

Haiglaväliste infektsioonitekitajate antibiootikumiresistentsus

Epp Sepp¹, Irja Lutsar¹, Karolin Toompere², Piret Mitt^{1,3}, Kaidi Telling¹, Jana Lass^{3,4}, Paul Naaber^{1,5}

Eesti Arst 2020; 99(10):

Saabunud toimetusse: 15.07.2020
Avaldamiseks vastu võetud: 18.08.2020
Avaldatud internetis: 26.11.2020

¹ Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi mikrobioloogia osakond, ² Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi epidemioloogia ja biostatistika õppetool, ³ Tartu Ülikooli Kliinikumi infektsioonikontrolli teenistus, ⁴ Tartu Ülikooli farmaatsia instituut, ⁵ SYNLAB Eesti OÜ

Uuring on valminud projekti „Antibiootikumiresistentsuse levikuteed ja resistentsuse ohjamise võimalused (RITA1/02-75-02)“ raames.

Kirjavahetajaautor: Epp Sepp
epp.sepp@ut.ee

Võtmesõnad: antibiootikumiresistentsus, ambulatoorsed infektsioonid

Taust ja eesmärk. Antibiootikumiresistentsus (AMR) on tänapäeva tervishoius oluline probleem, mille ohjamise eelduseks on AMRi järelvalve. Uuringu eesmärk oli kirjeldada Eestis haiglaväliseid infektsioone põhjustavate mikroobitüvede resistentsust ning võrrelda seda Venemaa ja Soome vastavate näitajatega ning Eestis haiglatest isoleeritud invasiivsete mikroobitüvede AMRiga.

Metoodika. Uuringusse kaasati AMRi andmed erinevatest Eesti laboritest, teaduspublikatsioonidest ja Euroopa antibiootikumiresistentsuse seire võrgustikust.

Tulemused. Hingamisteede infektsioone põhjustavate *S. pneumoniae* mikroobitüvede resistentsus penitsilliini suhtes oli 1,5% ja *H. influenzae* tüvede resistentsus ampitsilliini suhtes 16,7%. Eesti *S. pneumoniae* ja *H. influenzae* AMR oli sarnane Soomega, kuid Venemaa mikroobitüved olid resistentsemad.

Uroinfektsioone põhjustava *E. coli* mikroobitüvedest oli üle 30% resistentsed ampitsilliini ja piperatsilliini suhtes, üle 20% resistentsed trimetoprümi ja trimetoprümi-sulfametoksasooli suhtes, üle 10% norfloksatsiini ja levofloksatsiini suhtes ning alla 2% nitrofurantoiini suhtes. *E. coli* antibiootikumiresistentsus oli suurem meestel ja suurenes naistel vanusega. Venemaalt isoleeritud *E. coli* ja *K. pneumoniae* mikroobitüved olid resistentsemad kui Eesti ja Soome mikroobitüved.

Eesti ambulatoorsetest proovimaterjalidest isoleeritud *E. coli* mikroobitüved olid tundlikumad ja *S. pneumoniae* mikroobitüved resistentsemad kui haiglast isoleeritud invasiivsed mikroobitüved.

Kokkuvõte. Eesti ambulatoorsetest materjalidest isoleeritud mikroobitüvede AMR on väike, sarnanedes Soomega. Venemaa haiglavälised mikroobitüved on resistentsemad kui Eesti ja Soome tüved. Eesti haiglaväliste tüvede AMR ei korreleeru otseselt haiglast isoleeritud invasiivsete mikroobitüvede AMRiga.

Antibiootikumiresistentsete haigustekitajate levik on muutunud tervishoius üheks oluliseks probleemiks, millega kaasneb nii tulemuseta ravi kui ka tervishoiukulude suurenemine. Antibiootikumiresistentsuse (AMR) probleemile on tähelepanu juhtinud nii Ühinenud Rahvaste Organisatsioon (1) kui ka Maailma Terviseorganisatsioon (2). Arvatakse, et 2050. aastaks võib antibiootikumiresistentsete tekitajate põhjustatud infektsioonidesse surra aastas 10 miljonit inimest ja majanduslik kahju ulatuda 100 miljardi USA dollarini (3).

Üheks oluliseks resistentsuse suurenemise põhjuseks on antibiootikumide vääri- ja liigkasutus inimeste ja loomade

ravis (4, 5). AMRi üheks ohjamise eelduseks on antibiootikumiresistentsuse seire, et kasutada piirkonniti teadmispõhised antibakteriaalsed ravi (6).

