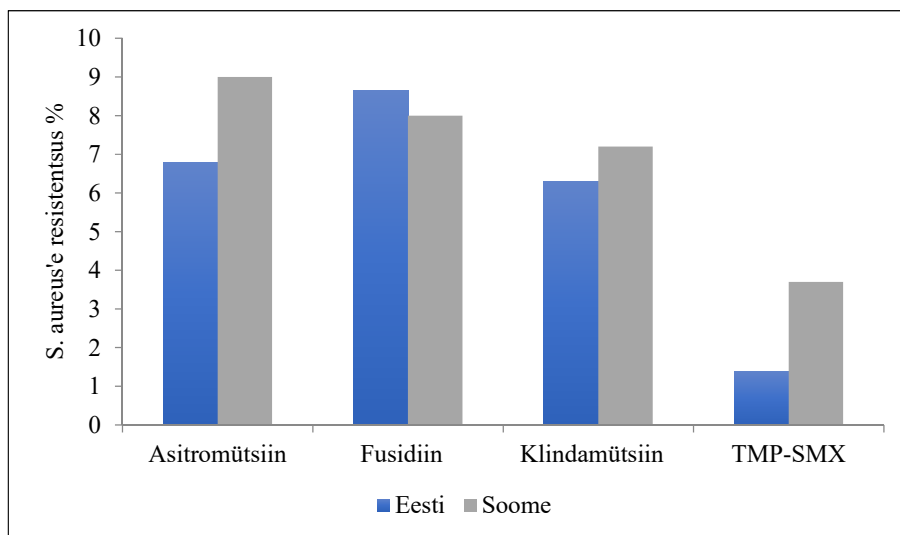
Ambulaatorsete *S. aureus*'e tüvede resistentsus metitsilliini suhtes (MRSA) oli sagedasem ambulaatorsetel tüvedel võrreldes haiglast pärit invasiivsetega, seda eriti Soomest isoleeritud tüvede puhul (Joonis 18). Muude testitud antibiootikumide puhul olid Soome tüved mõnevõrra resistentsamad võrreldes Eesti omadega (Joonis 19).



Joonis 17. *S. aureus*'e resistentsus metitsilliini suhtes ehk MRSA osakaal.



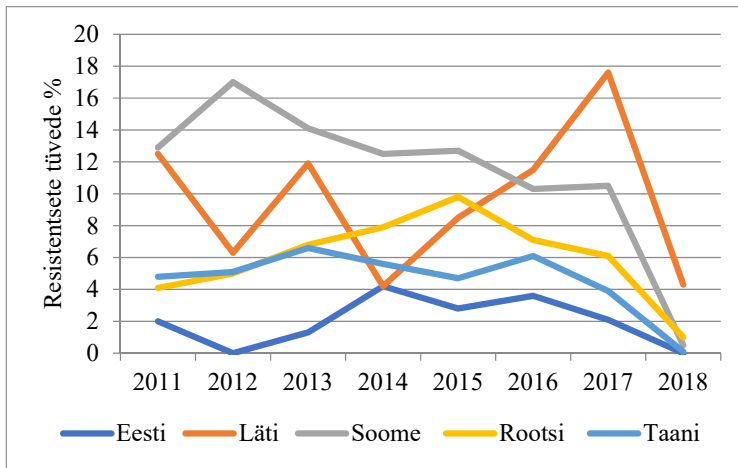
Joonis 18. Ambulaatorsete ja invasiivsete *S. aureus*'e metitsilliinresistentsus 2018. a.



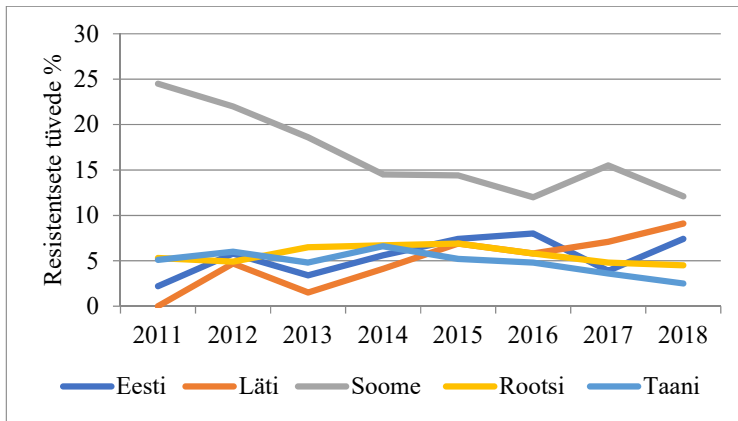
Joonis 19. Ambulaatorsete *S. aureus*'e tüvede resistentsus 2018. a.

