

# Antibiootikumresistentsuse järelevalve ja ohjamise võimalused

## Paul Naaber

SYNLAB Eesti OÜ,  
Tartu Ülikooli bio- ja  
siirdemeditsiini instituut

## Marina Ivanova

Ida-Tallinna Keskhaigla

## Epp Sepp

Tartu Ülikooli bio- ja  
siirdemeditsiini instituut

Antibiootikumresistentsus (AMR) põhjustab infektsioonhaiguste allumatust ravile ning tingib kallimate reservravimite kasutamist ning ka muude ravikulude kasvu, olles kogu maailmas üheks oluliseks probleemiks meditsiinis ja ühiskonnas.

**AMR** bakteritega seotud nakkused põhjustavad igal aastal maailmas umbes 700 000 surmajuhtu. Arvatakse, et 2050. aastaks võib number tõusta 10 miljonini, mille majanduslik kahju ulatub 100 miljardi USA dollarini (1). AMR probleemile on tähelepanu juhtinud ka Ühinenud Rahvaste Organisatsioon ja Maailma Terviseorganisatsioon (2, 3).

Maailma Terviseorganisatsioon, Maailma Loomade Tervise Organisatsioon ja Toidu- ja Põllumajandusorganisatsioon võtsid vastu ühise tegevuskava (*"The Global Action Plan on Antimicrobial Resistance"*), mille eesmärgiks on antimikroobse resistentsuse leviku jälgimine ja teadusuuringute suurendamine, et parendada AMR vastast võitlust (3). Vastavalt sellele töötati välja tegevuskava "Üks Tervis", mille eesmärgiks on ohjata AMR

inimmeditsiinis, veterinaarias ja keskkonnas.

Euroopas on AMR-st tingitud haiguskoormus ligikaudu sama mis tuberkuloosist, gripist ja HIV-nakkusest/AIDSist tingitud haiguskoormused kokku. Riigiti on olukord erinev, olles kõrgeim Lõuna-Euroopas. Eesti kuulub madalamate AMR-st tingitud haiguskoormusega riikide hulka (4) (joonis 1).