Euroopa antibiootikumiresistentsuse seire võrgustik (*The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*; EARS-Net ehk EARS-võrgustik) kogub AMRi andmeid verest ja liikvorist isoleeritud potentsiaalselt patogeensete bakterite kohta (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) (7). Peale eespool nimetatud mikroobitüvede peab Maailma

Terviseorganisatsioon oluliseks ka *Haemophilus influenzae* AMRi seiret (8). Eestis puudub riiklik süsteem, mis koguks AMRi andmeid haigla- ehk hospitaalsete ja haiglaväliste ehk ambulatoorsete infektsioonitekitajate kohta. Kogu Eestit hõlmavate resistentsusandmete puudumisele viitaski ka Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskus ning Euroopa Komisjoni tervise ja toiduohutuse peadirektoraat oma Eesti visiidi raportis (9).

Kohalike ravijuhendite väljatöötamiseks saab praegu kasutada vaid invasiivsete mikroobitüvede EARS-võrgustiku andmeid (10). Samas puuduvad andmed selle kohta, kas haiglast isoleeritud invasiivsete ja haiglaväliste ehk ambulatoorsete tekitajate AMR on sarnane või erinev, seega pole teada, kas ja kui võrd on EARS-võrgustiku andmed kasutatavad ambulatoorsete ravijuhendite väljatöötamisel.

Uuringu eesmärk oli

- kirjeldada Eesti haiglaväliseid (ambulatoorsete) infektsioone põhjustavate mitteinvasiivsete mikroobitüvede resistentsust;
- võrrelda Eesti ja naaberriikide (Soome ja Venemaa) mikroobitüvede antibiootikumiresistentsust;
- võrrelda omavahel Eesti haiglaväliste mitteinvasiivsete ja haiglas isoleeritud invasiivsete mikroobitüvede resistentsust.

METOODIKA

Uuringus koguti andmeid *Staphylococcus aureus*'e, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* ja *Klebsiella pneumoniae* AMRi kohta. Andmed kogu Eestit hõlmavate ambulatoorsete tüvede kohta pärinevad Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori ja SYNLAB Eesti OÜ mikrobioloogia osakondadest.

Uuringusse kaasati perearstide poolt 2018. ja 2019. aastal saadetud materjalidest (uriin, haavamäda, kurgulima, ninaneel, kõrvamäda, röga) isoleeritud mikroobitüved. Eesti invasiivsete ehk verest ja liikvorist isoleeritud mikroobitüvede AMR põhineb 2018. aasta EARS-võrgustiku andmetel (10). Naaberriikide Venemaa ja Soome mikroobitüvede AMRi andmed põhinevad kirjandusel ja SYNLAB Eesti OÜ kogutud andmetel (11–13). AMRi hindamiseks kasutati antimikroobse tundlikkuse testimise

Euroopa komitee (EUCAST; *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) kriteeriume.

STATISTIKA

AMRi andmete võrdlemiseks riikide ja patsiendirühmade vahel kasutati Fisheri täpset testi. Olulisuse tõenäosused kohandati mitmesele võrdlusele Holmi-Bonferroni meetodil.

TULEMUSED

Eesti haiglaväliselt isoleeritud mikroobitüvede AMR

Eesti AMRi uuringusse kaasati 1100 *S. aureus*'e, 130 *S. pneumoniae*, 110 *H. influenzae*, 6259 *E. coli* ja 395 *K. pneumoniae* ambulatoorsest proovimaterjalist isoleeritud mikroobitüve.

Metitsilliiniresistentse *S. aureus*'e (MRSA) osakaal ambulatoorsetest mikroobitüvedest oli 3,8%. *S. aureus*'e resistentsus asitromütsiini, klindamütsiini, fusidiini ja trimetoprim-sulfametoksasooli (TMP-SMX) suhtes oli vastavalt 6,7%, 16,7%, 8,6% ja 1,4%.

Hingamisteede infektsioone põhjustava *S. pneumoniae* mikroobitüvedest oli 1,5% penitsilliini suhtes resistentsed ja 8,5% penitsilliini suhtes tundlikud vaid suuremas kontsentratsioonis ning 13% resistentsed erütromütsiini suhtes. *H. influenzae* tüvedest 12,5% produtseerisid beetalaktamaasi ning resistentsus ampitsilliini, amoksitsilliini-klavulaanhappe ja TMP-SMXi suhtes oli vastavalt 16,7%, 4,8% ja 30,5%. Kaks mikroobitüve ei produtseerinud beetalaktamaasi ja olid ampitsilliini suhtes resistentsed.

