

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



Euroopa Liit  
Euroopa  
Regionaalarengu Fond



Eesti  
tuleviku heaks

Rakendusuuringu teema: Mikroobide resistentsuse  
ohjamise ja vähendamise võimalused

**Aastatel 2010-2018 loomadelt ja toidust isoleeritud *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, *Campylobacter spp* ja *Salmonella spp* antibiootikumiresistentsus**

## Raport

Koostajad:

Mati Roasto (DVM, PhD), Eesti Maaülikool  
Birgit Aasmäe (DVM, PhD), Eesti Maaülikool  
Piret Kalmus (DVM, PhD), Eesti Maaülikool

Tartu 2019

## Sissejuhatus

Euroopa Komisjon ning komisjoniga seotud eri insitutsioonid on avaldanud mitmeid juhendeid ja dokumente, mis rõhutavad mikroobide resistentsuse monitooringu olulisust liikmesriikides ning annavad suuniseid eri meetmete kasutamiseks, et vähendada resistentsuse kujunemist nii humaan- kui veterinaarmeditsiinis. Juunis 2017 kinnitas Euroopa Komisjon mikroobide antibiootikumiresistentsusega (AMR) võitlemiseks “Üks Tervis” tegevusplaani, mis summeerib kõik toimuvad ja tulevikus tehtavad AMR suunalised tegevused (Euroopa Komisjon, 2017).

Vastavalt EL direktiivile 2003/99/EC EL ja Komisjoni otsusele 2013/652/EL on liikmesriigid kohustatud monitoorima ja esitama andmed loomadelt ja toidust isoleeritud *Salmonella* spp, *Campylobacter (C.) jejuni*, *C. coli*, indikaatorbakterite *Esherichia (E). coli*, *Entrococcus (E.) faecalis* ja *E. faecium* antibiootikumiresistentsuse kohta.

Eelnimetatud mikroobide antibiootikumiresistentsuse (AMR) monitooringu programm on Eestis olemas.

Lisaks eelnimetatud kohustuslikule monitooringule on paljudes riikides olemas rahvuslikud AMR monitooringu programmid. Eestis ei ole iga-aastast AMR monitooringuprogrammi EL nõuetega mittekaetud bakterite uurimiseks, nt haigetelt loomadelt pärinevad bakterid ning lemmikloomade indikaatorbakterid.

Loomadelt ja toidust pärinevate bakterite fenotüübilise resistentsuse uuringuid on Eestis tehtud alates aastast 2006, uuringud on tehtud Eesti Maaülikooli ning Veterinaar- ja Toidulaboratooriumi koostööna ning finantseeritud Maaeluministeeriumi poolt aastatel 2006-2017. Selles aruandes antakse ülevaade loomade mikroobide antibiootikumiresistentsuse alastest uuringutest aastatel 2010-2017.

## **Tervetelt ja haigetelt sigadelt ja veistelt aastatel 2010-2015 isoleeritud *Escherichia coli* antibiootikumiresistentsus**

*E. coli* antibiootikumiresistentsust uuriti mikrodilutsioonimeetodiga. Aastatel 2010-2017 kasutati Rootsi veterinaariainstituudis välja töötatud kommertsiaalseid mikrodilutsiooni plaate (VetMIC®). Alates 2017. aastast kasutatakse Sensititre (TREK Diagnostic System Ltd.) mikrodilutsiooni süsteemi (EUVSEC). Tundlikkustestide tulemuste interpreteerimiseks kasutati EUCAST'i (<http://www.escmid.org>) poolt kinnitatud epidemioloogilisi piirväärtuseid (ECOFF). Antibiootikumiresistentsuse seost erinevate loomaliikidega hinnati logistilise regressioonanalüüsiga.

Aastal 2019 avaldatud uuringus (Aasmäe *et al.* 2019) leiti, et kliiniliselt tervetelt sigadelt ( $n = 120$ ) isoleeritud *E. coli* oli veistelt ( $n = 171$ ) isoleeritutelega võrreldes oluliselt resistentsem ampitsilliini (OR = 6,5; 95% CI 2,70-15,56;  $p < 0,001$ ), streptomütsiini (OR = 8,5, 95% CI 4,27-17,03;  $p < 0,001$ ), tsiprofloksatsiini (OR = 10,5; 95% CI 1,27-86,76;  $p = 0,029$ ), tetratsükliini (OR = 6,4; 95% CI 3,16-12,89;  $p < 0,001$ ) kolistiini (OR = 5,5; 95% CI 1,7-17,3;  $p = 0,004$ ), sulfametoksasooli (OR = 8,7; 95% CI 3,87-19,70;  $p < 0,001$ ) ja trimetoprimi (OR = 8,4; 95% CI 3,33-21,04;  $p < 0,001$ ) suhtes. Resistentsus gentamütsiini suhtes oli sigade *E. coli* isolaatidel oluliselt väiksem (OR = 0,17; 95% CI 0,06-0,47;  $p < 0,001$ ) võrreldes veiste isolaatidega (Tabel 2).

**Tabel 2. Tervetelt ja haigetelt sigadelt ja veistel aastatel 2010-2015 isoleeritud *Escherichia coli* antibiootikumiresistentsus (Aasmäe *et al.*, 2019).**

