

Antibiootikumide kasutamine ja antimikroobne resistentsus COVID-19-pandeemia ajajärgul

Ülar Allas¹, Kaidi Telling^{2, 3}, Tanel Tenson⁴

COVID-19-st põhjustatud hingamisraskustega patsientidele määratakse sageli antibiootikumravi. Ometigi kinnitavad nüüdseks kogunenud andmed, et COVID-19-ga kaasnevate respiratoorsete haigusnähtude põhjustaja on üksnes harva bakteriaalne või fungaalne sekundaarinfektsioon. Mõnedes haiglates on COVID-19 raviks kasutatud asitromüsiini, ehkki selleks puudub praeguse seisuga teaduslik alus. Kuna antibiootikumravi määratakse sageli ja ilma tegeliku vajaduseta, on paljud teadlased väljendanud muret, et COVID-19-pandeemia võimendab antimikroobse resistentsuse (AMR) üleilmset levikut. AMRi levikut mõjutavaks lisateguriks on maailmas järsult suurenenud biotsiidide kasutamine. Antibiootikumide ebavajaliku kasutamise vähendamiseks ja AMRi leviku ohjeldamiseks tuleb COVID-19-patsientide ravis lähtuda antibiootikumide vastutustundliku kasutamise põhimõtetest.

2019. aasta detsembris Wuhanis (Hiina) alguse saanud COVID-19-pandeemia on kiiresti levinud üle maailma. Käesoleva artikli koostamise ajal (2020. aasta detsember) küünib COVID-19 diagnoosi saanud inimeste koguarv 80 miljonini ja nakkusega seostatud surmajuhtude hulk on suurem kui 1,7 miljonit (1). COVID-19 on viirushaigus, mida põhjustab ägeda raskekujulise respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (SARS-CoV-2). Tegemist on plussahelalise RNA-viirusega, mis fülogeneetiliselt sarnaneb SARSi põhjustava viirusega SARS-CoV-1 (2). Kõige tavalisemad COVID-19 sümptomid on palavik ja kuiv köha. Intensiivravi või juhivat hingamist vajavaid raskemaid haigusjuhte esineb sagedamini eakatel ning elundite düsfunktsiooni ja immuunsüsteemi kahjustustega patsientidel (3). Praeguse seisuga puudub COVID-19 jaoks tõhus ravi.

Respiratoorsete viirusnakkuste puhul on täheldatud erineva sagedusega bakteriaalsete ja/või fungaalsete sekundaarinfektsioonide esinemist. MERS-CoV ja SARS-CoV-1 nakkusega patsientidel esineb sekundaarinfektsioone harva (4, 5). Märksa suuremat sekundaarinfektsioonide esinemissagedust ning nendest tulenevat surmajuhtumite arvu on märgatud pandeemilise ja hooajalise gripi puhul. 2009. aasta A(H1N1)pdm09

pandeemia ajal oli sekundaarinfektsiooniga seotud neljandik rasketest või fataalsetest haigusjuhtudest (6). Seega võib sekundaarinfektsioonil olla märkimisväärne mõju viirusnakkuse saanute haigestumusele ja suremusele. SARSi (2003. a) ja MERSi (2012. a) puhangute ajal manustati enamikule patsientidest laia toimespektriga antibiootikume juba enne haigustekitaja kindlakstegemist, kuna seda peeti haigestumist ja suremust vähendavaks profülaktiliseks meetmeks (7, 8). Üha enam koguneb tõendeid, et COVID-19-pandeemia on samuti suurendanud antibiootikumide hoolimatut kasutamist (9–11).

2020. aasta hakul said paljud hospitaliseeritud COVID-19-patsiendid empiirilist ja ebavajalikku antibiootikumravi. Uuring, mis hõlmas 552 Hiina haiglat, näitas, et veenisiseseid antibiootikume manustati 58%-le ravile võetud patsientidest (9). Zhou jt raporteerisid, et Wuhani haiglates anti antibiootikume 95%-le COVID-19-patsientidest (10). Jiangsu provintsi haiglates määrati antibiootikumravi peaaegu kõigile hospitaliseeritud patsientidele (11). Need uurimused peegeldavad perioodi, mil COVID-19 oli alles uus haigus ja hospitaliseeritud patsientide elus hoidmiseks kasutati kõikvõimalikke raviviise. Maailma Terviseorganisatsioon käsitles antibiootikumide kasutamist

Eesti Arst 2021;
100(2):95–101

Saabunud toimetusse:
07.10.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
12.01.2021
Avaldatud internetis:
26.02.2021

¹ Tartu Ülikooli teadusarvutuste keskus,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi infektsioonikontrolli teenistus,
³ Tartu Ülikooli bio- ja siirdemedeitsiini instituudi mikrobioloogia osakond,
⁴ Tartu Ülikooli tehnoloogiainstituut

Kirjavahetajaautor:
Tanel Tenson
tanel.tenson@ut.ee

Võtmesõnad:
COVID-19, antibiootikumid,
antimikroobne resistentsus

COVID-19-patsientide ravis juhendis, mis ilmus 2020. aasta mais. Selles dokumendis ei soovitata antibiootikume kasutada kergete või mõõdukate sümptomitega COVID-19-patsientide raviks, välja arvatud bakteriaalse infektsiooni tunnuste ja sümptomite korral (12).