Uriinist isoleeritud *E. coli* mikroobitüvedest oli üle 30% resistentsed ampitsilliini ja piperatsilliini, üle 20% trimetoprimi ja TMP-SMXi ning üle 10% norfloksatsiini ja levofloksatsiini suhtes (vt tabel 1). Laiendatud spektriga beetalaktamaasi produtseeris 4,2% *E. coli* tüvedest.

Eesti meeste ja naiste uriinist isoleeritud *E. coli* tundlikkus oli erinev. Meestelt isoleeritud mikroobitüved olid resistentsamad amoksitsilliini-klavulaanhappe (18,5% vs. 6%; $p < 0,001$, tsefuroksiim 18,4% vs. 6%; $p < 0,001$, tseftasidiim 9,7% vs. 3,5%; $p = 0,006$, tseftriaksoon 10,7% vs. 3,1%; $p = 0,001$, tsefepiim 10,7% vs. 2,6%; $p < 0,001$),

fluorokinoloonide (levofloksatsiin 25,5% vs. 11,2%, $p < 0,001$; tsiprofloksatsiin 25,5% vs. 9,5%, $p < 0,001$) ja astreonaami (9,7% vs. 3,1%, $p < 0,001$) suhtes kui naistelt isoleeritud mikroobitüved. Eakatel naispatsientidelt isoleeritud *E. coli* mikroobitüved olid resistentsemad fluorokinoloonide suhtes võrreldes nooremate vanuserühmadega (vt tabel 1).

Uriinist isoleeritud *K. pneumoniae* tüvede resistentsus tsefotaksiimi, gentamütsiini ja tsiprofloksatsiini suhtes oli vastavalt 12,9%, 7,8% ja 22%. Laiendatud spektriga beetalaktamaasi produtseeris 13,7% *K. pneumoniae* tüvedest.

Eesti haiglaväliste mikroobitüvede AMRi võrdlus naaberriikidega

AMRi võrdlusesse kaasati Soomest 1481 *S. aureus*e, 205 *S. pneumoniae*, 223 *H. influenzae*, 7182 *E. coli* ja 387 *K. pneumoniae* ambulatoorset mikroobitüve (11). Venemaalt kaasati võrdlusesse 279 *S. pneumoniae* ja 279 *H. influenzae* tüve, mis olid isoleeritud ambulatoorsetest ja haigla materjalidest, ning 20 486 *E. coli* ja 3911 *K. pneumoniae* ambulatoorsetest uriiniproovidest isoleeritud mikroobitüve (12, 13).

Eesti ambulatoorsetest materjalidest isoleeritud MRSA osakaal ja TMP-SMXi resistentsus oli väiksem võrreldes Soome

Tabel 1. Haiglavälistest uriiniproovidest isoleeritud *E. coli* antibiootikumiresistentsus 2019. aastal

Antibiootikumide rühmad	Antibiootikumid	Mikroobitüved (n = 6259) %	Naispatsientide vanus		
			alla 16 a (n = 133) %	17–64 a (n = 572) %	üle 65 a (n = 16) %
Penitsilliinid	Ampitsilliin	34,5	36,4	32,2	39,8
	Metsillinaam	6,9	8,3	4,8	9,4
	Amoksitsilliin-klavulaanhape	5,4	5,5	4,9	7,9
	Piperatsilliin	33,2	36,4	30,4	38
	Piperatsilliin- tasobaktaam	0,8	1,5	0,4	1,6
	Tikartsilliin-klavulaanhape	28,4	33,3	25,2	31,5
Tsefalosporiinid	Tsefaleksiin	7,1	4,5	5,3	7,3
	Tsefuroksiim	6,8	4,5	4,8	7,3
	Tseftasidiim	4,1	4,5	2,6	4,5
	Tseftriaksoon	4,2	4,5	2	4,2
	Tsefksiim	6,1	4,5	4,6	6
	Tsefepiim	3,9	4,5	1,7	3,4
Karbapeneemid	Ertapeneem	0,2	0	0	0
	Imipeneem	0,05	0	0	0
	Meropeneem	0,02	0	0	0
Monobaktaamid	Astreonaam	4,2	4,5	2	4,2
Fluorokinoloonid	Norfloksatsiin	15,3	9,4***	12,3****	23,8***, ****
	Levofloksatsiin	10,6	6,8**	8,5	16,5**
	Tsiprofloksaiin	8,8	3,4***	7,6*	14,9***, *
Aminoglükosiidid	Gentamütsiin	3,3	1,5	2,2	4,2
	Tobramütsiin	3,8	1,5	2,4	5,2
	Amikatsiin	0,9	0	0,4	1,6
Tetratsükliinid	Tigetsükliin	3,7	2,3	2,9	4,2
Muud	Fosfomütsiin	0,4	0	0,2	0
	Nitrofurantoiin	1,4	0	0,9	3,4
	Trimetoprim	25,9	34,1	26,5	26,2
	TMP-SXM	21	26,7	19	20,7