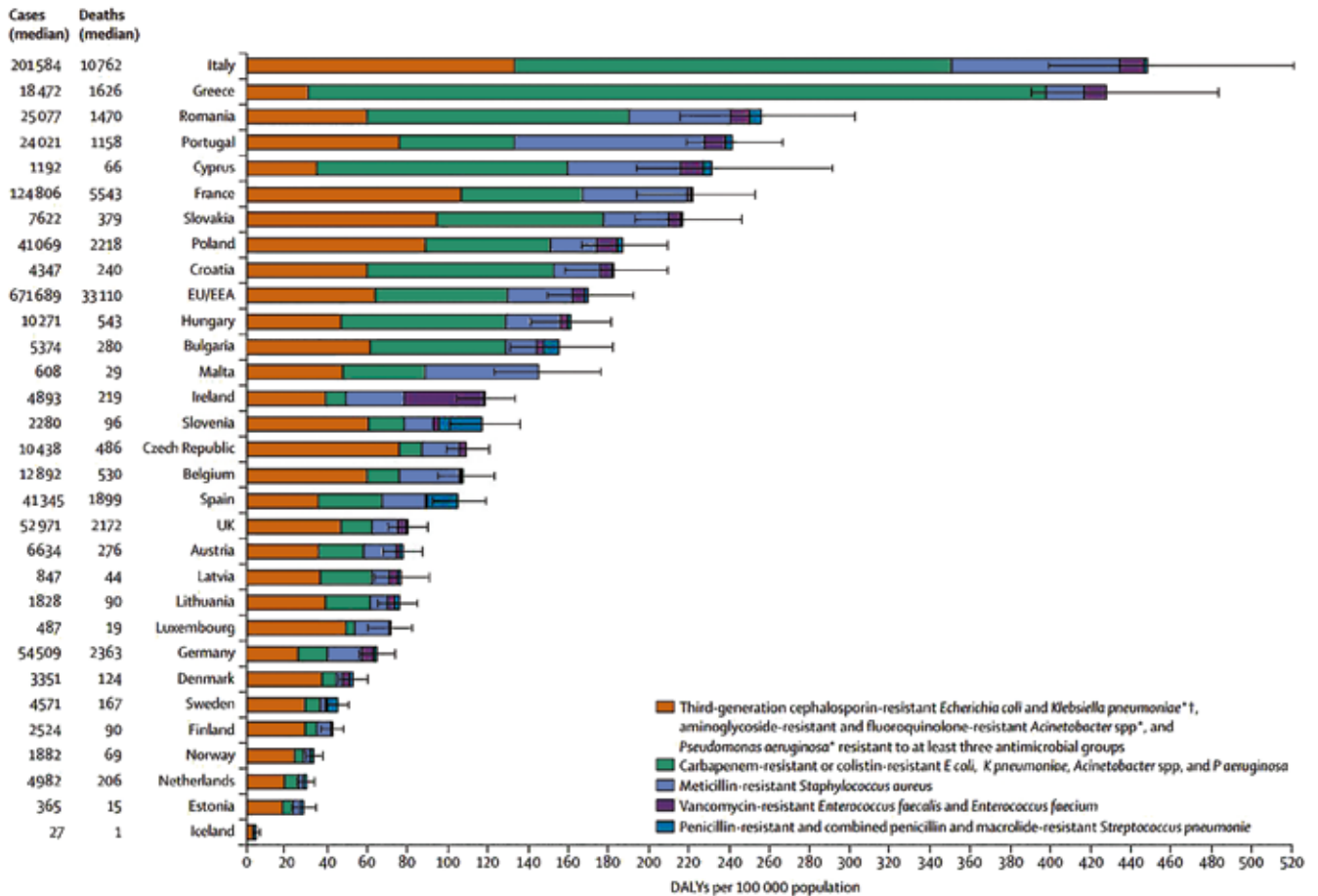
## AMR järelevalve Eestis ja mujal maailmas

Euroopas on olulisimaks AMR järelevalve võrgustikuks EARS-Net (*The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*), mis jälgib verest ja liikvorist isoleeritud potentsiaalselt patogeensete bakterite (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus*

*aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) resistentsust erinevate antibakteriaalsete preparaatide suhtes (5). Eestis edastavad mikrobioloogia laborid EARS-Neti andmeid alates 2000. aastast. EARS-Neti andmed on vabalt kasutatavad Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskuse kodulehel (6).

Terviseamet kogub lisaks regulaarselt andmeid ka soolepatogeenide (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Campylobacter spp.*) ravimresistentsuse kohta ning vastav info on kättesaadav koos EARS-Net Eesti tulemustega Terviseameti kodulehel (7).

Lisaks on Eesti koordineerinud mitmeid rahvusvahelisi AMR epidemioloogia- ja teadusprojekte (*Baltic ESBL Epidemiology Project*; *Baltic Antibiotic Resistance collaborative Network*; *North-South European Carbapenemases Epidemiology project*; Antibiootikumre-



JONIS 1. AMR bakterite põhjustatud haiguskoormus: DALYs (tervisekaotuse tõttu kaotatud eluaastad) 100 000 elaniku kohta riigiti (4).

sistentsuse molekulaarne multipleks-diagnostika; Uuemate beeta-laktamaaside epidemioloogia Balti regioonis ja võimalused nende reaalajas molekulaarseks skriininguks; Antibiootikumide toimemehhanismid ja antibiootikum-resistentsuse levik jne), mille tulemused on ka avaldatud (8–16).