Bakteriaalsete sekundaarinfektsioonide esinemissagedust COVID-19-patsientide hulgas on käsitletud mitmetes uuringutes. 2020. aasta mais ilmus ülevaade avaldatud haigusjuhtudest, millest selgus, et 72% (1450/2010) hospitaliseeritud COVID-19-patsientidest said antibiootikume, kuigi bakteriaalne või fungaalne infektsioon tuvastati kõigest 8%-l patsientidest (13). Sarnase tulemuse andis ka Vaughni jt analüüs, kus võeti vaatluse alla enam kui 1700 Michiganis hospitaliseeritud patsiendi haiguslood. Selle uuringu kohaselt said empiirilist antibiootikumravi 56% Michigani haigla COVID-19-patsientidest, kuid mõnes haiglas ulatus antibiootikume saavate patsientide määr 84%-ni. Suurema tõenäosusega määrati antibiootikumikuur eakamatele patsientidele. Samas tuvastati bakteriaalne sekundaarinfektsioon üksnes 3,5%-l patsientidest (14). Lansbury jt tegid 30 uuringu põhjal metaanalüüsi, mis hõlmas 3834 COVID-19-patsienti. Bakteriaalne sekundaarinfektsioon tuvastati 7%-l patsientidest, ehkki intensiivravile määratud patsientide seas ulatus sekundaarinfektsioonide osakaal 14%-ni. Fungaalsest sekundaarinfektsioonist teatati kolmes uuringus (15). Nendest tulemustest nähtub, et COVID-19-patsientide seas esineb sekundaarinfektsioone harva.

Gripiviirusega nakatunud patsientidel ja COVID-19-patsientidel tuvastatud bakteriaalsete kaaspatogeenide profiilid on erinevad. Gripiinfektsiooni kõige tavalisemad kaaspatogeenid on ninaneelu piirkonda koloniseerivad bakterid, näiteks *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ja *Streptococcus pyogenes* (16). COVID-19 puhul tuvastatakse bakteriaalseid kaaspatogeenide harvem kui gripi puhul. Kõige sagedamini põhjustavad COVID-19-patsientidel sekundaarinfektsioone *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Haemophilus influenzae* (15). Fungaalsed kaaspatogeenid vajavad praegusest suuremat tähelepanu ja paremaid diagnostikastrateegiaid. Praegused andmed näitavad, et intubeeritud COVID-19-patsientidel on suur risk kopsuaspergilloosi tekkeks. Euroopas korraldatud

uuringutest on selgunud, et putatiivne kopsuaspergilloos esineb 3–33%-l intubeeritud patsientidest (17–20).

Maailma Terviseorganisatsioon soovitab juhitaval hingamisel viibivate või lisahapnikku vajavate COVID-19-patsientide ravis kasutada kortikosteroide (21). Kortikosteroididel on põletikuvastane ja immuunvastust supresseeriv mõju (22) ning nad võiksid seeläbi leevendada kopsukahjustuste ja elundite düsfunktsioonide tekkimise riski. Hiljuti lõppenud juhuslikustatud uuring näitas, et deksametasooni saanud patsientide suremus oli väiksem kui standardset ravi saanud kontrollrühmas (23). Samas koguneb andmeid ka kortikosteroidide kasutamise kohta kaasnevate ebasoovitavate kõrvalmõjude kohta. Yang ja teised viisid kortikosteroidide mõju hindamiseks läbi metaanalüüsi, mis hõlmas 15 uuringut ja 5270 COVID-19-patsienti. Analüüsiga tuvastati, et kortikosteroidide abil immunosupressiooni esile kutsumine suurendab patsientidel bakteriaalse infektsiooni tekkeriski (riskisuhe = 2,08; 95% usaldusvahemik = 1,54–2,81; $p < 0,001$) (24). See omakorda tingib vajaduse kasutada antibiootikume. Lisahapnikku mittevajavate patsientide ravimisel soovitab Maailma Terviseorganisatsioon kortikosteroidide kasutamisest hoiduda (21).