* $p = 0,05$; ** $p = 0,02$; *** $p = 0,01$; **** $p < 0,001$

ambulaatorsetest materjalidest isoleeritud *S. aureus*'e mikroobitüvedega (3,8% vs. 7,7%; $p < 0,001$ ja 1,4% vs. 3,7%; $p < 0,001$). *S. pneumoniae* resistentsus penitsilliini ja erütromütsiini suhtes oli Eestis ja Soomes sarnane (1,5% vs. 3,8%; $p > 0,05$ ja 13,1% vs. 18,1%; $p > 0,05$). Eesti *S. pneumoniae* tüved olid tundlikumad penitsilliini ja erütromütsiini suhtes kui Venemaa mikroobitüved (1,5% vs. 6,8%; $p = 0,03$ ja 13% vs. 31,2%; $p < 0,001$) (13). *H. influenzae* resistentsus ampitsilliini ja TMP-SMXi suhtes ei erinenud naaberriikides. Venemaa *H. influenzae* mikroobitüved olid resistentsamad amoksisilliini-klavulaanhappe suhtes võrreldes Eesti ja Soome mikroobitüvedega (19% vs. 4,8% ja 2,2%; $p < 0,001$ ja $p < 0,001$) (13).

Ambulaatorsetest uriiniproovidest isoleeritud *E. coli* ja *K. pneumoniae* antibakteriaalne tundlikkus oli naaberriikide vahel erinev (11, 12). Venemaalt isoleeritud *E. coli* mikroobitüved olid resistentsamad kui Eesti ja Soome tüved (vt tabel 2). *E. coli* resistentsus TMP-SMXi suhtes ei erinenud vaadeldud riikides (vt tabel 2). Eestist isoleeritud *K. pneumoniae* mikroobitüvede resistentsus kolmanda põlvkonna tsefalosporiinide ja tsiprofloksatsiini suhtes oli suurem kui Soomes ja väiksem kui Venemaal, vastavalt 12,9% vs. 4,5% ja 29,9% ($p < 0,001$;

$p < 0,001$) ning 22% vs. 15,2% ja 34,2% ($p = 0,02$; $p < 0,001$). Eesti *K. pneumoniae* mikroobitüved olid tundlikumad gentamütsiini suhtes võrreldes Venemaa tüvedega (7,8% vs. 18,9%; $p < 0,001$) (12).

Eesti haiglaväliste ja haiglaproovidest pärit invasiivsete mikroobitüvede AMRi võrdlus

EARS-võrgustiku andmetest kaasati võrdlusesse 359 *S. aureus*'e, 136 *S. pneumoniae*, 758 *E. coli* ja 204 *K. pneumoniae* invasiivset haiglatüve (10).

Metitsilliiniresistentse *S. aureus*'e (MRSA) osakaal oli haiglavälistel ja haigla invasiivsetel *S. aureus*'e mikroobitüvedel sarnane, vastavalt 3,8% ja 3,3%. Samuti oli haiglaväliste ja invasiivsete *S. pneumoniae* tüvede penitsilliiniresistentsus sarnane: 1,5% ja 2,8%. Ambulaatorset mitteinvasiivsed *S. pneumoniae* mikroobitüved olid resistentsamad erütromütsiini suhtes võrreldes invasiivsete tüvedega, vastavalt 13% vs. 7,4% ($p = 0,04$) (10).

Ambulaatorsetest uriiniproovidest isoleeritud *E. coli* mikroobitüved olid tundlikumad võrreldes invasiivsete vere ja liikvori tüvedega (vt tabel 3). *K. pneumoniae* ambulaatorsete ja invasiivsete tüvede resistentsus oli sarnane (vt tabel 3).

Tabel 2. Eesti (SYNLAB ja TÜK andmed), Soome (SYNLAB (11)) ja Venemaa (11, 12) ambulaatorsetest uriiniproovidest isoleeritud *E. coli* antibiootikumiresistentsus aastatel 2015–2018 (% – resistentsete tüvede osakaal; n – testitud tüvede arv).