Antibiootikum	Piirväärtus (mg/l) <sup>1</sup>	Kliiniliselt terved loomad				Patoloogiline materjal			
		Veised (n = 171)		Sead (n = 120)		Veised (n = 63)		Sead (n = 143)	
		%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	95% CI	%	95%
Ampicillin <sup>*H</sup>	>8	<b>3.5</b>	<b>(0.8-6.3)</b>	<b>21.5</b>	<b>(14.3-29.1)</b>	58.7	(46.5-70.9)	53.9	(45.7-62.1)
Cephotaxime	>0.5	1.2	(-0.4-2.8)	2.5	(-0.3-5.3)	7.9	(1.2-14.6)	4.2	(0.9-7.5)
Cephazidime	>0.5	2.9	(0.4-5.4)	3.3	(0.1-6.5)	7.9	(1.2-14.6)	7.7	(3.3-12.1)
Streptomycin <sup>*H</sup>	>16	<b>7.0</b>	<b>(3.2-10.8)</b>	<b>39.2</b>	<b>(30.5-40.8)</b>	63.5	(51.6-6.4)	54.6	(46.4-62.8)
Gentamycin <sup>*D</sup>	>4	7.0	(3.2-10.8)	12.5	(6.6-18.4)	<b>20.6</b>	<b>(10.6-30.6)</b>	<b>5.6</b>	<b>(1.8-9.4)</b>
Kanamycin	>16	8.8	(4.6-13.1)	10.0	(4.6-15.4)	0.0	NA <sup>2</sup>	0.0	NA <sup>2</sup>
Ciprofloxacin <sup>*H</sup>	>0.06	<b>0.6</b>	<b>(-0.6-1.8)</b>	<b>5.8</b>	<b>(1.6-10.0)</b>	38.1	(26.1-50.1)	32.2	(24.5-39.9)
Nalidixic acid <sup>*D</sup>	>16	0.6	(-0.6-1.8)	3.3	(0.1-6.5)	<b>17.5</b>	<b>(8.1-26.9)</b>	<b>32.2</b>	<b>(24.5-39.9)</b>
Tetracycline <sup>*H</sup>	>8	<b>7.0</b>	<b>(3.2-10.8)</b>	<b>32.5</b>	<b>(24.1-40.9)</b>	58.5	(46.3-70.7)	60.2	(52.2-68.3)
Colistin <sup>*H</sup>	>2	<b>2.4</b>	<b>(0.1-4.7)</b>	<b>11.6</b>	<b>(5.9-17.3)</b>	3.2	(-1.6-7.6)	5.6	(1.8-9.4)
Chloramphenicol	>16	2.4	(0.1-4.7)	5.8	(1.6-10.0)	9.5	(2.3-16.7)	18.2	(11.9-24.5)
Florfenicol	>16	0.0	NA <sup>2</sup>	0.8	(-0.8-2.4)	0.0	NA <sup>2</sup>	0.7	(-0.7-2.1)
Trimethoprim <sup>*H</sup>	>2	<b>3.5</b>	<b>(0.8-6.3)</b>	<b>22.4</b>	<b>(14.9-29.9)</b>	55.6	(43.3-67.9)	53.9	(45.7-62.1)
Sulfamethoxazole <sup>*</sup>	>64	<b>4.7</b>	<b>(1.5-7.9)</b>	<b>30.0</b>	<b>(21.8-38.2)</b>	60.3	(48.2-70.4)	68.5	(60.1-76.1)

<sup>1</sup> SWEDRES/SVARM 2015. Solna/Uppsala ISSN 1650-6332, 117, Table 2.17. <sup>\*H</sup> and <sup>\*D</sup> Statistiliselt oluline erinevus (p < 0.05) veiste ja sigade vahel, esitatud jämedas kirjas

\*

Multiresistentsete (samaaegne resistentsus kolme ja enama antibiootikumi suhtes) isolaatide arv oli kõrge nii haigetelt veistelt (n = 42; 66,7%) kui haigetelt sigadelt (n = 93; 65,0%) pärinevate isolaatide hulgas, kuid statistilist erinevust ei leitud.

Kliiniliselt tervetelt sigadelt isoleeritud *E. coli* (n = 35; 29,2%) multiresistentsus oli oluliselt kõrgem võrreldes tervetelt veistelt isoleeritud bakterite (n = 6; 3,5%) resistentsusega (OR = 11,2; 95% CI 4,23-29,22; p < 0,001).

Samas uuringus (Aasmäe *et al.* 2019) leidis ESBL-i fenotüüp kinnitust ühel *E. coli* isolaadil, mis pärines kliiniliselt tervelt veiselt, ning kaheksal isolaadil, mis pärinesid haigetelt sigadelt ja veistelt. AmpC fenotüüp leidis kinnitust neljal mikroobitüvel.

### **Tervetelt loomadelt aastatel 2017-2018 isoleeritud *Escherichia coli* antibiootikumiresistentsus**

Aastal 2017 koguti tervetelt sigadelt tapamajades 68 umbsooleproovi, millest identifitseeritud 91 *E. coli* isolaati võeti resistentsuse uuringusse. Isolaatidest 42 (46,1%) olid tundlikud kõigi uuritud antibiootikumide suhtes, ESBL ja/või AmpC fenotüüp tuvastati 24 (26,3%) isolaadil.

Aastal 2018 koguti tapamajades 85 umbsooleproovi broileritelt, millest identifitseeritud 154 *E. coli* isolaati võeti resistentsuse uuringusse. Isolaatidest 8 (5,2%) olid tundlikud kõigi uuritud antibiootikumide suhtes, 69 (44,8%) isolaati olid ESBL ja/või AmpC positiivsed. ESBL ja AmpC esinemus oli oluliselt suurem (OR= 16,1; p < 0,001) broileritelt pärinevatel isolaatidel võrrelduna sigadelt pärit isolaatidega.

Sigadelt pärinevad ESBL negatiivsed *E. coli* isolaadid (n = 67) olid kõige sagedamini resistentsed ampitsilliini (14,9%), tetratsükliini (17,9%) ja sulfa/trimetoprimi (15%) suhtes. Üks isolaat oli resistentne tsiprofloksatsiin/nalidiksiinhappe suhtes. Väga kõrge resistentsuse oskaal tuvastati broilerite umbsooleproovidest pärinevatel ESBL negatiivsetel *E. coli* isolaatidel tsiprofloksatsiini (87%) ja nalidiksiinhappe (78,8%) suhtes (Tabel 3).