2019. aasta märtsis külastas Eestit Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskus (*European Centre for Disease Prevention and Control*; ECDC) ning Euroopa Komisjoni tervise ja toiduohutuse peadirektorat, et hinnata meie AMR järelvalve ja ohjamise tõhusust. Kuigi olukord hin-

nati suhteliselt heaks, nähti puudusena ühtse riikliku AMR tegevuskava ning vastava referentlabori puudumist. Samuti märgiti ära asjaolu, et AMR andmete kogumine ja töötlus on suures osas käsitöö, mis põhineb üksikutele entusiastidel ning ei ole sellisel kujul jätkusuutlik (17). Seega, kuigi AMR

haiguskoormuse ning järelvalve osas on olukord Eestis hetkel suhteliselt hea, on küsimus selles, kas suudame praegust positsiooni säilitada.

Olukorra parandamiseks on riiklikul tasemel kavandatud mitmeid tegevusi. 2019. aasta lõpus moodustati Sotsiaalministeeriumi juurde juhtrühm riikliku AMR tegevuskava koostamiseks ning parandusmeetmete kavandamiseks. Nimetatud juhtrühma kuuluvad ka ELMÜ mikrobioloogia sektsiooni esindajad.

Algatatud on ka põhimõtetest “Üks Tervis” lähtuv riiklik projekt, et hinnata antibiootikumide kasutamist nii humaan- kui veterinaarmeditsiinis ning jälgida AMR levikut inimestel, loomadel ja keskkonnas. Nimetatud projektis “Mikroobide resistentsuse ohjamise ja vähendamise võimalused” osalevad nii teadusasutused (Tartu Ülikool, Maaülikool) kui ka riiklikud institutsioonid



Euroopas on AMR-st tingitud haiguskoormus ligikaudu sama mis tuberkuloosist, gripist ja HIV-nakkusest/ AIDSist tingitud haiguskoormused kokku.

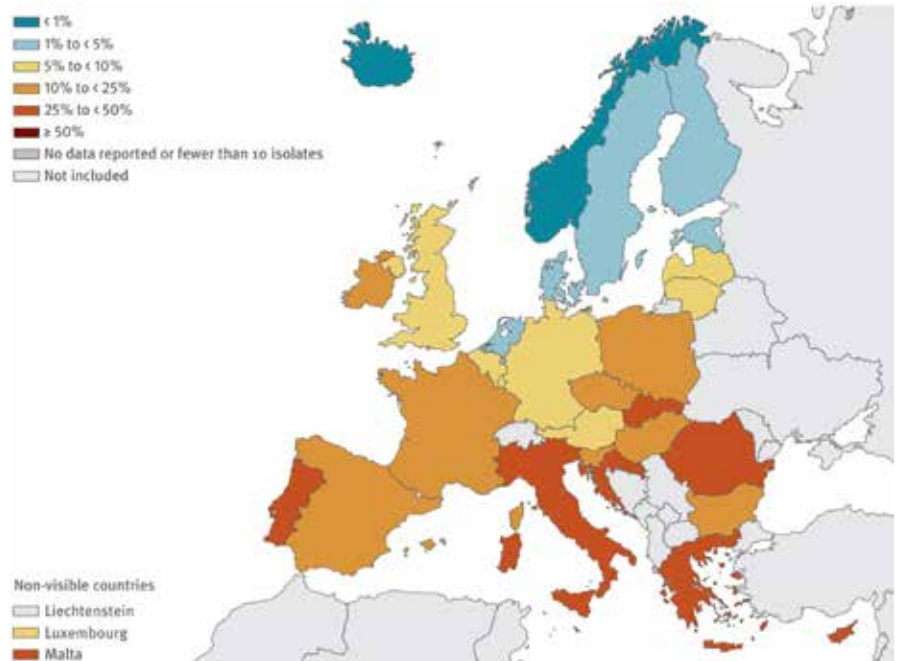
(Veterinaar- ja Toidulaboratoorium, Sotsiaalministeerium, Maeluministeerium, Keskkonnaministeerium, Haridus- ja teadusministeerium) (18). Antud projekti alamprojektis “Kliinilistest materjalidest isoleeritud antibiootikumresistentsete mikroobitüvede (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ja *Enterococcus spp.*) epidemioloogia Eestis” osalevad kõik Eesti suuremad mikrobioloogia laborid. Alamprojekti eesmärgiks on kindlaks teha AMR molekulaarne epidemioloogia ning analüüsida ambulatoorsete ja haiglapatsientide riskifaktoreid.