Antibiootikum	<i>E. coli</i>		
	Eesti % (n)	Soome % (n)	Venemaa % (n)
Ampitsilliin	33,9* (6835)	20*** (30)	49,9*, *** (18 647)
Tsefuroksiim	6,4*** (6835)	0** (30)	22,5***, ** (15 713)
Tsefotaksiim	4,3*** (6837)	3,4*** (7155)	17,2***, *** (20 486)
Gentamütsiin	3,5*** (6832)	3,3*** (30)	10,6***, *** (19 711)
Fosfomütsiin		3,1*** (5708)	10,2*** (16 057)
Tsiprofloksatsiin	12,8*** (6615)	9,1*** (7182)	26***, *** (19 727)
Nitrofurantoiin	1,2*** (6747)	0 (30)	4,4*** (20 500)
TMP-SMX	21,2 (6832)	20 (30)	26,4 (19 700)

* $p = 0,007$; ** $p = 0,003$; *** $p < 0,001$

Tabel 3. Ambulatoorsetest (uriinist) ja invasiivsetest (veri ja liikvor) materjalidest isoleeritud *E. coli* ja *K. pneumoniae* antibiootikumiresistentsus 2018. aastal (% – resistentsete tüvede osakaal; n – testitud tüvede arv) (10)

Antibiootikumide rühmad	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	ambulaatorised % (n)	invasiivsed % (n)	ambulaatorised % (n)	invasiivsed % (n)
Aminopenitsilliinid (ampitsilliin)	33,9* (6835)	43,5* (457)		
3. põlvkonna tsefalosporiinid	4,3* (6837)	9,8* (850)	12,6 (395)	13,5 (206)
Aminoglükosiidid (gentamütsiin)	3,5* (6832)	6,2* (849)	7,8 (387)	10,2 (205)
Fluorokinoloonid (tsiprofloksatsiin)	12,8* (6615)	17,9* (829)	22 (386)	21 (205)

* p < 0,001

ARUTELU

Maailma Terviseorganisatsiooni AMRi uuringute prioriteet on metitsilliiniresistentne *S. aureus* (MRSA), penitsilliiniresistentne *S. pneumoniae*, ampitsilliiniresistentne *H. influenzae* ja kolmanda põlvkonna tsefalosporiinide suhtes resistentsed enterobakterid (*E. coli*, *K. pneumoniae*) (8). Käesolevas uuringus on esimest korda kirjeldatud nimetatud mikroobitüvede antibiootikumiresistentsuse sagedust ambulatoorsetes proovimaterjalides Eestis ja võrreldud seda naaberriikidega.

Eestis oli metitsilliiniresistentse *S. aureus*'e ja penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* osakaal väike, alla 5%. *H. influenzae* mikroobitüvedest oli 16,7% resistentsed ampitsilliini suhtes.

Maailmas suureneb hingamisteede infektsioone põhjustava *S. pneumoniae* resistentsus penitsilliini, erütromütsiini ja klindamütsiini suhtes ning *H. influenzae* resistentsus ampitsilliini ja makroliidide suhtes (14–17). Eesti *S. pneumoniae* mikroobitüvede penitsilliiniresistentsus ja *H. influenzae* ampitsilliiniresistentsus oli sarnane Soomega. Venemaalt isoleeritud *S. pneumoniae* mikroobitüved olid resistentsamad penitsilliini ja erütromütsiini suhtes ning *H. influenzae* mikroobitüved resistentsamad amoksitsilliini-klavulaanhappe suhtes võrreldes naaberriikidega. Kirjanduse andmetel on Põhja-Euroopa pneumokokkide ja hemofiiluste resistentsus väiksem kui Lõuna- ja Kesk-Euroopas, kus üle poole tüvedest on resistentsed penitsilliini, erütromütsiini ja ampitsilliini suhtes (14–17). Riikides, kus pneumokokivaktsiin

kuulub riiklikku vaktsineerimiskavasse, on täheldatud *S. pneumoniae* mikroobitüvede penitsilliiniresistentsuse vähenemist (17–19). Soomes vähenes pärast 10valentse vaktsiini kasutuselevõttu invasiivsete ja mitteinvasiivsete *S. pneumoniae* mikroobitüvede penitsilliiniresistentsus (19). *H. influenzae* B vastu vaktsineerimine on aga põhjustanud ampitsilliiniresistentsuse kasvu, sest levima on hakanud kihnuta *H. influenzae* tüved (16, 20). Maailmas levivad *H. influenzae* tüved, mis on beetalaktamaasi mitteprodutseerivad ampitsilliiniresistentsed ja beetalaktamaasi produtseerivad amoksatsilliini-klavulaanhapperesistentsed, kus resistentsuse põhjuseks on penitsilliini siduva proteiini erinevad mutatsioonid (20, 21). Eestis isoleerisime 2018. aastal kaks beetalaktamaasi mitteprodutseerivat ampitsilliiniresistentset *H. influenzae* mikroobitüve.