**Tabel 3. Sigade ja broilerite umbsooleproovidest isoleeritud ESBL ja/või AmpC negatiivse *E. coli* fenotüübiline resistentsus aastatel 2017-2018**

Antibiootikum	Resistentsuse piirväärtus (mg/l)	Sead n= 67		Broilerid n= 85	
		%	95% CI	%	95% CI
Ampicillin	>8	17.9	8.7-21.3	71.8	62.2-81.3
Azithromycin	>16	0	NA	3.5	-0.3-7.4
Cefotaxime	>0.25	0	NA	0	NA
Ceftazidime	>0,5	0	NA	0	NA
Ciprofloxacin	>0.06	1.5	-1.4-4.4	87.0	74.9-91.4
Nalidixic acid	>16	1.5	-1.4-4.4	78.8	70.1-87.5
Chloramphenicol	>16	4.5	-0.4-9.3	14.1	7.1-22.4
Tetracyclin	>8	19.4	9.9-28.7	20.0	11.5-17.6
Tigecycline	>1	0	NA	0	NA
Meropenem	>0.125	0	NA	0	NA
Gentamycin	>2	0	NA	0	NA
Colistin	>2	0	NA	0	NA
Sulfomethoxazole	>64	14.9	6.3-24.4	32.9	22.9-42.9
Trimetoprim	>2	16.4	7.5-25.3	44.7	34.1-55.2

Multiresistentsuseid isolaate oli 11,9%. Kõige sagedamini esines üheaegset resistentsust ampitsilliini, tetratsükliini ja trimetoprimi suhtes.

ESBL ja/või AmpC positiivsetest isolaatidest olid 16,7%, tsiprofloksatsiinile, 20,8% klooramfenikoolile ja 45,4% trimetoprimile resistentsed (Tabel 4). Viis ESBL ja/või AmpC positiivset isolaati olid multiresistentsed, samaaegne resistentsus oli tekkinud klooramfenikooli, tetratsükliini ja trimetoprimi suhtes. Karbapeneemiresistentsust ei leitud. Broileritelt pärit *E. coli* isolaatide (nii ESBL ja/või AmpC negatiivsed kui positiivsed isolaadid) kinolooniresistentsus oli oluliselt kõrgem võrreldes sigadelt kogutud isolaatidega. ESBL/AmpC tootvatest 136 *E. coli* isolaadist enamik (70,5%) kuulus ESBL gruppi. Kuna ESBL või AmpC genotüüpe ei uuritud, ei ole antud hetkel teada võimalik ülekande tee (Tabel 5).

**Tabel 4. Sigade ja lindude umbsoolest ning lihast isoleeritud ESBL, AmpC ja /või karbapeneemresistentse *E. coli* antibiootikumiresistentsus 2017-2018.**

Antibiootikum	Resistentsuse piirväärtus (mg/l)	Sead n = 24		Broilerid n = 69	
		%	95%CI	%	95%CI
Ampicillin	>8	100	100	100	100
Azithromycin	>16	0	NA	0	NA
Cefotaxime	>0.25	100	100	100	100
Ceftazidime	>0.5	100	100	100	100
Ciprofloxacin	>0.06	16.7	1.8-31.6	31.2	20.8-42.8
Nalidixic acid	>16	12.5	-0.7-25.6	26.1	15.7-36.4
Chloramphenicol	>16	20.8	4.5-37.1	0	NA
Tetracyclin	>8	25.0	7.6-42.1	20.3	10.8-26.7
Tigecycline	>1	0	NA	0	NA
Meropenem	>0.125	0	NA	0	NA
Gentamycin	>2	0	NA	11.5	5.9-21.2
Colistin	>2	0	NA	0	NA
Sulfomethoxazole	>64	29.2	14.9-41.2	18.8	11.3-21.6
Trimetoprim	>2	45.8	25.9-61.7	2.9	-0.1-6.8

**Tabel 5. Sigade ja broilerite umbsoolest ja lihast isoleeritud ESBL, AmpC ja/või karbapeneemiresistentsete *E. coli* isolaatide jaotus 2018**

Proovi päritolu	ESBL	AmpC	ESBL+ AmpC	Karbapeneem resistentsus
Roojaproovid sigadelt (n = 24)	20	4	0	0
Roojaproovid broileritelt (n = 69)	53	15	1	0
Sealiha (n = 3)	2	1	0	0
Broileriliha (n = 38)	21	17	0	2
Kokku (n = 136)	96	37	1	2



## **Kliiniliselt tervetelt sigadelt ja veistelt isoleeritud *Enterococcus faecalis*'e ja *Enterococcus faecium*'i antibiootikumiresistentsus**

Enterokokid (*E. faecalis*, *E. faecium*) on nii inimeste kui koduloomade soolestiku normaalmikrofloora hulka kuuluvad bakterid, neid leidub ka keskkonnas, pinnases, vees, metsikute loomade ja lindude organismis. Mõlemad enterokokiliigid võivad inimestel põhjustada kuseteede ja haavade infektsioone, bakterieemiat ja bakteriaalset endokardiiti. Seetõttu on rahvatervise seisukohast äärmiselt oluline järjepidevalt monitoorida enterokokkide, eriti vankomütsiiniresistentsete (VRE) enterokokkide antibiootikumitundlikkust. Vankomütsiiniresistentsust kandvaid geene leitakse põllumajandusloomadel ka pärast glükopeptiidide loomaravimitena keelustamist ning antibiootikumiresistentsed enterokokid võivad endast kujutada resistentsusgeenide reservuaari (Haenni *et al.*, 2009; Hammerum, 2012). Eestis ei ole kunagi loomade raviks kasutatud vankomütsiiniga keemiliset sarnast antibiootikumi- avopartsiiini. Boerlin *et al.*, 2001 näitab oma uuringus, et avopartsiiini ja tülosiini kasutamine on seotud enterokokkide kõrgema vankomütsiini- ja erütromütsiiniresistentsusega põllumajandusloomadel. VRE on loomakasvatuses suur probleem ning on potentsiaalne oht vankomütsiiniresistentsete geenide edasikandumiseks zoonossetele haigustekitajatele. Mitmed rahvuslikud AMR monitooringuprogrammid on leidnud, et sigadelt ja veistelt pärinevad enterokokid on samaaegselt resistentsed tetratsükliinidele ja makroliididele/linkosamiididele (erütromütsiin, linkomütsiin) (Jackson *et al.*, 2011; Finres-Vet, 2010-2012; DANMAP, 2015; MARAN, 2015).