### AMR olukord Eestis

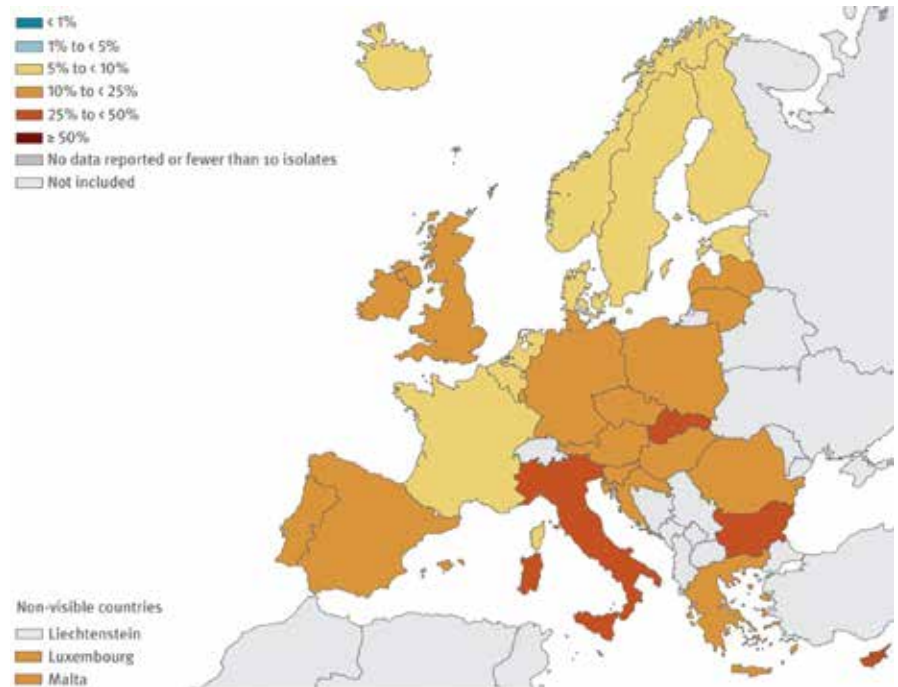
Enamik Eesti kohta käivaid resistentse andmeid pärineb EARS-Neti andmebaasist (6).

Selle põhjal on viimastel aastatel Euroopas grampositiivsete resistentsete patogeenide, nagu metitsilliiniresistentse *Staphylococcus aureus*’e (MRSA; joonis 2) makroliidi- ja/või penitsilliiniresistentse *Streptococcus pneumoniae* esinemissagedus stabiliseerunud ja mitmes riigis isegi vähenenud. Ka Eestis on nimetatud patogeenide resistentus püsinud suhteliselt stabiilselt madalal tasemel. *S. pneumoniae* resistentus penitsilliinile ja makroliididele; *Enterococcus faecalis*’e resistentus gentamüsiinile ja *E. faecium*’i resistentus vankomüsiinile on Eestis madalam kui Euroopa Liidu keskmine (19).

Gramnegatiivsete bakterite resistentse osas võib aga Euroopas üldiselt täheldada tõusutrendi. Eestist isoleeritud invasiivsete *E. coli*, *K. pneumoniae* ja *P. aeruginosa* tüvede resistentus kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele, fluorokinolonidele, aminoglükosiididele ja karbapeneemidele oli madalam kui Euroopa Liidu keskmine (joonis 3 ja 4). *Acinetobacter spp.* tüvede resistentus fluorokinolonidele, aminoglükosiididele ja karbapeneemidele oli kõrgem kui Euroopa keskmine (19). Kokkuvõttes on Eesti invasiivsete tekitajate ravimresistentus enamasti madalam kui teistes Euroopa Liidu maades, olles sarnane Põhja-Euroopaga.