Uroinfektsioone põhjustavate *E. coli* mikroobitüvede resistentsus aminoglükosiidide ja kolmanda põlvkonna tsefalosporiinide suhtes oli vähene, kuid fluorokinoloonide ja TMP-SMXi suhtes suurem. Eesti *E. coli* mikroobitüvede resistentsus oli sarnane Soomega, kuid *K. pneumoniae* mikroobitüved olid Soome mikroobitüvedest resistentsamad. Venemaalt isoleeritud *E. coli* ja *K. pneumoniae* mikroobitüved olid resistentsamad kui naaberriikides. AMRi uuringus, mis viidi läbi 2012. aastal, isoleeriti Peterburi piirkonnast karbapeneemiresistentsed *K. pneumoniae* tüved. Samas uuringus Eestist karbapeneemiresistentseid tüvesid ei leitud (22, 23). Eestis isoleeriti 2016. aastal sama resistent-

susmehhanismiga karbapeneemi suhtes resistentne *K. pneumoniae* tüvi Venemaalt tulnud patsiendilt (24). Seega on oluline jälgida ka naaberriikide AMRi levikut, kuna tiheda suhtluse tõttu on neist resistentsete tüved sissetoomine tõenäone.

Eesti ambulatoorsetest uriiniproovidest isoleeritud *E. coli* tüvede AMR sõltus patsiendi soost ja vanusest. Naistel esineb uroinfektsioone sagedamini kui meestel. Ligi pooled naised põevad oma elu jooksul uroinfektsiooni ning kolmandikul tekivad korduvad infektsioonid (25). *E. coli* AMR oli suurem eakamatel naispatsientidel, kuid ainult fluorokinoloonide puhul esines statistiline erinevus võrreldes teiste antibiootikumidega. Sarnane trend on ka teiste maades, kus uroinfektsiooni gramnegatiivsete tekitajate resistentsus tsiprofloksatsiini suhtes oli noortel naistel 15%, kuni 60aastastel 33% ja üle 60aastatel 40% (26). Tsiprofloksatsiiniresistentsus suureneb koos vanusega, kuid resistentsust nitrofurantoiini ja fosfomütsiini suhtes vanus ei mõjuta (27). Euroopa riikides ja Venemaal korraldatud uuringus oli uriinist isoleeritud *E. coli* resistentsus väike metsillinaami, fosfomütsiini ja nitrofurantoiini suhtes, vastavalt 4,1%, 1,3% ja 1,3% (11). Eestis oli sama soo ja earühma resistentsus metsillinaami, fosfomütsiini ja nitrofurantoiini suhtes samuti väike, vastavalt 4,8%, 0,2% ja 0,9%. Eespool nimetatud antibiootikumide soovitatav ka Euroopa Uroloogide Ühing uroinfektsioonide esmaseks raviks (28). Alternatiiviks on TMP või TMP-SMX, kuid kindlasti tuleb arvestada kohalike AMRi andmetega (27). Resistentsus TMP-SMXi suhtes oli Eestis, Soomes ja Venemaal sarnane, üle 20% (11). Kui resistentsus TMP-SMXi suhtes on piirkonnas üle 20% ja fluorokinoloonide suhtes üle 10%, siis ei soovitata neid antibiootikumide uroinfektsioonide empiirilises ravis kasutada (29).