Eestis on aastatel 2010-2015 uuritud enterokokkide resistentsust rahvusliku AMR programmi raames. Aastal 2017 algas *Enterococcus* spp resistentsuse monitoring vastvalt EL Komisjoni otsusele 2013/652EL. *Enterococcus* spp fenotüübiline resistentsus määrati aastatel 2010-2015 *in vitro* mikrodilutsiooni meetodiga (VetMIC®, Sweden), kasutades määramispiire, mis on näidatud SWEDRES-SVARM 2015 raportis tabelis 7.12. Alates 2017 kasutatakse TREK MIC süsteemi (EUVENT 50 µl) mikrodilutsiooni meetodit.

## Tervetelt sigadelt ja veistel aastatel 2010-2015 ja 2017 isoleeritud *Enterococcus* spp antibiootikumiresistentsus

Aastatel 2010-2015 koguti tervetelt sigadelt ja veistel roojaproovid ning uuriti mikroobide antibiootikumiresistentsust. Sel vahemikul olid mõlemalt loomaliigilt isoleeritud enterokokid resistentsed peamiselt tetratsükliinile (33,3% veistel; 40,4% sigadel) ja erütromütsiinile (21,6% veistel; 26,7% sigadel). Sigade enterokokid olid resistentsed ka streptomütsiinile (30,0%) ja kanamütsiinile (26,7%) (Tabel 6.)

**Tabel 6. Tervetelt sigadelt ja veistel isoleeritud *Enterococcus* spp. antibiootikumiresistentsus aastatel 2010-2015 (Aasmäe *et al.*, 2019)**

Antibiootikum	Resistentsuse piirväärtus (mg/l) <sup>1</sup>	Veised (n = 51)		Sead (n = 60)	
		%	(95% CI)	%	(95% CI)
Ampicillin	>4	0.0	NA <sup>2</sup>	1.7	(-1.6-5.0)
Erythromycin	>4	21.6	(10.3-21.9)	26.7	(15.5-37.9)
Virginiamycin					
<i>E. faecalis</i>	>32	1.9	(-1.9-5.7)	5.0	(-0.5-10.5)
<i>E. faecium</i>	>4				
Gentamycin	>32	1.9	(-1.9-5.7)	1.7	(-1.6- 5.0)
Streptomycin*					
<i>E. faecalis</i>	>512	11.7	(2.9-20.5)	35.0	(22.9-47.1)
<i>E. faecium</i>	>128				
Kanamycin*	>1024	3.9	(-1.4-9.2)	26.7	(1.5-37.9)
Tetracycline	>4	33.3	(20.4-46.2)	40.4	(27.6-52.4)
Chloramphenicol	>32	1.9	(-1.9-5.7)	6.7	(0.8-13.3)
Vancomycin	>4	5.9	(-0.63-9.4)	10.0	(2.4-17.6)
Narasin	>2	3.9	(-1.4-9.2)	3.3	(-1.2-7.8)
Bacitracin	>32	3.9	(-1.4-9.2)	6.6	(0.4-13.3)
Linezolid	>4	0.0	NA <sup>2</sup>	1.7	(-1.6-5.0)

<sup>1</sup>Swedres-Svarm 2015. Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. Solna/Uppsala ISSN 1650-6332, 117, Table 2.17.

<sup>2</sup>Ei hinnatud (NA).

\*Statistiliselt oluline erinevus sigade ja veiste vahel, esitatud jämedas kirjas (p < 0.05)

**Tabel 7. Aastal 2017 tapamajades võetud sigade umbsooleproovidest isoleeritud *Enterococcus faecalis* ja *Enterococcus faecium* antibiootikumiresistentsus**

Antibiootikum	Resistentsuse piirväärtus (mg/l)	<i>E. faecalis</i> (n = 59)		<i>E. faecium</i> (n = 123)	
		%	95% CI	%	95% CI
Ampicillin	>4	0.0	NA	0.8	(-0.7-2.4)
Erythromycin	>4	39.8	(26.5- 52.5)	28.5	(20.4-36.4)
Quinupristin/ dalfopristin*	>1	0.0	NA	59.3	(50.6-68.0)
Gentamycin	>32	5.1	(1.7-13.9)	0.8	(-0.7-2.4)
Tetracycline	>4	69.5	(56.8-79.7)	17.9	(11.1-24.6)
Tigecycline	>0,25	0.0	NA	0	NA
Chloramphenicol	>32	16.9	(7.3-26.5)	0	NA
Ciprofloxacin	>4	3.4	(-1.2-8.0)	27.6	(20.5-36.1)
Vancomycin	>4	0.0	NA	0	NA
Daptomycin	>4	0.0	NA	2.4	(-0.2-5.1)
Teicoplanin	>2	0.0	NA	0	NA
Linezolid	>4	0.0	NA	0	NA

\*According to EU decision 2013/652EL ECOFF breakpoint < 1 mg/l; EUCAST clinical breakpoint <4mg/l

Võrreldes vahemikuga 2015-2015, oli 2017 aastal kogutud proovides fenotüübiline resistentsus tetratsükliinide, klooramfenikooli ja erütromütsiini suhtes kõrgem, kuid vankomütsiini suhtes madalam. Inimmeditsiinis kasutatavate antibiootikumide suhtes (quinupristin/ dalfopristin, tigecycline, daptomycin, teicoplanin) resistentsust ei tuvastatud.