Nüüdseks kogunenud andmed ei toeta antibiootikumide rutiinset kasutamist COVID-19-infektsiooni ravimisel. Enamgi veel – praeguseks pole kinnitust, et varakult manustatavatel antibiootikumidel oleks märkimisväärne mõju kriitiliselt haigete COVID-19-patsientide suremusele või nosokomiaalsete infektsioonide esinemissagedusele (25). Kuna antibiootikumravi määratakse sageli ja ilma tegeliku vajaduseta, on paljud teadlased väljendanud muret, et COVID-19-pandeemia võimendab AMRi üleilmset levikut (26, 27).

ASITROMÜTSIINI KASUTAMINE COVID-19-PATSIENTIDE RAVIS POLE ÕIGUSTATUD

Pole teada, kui paljud inimesed tarvitavad antibiootikume omal algatusel, lootuses end viiruse eest kaitsta. See trend võib olla väga levinud arenguriikides, kus on antibiootikume lihtne hankida ka ilma retseptita. Haiglates manustatakse COVID-19-patsientidele eelkõige laia toimespektriga antibiootikume. 23 riiki ja 82 haiglat hõlmanud uuring näitas, et riigiti on antibiootikumide

kasutamise praktika erinev (28). Kõige sagedamini määrati COVID-19-patsientidele kombinatsioon beetalaktaamidest ja makroliididest; intensiivravil olevatele patsientidele määrati kõige sagedamini piperatsilliini-tasobaktaami kombinatsiooni (28). Langford ja tema kolleegid (29) tuvasid metanalüüsiga, et antibiootikume sai 71,9% COVID-19-patsientidest ja kõige sagedasemaks valikuks olid fluorokinoloonid ning teise ja kolmanda põlvkonna tsefalosporiinid (vt tabel 1).

Tegelik antibiootikumide kasutamine võib haiglates olla veelgi suurem, kuna sageli pole uuringutes arvesse võetud asitromütsiini. Seniks, kuni arendatakse vaktsiine ja uudseid viirusevastaseid ravimeid, on asitromütsiini peetud üheks võimalikuks COVID-19 ravimikandidaadiks. Tegemist on makroliidide rühma kuuluva laia toimespektriga antibiootikumiga, mida üldjuhul kasutatakse hingamisteede, naha ja pehmete kudede infektsioonide raviks. Samas kohtab kirjanduses üksikuid teateid sellest, et asitromütsiin võib takistada teatud viiruste, näiteks inimese gripiviiruse A(H1N1) ja Zika viiruse replikatsiooni (30, 31). Poschet jt leidsid, et asitromütsiin võib takistada viiruse sisenemist rakkudesse (32). Lisaks on märgatud, et makroliidid vähendavad proinflammatoorsete tsütokiinide tootmist, mis võib leevendada SARS-CoV-2 infektsiooni tõttu tekkinud põletikueelset seisundit (33).

Gautret' jt korraldatud uuring näitas, et malaariaravim hüdroksüklorokviin aitab COVID-19-patsientidel viirust hävitada ning raviefekt tugevneb asitromütsiini toimel (34). Samas võib tegemist olla valepositiivse tulemusega, kuna uuringus osales vaid 36 patsienti. Sellegipoolest on mõned raviasutused rakendanud asitromütsiini-hüdroksüklorokviini kombinatsiooni osana standardsest COVID-19 ravist. 30 riigi 6227 arsti veebiküsitlus näitas, et asitromütsiin oli analgeesia järel teine kõige sagedamini rakendatud meede COVID-19 ravis. 41% arstidest vastas, et nad on isiklikult määranud COVID-19-patsientidele asitromütsiini või on näinud teisi seda määramas (35).

Praeguseni puudub teaduslik alus asitromütsiini kasutamiseks COVID-19 raviks väljaspool kliinilisi uuringuid, välja arvatud bakteriaalse superinfektsiooni puhul. Asitromütsiini-hüdroksüklorokviini kombinatsiooni kasutamine väljaspool kliinilisi katsetusi on samuti mittesoovitav (12)

Tabel 1. COVID-19-patsientidele määratud antibiootikumide klassid (29)

Antibiootikumide klass	Vastava klassi antibiootikume saanud patsientide osakaal, %
Fluorokinoloonid	54,2
Teise ja kolmanda põlvkonna tsefalosporiinid	19,6
Beetalaktaamid	9,8
Makroliidid	6,5
Linesoliid	5,9
Beetalaktaamid / beetalaktamaasi inhibiitorid	2,6
Karbapeneemid	1,3

ja nende ravimite võimaliku sünergilise toime kohta leidub äärmiselt vähe tõendeid (36). Samuti pole veel kindlaks tehtud asitromütsiini kõrvaltoimete profiili COVID-19 kontekstis. Raske maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel on asitromütsiini kasutamine vastunäidustatud.