Eesti haiglavälise ja invasiivse haiglatüvede antibiootikumiresistentsus ei olnud sarnane. Hingamisteedest isoleeritud ambulatoorsed *S. pneumoniae* mikroobitüved olid resistentsemad erütromütsiini suhtes ning uriinist isoleeritud *E. coli* tüved erinevate antibiootikumide suhtes tundlikumad kui verest ja liikvorist isoleeritud mikroobitüved. Seega ei peegelda invasiivsete tekitajate AMR üks ühele ambulatoorsete infektsioonitekitajate resistentsust

(10). Metitsilliiniresistentne *S. aureus* põhjustab väljaspool haiglat infektsioone harva, kuid täheldatud on selle kandluse kasvu väljaspool haiglat (30). Soomes oli metitsilliiniresistentse *S. aureus*'e osakaal *S. aureus*'e haiglavälisest tüvedest 7,7% ja invasiivsetest tüvedest ainult 2% (10). Metitsilliiniresistentse *S. aureus*'e osakaal Eesti haiglavälisel ja invasiivsetel haigla mikroobitüvedel oli sarnane, vastavalt 3,8% ja 3,3% (10). Matemaatiliste mudelitega on näidatud, et AMR saab alguse väljaspool haiglat (31). Seepärast on oluline jälgida just haiglavälise resistentsuse teket, et kiirelt avastada „uute” resistentsusmehhanismidega mikroobide levikut. Samuti on haiglavälise resistentsuse pidev seire vajalik, et töötada välja värsketel kohalikel AMRi andmetel põhinevaid ravijuhendeid või uuendada neid.

KOKKUVÕTE

Eesti ambulatoorsetest proovimaterjalidest isoleeritud mikroobitüvede AMR on väike. Ülemiste hingamisteede infektsioone põhjustavate *S. pneumoniae* ja *H. influenzae* ning uroinfektsioone põhjustava *E. coli* AMR on sarnane Soomega. Venemaalt isoleeritud enterobakterid on resistentsemad kui Eesti ja Soome mikroobitüved, samas on Eesti *K. pneumoniae* mikroobitüved resistentsemad kui Soome mikroobitüved. AMRi riiklikud erinevused võivad olla tingitud erinevast antibiootikumide kasutamise praktikast ning antibiootikumravi määramisel on oluline arvestada kohalike AMRi andmetega.

Eesti haiglavälise tekitajate AMR erineb haigla invasiivsete infektsioonitekitajate resistentsusest. Eesti vajab riiklikku süsteemi, mis koguks AMRi andmeid haiglavälise infektsioonitekitajate kohta. Haiglavälised AMRi andmed on olulised kohalike teadmispõhiste ravijuhendite väljatöötamiseks ja erinevate resistentsusmehhanismidega mikroobitüvede kiireks avastamiseks, et piirata nende levikut.

TÄNUAVALDUS

Avaldame tänu Krista Lõivukesele Tartu Ülikooli Kliinikumist ning Jelena Rudzkole ja Kristjan Orrinile SYNLABist AMRi andmete kogumise eest.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses käsitletud teemaga.

¹ Department of Microbiology, University of Tartu, Estonia,
² Department of Epidemiology and Biostatistics, University of Tartu, Estonia,
³ Pharmacy, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
⁴ Department of Pharmacy, University of Tartu, Estonia,
⁵ SYNLAB Estonia, Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Epp Sepp
 epp.sepp@ut.ee

Keywords:
 antimicrobial resistance,
 community-acquired
 infections

SUMMARY

Antimicrobial resistance among community-acquired pathogens

Epp Sepp¹, Irja Lutsar¹, Karolin Toompere², Piret Mitt^{1,3}, Kaidi Telling¹, Jana Lass^{3,4}, Paul Naaber^{1,5}

Antimicrobial resistance (AMR) is a major problem in modern health care, the management of which requires AMR surveillance.

The aim of the study was to describe the resistance of community-acquired microbial strains in Estonia, comparing it to that of neighbouring countries, and the AMR of invasive microbial strains.

Methodology. AMR data from various laboratories of Estonia, from scientific publications and from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network were included.

Results. The resistance of *S. pneumoniae*, which causes upper respiratory tract infections, to penicillin was 1.5% and the resistance of *H. influenzae* strains to ampicillin was 16.7%. The AMR of Estonian *S. pneumoniae* and *H. influenzae* was similar to that of Finland while the Russian strains were more resistant.

Of the *E. coli* microbial strains causing urological infections, more than 30% were resistant to ampicillin and piperacillin, more than 20% were resistant to trimethoprim and TMP-SMX, more than 10% were resistant to norfloxacin and levofloxacin, and less than 2% were resistant to nitrofurantoin. The resistance of *E. coli* was higher in men and increased with age in women. The microbial strains of *E. coli* and *K. pneumoniae* isolated in Russia were more resistant than Estonian and Finnish microbial strains. The microbial strains of *K. pneumoniae* isolated in Estonia were more resistant than the microbial strains isolated in Finland.