### **Loomadelt, inimestelt ja toidust isoleeritud *Campylobacter* spp. antibiootikumiresistentsus Eestis**

Kampülobakterioosid on Euroopa Liidus enim raporteeritud zoonoosid, kus 2017 aastal diagnoositi inimestel 246 158 haigusjuhtu, kus haigestumus 100 000 elaniku kohta oli 64,8 (EFSA, 2018). Eestis tuvastati 2018 aastal 411 kampülobakterenteriiti sagedusega 31,2 juhtu 100 000 elaniku kohta (Terviseamet, 2019). Alates 2012 aastast on kampülobakterite põhjustatud enteriit kõige sagedamini esinev enteriidivorm Eestis. WHO on nimetanud kampülobakterioosi üheks 12st enim inimtervist ohustavaks mikroobiliigiks, sest mitmetes riikides on leitud antibiootikumiresistentseid mikroobitüvesid nii inimestel kui loomadel. Fluorokinolonid, eriti tsiprofloksatsiin on peamine antibiootikum, mida kasutatakse inimestel ja loomadel kampülobakteriooside raviks. Pideva kasutamise tagajärjel on suurenenud

kampülobakterite resistentsus fluorokinolonide suhtes ja ravitõhusus on vähenenud (Sproston et al., 2018).

Kliiniliselt tervete sigade umbsoole sisust määratud kampülobakterite antibiootikumiresistentsust iseloomustab tabel 8. Enim oli resistentsus tekkinud streptomüsiini (70,8%), tsiprofloksatsiini ja (37,5%) and nalidiksiinhappe (29,2%) suhtes. Mitmetes Euroopa riikides on sigade roojaproovidest isoleeritud *Campylobacter* spp. kinoloniresistentsus kõrgem kui Eestis. Näiteks hiljutine sealiha uuring Poolast leidis, et 89,3% *C. jejuni* ja *C. coli* isolaatidest olid tsiprofloksatsiinile resistentsed (Andrzejewska et al., 2019).

**Table 8.** Sigade umbsooltest isoleeritud *Campylobacter coli* ja *Campylobacter jejuni* antibiootikumiresistentsus

Antibiootikum	Resistentsuse piirväärtus (mg/l)*	<i>Campylobacter coli/jejuni</i> (n = 24)	
		%	95% CI
Erythromycin	>4	0	NA
Ciprofloxacin	>0,5	37.5	18.1-56.8
Nalidix acid	>16	29.2	10.9-47.3
Gentamycin	>2	0	NA
Streptomycin	>4	70.8	52.6-89.2
Tetracycline	>2	37.5	18.1-56.8

Enamik Eestis läbiviidud kampülobakteritealaseid uuringuid on keskendunud värskel broileriliha uurimisele, kuna arvatakse, et broileriliha on peamiseks nakkuse allikaks inimesele (Stella et al., 2017).

Mäesaar et al. (2016) uuringus analüüsiti *Campylobacter* spp. antibiootikumiresistentsust nii jaekaubandustest kogutud broilerilihast, kui proovidest, mis olid võetud ägedat kampülobakterioosenterii põdevatelt inimestelt. Kokku isoleeriti broilerilihast 98 *Campylobacter* spp. tüve (36 Eestist, 46 Leedust ja 16 Lätist) ja inimestelt koguti 28 *Campylobacter* spp. isolaati. Kõikide kogutud isolaatide (n = 126) antibiootikumitundlikkus määrati mikrodilutsiooniga VetMIC<sup>TH</sup> (National Veterinary Institute; Uppsala, Sweden).

Broilerilihast pärit *Campylobacter* spp. resistentsete isolaatide osakaal oli riikide lõikes erinev (Tabel 9). Eestist pärit isolaadid olid oluliselt madalama resistentsusega võrreldes Lätist ja Leedust (p < 0.05) pärit isolaatidega, kus enamale kui ühele antibiootikumile olid resistentsed 87,5% and 89,1% isolaatidest. Kinoloniresistentsus oli samuti oluliselt väiksem Eestist pärit

isolaatidel ( $p < 0.05$ ). Inimestelt pärit isolaatide kinolooniresistentsus erines Eesti broileriliha pärit isolaatide resistentsusest, kuid erinevust ei leitud Lätist ( $p = 0,28$ ) ja Leedust ( $p = 0,14$ ) pärit isolaatide ja eesti inimestelt kogutud isolaatide vahel.

**Table 9.** *Campylobacter jejuni* ja *Campylobacter coli* antibiootikumiresistentsus broileriliha ja inimestelt pärit isolaatidel.

Antibiootikum	Broileriliha pärit isolaadid				Inimeste isolaadid N (%)
	Eesti N (%)	Läti N (%)	Leedu N (%)	Kõik N (%)	
Erythromycin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)	0 (0.0)
Ciprofloxacin	6 (16.7)	14 (87.5)	39 (84.8)	59 (60.2)	19 (67.9)
Tetracycline	4 (11.1)	1 (6.3)	9 (19.6)	14 (14.3)	12 (42.9)
Streptomycin	1 (2.8)	0 (0.0)	7 (15.2)	8 (8.2)	3 (10.7)
Gentamicin	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)	0 (0.0)
Nalidixic acid	7 (19.4)	14 (87.5)	37 (80.4)	58 (59.2)	19 (67.9)
Tundlikud	29 (80.6)	2 (12.5)	5 (10.9)	36 (36.7)	8 (28.6)
Resistentsus enamale kui ühele AB	7 (19.4)	14 (87.5)	41 (89.1)	62 (63.3)	20 (71.4)
Multiresistentsus	1 (2.8)	0 (0.0)	4 (8.7)	5 (5.1)	2 (7.1)
Total No <sup>a</sup>	36	16	46	98	28

<sup>a</sup> Isolaatide arv ja ridade summa ei ühildu, kuna mõned isolaadid olid multiresistentsed.

