

Ravimiresistentsus Eestis

Tõnis Karki – TÜ mikrobioloogia instituut

antibiootikumid, ravimiresistentsus, hospitaalinfektsioon

Antibiootikumid on muutnud meie maailmapilti. Suur osa nakkusliku iseloomuga haigustest, mille esinemissagedus oli veel XX sajandi esimesel poolel suur, on tänapäeva meditsiinis pigem marginaalse tähendusega. Valitseb mõttelaad, et enamik infektsioone on ravitavad. Üles on kasvanud mitu põlvkonda, kelle jaoks nakkushaiguse tähendus ei ole enam seesama, mis oli meie esivanematele. Põhimõtteliselt ei ole infektsioon nüüdisaegsele meditsiinile väga tõsine probleem, sest ta on välditav, ja mis peamine – ravitav (1). Kuid kas on? Üha sagedamini esitavad arstid maailma eri paikades endale selle küsimuse. Põhjuseks on ravimiresistentsus. Seni oleme sellega kokku puutunud eeskätt haiglas – metitsilliiniresistentne *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomütsiiniresistentne enterokokk (VRE), laiendatud toimespektriga β -laktamaase (ESBL) tootvad enterobakterid, *ampC* tüüpi β -laktamaase produtseerivate gramnegatiivsete bakterite levik jne. Paljud ambulatoorses praktikas ilmnevad infektsioonid näitavad, et resistentsus ei ole vaid haiglate probleem. *Streptococcus pneumoniae* penitsilliiniresistentsus (PRSP) ja *Streptococcus pyogenes* e makroliidiresistentsus on probleemideks valdavalt ambulatoorses praktikas. MRSA pole mitmes riigis enam ainuüksi eriarstide mure, vaid temaga puutuvad kokku USA ja Lääne-Euroopa esmasandide arstid (2).

Mikroorganismide omandatud resistentsus on loodusliku valiku tulemus, kus valikuteguriks on antimikroobsete preparaatide kasutamine. Tegemist on universaalse protsessiga, sest lisaks bakteritele on resistentseks muutunud paljud seened (*Candida spp.*), viirused (3). Viirustest on *Herpes simplex* tihti resistentne ravi suhtes nukleosiidide analoogidega, samuti tsütomegaloviirus-retiniidid HIV-positiivsetel. Probleemaatilisem on aga HIV-viirus ise. Tegemist on RNA-viirusega, kus rakku sattunud RNA transkribeeritakse DNAs. See eukarüootsele rakule ebaloomulik geneetilise info liikumise suund on aldis vigade tekkele, kusjuures teatud vigade avaldusvormiks on ravimiresistentsed virionid. Kuigi paljud HIV-positiivsed saavad nn HAART (*highly*

active antiretroviral therapy) ravi, on kasvavaks mureks pikaajalise ravi käigus tekkivad ja seejärel selekteeritavad resistentsed virionid-mutandid (4).

Ravimiresistentsuse ühe olulisema iseloomujoone võib kokku võtta sõnadega „mõtle globaalselt, tegutse lokaalselt“. Juhtivaks ideeks on mõte, et resistentsus on eeskätt lokaalne probleem, s.t resistentsusel on lokaalsed tunnused: iseloomulik tekitajate ja tundlikkuse spekter, tundlike/resistentsete bakterite vahekord, levikuteed jne (5). Igal riigil, haiglal ja osakonnal võivad olla individuaalsed, teistest erinevad resistentsusprobleemid. Probleemide ja nende lahenduste kriitikavaba kopeerimine naabritelt ei taga edu. Öeldu valguses on üheselt raske vastata, milline on olukord resistentsusega Eestis. Olulisem probleem on vastavasisulise kõikehõlmava seiresüsteemi puudumine Eestis. Taolised süsteemid või nende elemendid on olemas Läänemere-äärsetes riikides: Soomes, Rootsis, Taanis. Eestis riiklikul tasemel vastav statistika puudub, olemas on teatud seiresüsteemi alged suuremates haiglates. Lisaks on Eesti ühinenud üleeuroopalise ravimiresistentsuse jälgimissüsteemiga EARSS. Nimetatud süsteem registreerib teatud indikaatormikroobide ravimitundlikkust: *Escherichia coli*, *S. aureus* ja *S. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* ja *Enterococcus faecium* (<http://www.earss.rivm.nl/>). Andmebaasis sisalduvate andmete kvaliteet on hea ning neid saab võrrelda teiste Euroopa riikide andmetega. Samas ei ole andmete hulk seni veel piisavalt suur ja see raskendab üldistuste tegemist. Teadusajakirjadest on võimalik saada andmeid mõne mikroorganismi ravimitundlikkuse kohta, kuid need piirduvad valdavalt üksikute tekitajatega kindlal ajavahemikul ja kohas. Huviline leiab nende kohta viiteid artikli lõpust kirjanduse ülevaatest. Rahvusvahelisel areenil on konkurentsitult kõige enam käsitletavaks temaatikaks Eestist isoleeritud *Mycobacterium tuberculosis* e resistentsus (6–8). Publitseerimissageduselt ja tsiteeritavuselt järgnevad *Helicobacter pylori* ga seotud artiklid (9, 10). Kahe nimetatud mikroobi, ravimitundlikkuse ja Eesti olukorra ühine käsitus viitab kindlasti vastavate uurimisrühmade suhtelisele aktiivsusele Eesti meditsiiniteaduses.