TARBETU ANTIBIOOTIKUMRAVI MÄÄRAMISE PÕHJUSED

Ehkki COVID-19 on viirushaigus, kalduvad arstid hospitaliseeritud COVID-19-patsientide ravi alustama antibiootikumidega. Sellel on hulk põhjuseid:

1. Haiglasse saabunud COVID-19-patsientide sümptomid on väga sarnased bakteriaalse kopsupõletiku sümptomitega. Köha, palavik ja radioloogilistel uuringutel leitavad infiltraadid meenutavad antibiootikumravi vajava bakteriaalse kopsupõletiku tunnuseid.
2. COVID-19-testide tulemuste laekumine nõuab aega, mistõttu arstidele jääb ravi üle otsustamiseks vähe aega. Vaughni jt uuring näitas, et kui 38 Michigani haiglas oli antibiootikume saavate patsientide osakaal märtsis 66,7%, siis mais langes see 46,9%-le. Samal ajavahemikul kasvas ühe päevaga analüüsitud COVIDi-testide hulk 54,2%-lt 89,2%-le. Seega mõjutab antibiootikumravi määramist see, kui kiiresti COVID-19-testi tulemus selgub, ja kiire testimine aitab antibiootikumide väljakirjutamist vaos hoida (14).
3. Meedikud eeldavad, et lisaks viirusinfektsioonile kannatab patsient ka sekundaarsete bakteriaalsete infektsioonide all. Tõepoolest, paljud COVID-19-patsiendid saavad hooldusasutustest, on eakad ja põevad lisaks teisi haigusi ning see suurendab bakteriaalsetesse

sekundaarinfektsioonidesse nakatumise riski. Ometigi leidub tõendeid, et COVID-19-patsientidel võivad bakteriaalset infektsiooni iseloomustavad põletikulised markerid ilmned ka siis, kui bakteriaalset sekundaarinfektsiooni tegelikult ei esine (37, 38).

4. Pandeemia tõttu on töökoormus suurenenud ning tõhusad viirusevastased ravimid puuduvad.

MIKROOBIVASTASED AINED MÕJUTAVAD MITMEID PROTSESSE

Antibiootikumid on võimaldanud mitmete aastakümnete jooksul ravida eluohtlikke bakteriaalseid infektsioone. Paraku on nende väärtuslike ravimite ülemäärane kasutamine toonud endaga kaasa antibiootikumide suhtes resistentsete patogeenide ilmumise ja leviku. AMRi on täheldatud näiteks urotraktiinfektsioone, tuberkuloosi, seksuaalsel teel edasikanduvaid haigusi ja bakteriaalset kopsupõletikku põhjustavate mikroorganismide puhul. Resistentsete patogeenide levik piirab võimekust ravida haigusi ja pärsib arstiabi jätkusuutlikku arengut.

AMR on kasvav probleem, mis lisaks tervishoiule mõjutab ka maailma majandust (39). ÜRO hiljutine hinnang näitas, et AMRist tingitud haigused põhjustavad aastas umbes 700 000 surmajuhtumit ja ilma meetmeid rakendamata võib 2050. aastaks

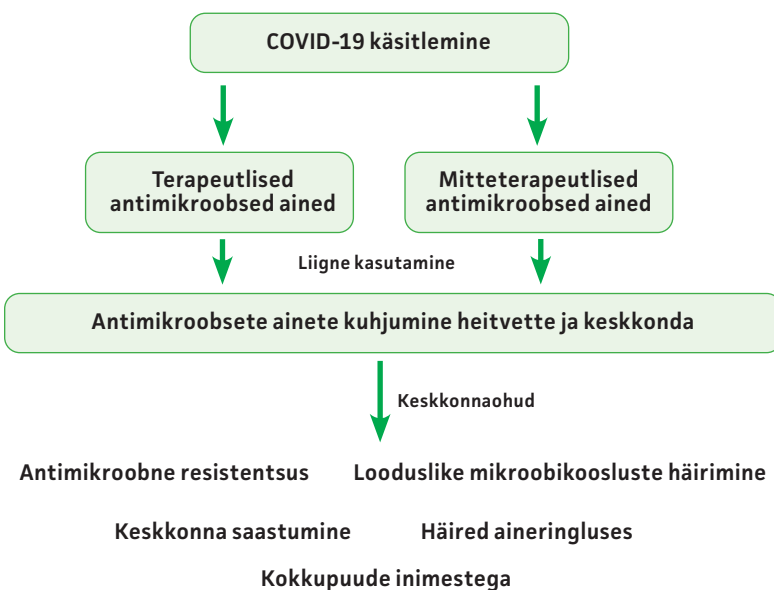
ulatuda hukkunute arv 10 miljonini aastas. Seetõttu tuleb AMRi levikusse suhtuda kui üleilmsesse kriisi, mis nõuab tähelepanu ja kiiret tegutsemist (40).