Nii broileriliha kui inimestelt pärit isolaadid olid kõige enam resistentsed tsiprofloksatsiinile ja nalidiksiinhappele. Kõige sagedasem üheaegne resistentsus oli arenenud kinoloonide ja tetratsükliinide suhtes. Võrreldes broileriliha pärit isolaatide antibiootikumiresistentsust inimestelt pärit isolaatidega on näha, et inimeste isolaatidel on kõrgem tetratsükliiniresistentsus (54,6%) kui broileriliha pärit isolaatidel (10,8%). Tsiprofloksatsiini ja nalidiksiinhappe resistentsus oli üsna sarnane. Eestist pärit broileriliha isoleeritud kampülobakterite kinolooniresistentsus oli väiksem võrreldes Lätist ja Leedust pärit isolaatidega.

**Tabel 10.** Broileriliha ja inimestel isoleeritud *Campylobacter jejuni* ja *Campylobacter coli* isolaatide fenotüübiline resistentsus Eestis

Antibiootikumiresistentsus <sup>a</sup>	Broileriliha		Inimesed	
	Arv	%	Arv	%
CI/TC/SM/GM/NA	1	1.0	-	-
CI/SM/GM/NA	1	1.0	-	-
CI/TC/SM/NA	3	3.1	2	7.1
CI/TC/NA	8	8.2	8	28.6
CI/SM/NA	2	2.1	1	3.6
EM/CI/NA	1	1.0	-	-
TC/NA	1	1.0	1	3.6
CI/TC	-	-	1	3.6
CI/NA	41	41.8	7	25.0

CI	2	2.1	-	-
TC	1	1.0	-	-
SM	1	1.0	-	-
Tundlikud isolaadid	36	36.7	8	28.6
Kokku	98	100.0	28	100.0

<sup>a</sup> Antibiootikumid: EM, Erythromycin; CI, Ciprofloxacin; TC, Tetracycline; SM, Streptomycin; GM, Gentamicin; NA, Nalidixic acid  
-, ei määratud

Antibiootikumide vastutustundlik kasutamine ja erinevad rahvuslikud ja rahvusvahelised ennetusmeetmed peavad aitama vähendada resistentsete kampülobakterite arenemist ja nende sattumist väliskeskkonda ja inimtoitu (Mäesaar et al., 2016). Hiljuti tehti Balti riikidest ja inimestelt pärit *Campylobacter jejuni* genotüübiline iseloomustamine MLST- meetodikat kasutades (Mäesaar et al., 2018).

**Table 11.** Broilerilihast ja inimestel pärit *C. jejuni* genotüübiline iseloomustamine ning antibiootikumiresistentsus

CC	ST (n)	Riik (n)	Allikas (n)	Resistentsus (n)
21	21 (1)	EST (1)	B (1)	CIP (1); NAL (1)
	50 (5)	EST (1); LIT (4)	H (1); B (4)	CIP (4); TET (1); STR (2); GEN (1); NAL (4); Susceptible (1)
45	883 (1)	EST (1)	H (1)	Susceptible (1)
	11 (2)	EST (2)	B (2)	Susceptible (2)
	45 (5)	EST (3); LIT (2)	B (5)	Susceptible (5)
	137 (1)	LIT (1)	B (1)	CIP (1); NAL (1)
48	583 (1)	LIT (1)	B (1)	CIP (1); NAL (1)
	429 (2)	EST (1); LIT (1)	B (2)	CIP (2); NAL (2)
61	61 (1)	EST (1)	H (1)	Susceptible (1)
257	257 (1)	EST (1)	H (1)	CIP (1); TET (1); NAL (1)
283	383 (2)	EST (1)	B (2)	Susceptible (2)
353	5 (11)	LAT (8); LIT (3)	B (11)	CIP (11); STR (1); NAL (11)
	353 (3)	EST (3)	H (3)	CIP (3); TET (3); NAL (3)
	356 (1)	EST (1)	H (1)	CIP (1); TET (1); NAL (1)
354	354 (2)	EST (1); LIT (1)	B (2)	CIP (2); TET (2); NAL (2)
443	51 (1)	EST (1)	H (1)	Susceptible (1)
464	8188 (3)	EST (3)	B (3)	Susceptible (3)
658	658 (1)	EST (1)	B (1)	CIP (1); TET (1); NAL (1)
794	677 (1)	EST (1)	B (1)	Susceptible (1)
832	828 (1)	EST (1)	H (1)	CIP (1); TET (1); NAL (1)
2221	n.d. (1)	EST (1)	B (1)	Susceptible (1)
2274	n.d. (1)	EST (1)	H (1)	CIP (1); NAL (1)

n.d., ei määratud; CIP, ciprofloxacin; NAL, nalidixic acid; TET, tetracycline; STR, streptomycin; GEN, gentamicin; EST, Estonia; LAT, Latvia; LIT, Lithuania; B, broileriliha; H, inimene;

Kõige enam tuvastati *C. jejuni* ST-353 CC, mida leiti Eesti, Läti ja Leedu broilerilihast ning inimeselt ning ST-21 CC, mis pärines inimeselt ja Eesti ning Leedu päritolu broilerilihast (Tabel 11). ST-353 CC ja ST-5 omasid oluliselt kõrgemat florokinolooniresistentsust võrreldes teiste ST-ga ( $p < 0,01$ )

### **Loomadelt ja toidust isoleeritud *Salmonella* spp. antibiootikumiresistentsus Eestis 2017-2018**

Eestis isoleeriti 2017-2018 aastal 120 *Salmonella* spp. tüve, kus kõige sagedasem serotüüp oli lammastelt pärit *S. diarizonae*. *S. typhimurium* and monofaasilist *S. typhimurium* isoleeriti vastavalt 12 (10%) ja 11 (9,2%) juhul. Veistelt isoleeriti peamiselt *S. dublin*, millele järgnes *S. typhimurium* (Tabel 12). Taanis ja Rootsis on peamiseks salmonella serotüübiks *S. typhimurium*, mida isoleeritakse enam kui 75% juhtudest (DANMAP 2017, 2018, SVARM 2017). Ka Hollandis isoleeritakse pooltel juhtudel *S. typhimurium* (51,7%), millele järgneb *S. dublin* (23%) (MARAN 2018). Eestis on peamiseks serotüübiks *S. dublin* (54,5%), millele järgneb *S. typhimurium* (36,3%). *Salmonella* spp. ei ole Eestis väikeloomadel diagnoositud, kuid näiteks Rootsis on salmonellade esinemus 33,6%, millest 90% on *S. typhimurium* (SVARM 2017). Kodulindudel isoleeriti peamiselt *S. enteritidis* (10 juhul 22st).