Milline on siis olukord Eestis ravimiresistentsusega, mida karta, milliseid antibiootikume kasutada/vältida? See on küsimuste kompleks, mis tekib tegevarstil igapäevatöös. Enamasti ei huvita arsti, kas mikroobi X hulgas on resistentsid isolaate 18 või 24%. Tema jaoks on olulisem üldistav teadmine, milline võiks olla antibiootikum või nende rühm, mis tõenäoliselt tagab parima tulemise. Loomulikult saab see üldistav

arusaam tulla vaid nimetatud protsentide analüüsi kaudu. Alljärgnevalt on püütud anda lühiülevaade oletatavast situatsioonist Eestis, kasutades eespool viidatud allikaid, samuti muid kättesaadavaid allikaid (jooksvad laboriandmed, teesikogumikud jne). Tegemist pole kõikehõlmava analüüsiga, vaid käsitletud on vaid mõnda olulisemat tekitajat.

Haiglate mikrobioloogialaboris on kõige sagedamini isoleeritud mikroobiks *S. aureus*, jagades 1.–2. kohta *E. coli*ga. *S. aureus* e puhul on alati peamiseks küsimuseks MRSA osakaal isolaatide hulgas. MRSA on resistentne kõigi β -laktaamantibiootikumide suhtes, sageli kaasneb resistentsus teiste rühmade antibiootikumidega. β -laktaamantibiootikumide kasutatavuselt võib *S. aureus* e jagada 3 rühma.

1. Penitsilliinitundlik *S. aureus* – need on stafülokokid, mis põhjustasid infektsioone enne penitsilliini kasutamise algust. Selliste tüvede osakaal on Eestis sarnaselt muu maailmaga väike, ulatudes maksimaalselt 10 protsendini, kuid enamasti on see väiksem. Seetõttu on mõttekas igapäevases arstipraksises nende olemasolu unustada ja vältida penitsilliini või aminopenitsilliinide (ampitsilliin, amoksitsilliin) empiirilist kasutamist stafülokokknakkuse korral.

2. Teise äärmusliku grupi moodustavad MRSA isolaadid. Need ei produtseeri β -laktamaasi, vaid muutunud on β -laktaamantibiootikumi kinnitumisretseptor PBP, mistõttu ei toimi mitte ükski β -laktaamstruktuuriga ravim (sõltumata antibiogrammi tulemustest!). Fenotüübiliseks MRSA markeriks on resistentsus oksatsilliini suhtes, kuigi kinnitav diagnoos selgub alles PCR-ga *mecA* geeni määrares. Neli-viis aastat tagasi peeti Eestis MRSA võimalikuks esinemissageduseks 9–10%. Mikrobioloogialaborite igapäevatöö paranenud kvaliteet ja täiustunud diagnostika, ning võimalik et ka infektsioonikontrollimeetmed, on kahandanud selle protsendi 1–3ni. Seni ei ole esinenud suuremaid MRSAst tingitud hospitaalseid puhanguid, kuigi erinevates osakondades on leitud kлонаalset levikut. Sarnaselt teiste riikidega ei saa puhanguid tulevikus siiski välistada, seda enam et vastava genotüübiga baktereid tsirkuleerib Eestis vähesel määral.