Leidub arvukalt tõendeid, et hospitaliseeritud COVID-19-patsientidele on sageli määratud ebavajalik antibiootikumikuur. Hospitaliseerimisega kaasneb nosokomiaalsete nakkuste ja multiresistentsete organismide edasikandumise risk, mis omakorda suurendab mikroobivastaste ainete kasutamist (41). COVID-19-patsientide tarbetu antibiootikumravi võib veelgi rohkem soodustada AMRi levikut haiglates. Suur osa tarbitud antibiootikumidest satub kanalisatsiooni, sest organism metaboliseerib ravimitest vaid väikese osa. Reovee puhastamisel kasutatav tehnoloogia ei võimalda praegu veel ravimijääke täielikult kõrvaldada, mistõttu jõuavad antibiootikumide bioaktiivsed vormid keskkonda (42). Ühtlasi pakub reovesi AMRi levikuks väga soodsaid tingimusi, kuna reovees puutub suur hulk baktereid kokku antibiootikumidega, mis on subterapeutilises kontsentratsioonis. (43).

AMRi levikut võimendavaks lisateguriks on kogu maailmas hüppeliselt suurenenud desinfitseerimisvahendite kasutamine, mis võib avaldada suurt mõju keskkonnale (vt joonis 1). Teatud desinfektandid (näiteks kloorheksidiin) võivad selekteerida resistentseid mikroobitüvesid desinfektandi enda vastu (45). On näidatud, et kloorheksidiini mõjul võib tekkida resistentsus ka nende antibiootikumide suhtes, mida kasutatakse multiresistentsete gramnegatiivsete bakterite vastu (46). Maailma Terviseorganisatsioon soovib desinfitseerimisel olla biotsiidide kasutamisega ülimalt ettevaatlik ning eelistada biotsiide, millel selektiivne surve AMRile puudub või on väike (47). Lisaks kloorheksidiinile on antibiootikumide suhtes ristresistentsuse teket täheldatud näiteks triklosaani ja oktenidiini puhul, kuid mitte etanooli, vesinikperoksiidi, polüheksaniidi, glutaaraldehüüdi ja povidoonjoodi kasutamisel (48).

ANTIBIOOTIKUMIDE JÄTKUSUUTLIKU KASUTAMISE STRATEEGIA

AMRi leviku tõkestamise huvides on COVID-19-pandeemia ajal oluline pöörata tähelepanu antibiootikumide jätkusuutlikule ja vastutustundlikule kasutamisele. Antibioo-



Joonis 1. COVID-19-pandeemia tõttu suurenenud mikroobivastaste ühendite kasutamise mõjud keskkonnale (44).

tikumide väljakirjutamist mõjutavad suurel määral meedikute teadmised, suhtumine ja kogemused. Maailma Terviseorganisatsiooni hinnangul tuleb AMRi leviku pärssimiseks suurendada COVID-19-patsientidega tegelevate tervishoiutöötajate kliinilist pädevust, näiteks oskust tuvastada ägeda COVID-19 ja bakteriaalse või seenhaiguse tunnuseid ja sümptomeid (47). Beović jt korraldatud küsitluses vastas 23 riigi 166 tervishoiutöötajatest ligi kaks kolmandikku, et neil on olemas soovitusel antibiootikumide kasutamiseks COVID-19-patsientide ravil, kuid enamasti järgivad nad tavalisi kopsupõletiku ravi juhiseid (28). 2020. aasta novembri alguseks töötasid Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikumi arstid välja ravijuhendi, milles on käsitletud COVID-19 diagnoosimist ja haiglaravi, sh antibiootikumide kasutamist kliinikumis ja regionaalhaiglas. Ka teisi raviasutusi on kutsutud seda juhendit järgima.

Euroopa Kliinilise Mikrobioloogia ja Nakkushaiguste Ühingu (ESCMID) antimikroobse järelevalve uurimisrühm on esitanud hulga praktilisi soovitusi, mis aitavad ohjeldada COVID-19-patsientide ravist tingitud võimalikku AMRi eskaleerumist (49). Muu hulgas on uurimisrühm soovitanud järgmist:

1. Antibiootikume tuleks määrata kõige tõsisemate ilmingutega COVID-19-patsientidele (nt kiiresti progresseeruva hingamispuudulikkusega patsientidele). Enne antibiootikumravi alustamist tuleks teha külvid.
2. Antibiootikumravi tuleks lõpetada esimesel võimalusel.
3. Antibiootikumravi kestus ei tohiks enamikul juhtudel ületada 5 päeva.
4. Antibiootikumide määramisel peaks esimeseks valikuks olema beetalaktamid, mis tagavad kaitse *S. pneumoniae* ja metitsilliinitundliku *S. aureus*'e vastu. Makroliide ja kinoloone tuleks nende kardiaalsete kõrvaltoimete tõttu vältida.
5. Juhitaval hingamisel olevate patsientide puhul ei tohi ära unustada ventilaatorpneumoonia ja teiste nosokomiaalsete nakkuste vältimise võtteid.
6. Asitromütsiini kasutamine SARS-CoV-2 hulga vähendamiseks ei ole õigustatud.
7. Antibiootikume ei tohiks manustada profülaktiliselt bakteriaalse kopsupõletiku vältimiseks.
8. Kui COVID-19 ravi ajal halveneb respiratoorne seisund, võib olla vaja alus-

tada antibakteriaalset ravi. Siiski tuleb arvestada, et enamikul juhtudel on 7.–9. päeval täheldatav seisundi halvenemine seotud immuunsüsteemi ebaadekvaatse reaktsiooniga (*hyperinflammatory phase*), mitte bakteriaalse superinfektsiooniga (50).

Ühtlasi tuleb jätkata teadustööd, et teha kindlaks bakteriaalse sekundaarinfektsiooni ja superinfektsiooni täpne esinemissagedus COVID-19 eri faasides. Samuti peab õppima paremini mõistma infektsioonist ja immuunvastusest põhjustatud ilminguid haiguse erinevates faasides. Lisaks tuleb arendada meetodeid bakteriaalse infektsiooni kiiremaks tuvastamiseks (49). Oluline on ka uurida desinfitseerimiseks kasutatavate biotsiidide lühi- ja pikaajalist mõju AMRi levikule ning leida desinfitseerimiseks jätkusuutlikke alternatiive (47).

PANDEEMIA PIKAAJALINE MÕJU AMR-I LEVIKULE EI OLE SELGE

Nüüdseks on kogunenud piisavalt tõendeid, mis kinnitavad, et COVID-19-pandeemia mõjutab üle maailma antibiootikumide kasutamist. Samas ei võimalda seni avaldatud publikatsioonid teha COVID-19 ja AMRi seoste kohta kaugeleulatuvaid järeldusi. Pandeemia tegelikku mõju AMRi levikule on keeruline ennustada ja ülevaatliku pildi saamiseks kulub tõenäoliselt mitu aastat.

COVID-19-pandeemia võib anda hoogu AMRi levikule. Haiglates, kus ravitakse COVID-19-patsiente, leiab aset selektiivne surve antibiootikumiresistentsete patogeenide tekkeks ja sellised haiglad peaksid olema valmis resistentsete nosokomiaalsete nakkuste arvu võimalikuks suurenemiseks. Antibiootikumide suurenenud kasutamine võib võimendada AMRi levikut eriti nendes piirkondades, kus oli juba enne COVID-19 arvukaid haigusjuhte resistentsete patogeenide esinemissagedus suur. Selliste regionide hulka kuuluvad näiteks Hiina, Lombardia maakond Itaalias ja New York (51). Maailmas asetleidvad plaanilise ravi ja rutiinse vaksineerimise katkestused võivad samuti süvendada mikroobivastaste ainete ülemäärast kasutamist ning AMRi laienemist.

Samas on mõned autorid arvanud, et paljudes riikides peaks resistentse määra nakkuste ennetamise tõhusa praktika ning reisipiirangute tulemusel hoopis vähenema (52). Huvitav on mainida, et Buehrle jt

andmete kohaselt vähendasid COVID-19 tõttu sisse seatud piirangud antibiootikumide kasutamist Pittsburghi (USA) haiglates. Antibiootikumide üldine kasutamine vähenes seetõttu, et pandeemia ajal oli haiglasse vastuvõetud patsientide üldarv palju väiksem kui varasematel aastatel. Tugevasti alanes COVID-19-ga mitteseotud hospitaliseerimiste arv, samuti vähenes vajadus kirurgiliste protseduuride järele. Samas ilmnes uuringust, et haiglaravil viibivatele patsientidele määrati antibiootikume siiski sagedamini kui varasemal kahel aastal (53).