Streptococcus pneumoniae

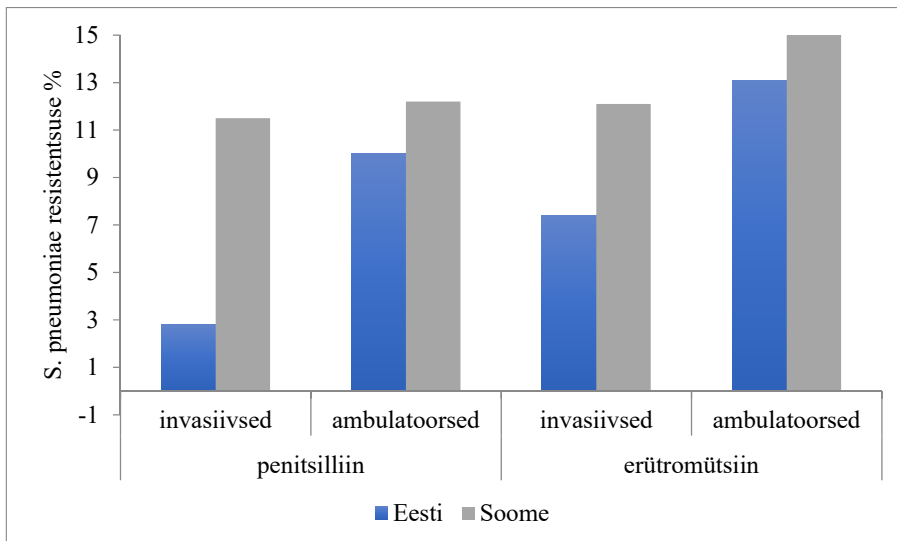
Eestis on *S. pneumoniae* resistentsus penitsilliini suhtes madal, 2018. aastal ei olnud ükski invasiivne tüvi resistentne (Joonis 20). Soomes, Rootsis ja Taanis oli penitsilliinile resistentsete tüvede osakaal alla 1%, Lätis aga kõrgem (4,3%). Resistentsus makroliidide (erütromütsiin) suhtes ei ole Eestis kõrge, kuid see oli viimastel aastatel suurenemise trendiga maksimaalse väärtusega 2015. ja 2018. aastal (7,4%). Samas olid kõik *S. pneumoniae* tüved Eestis tundlikud 3. põlvkonna tsefalosporiinide (tseftriaksoon, tsefotaksiim) ja moksifloksatsiini suhtes. Sarnased tulemused olid võrdlusriikides, kuid Soomes on resistentsus makroliidide suhtes olnud suurem võrreldes teiste riikidega (Joonis 21). Siiski on ambulaatorsete *S. pneumoniae* tüvede resistentsus kõrgem kui haiglast isoleeritud invasiivsetel tüvedel, sarnane tendents on ka Soomes (Joonis 22).



Joonis 20. *S. pneumoniae* resistentsus penitsilliini suhtes.



Joonis 21. *S. pneumoniae* resistentsus makroliididele.



Joonis 22. Invasiivsete ja ambulatoorsete *S. pneumoniae* tüvede resistentsus 2018. a.

Kokkuvõttes esineb teatud erinevusi invasiivsete haiglatüvede ning ambulatoorsete tüvede vahel. Mõningatel juhtudel, näiteks *E. coli* puhul on invasiivsed haiglatüved reeglina resistentsemad. Teistel juhtudel, eeskätt Gram-positiivsete mikroobide korral võivad ambulatoorsed tüved olla jällegi oluliselt resistentsemad. Üldiselt on Eestis resistentsuse tase suhteliselt madal võrreldes teiste Euroopa riikidega. Võrreldes Eesti andmeid naaberriigi Soomega on resistentsuse tase suhteliselt sarnane, kuid erineb teatud mikroobide puhul: näiteks on Eesti *K. pneumoniae* oluliselt resistentsem, kuid *S. pneumoniae* ja *S. aureus* mõnevõrra tundlikum kui Soomes.

Mikroobide resistentsuse andmeid, eriti riikidevahelisi võrdlusi ning resistentsuse muutuste trende tuleb teadlikult tõlgendada. Mitmed tegurid võivad mõjutada andmete kvaliteeti ning selle tulemusel võib resistentsuse esinemist nii ala- kui ülehinnata. Näiteks on erinevusi riigiti erinev resistentsete tüvede raporteerimise süsteem (kas kaetud on kogu riigi populatsioon või raporteeritakse vaid mõne labori või haigla andmeid). EARS-neti andmed on vaid veres või liikvoris esinevate invasiivsete isolaatide kohta, mis ei pruugi kattuda samade bakterite isolaatide resistentsusega teiste infektsioonide korral (nt UTI, pneumoonia, haavainfektsioonid jne). Samuti on erinevate Euroopa riikide laborites kasutatud resistentsuse hindamiseks erinevaid juhendeid ja resistentsuse piirmäärasid, kuid viimasel ajal on enamasti üle mindud ühtsetele EUCASTi kliinilistele juhenditele (<https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>).