3. Kolmanda kõige suurema rühma stafülokokkidest moodustavad β -laktamaasi tootvad tüved. Ravimitundlikkuse spektri alusel moodustavad need ca 90–95% Eestis isoleeritud *S. aureus* test (11). Kuna resistentsus on tingitud β -laktamaasi produktsioonist, siis toimivad β -laktamaasiresistentsed penitsilliinid (oksatsilliin), penitsilliinid koos β -laktamaasi

inhibiitoriga (ampitsilliin + sulbaktaam, amoksitsilliin + klavulaanhape) või I põlvkonna tsefalosporiinid. Empiirilise ravi korral peaks lähtuma faktist, et 9 juhul 10st on tegemist just *S. aureus* e tüvega, kes allub oksatsilliinravile.

Lisaks β -laktaamantibiootikumidele võib stafülokokiilise infektsiooni ravis põhimõtteliselt kasutada makroliide, klindamütsiini, tetratsükliine, fusidiini, vankomütsiini. Umbes 1/5–1/4 Eestist isoleeritud *S. aureus* e tüvedest on resistentsed erütromütsiini või tetratsükliini suhtes (11). Resistentsus nimetatud antibiootikumide suhtes on oluliselt suurem võrreldes oksatsilliiniga või I põlvkonna tsefalosporiinidega, mistõttu eksimise võimalus empiirilise ravi korral on suurem. Vankomütsiin on väga efektiivne stafülokokkide suhtes, samas on tegemist reservrea preparaadiga, mida mujal maailmas kasutatakse MRSA raviks. Hoiduda tuleks kinoloonide kergekäelisest kasutamisest stafülokokkinfektsiooni ravimisel. Seni on tsiprofloksatsiiniresistentsete stafülokokkide osa minimaalne, kuid see võib suurenedagi väga kiiresti, kui kinoloone hakata kasutama haiglas antistafülokokkiilise preparaadina.

S. aureus e kõrval on haiglas teiseks sagedamini isoleeritud tekitajaks *E. coli*, kellele järgneb *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*). Nimetatud gramnegatiivseid mikroobe kohtab arst tihti ka ambulatoorses praktikas, kus nad põhjustavad märkimisväärselt osa urotrakti infektsioonidest. Ka *E. coli* ja *Klebsiella spp.* seotud resistentsusprobleemid on seotud valdavalt β -laktaamantibiootikumide kasutatavusega. Suurem osa *E. coli* infektsioonidest oli kunagi ravitav ampitsilliiniga (11). Tänapäeval on ligi 40–60% Eestis isoleeritvatest *E. coli* tüvedest ampitsilliiniresistentsete. Põhjuseks on plasmiididega levivad TEM-1 ja TEM-2 tüüpi ensüüme kodeerivad geenid. Lihtsustatult võib ütelda, et kui *E. coli* rakk sisaldab vastavat plasmidi, on ta ka ampitsilliiniresistentne. Lisaks aminopenitsilliinidele ebaõnnestub ravi tõenäoliselt ka teiste „kaitsemata“ penitsilliinide, ja võimalik et ka I põlvkonna tsefalosporiinide kasutamisel (12). Ravi edukus ja ebaedukus igal üksikul haigel sõltub mitmest asjaolust: mikroobirakkude arvust haiguskoldes (inokulatsiooniefekt), β -laktamaasi hulgast, antibiootikumist jne. Siiski soovitatakse tõsisemate ampitsilliiniresistentsete *E. coli* ega haigusjuhtude korral loobuda nimetatud antibiootikumidest ja kasutada raviks kas β -laktamaasi inhibiitoriga „kaitstud“ penitsilliine või siis tsefalosporiine alates II põlvkonnast. Siinjuures tuleb märkida, et alati ei anna

loodetud efekti ka β -laktamaasi inhibiitori ja β -laktaami kombinatsiooni kasutamine, sest penitsillaasi võib olla niivõrd palju, et tekib inhibiitori küllastusefekt.