COVID-19-pandeemia on markantne mõju kogu maailma tervishoiusüsteemile. See põhjustab lisakoormust kõigile meedikutele ja eriti nakkushaiguste spetsialistidele. Märkimisväärne osa patsientide kohtumistest arstidega toimub nüüdsel ajal virtuaalselt ja ilma põhjaliku tervisekontrollita. Me ei oska praegu veel hinnata, kas ja millist mõju avaldab telemeditsiini populaarsuse kasv antibiootikumide väljakirjutamisele. Käesoleva artikli autorid toetavad püüdlusi, mille eesmärk on tagada antibiootikumide mõistlik kasutamine praegusel keerulisel ajal ning samuti tulevaste pandeemiate korral.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli valmimist on rahastatud projektist „Mikroobide resistentsuse ohjamise ja vähendamise võimalused“. Uuringu tellis ja uuringut rahastab Eesti Teadusagentuur programmi „Valdkondliku teadus- ja arendustegevuse toetamine“ (RITA) raames Euroopa Regionaalarengu Fondi vahenditest Maaeluministeeriumi, Keskkonnaministeeriumi ning Sotsiaalministeeriumi tarbeks.

SUMMARY

Use of antibiotics and antimicrobial resistance in the era of the COVID-19 pandemic

Ülar Allas¹, Kaidi Telling^{2,3}, Tanel Tenson⁴

Patients with COVID-19 respiratory distress are often prescribed antibiotics. However, data collected to date confirm that the respiratory symptoms associated with COVID-19 are only rarely caused by bacterial or fungal co-infection. Azithromycin has been used in some hospitals to treat COVID-19, although there is currently no scientific basis for this. Because antibiotic treatment is prescribed frequently and without the real need, many researchers have expressed concern that the COVID-19 pandemic will

exacerbate the global spread of antibiotic resistance. An additional factor influencing the spread of AMR is the sharp increase in the use of biocides worldwide. In order to reduce the unnecessary use of antibiotics and to control the spread of AMR, COVID-19 patients should be treated applying the principle of responsible antibiotic use.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic (25.12.2020). <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33.
3. Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1380–8.
4. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013;13:752–61.
5. Zahariadis G, Gooley TA, Ryall P, et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Can Respir J* 2006;13:17–22.
6. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis* 2018;18:637.
7. Tsang K, Zhong NS. SARS: pharmacotherapy. *Respirology* 2003;8 Suppl:S25–30.
8. Rabaan AA, Alahmed SH, Bazzi AM, Alhani HM. A review of candidate therapies for Middle East respiratory syndrome from a molecular perspective. *J Med Microbiol* 2017;66:1261–74.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
11. Wu J, Liu J, Zhao X, et al. Clinical characteristics of imported cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A multicenter descriptive study. *Clin Infect Dis* 2020;71:706–12.
12. WHO. Clinical management of COVID-19 Interim Guidance. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
13. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa530. Doi: 10.1093/cid/ciaa530. Epub ahead of print.
14. Vaughn VM, Gandhi T, Petty LA, et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial co-infection in patients hospitalized with COVID-19: A multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1239. Doi: 10.1093/cid/ciaa1239.
15. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:266–75.
16. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10:394–403.
17. Brown L-AK, Ellis J, Gorton R, De S, Stone N. Surveillance for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *The Lancet Microbe* 2020;1:e152.
18. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020;63:528–34.
19. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:132–5.
20. Alanio A, Delilière S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8:e48–e9.
21. WHO. Corticosteroids for COVID-19 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
22. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2015;22:20–32.
23. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436. Doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub ahead of print.
24. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:e13–e20.

¹ High Performance Computing Centre, University of Tartu, Estonia,

² Infection Control Service, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