JOONIS 2. MRSA osakaal 2018. aastal (19).

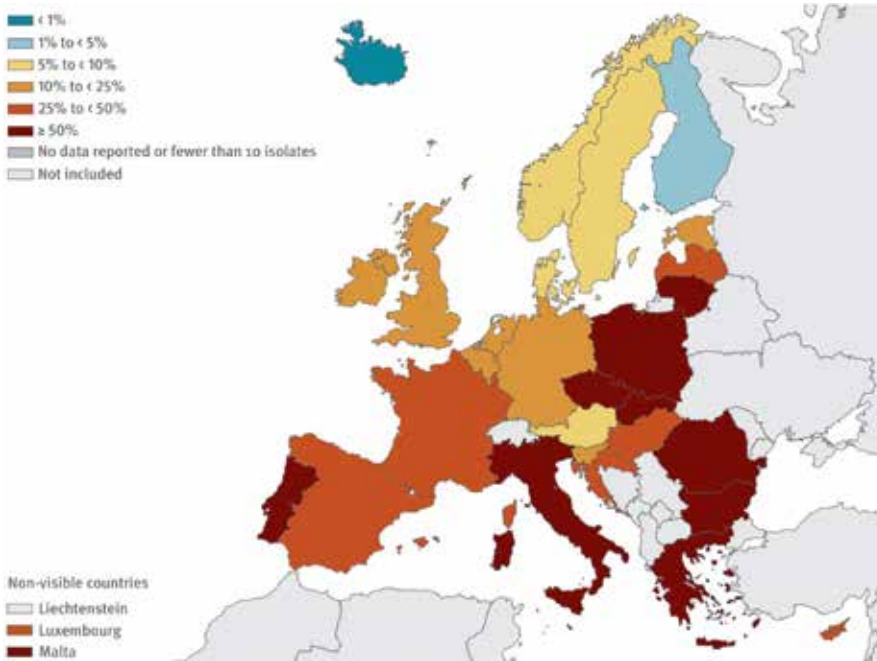


JOONIS 3. *Escherichia coli* resistentus kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele 2018. aastal (19).

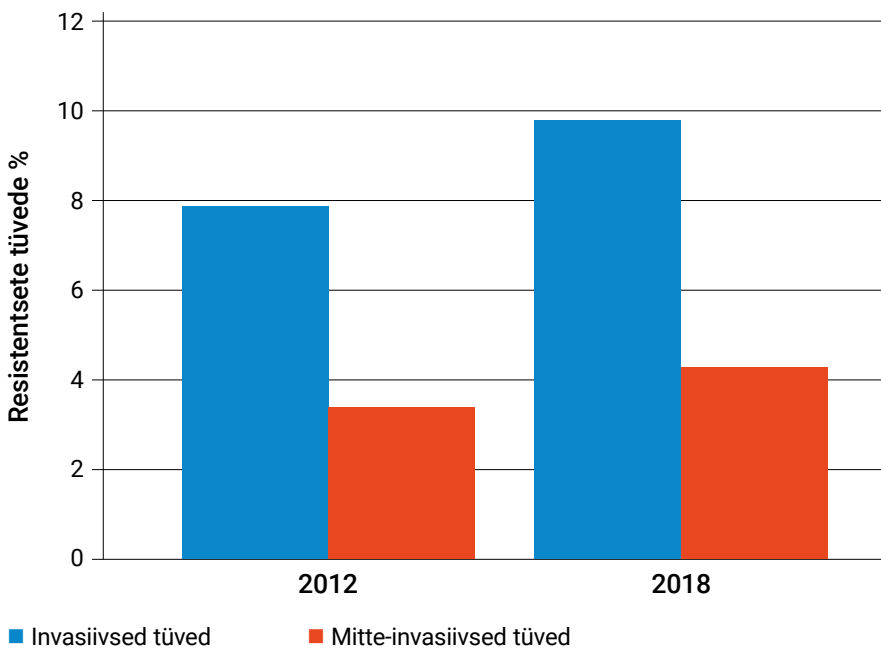
EARS-Neti andmed kajastavad ainult invasiivseid tekitajad, mis pärinevad haiglateskkonnast ja ei anna AMR ülevaadet mitteinvasiivsete tüvede kohta.