Klebsiella spp. korral ampitsilliiniga ravida ei saa. Peaaegu kõik *Klebsiella* tüved kannavad ampitsilliiniresistentsust determineerivat SHV-1 tüüpi geeni kromosoomides, seetõttu on ka peaaegu 100% isolaatidest ampitsilliiniresistentsed. See mõni protsent, mis on ampitsilliinitundlikud, on olemuselt mutandid ega mõjuta antibiootikumi valikut. Kuna SHV-1 ensüüm on väga sarnane TEM-1 ja 2 ensüümidega, siis on sellised *Klebsiella* d sarnaselt ampitsilliiniresistentse *E. coli* ga enamasti surmatavad tsefalosporiinidega (alates II põlvkonnast) ja „kaitstud penitsilliinide“ kasutamisega. Siinkohal tuleb märkida, et piperatsilliin-tasobaktaam osutub sageli gramnegatiivsete bakterite poolt produtseeritavate β -laktamaaside korral efektiivsemaks kui inhibiitoriga aminopenitsilliin. Tasobaktaam inhibeerib TEM ja SHV ensüüme efektiivsemalt kui sulbaktaam või klavulaanhape.

Ampitsilliiniresistentsete *E. coli* ja *Klebsiella pneumoniae* kõrval on Eestis juba mõnda aega uueks tegijaks nn laiendatud spektriga β -laktamaase (ESBL) tootvad *E. coli* ja *Klebsiella spp.* tüved (13). Nad tekivad TEM-1, TEM-2 ja SHV-1 ensüümigeenide punktmutatsioonide tõttu. Tulemuseks on ESBL-tüüpi β -laktamaaside teke ja levik, mis suudavad inaktiveerida ka laia toimespektriga III ja IV põlvkonna tsefalosporiine ja aztreonaami (14). Praegu on raske hinnata selliste bakterite levimust isoleeritud *E. coli* ja *Klebsiella* hulgas. ESBL-positiivsed bakterid levivad puhangutena, tsirkuleerides eeskätt intensiivravi osakondades ning seal võib nende osa isoleeritud liigikaaslaste hulgas kasvada 40–50%ni. P. Naaberi andmetel on intensiivravi osakondades leitud ESBL-positiivseid *Klebsiella* sid ja *E. coli* vastavalt kuni 55% ja 5% isolaatidest. Siinkohal tuleb rõhutada, et ESBL-tüvede puhul on nende levik väga kiiresti muutuv, olles suuresti puhangulise iseloomuga hospitaalnakkuse klassikaline näide. ESBL-positiivsete *Klebsiella* de suuremat osakaalu võrreldes kolibakteritega selgitatakse nende parema säilivusega haige nahal ja väliskeskkonnas. Oluliseks levikut eskaleerivaks põhjuseks peetakse laialdast, ilma näidustusega III põlvkonna tsefalosporiinide kasutamist. Viimastel aastatel Eesti suuremates haiglates juurutatud antibakteriaalse ravi juhised on vähem või rohkem põhjustatud ESBL produtseerijate ilmumisest haiglatesse. Selliseid baktereid ei õnnestu ravida tsefalosporiinidega ega aztreonaamiga, mille kasutamist haiglas tuleks hoopis vähendada. ESBL produtseerivate bakterite korral on β -laktaam-

antibiootikumidest sobivad piperatsilliin + tasobaktaam ja karbapeneemid (14). Neist esimese kasutamist võimaldab asjaolu, et põhimõtteliselt on TEM ja SHV tüüpi β -laktamaaside aktiivsus pärsitav β -laktamaasi inhibiitoritega.

Mis puutub *E. coli* ja *Klebsiella spp.* ravisse teiste antibiootikumidega, siis Eestis sellist antibiootikumi ei ole, mille suhtes tundlikkus oleks 100%. Nii gentamütsiini kui ka tsiprofloksatsiini korral ulatub resistentsete või mõõdukalt tundlike tüvede osakaal kuni 10%ni laborisse jõudnud bakterites, sõltudes suuresti osakonnast ja haigla profiilist. Suurem on resistentsus tetratsükliinide ja TMP-SMX suhtes, kõikudes erinevates haiglates ja osakondades 20–40%ni.