³ Department of Microbiology, University of Tartu, Estonia,

⁴ Department of Technology, University of Tartu, Estonia

Correspondence to: Tanel Tenson tanel.tenson@ut.ee

Keywords: COVID-19, antibiotics, antimicrobial resistance

25. Buetti N, Mazzuchelli T, Lo Priore E, et al. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *J Infect* 2020;81:e148-e9.
26. Hsu J. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ* 2020;369:m1983.
27. Rawson TM, Ming D, Ahmad R, Moore LSP, Holmes AH. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020;18:409-10.
28. Beović B, Doušak M, Ferreira-Coimbra J, et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother* 2020;dkaa326. Doi: 10.1093/jac/dkaa326.
29. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020 Dec;26:1622-9.
30. Tran DH, Sugamata R, Hirose T, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot* 2019;72:759-68.
31. Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, et al. Azithromycin inhibits the replication of Zika Virus. *Journal of Antivirals & Antiretrovirals* 2018;10:6-11.
32. Poschet JF, Perkett EA, Timmins GS, Deretic V. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. *bioRxiv [Preprint]*. 2020;Mar:2020.03.29.008631. Doi: 10.1101/2020.03.29.008631.
33. Min JY, Jang YJ. Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators Inflamm* 2012;2012:649570.
34. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949.
35. Sermo Breaking Results: Sermo's COVID-19 real time barometer study. Wave I: March 25th-27th. 2020. <https://public-cdn.sermo.com/covid19/c8/be4e4edbd4/dbd4ba4ac5a3b-3d9a479f99cc5/wave-i-sermo-covid-19-global-analysis-final.pdf>.
36. Gbinigie K, Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open* 2020;4.
37. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020;92:797-806.
38. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:1169-74.
39. The World Bank. Drug-resistant infections: a threat to our economic future. 2017. <http://documents1.worldbank.org/curated/en/3233311493396993758/pdf/final-report.pdf>.
40. The UN Interagency Coordination Group on AMR. No time to wait: securing the future from drug resistant infections. 2019. https://www.who.int/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf?sfvrsn=5b424d7_6.
41. Saleem Z, Godman B, Hassali MA, Hashmi FK, Azhar F, Rehman IU. Point prevalence surveys of health-care-associated infections: a systematic review. *Pathog Glob Health* 2019;113:191-205.
42. Slater FR, Singer AC, Turner S, Barr JJ, Bond PL. Pandemic pharmaceutical dosing effects on wastewater treatment: no adaptation of activated sludge bacteria to degrade the antiviral drug oseltamivir (Tamiflu®) and loss of nutrient removal performance. *FEMS Microbiol Lett* 2011;315:17-22.
43. Berendonk TU, Manaia CM, Merlin C, et al. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol* 2015;13:310-7.
44. Usman M, Farooq M, Hanna K. Environmental side effects of the injudicious use of antimicrobials in the era of COVID-19. *Sci Total Environ* 2020;745:141053.
45. Bock LJ, Wand ME, Sutton JM. Varying activity of chlorhexidine-based disinfectants against *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates and adapted strains. *J Hosp Infect* 2016;93:42-8.
46. Wand ME, Bock LJ, Bonney LC, Sutton JM. Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to chlorhexidine. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
47. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ* 2020;98:442-A.
48. Kampf G. Biocidal agents used for disinfection can enhance antibiotic resistance in gram-negative species. *Antibiotics* 2018;7.
49. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect* 2020;26:808-10.
50. Xiong Y, Sun D, Liu Y, et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. *Invest Radiol* 2020;55:332-9.
51. Clancy CJ, Buehrle DJ, H. NM. PRO: The COVID-19 pandemic will result in increased antimicrobial resistance rates. *JAC Antimicrobial Resistance* 2020;2. Doi: 10.1093/jacamr/dlaa049.
52. Collignon P, Beggs JJ. CON: COVID-19 will not result in increased antimicrobial resistance prevalence. *JAC Antimicrobial Resistance* 2020;2. Doi: 10.1093/jacamr/dlaa051.
53. Buehrle DJ, Decker BK, Wagener MM, et al. Antibiotic consumption and stewardship at a hospital outside of an early Coronavirus disease 2019 epicentre. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;AAC.01011-20. Doi: 10.1128/AAC.01011-20.

LÜHIDALT

Diabeediravim empaglifloosiin on tõhus südamepuudulikkuse ravim ka isikutele, kes ei põe diabeeti

Uuringutega on näidatud, et empaglifloosiiniga ravitud diabeedihaikeid hospitaliseeritakse südamepuudulikkuse tõttu harvemini. USAs tehtud uuringus selgitati empaglifloosiini mõju südame vasaku vatsakese funktsioonile südamepuudulikkusega patsientidel, kel ei olnud diabeeti.

Topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus jälgiti südame vasaku vatsakese funktsiooni muutusi 84-l vasaku vatsakese väljutusfunktsiooni halvene-

misega südamepuudulikkusega patsiendil, keda raviti 6 kuu vältel empaglifloosiiniga annuses 10 mg päevas. Tulemusi võrreldi südamepuudulikkusega patsientide tulemustega, kellele sama aja vältel oli määratud platseebo.

Platseeboga võrreldes ilmnes 6 kuu möödudes empaglifloosiiniga ravitud patsientidel nii süstoli kui ka diastoli lõpus vasaku vatsakese oluliselt vähenenud maht, samuti leiti neil vasaku vatsakese vähenenud mass ja vasaku vatsakese oluliselt paranenud väljutusfunktsioon. Empaglifloosiiniga patsiendid hindasid ravi lõpus oma elukvaliteeti paremaks.

Empaglifloosiin pidurdab glükoosi ja naatriumi tagasi-

voolu neerudest ning soodustab seega glükoosi eritumist neerude kaudu. Ei ole selge, millise mehhanismi kaudu empaglifloosiin parandab vasaku vatsakese funktsiooni sõltumata patsiendi glükeemilisest seisundist. Ühe enam levinud hüpoteesi kohaselt mõjutavad selle rühma ravimid müokardi ainevahetuse käigus vähem tarbima glükoosi ning enam kasutama energia tootmiseks rasvhappeid, ketokehasid ja aminohappeid.

REFEREERITUD

Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al. Randomized trial of Empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:243-255