**Table 12.** Loomadelt ja toidust pärit salmonella serotüübid Eestis 2017-2018

<i>Salmonella</i> serotüübid	<i>Salmonella</i> serotüübid loomad (n = 120)						Number of <i>Salmonella</i> serovars from food (n = 36)			
	Siga n= 16	Veis n = 22	Lamm n = 60	Kana n = 10	Hani n = 3	Vutt n = 9	Sea rümbapind n = 29	Lammas n = 1	Veise rümbapind n = 4	Vutiliha n = 2
<i>S. agona</i> (n = 5)	3						2			
<i>S. anatum</i> (n = 1)						1				
<i>S. arizona</i> (n = 1)			1							
<i>S. cholerasuiz</i> (n = 1)	1									
<i>S. derby</i> (n = 35)	10	1		1			22	1		
<i>S. diarizonae</i> (n = 59)			59							
<i>S. dublin</i> (n = 13)		12							1	
<i>S. enteritidis</i> (n = 11)				7	2	1	1			
<i>S. infantis</i> (n = 2)						2				
<i>S. mbandaka</i> (n = 3)		1							2	
<i>S. seftenberg</i> (n = 1)				1						
<i>S. typhimurium</i> (n = 12)		6		1	1	1	1		1	1
<i>S. typhimurium</i> monophasic (n = 11)	2	2				4	2			1
<i>S. worthington</i> (n = 1)							1			



**Table 13.** Loomadelt ja toidust pärit *Salmonella* spp. antibiootikumiresistentsus Eestis 2017-2018

Antibiootikum	Resistentsuse piirarv (mg/l)*	Loomad n = 118		Toit n = 36	
		%	95%CI	%	95%CI
Ampicillin	>8	6 (5.1)	0.2-11.5	7 (19.4)	6.5-32.3
Azithromycin	>16	0	NA	0	NA
Cefotaxime	>0.25	0	NA	0	NA
Ceftazidime	>0,5	0	NA	0	NA
Ciprofloxacin	>0.06	5 (4.2)	0.6-7.8	1 (2.8)	-2.5-8.1
Nalidixic acid	>16	4 (3.4)	0.1-6.6	1 (2.8)	-2.5-8.1
Chloramphenicol	>16	1 (0.8)	-0.8-2.6	2 (5.6)	-1.9-13.4
Tetracyclin	>8	10 (8.4)	3.4-13.5	3 (8.3)	-0.7-17.6
Tigecycline	>1	0	NA	0	NA
Meropenem	>0.125	0	NA	0	NA
Gentamycin	>2	0	NA	0	NA
Colistin	>2	12 (10.2)	4.7-15.6	0	NA
Sulfomethoxazole	>64	9 (7.6)	4.1-13.8	6 (16.7)	7.8-31.8
Trimetoprim	>2	2 (1.7)	-0.6-4.1	2 (5.6)	-1.9-13.4
Multiresistentsus		6 (5.1)	0.2-11.5	3 (8.3)	-0.7-17.6

*Salmonella* spp. antibiootikumitundlikkuse määramise paneeli (TREK) on lisatud antibiootikumid, mida kasutatakse inimmeditsiinis (azithromycin, meropenem and tigecycline), kuid ei kasutata loomade ravis. Tigetsükliin on sarnane tetratsükliinile, kuid omab laiemat toimespektrit. Asitromütsiin on inimmeditsiinis oluline makroliid, mida kasutatakse grampositiivsete bakterite põhjustatud infektsioonide ravis. Toimeaine on kasutusel ka salmonellainfektsioonide ravil. Meropeneem kuulub karbapeneemide gruppi ja on reservpreparaadiks väga raskete, multiresistentsete mikroobide põhjustatud infektsioonide ravil. Loomadelt ja toidust 2017-2018 isoleeritud salmonellad olid tundlikud eelpoolnimetatud antibiootikumide suhtes. Multiresistentsust leiti kuuel salmonella isolaadil. Rootsis ei leitud 2018 aastal salmonelladel multiresistentsust. Taanis oli multiresistentsus arenenud peamiselt Amp/Tet/Sulfa suhtes. Eestist pärit salmonella isolaatidest oli kinolooniresistentsus 4% kinolooniresistentsed. Rootis ja Hollandis ei ole kinolooniresistentsust veistelt ja sigadelt isoleeritud salmonelladel leitud (MARAN 2018, SWERRES/SWARM 2018). Taanis leiti üks plasmiidiga seotud kinoloonresistentne isolaat (DANMAP, 2017).

Kolistiini on loomadel ravis, eeskätt kõhulahtisuse raviks sageli kasutatud. Inimmeditsiinis kasutatakse kolistiini multiresistentsete, karbapenemaasi tootvate bakterite põhjustatud infektsioonide ravil. Kolistiiniresistentseid *S. dublin* isolaate leiti veiste 12 isolaadi hulgast kaheksa. Samuti oli kolmel lindudel pärit *S. enteritidis* ja ühe sealt pärit *S. derby* isolaadil kolistiini MIC väärtus üle 4 mg/l. Kuna kolistiinil puudub epidemioloogiline piirväärtus, on tulemusi keeruline tõlgendada. Kuna *S. enteritidis* and *S. dublin* on naturaalselt kolistiinile resistentsemad ja kasutades kliinilist ja ECOFF piirväärtust 2 mg/l, võib tulemus olla ebatäpne. Siiski leiti Rootsis, et 25% *S. typhimurium* isolaatidel oli kolistiini MIC üle 4 mg/l. Eestis olid kõik testitud isolaadid MIC-väärtusega alla 4 mg/l.