Haiglas sageli isoleeritava *Pseudomonas aeruginosa* kohta on raske midagi üldistavalt iseloomulikku välja tuua (14). Asi on selles, et *P. aeruginosa* on keskkonnas levinud, koloniseerib kergesti patsiente ja lisaks on tegemist loomulikult paljude antibiootikumide suhtes resistentsse mikroobiga. Väga paljud antibiootikumid ei ole suutelised läbima tema rakuseina ning seetõttu ei saa avaldada mikroobi kahjustavat toimet. Kuna resistentsuse mehhanisme on *P. aeruginosa*l palju, siis nõuab iga infektsiooniga patsient individuaalset käsitlust ja ravi sõltuvalt antibiogrammist. Ravis tulevad põhimõtteliselt arvesse tseftaziidid, aminoglükosiidid, karbapeneemid, piperatsilliin + tasobaktaam, kinoloonid, sageli kombinatsiooniteraapiana. Sarnaselt MRSA ja ESBL bakteritega levib ka *P. aeruginosa* haiglas infektsioonikontrolli meetmete vigadest tingituna klonaalsete puhangutena.

Hospitaalsetest tüvedest olulisemgi on resistentsuse levik nn olmeinfektsiooni põhjustajate hulgas. *S. aureus*l ja *E. coli* sai juba käsitletud eespool. Eestist väljaspool ollakse mures peamiselt hingamisteede infektsioone põhjustavate bakterite (*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ja *Moraxella catarrhalis*) tundlikkuse säilimise pärast. Nimetatud bakterid põhjustavad absoluutarvudes suhteliselt suure arvu infektsioone: kopsupõletik, keskkõrvapõletik, sinusiit, meningiit. Seetõttu ka üsna väike protsentuaalne resistentsete infektsioonide osa on absoluutarvult suur. Enim muret on mujal maailmas põhjustanud *S. pneumoniae* penitsilliiniresistentsuse (PRSP) hulga suurenemine (16). Kuna pneumokokk põhjustab invasiivseid infektsioone (bakterieemia, meningiit), on resistentsete isendite levikul tõsised tagajärjed. Need vähesed uuringud, mis Eestis on tehtud, ja ka

jooksvad laboriandmed viitavad pigem sellele, et resistentsus nimetatud bakterite osas pole meil tõsiseks probleemiks (15). Penitsilliiniresistentset penumokokki Eestist pole isoleeritud (MIK >2 µg/ml). Labori jooksvate andmete alusel võib küll väita, et kuni 10% pneumokokkidest on mõõdukalt vähenenud tundlikkusega penitsilliini suhtes. Samas näitab kliiniline kogemus, et enamiku infektsioonide (pneumoonia, sinusiit ja ka bakterieemia) korral alluvad selliste veidi suurenenud MIK-ga tüved β-laktaam-antibiootikumidele (penitsilliin, ampitsilliin suuremates annustes). Probleeme võib tekkida vaid teatud farmakokineetiliste iseärasuste korral, nagu seda esineb keskkõrvas ja liikvoris. Enamik isoleeritud *Haemophilus* ja *Moraxella* isolaatidest on tundlikud aminopenitsilliinide suhtes. Kuni 10% hemofiilustest ja 80–95% *Moraxella*dest produtseerivad β-laktamaasi ning võivad *in vitro* osutada ampitsilliiniresistentseks. Samas ei tule sellesse suhtuda samaväärselt ampitsilliiniresistentsusega *E. coli*l. Erinevalt kolibakterist on hemofiiluste ja *Moraxella*de rakusein aminopenitsilliinidele palju kergemini läbitav, mistõttu *in vitro* resistentsed bakterid alluvad sageli *in vivo* ravile hästi (14). Vähemalt ei viita senised andmed, et hingamisteede infektsioonide tekitajate tundlikkuses oleks olukord halb. Ainuke kaudselt hingamisteede nakkuse põhjustaja, milles oleme saavutanud maailmas resistentsuse osas väljapaistva koha, on *M. tuberculosis* – ligi ¼ esmanakkuse tüvedest olid mõned aastad tagasi hulgiresistentsed. Praegune trend on siiski positiivsem.

Kokkuvõttes võib ütelda, et olukord antibiootikumiresistentsuse osas pole Eestis hullem kui arenenud riikides, pigem vastupidi. Võrreldes teistega on meil oma spetsiifilised probleemid – hulgiresistentne *M. tuberculosis*. Olukord on pigem parem, kui 5–6 aastat tagasi ise arvasime. Peamiseks probleemiks paistab siiski kujunevat, kuidas taset hoida – kuidas vältida antibiootikumide kasutamise eskaleerimist. Üldtuntud on fakt, et antibiootikumiresistentsus sõltub otseselt antibiootikumi kasutamise pressist (looduslik valik). Resistentsus on mikroobide evolutsioon, seetõttu on resistentsuse likvideerimine kaheldav. Tegevus tuleks suunata ravimiresistentsuse tekke maksimaalsele aeglustamisele. Ideede, vaadete ja vahendite süsteemi nimetatud eesmärgi saavutamiseks saab võtta kokku sõnaga „antibiootikumipoliitika”. Sellega on loodetavasti iga arst ja haigla juba alustanud.