AMR vähendamiseks on soovitatud suurendada meditsiinitöötajate teadlikkust AMR olukorrast Eestis ning antibiootikumide toimespektrist erinevatele mikroorganismidele. Selleks tuleb järgnevalt hinnata ja analüüsida AMR määra ja selle levikuteid, tegeleda antibiootikumikasutuse ratsionaliseerimisega. Senini puuduvad andmed antibiootikumide detailsemast välja kirjutamisest ja sellest kuidas järgitakse ravijuhiseid. Kui vastavad andmed on olemas, siis vajavad üle vaatamist ja kaasajastamist ravijuhiseid.

Kokkuvõtteks võib resistentsuse andmeid vaadates väita, et laia toimespektriga antibiootikumide kasutamisel ei ole Eestis head põhjendust, kuna aastatel 2011-2018 ei ole antibiootikumidele resistentsete tüvede esinemine oluliselt muutunud.

Kokkuvõte

Käesoleva analüüsi tugevusteks on üleriigilised kõiksed kasutamise andmed, mis on kogutud 11 aasta jooksul ja mis annavad hea ülevaate antibiootikumide kasutamise olukorrast Eestis. Rahvusvahelise metoodika kasutamine võimaldab võrrelda Eesti andmeid meie lähiriikidega. Samas ei ole nende andmete põhjal võimalik üheselt hinnata antibiootikumide ratsionaalset välja kirjutamist ning kasutamist, kuna puuduvad andmed diagnooside kohta, mille raviks antibiootikume määrati, patogeeni määramiseks tehtud võimalike testide ning laborianalüüsidesse kohta. Selleks on plaanis täiendavalt analüüsida Eesti Haigekassa retsepti- ning tervishoiuteenuste andmebaasi andmeid.

Positiivne on see, et Eesti on kaasatud Euroopa antibiootikumikasutuse ja resistentsuse hindamise süsteemidesse ning et ambulatoorselt kasutatakse võrreldes teiste Euroopa riikidega (v.a. Holland) vähem antimikroobseid ravimeid.

Kokkuvõttes on nii antibiootikumide üldkasutus kui ka ravimiresistentsete mikroobide levimus Eestis väiksem kui Euroopas keskmiselt. Võrreldes Põhjamaadega on antibiootikumide

üldkasutus Eestis sarnaselt madal. Kummagi näitaja osas pole võimalik täheldada olulist tõusutrendi. Samas on ohumärgiks, et Eestis suureneb pidevalt laia toimespektriga antibiootikumide kasutamine kitsa toimega antibiootikumide arvelt. Eriti torkab silma oluliselt suurenenud betalaktaam/betalaktamaasi inhibiitorite kasutamine ja seda vaatama sellele, et ambulatoorseid infektsioone tekitavate mikroobide antibiootikumresistentsus on püsinud muutumatuna. Antibiootikumide väärkasutus on ohuks antibiootikumresistentsuse suurenemisele.

Edaspidised tegevused ja plaanid:

1. Analüüsida antibiootikumide kasutamist detailsemalt kasutades Haigekassa retseptiravimite andmebaasi. See võimaldab hinnata missugustel haigetel, missugustes piirkondades ja missuguste arstlike erialade poolt laia toimespektriga antibiootikumide kasutatakse. Nimetatud uuring on juba alustatud.
2. Vaadata kuidas antibiootikumide kasutamine vastab ravijuhistele ja edaspidi kaasajastada ravijuhised.
3. Teavitada arstkonda tehtud uuringu tulemustest. Uuringu tulemustest on saadetud abstrakt ECCMIDile ja need kantakse ette Kliinikum 2020 antibiootikumide sessioonis.
4. Koostada antibiootikumide ratsionaalse kasutamise õppematerjalid erinevatele tasemetele – üliõpilastele, praktiseerivatele arstidele, meditsiiniõdedele ja proviisoritele, sõltuvalt ülalmainitud retseptiandmekogu uuringu tulemustest.

Kasutatud kirjandus

1. World Health Organization. No time to wait: securing the future from drug-resistant infections. 2019 <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/>
2. WHO. Averting the AMR crisis, 2019 <https://www.oecd.org/health/health-systems/Averting-the-AMR-crisis-Policy-Brief-32-March-2019.PDF>
3. Xavier, Basil Britto, et al. "Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, mcr-2, in Escherichia coli, Belgium, June 2016." EuroSurveillance Monthly 21.27 (2016): 30280.
4. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ "Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis. 2014 Jul; 20(7):1170-5
5. 20 aastat ravimistatistikat Eestis, Ravimiamet 2015, <https://ravimiamet.ee/sites/default/files/Antibiootikumide%20kasutamine.pdf>
6. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) raportid <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019 <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-annual-epidemiological-report-2019>
8. Bryce et al. "Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by Escherichia coli and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis." *bmj* 352 (2016): i939