The microbial strains of community-acquired *E. coli* were more sensitive and the microbial strains of *S. pneumoniae* were more resistant than the invasive microbial strains isolated in hospital.

Summary. The AMR of microbial strains isolated from Estonian community is low,

similar to Finland. Microbial strains isolated from Russia are more resistant. The AMR of pathogens isolated from the hospital were not similar to strains from the community. For containment of AMR, it is important to collect community-acquired microorganisms' AMR data, on the basis of which we can monitor the spread of microbial strains with different resistance mechanisms. Community-acquired AMR data is important for the development of local knowledge-based treatment guidelines to improve the quality of treatment.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. 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/>.
2. World Health Organization (WHO). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1.
3. 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/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.
4. ECDC antimicrobial consumption, 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>.
5. EMA, 9th ESVAC report, 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017_en.pdf.
6. 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>.
7. ECDC atlas. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
8. World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23171en/s23171en.pdf>.
9. ECDC. Country visit to Estonia to discuss policies relating to antimicrobial resistance 2019 [updated 2019-09-16]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-and-european-commission-country-visit-estonia-discuss-policies-relating>.
10. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>.
11. Ny S, Edquist P, Dumpis U, et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist* 2019;17:25–34.
12. Rafalskiy V, Pushkar D, Yakovlev S, et al. Distribution and antibiotic resistance profile of key gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study. *J Glob Antimicrob Resist* 2019;S2213–7165:30241–3.
13. Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, Sidorenko S, Kozhevnikov R, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2018;1:14–21.
14. Stacevičienė I, Petraitiienė S, Vaičiūnienė D, Alasevičius T, Kiršlienė J, Usonis V. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae*, isolated from nasopharynx of preschool children with acute respiratory tract infection in Lithuania. *BMC Infect Dis* 2016;16:216.
15. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith M. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther* 2017;24:361–9.
16. Maddi S, Kolsum U, Jackson S, et al. Ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* from COPD patients in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1507–18.
17. Rybak A, Levy C, Bonacorsi S, et al. Antibiotic resistance of potential otopathogens isolated from nasopharyngeal flora of children with acute otitis media before, during and after pneumococcal conjugate vaccines implementation. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:72–8.

18. Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant streptococcus pneumoniae in pre- and post-conjugate vaccine eras: a united states perspective. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29:525–52.
19. Sihvonen R, Siira L, Toropainen M, Kuusela P, Pätäri-Sampo A. Streptococcus pneumoniae antimicrobial resistance decreased in the Helsinki Metropolitan Area after routine 10-valent pneumococcal conjugate vaccination of infants in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:2109–16.
20. Heinz E. The return of Pfeiffer's bacillus: Rising incidence of ampicillin resistance in Haemophilus influenzae. *Microb Genom* 2018;4:e000214.
21. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:368–89.
22. Naaber P, Balode A, Djundika T, et al. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in the Baltic Sea region. 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Berlin; 27-30 April 2013.
23. Pavelkovich A, Ivananova M, Kõljalg S, Naaber P, Pai K, Sepp E, Beep research team. Epidemiology of AB resistant gram-negative bacteria in the Baltic Sea region. *Eesti Arst* 2016;95:39.
24. Bilozor A, Balode A, Chakhunashvili G, et al. Application of molecular methods for carbapenemase detection. *Front Microbiol* 2019;10:1755.
25. Öztürk R, Murt A. Epidemiology of urological infections: a global burden. *World J Urol* 2020, doi: 10.1007/s00345-019-03071-4.
26. Lee DS, Choe HS, Kim HY, et al. Role of age and sex in determining antibiotic resistance in febrile urinary tract infections. *Int J Infect Dis* 2016;51:89–96.
27. Erb S, Frei R, Tschudin Sutter S, et al. Basic patient characteristics predict antimicrobial resistance in E. coli from urinary tract specimens: a retrospective cohort analysis of 5246 urine samples. *Swiss Med Wkly* 2018;148:w14660.
28. Bonkat G, Bartoletti RR, Bruyere F, et al. EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2019. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2019.pdf>.
29. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:103–20.
30. Di Ruscio F, Guzzetta G, Bjørnholt JV, et al. Quantifying the transmission dynamics of MRSA in the community and healthcare settings in a low-prevalence country. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:14599–605.
31. Knight GM, Costelloe C, Deeny SR, et al. Quantifying where human acquisition of antibiotic resistance occurs: a mathematical modelling study. *BMC Med* 2018;16:137.