Kui võrrelda invasiivsete ja mitteinvasiivsete tüvede resistentust, siis EARS-Neti andmetel oli 2012. aastal

7,9% ja 2018. aastal 9,8% invasiivsetest *E. coli* tüvedest resistentseid kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele (19, 20). 2012. aasta uuringus oli 3,4% ja 2018. aastal 4,3% mitteinvasiivsetest *E. coli* tüvedest resistentseid kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele (16, avaldamata SYNLAB Eesti OÜ andmed).



JOOINIS 4. *Klebsiella pneumoniae* resistentsus kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele 2018. aastal (19).



JOOINIS 5. Invasiivsete ja mitteinvasiivsete *Escherichia coli* tüvede resistentsus kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele.

Seega, invasiivsete *E. coli* tüvede resistentsus kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele oli kõrgem kui mitteinvasiivsetel *E. coli* tüvedel (joo-nis 5).

Vastupidise seose leidsime MRSA puhul, kus 2018. aastal 3,3% invasiivsetest ja 3,8% mitteinvasiivsetest

*S. aureuse* tüvedest olid metitsilliin-resistentsed (19, avaldamata SYNLAB Eesti OÜ andmed). EARS-Neti andmetel isoleeriti Eestis esmakordselt karbapeneemile resistentne *K. pneumoniae* 2018. aastal, kuid mitteinvasiivsetest materjalidest 2015. aastal (8, 19). Seega ei peegelda EARS-Neti kogutavad inva-

siivsete tekitajate AMR andmed täielikult Eestis tsirkuleerivate haigustekitajate AMR.

### AMR ohjamise võimalused ja kitsaskohad Eestis

AMR ohjamiseks on ÜRO toonud välja järgnevad olulised aspektid: a) üldsuse teadlikkuse tõstmine; b) riiklikud tegevuskavad; c) antimikroobikumide kasutamise optimeerimine; d) innovatsioon, teadusuuringud ja arendus; e) järelvalve ja seire; f) ülemaailmne juhtimine ja vastavus säästva arengu eesmärkidele (21).

Üheks olulisimaks AMR levikut mõjutavaks faktoriks on antimikroobsete ravimite kasutamine nii meditsiinis kui ka põllumajanduses. Inimestel kasutatavate antibiootikumide hulgas Eestis (defineeritud päevadoose 1000 elaniku kohta) on ühed Euroopa madalamad ning püsinud viimastel aastatel stabiilsena. Probleemiks on aga laia toimespektriga antibiootikumide osakaalu suurenemine, mis potentsiaalselt suurendab AMR bakterite seleksiooni (22). Ka antibiootikumide kasutamine loomadel on alla Euroopa Liidu keskmise (23).

Haiglates aitavad AMR levikut tõkestada infektsioonikontrolli üksused, mis reguleerivad reservantibiootikumide kasutamist ning kehtestavad meetmeid resistentsete mikroobide leviku tõkestamiseks. Veterinaarmeditsiinis antibiootikumide kasutamise piiramine ja suunamine ei ole täielikult kontrolli all. Teadmata on ka teistest riikidest mitteametlikult sissetoodud antibiootikumide kogus ning kasutamine, seda nii meditsiinis kui ka põllumajanduses. Maaeluministerium on välja töötanud “Mikroobide antibiootikumiresistentsuse vähendamise tegevuskava veterinaarmeditsiini valdkonnas aastateks 2017–2021”, mille eesmärgiks on antibiootikumide vastutus-tundlik kasutamine põllumajanduses ja lemmikloomadel (24). Inimmeditsiinis alles töötatakse välja AMR tegevuskava.