Kirjandus

1. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992;257:1064–73.
2. Cohen ML. Epidemiology of drug-resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992;257:1050–5.
3. Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1):S42–50.
4. Clercq ED. In search of a selective antiviral chemotherapy. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:674–93.
5. O’Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997;24 (Suppl 1):S2–S8
6. Kruuner A, Hoffner SE, Sillastu H, Danilovits M, Levina K, Svenson SB, et al. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. *J Clin Microbiol* 2001;39(9):3339–45.
7. Kruuner A, Sillastu H, Danilovitsh M, Levina K, Svenson SB, Kallenius G, Hoffner SE. Drug resistant tuberculosis in Estonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(2):130–3.
8. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization–International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001;344(17):1294–303.
9. Loivukene K, Maaros HI, Kolk H, Kull I, Labotkin K, Mikelsaar M. Prevalence of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Estonia during 1995–2000 in comparison to the consumption of antibiotics used in treatment regimens. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(9):598–603.
10. Loivukene K, Kolk H, Maaros HI, Kasenomm P, Ustav M, Mikelsaar M. Metronidazole and clarithromycin susceptibility and the subtypes of *vacA* of *Helicobacter pylori* isolates in Estonia. *Scand J Infect Dis* 2000;32(1):59–62.

11. Karki T, Truusalu K, Vainumae I, Mikelsaar M. Antibiotic susceptibility patterns of community- and hospital-acquired *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Estonia. *Scand J Infect Dis* 2001;33(5):333–8.
12. Kõljalg P, Naaber P, Mikelsaar M. Antibiotic resistance as an indicator of bacterial chlorhexidine susceptibility. *J Hosp Infect* 2002;51:106–13.
13. Naaber P, Koljalg S, Maimets M. Antibiotic usage and resistance – trends in Estonian University Hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(3):309–15.
14. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557–84.
15. Finland M. Changing patterns of resistance of certain common pathogenic bacteria to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1955;252:570–80.
16. Naaber P, Tamm E, Putsepp A, Koljalg S, Maimets M. Nasopharyngeal carriage and antibacterial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Estonian children. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6(12):675–7.

Summary

Antibacterial resistance in Estonia

For about 60 years, antibiotics have controlled many life-threatening illnesses, and reduced death and disease. However, since then, the use of antibiotics has caused more and more bacteria to become resistant to the same elements that once defeated them. The author reviews the basic trends of resistance in Estonia. Particular aspects of the emergence of resistance in bacterial population are emphasised. Some principles of antibacterial treatment that might reverse the current trends are highlighted.

tonis.karki@ut.ee

Tabel 1. Etioloogiline antibiootikumravi bakteriaalsete meningiitide korral

Identifitseeritud tekitaja	Antibiootikum	Ravi kestus (päevi)
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penitsilliin	7–10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	III põlvkonna tsefalosporiin + vankomütsiin	10–14
<i>Haemophilus influenzae b</i>	Tseftriaksoon	7–10
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampitsilliin + gentamütsiin	21
<i>Enterobacteriaceae</i>	III põlvkonna tsefalosporiin + aminoglükosiid	21
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penitsilliin	14–21
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tseftasidiim + aminoglükosiid	21

Tabel 2. Väljavõte TÜK antibiootikumravijuhendist (kinnitatud 16.12.2003): kesknärvisüsteemi infektsioonid lastel ja täiskasvanutel (kodutekkene bakteriaalne meningiit)