### **Kokkuvõte**

Loomadelt ja toidust pärit mikroobide antibiootikumiresistentsus sõltub testitavast loomaliigist ja toidu päritolust. Sigadelt ja lindudel pärit isolaadid on resistentsemad võrreldes veistelt pärit isolaatidega. Fenotüübiline antibiootikumiresistentsus on Eestis kõrgem võrreldes Rootsi ja Taaniga. ESBL tootvate *E. coli* osakaal on kõrge, eeskätt linnulihas. Sigadelt ja lindudel isoleeritud *Campylobacter* spp. antibiootikumiresistentsus on sarnane Taani, Rootsi ja Hollandiga. Resistentsete isolaatide osakaal oli kõrgem Leedu ja Läti broileilihast pärit kampülobakteritel. *Salmonella* spp antibiootikumiresistentsus on Eestis kõrgem võrreldes Rootsi, Taani ja Hollandiga. Resistentsust ei ole tekkinud nende antibiootikumide suhtes, mida kasutatakse ainult inimmeditsiinis. Eestis tuleb luua iga-aastane monitooringu programm sarnastel põhimõtetel nagu see toimub Põhjamaades ja Hollandis.

### **Kasutatud kirjandus**

Aasmäe B, Häkkinen L, Kaart T, Kalmus P. 2019. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. isolated from Estonian cattle and swine from 2010 to 2015. Acta Vet.Scand. 61:5.

Boerlin P, Travis R, Gyles CL, Reid-Smith R, Lim NJH, Nicholson V, McEwen SA, Friendship R, Archambault M (2005). Antimicrobial resistance and virulence genes of *Escherichia coli* isolates from swine in Ontario. Appl Environ Microbiol. 71:6753-6761.

DANMAP 2015. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032.

DANMAP 2017. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032.

EFSA, European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. 2018. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden. EFSA J. 16(12), 5500.

European Commission (2017). The New European One Health Action plan against Antimicrobial Resistance. [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr\\_summary\\_action\\_plan\\_2017\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_summary_action_plan_2017_en.pdf).

FINRES-Vet 2010-2012 (2015). Finnish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring and Consumption of Antimicrobial Agents. Finnish Food Safety Authority Evira, Helsinki, Finland, ISSN 1797-299X.

Haenni M, Saras E, Chatre P, Meunier D, Martin S, Lepage G, Menard MF, Lebreton P, Rambaud T, Madec JY (2009). *van-A* in *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus casseliflavus* detected in French cattle. Foodborne Pathog Dis. 6:1107-1111.

Hammerum, AM (2012). Enterococci of animal origin and their significance for public health. Clin Microb Inf. 18:619-625.

Jackson CR, Lombard JE, Dargatz DA, Fedorka-Cray PJ (2011). Prevalence, species distribution and antimicrobial resistance of enterococci isolated from US dairy cattle. Lett Appl Microbiol. 52:41-48.

MARAN 2015. Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2014. MARAN Reports (2002-2017): <https://www.wur.nl/nl/Expertises-Dienstverlening/Onderzoeksinstituten/Bioveterinary-Research/Publicaties/MARAN-Rapporten.htm>

MARAN 2018. Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2017. [https://www.wur.nl/upload\\_mm/7/b/0/5e568649-c674-420e-a2ca-acc8ca56f016\\_Maran%202018.pdf](https://www.wur.nl/upload_mm/7/b/0/5e568649-c674-420e-a2ca-acc8ca56f016_Maran%202018.pdf)

Mäesaar, M., Kramarenko, T., Meremäe, K., Sögel, J., Lillenberg, M., Häkkinen, L., Ivanova, M., Kovalenko, K., Hörman, A., Hänninen, M-L., Roasto, M. 2016. Antimicrobial resistance profiles of *Campylobacter* spp. isolated from broiler chicken meat of Estonian, Latvian and Lithuanian origin at Estonian retail level and from patients with severe enteric infections in Estonia. Zoonoses and Public Health, 63, 89-96.

- Mäesaar, M., Meremäe, K., Ivanova, M., Roasto, M. 2018. Antimicrobial resistance and multilocus sequence types of *Campylobacter jejuni* isolated from Baltic broiler chicken meat and Estonian human patients. *Poultry Science*, 97, 3645-3651.
- Roasto, M., Juhkam, K., Tamme, T., Hörman, A., Häkkinen, L., Reinik, M., Karus, A., Hänninen, M.-L. (2007). High level of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* isolated from broiler chickens in Estonia in 2005-2006. *Journal of Food Protection*, 70(8), 1940-1944.
- Sproston, E.L., Wimalarathna, H.M.L., Shepperd, S.K. 2018. Trends in fluoroquinolone resistance in *Campylobacter*. *Microbial Genomics*, 2018;4 DOI 10.1099/mgen.0.000198. 1-8.
- SWEDRES-SVARM 2017. Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. Solna/Uppsala, ISSN 1650-6332.
- Stella, S., G. Soncini, G. Ziino, A. Panebianco, F. Pedonese, R. Nuvoloni, E. Di Giannatale, G. Colavita, L. Alberghini, and V. Giaccone. 2017. Prevalence and quantification of thermophilic *Campylobacter* spp. in Italian retail poultry meat: Analysis of influencing factors. *Food Microbiol.* 62, 232-238.
- Terviseamet, Estonian Health Board. 2019. Nakkushaigustesse haigestumine Eestis 2013-2019. <https://www.terviseamet.ee/et/nakkushaigused-menuu/tervishoiutootajale/nakkushaigustesse-haigestumine>