AMR järelvalve tugineb kohalike mikrobioloogia laborite andmetele. Arvestades, et Eesti laborid kasutavad



ühtseid resistentsuse määramise standardeid ning metoodikad on enamikus laborites akrediteeritud, võib andmete kvaliteeti lugeda heaks (25). Samas nagu ECDC raportist ilmneb, puudub Eestis riiklik tugi laborite toetamiseks kinnitavate testide teostamisel, mis oleks AMR järelevalve seisukohast vajalikud (17).

AMR andmete kogumine toimub peamiselt EARS-Neti võrgustiku raames, kuhu on kaasatud kõik Eestis verekülve teostavad laborid, mis omakorda tagab Eesti täieliku hõlmatus. Samas peab arvestama, et EARS-Net kogub vaid invasiivsete (isoleeritud verest ja liikvorist) mikroobide andmeid, ning kaasatud on piiratud arv patogeene. Kuna invasiivsed patogeeneid on reeglina pärit haiglast, ei kajasta see info ambulatoorsete infektsioonide resistentsust.

Seega, Eestis puudub reaalselt töötav AMR andmebaas, mis hõlmaks kõiki haigla ja ambulatoorseid materjale. Selline AMR andmebaas võimaldaks saada süstemaatilist tagasisidet ja rakendada antud teadmisi infektsioonhaiguste ravijuhistes, et parendada ravitulemusi ning vähendada antibiootikumide väärkasutamist ja infektsioonide levikut. Loodav riiklik terviseinfosüsteem tekitaks eeldused sellise andmebaasi loomiseks. 🍀

## Kasutatud kirjandus

- O'Neill, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance 2016. [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
- United Nations (UN). High-level Meeting on Antimicrobial Resistance 2016. <https://www.un.org/pga/71/2016/09/21/press-release-hl-meeting-on-antimicrobial-resistance/>
- World Health Organization (WHO). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/>



# Üheks olulisimaks AMR levikut mõjutavaks faktoriks on antimikroobsete ravimite kasutamine nii meditsiinis kui ka põllumajanduses.

10665/193736/9789241509763\_eng.pdf?sequence=1

- Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M. E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D. A., Oliveira, T. C., Struelens, M. J., Suetens, C., Monnet, D. L. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019 Jan; 19 (1): 56–66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4. Epub 2018 Nov 5.
- EARS-Net. <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>
- ECDC atlas. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
- Terviseamet. AMR statistika. [https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Haigestumine/nakkush\\_statistika/amr\\_eestis\\_2012-2018.pdf](https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Haigestumine/nakkush_statistika/amr_eestis_2012-2018.pdf)
- Bilozor, A., Balode, A., Chakhunashvili, G., Chumachenko, T., Egorova, S., Ivanova, M., Kafytyreva, L., Kõljalg, S., Kõressaar, T., Lysenko, O., Miciuleviciene, J., Mändar, R., Lis, D. O., Wesolowska, M. P., Ratnik, K., Remm, M., Rudzko, J., Rööp, T., Saule, M., Sepp, E., Shyshporonok, J., Titov, L., Tsereteli, D., Naaber, P. Application of Molecular Methods for Carbenemase Detection. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1755. doi: 10.3389/fmicb.2019.01755.
- Pavelkovich, A., Balode, A., Edquist, P., Egorova, S., Ivanova, M., Kafytyreva, L., Konovalenko, I., Kõljalg, S., Lillo, J., Lipskaya, L., Miciuleviciene, J., Pai, K., Parv, K., Pärna, K., Rööp, T., Sepp, E., Štšepetova, J., Naaber, P. 2014. Detection of Carbenemase-Producing Enterobacteriaceae in the Baltic Countries and St. Petersburg Area. *BioMed Research International*, 2014, Article 548960.10.1155/2014/548960.
- Lillo, J., Pai, K., Bolde, A., Makarova, M., Huik, K., Kõljalg, S., Ivanova, M., Kafytyreva, L., Miciuleviciene, J., Naaber, P., Parv, K., Pavelkovich, A., Rööp, T., Toompere, K., Suzhaeva, L., Sepp, E. 2014. Differences in extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* virulence factor genes in the Baltic Sea region. *Bio-*

*Med Research International*, 427254, 1–7. 10.1155/2014/427254.

- Lõivukene, K., Kermes, K., Sepp, E., Adamson, V., Mitt, P., Kallandi, Ü., Otter, K., Pirožkova, L., Kolesnikova, V., Rööm, A., Kamõnina, N., Timmas, T., Kirs, K., Voiko, R., Nemtseva, G., Mägi, H., Jürna, M., Pärt, K., Laaring Ü, Abel K, Naaber P. Invasiivsete patogeene struktuur ja antibiootikumitundlikkus: olukord Eestis 2004. *Eesti Arst*2005; 84 (8): 520–526.
- Lõivukene, K., Kermes, K., Sepp, E., Adamson, V., Mitt, P., Jürna, M., Mägi, H., Kallandi, Ü., Otter, K., Naaber, P. The comparison of susceptibility patterns of Gram-negative invasive and non-invasive pathogens in Estonian hospitals. *Antonie van Leeuwenhoek* 2006; 89: 367–371.
- Lõivukene, K., Kermes, K., Sepp, E., Adamson, V., Mitt, P., Kallandi, U., Otter, K., Naaber, P. Surveillance of antimicrobial resistance of invasive pathogens: the Estonian experience. *Eurosurveillance*, 2006; 11 (2): 47–49.
- Lõivukene, K., Adamson, V., Mitt, P., Kõljalg, S., Sepp, E., Ivanova, M., Jürna-Ellam, M., Kirs, K., Nurk, A., Rööm, A., Truusalu, K., Naaber, P. Metitsilliiniresistentsed *Staphylococcus aureus* e osakaal, esmasavaldumus ja antibiootikumiresistentsus Eestis. *Eesti Arst* 2010; 89 (10): 630–636.
- Sepp, E., Kõljalg, S., Truusalu, K., Štšepetova, L., Metsvaht, T., Sau, L., Jürna, M., Mägi, H., Allik, M., Mikelsaar, M. *Staphylococcus epidermidis* ja *Klebsiella pneumoniae* – võimalikud hospitala-infektsioonide tekitajad Eesti lasteintensiivriiv osakondades. *Eesti Arst* 2003; 82 (4): 239–248.
- Sepp, E., Andreson, R., Balode, A., Bilozor, A., Brauer, A. et al. Phenotypic and molecular epidemiology of ESBL-, AmpC-, and carbapenemase-producing *Escherichia coli* in Northern and Eastern Europe. *Front Microbiol.* 2019; 10: 2465. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02465>.
- ECDC. Country visit to Estonia to discuss policies relating to antimicrobial resistance 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-and-european-commission-country-visit-estonia-discuss-policies-relating>
- AMR-RITA. <https://sisu.ut.ee/amr/amr-rita>
- ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe (EARS-Net) 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>
- ECDC. Antimicrobial Resistance surveillance in Europe (EARS-Net) 2012. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
- United Nations 2019. Follow-up to the political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance, A/73/869, New York: United Nations, 10 May 2019. <https://undocs.org/en/A/73/869>
- ECDC antimicrobial consumption, 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>
- EMA, 9th ESVAC report, 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017_en.pdf)
- Maaluministerium 2017. <https://www.agri.ee/sites/default/files/content/arengukavad/tegevuskava-amr-2017-2021.pdf>
- EUCAST. <http://www.eucast.org>