Empiiriline ravi	Sagedasemad tekitajad	Etioloogiline ravi	Alternatiiv
LAPSED: Bakteriaalne meningiit			
<p>Vanus 1–3 kuud ampitsilliini 300–400 mg/kg ööpäevas jaotatuna 4 manustamiskorrale + gentamütsiin 5–7 mg/kg i.v. üks kord ööpäevas</p> <p>3 kuud – 5 aastat ampitsilliini 300–400 mg/kg/ ööpäevas jaotatuna 4 manustamiskorrale i.v.</p> <p>üle 5 aasta penitsilliini G 250 000 – 300 000 TÜ/kg jaotatuna 6 manustamiskorrale i.v.</p>	<p><i>E. coli</i> 18% ,<i>K. pneumoniae</i> (1–3 kuu vanused)</p>	ampitsilliini 300–400 mg/kg ööpäevas jaotatuna 4 manustamiskorrale	tsefotaksiim 200–300 mg/kg ööpäevas jaotatuna 4 manustamiskorrale i.v.
	<p><i>Listeria monocytogenes</i> 7% (1–3 kuu vanused)</p>	ampitsilliini 300–400 mg/kg ööpäevas jaotatuna 4 manustamiskorrale + gentamütsiin 5–7 mg/kg i.v. üks kord ööpäevas 21 päeva	
	<p>B-grupi streptokokid 49% (1–3 kuu vanused)</p>	bensüülpenitsilliin 250 000–300 000 TÜ/kg ööpäevas jaotatuna 6 manustamiskorrale i.v. 14–21 päeva	tsefotaksiim 200–300 mg/kg ööpäevas jaotatuna 4 manustamiskorrale i.v.
	<p><i>Neisseria meningitidis</i></p>	bensüülpenitsilliin 250 000–300 000 TÜ/kg ööpäevas jaotatuna 6 manustamiskorrale i.v. 7 päeva	tsefotaksiim 200–300 mg/kg ööpäevas jaotatuna 4 manustamiskorrale i.v.
	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> penitsilliini MIK <0,1 µg/ml</p>	bensüülpenitsilliin 250 000–300 000 TÜ/kg ööpäevas jaotatuna 6 manustamiskorrale i.v. 10–14 päeva	tsefotaksiim 200–300 mg/kg ööpäevas jaotatuna 4 manustamiskorrale i.v.
	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> penitsilliini MIK 0,1–1,0 µg/ml</p>	tsefotaksiim 200–300 mg/kg ööpäevas jaotatuna 4 manustamiskorrale i.v. 10–14 päeva	

	<i>Streptococcus pneumoniae</i> penitsilliini MIK >2,0 µg/ml	meropeneem 120 mg/kg ööpäevas jaotatuna 3 manustamiskorrale (max 2 g)	
	<i>Haemophilus influenzae</i> β-laktamaas negatiivne	ampitsilliini 300–400 mg/kg ööpäevas jaotatuna 4 manustamiskorrale i.v. 7–10 päeva	tsefotaksiim 200–300 mg/kg ööpäevas jaotatuna 4 manustamiskorrale i.v.
	<i>Haemophilus influenzae</i> β-laktamaas positiivne	tsefotaksiim 200–300 mg/kg ööpäevas jaotatuna 4 manustamiskorrale i.v. 7–10 päeva	meropeneem 120 mg/kg ööpäevas jaotatuna 3 manustamiskorrale (max 2 g)
TÄISKASVANUD: Kodutekkene bakteriaalne meningiit			
16–60aastased tseftriaksoon 2 g i.v. 2 korda ööpäevas	<i>S. pneumoniae</i> penitsilliini MIK <0,1 µg/ml	bensüülpenitsilliin 4 mln i.v. 6 korda ööpäevas 12–14 päeva	tseftriaksoon 2 g i.v. 2 korda ööpäevas 12–14 päeva
>60aastased v. alkohoolikud v. kaasuvate krooniliste haigustega tseftriaksoon 2 g i.v. 2 korda ööpäevas + ampitsilliin 2,0 g i.v. 6 korda ööpäevas	<i>S. pneumoniae</i> penitsilliini MIK 0,1–1,0 µg/ml	tsefotaksiim 2 g i.v. 6 korda ööpäevas 12–14 päeva	meropeneem 1 g i.v. 3 korda ööpäevas 12–14 päeva
	<i>S. pneumoniae</i> penitsilliini MIK ≥2,0 µg/ml	tsefotaksiim 2 g i.v. 6 korda ööpäevas 12–14 päeva + vankomütsiin 0,75 g i.v. 4 korda ööpäevas 12–14 päeva	meropeneem 1 g i.v. 3 korda ööpäevas 12–14 päeva
	<i>Haemophilus influenzae</i> β-laktamaas negatiivne	ampitsilliin 2,0 g i.v. 6 korda ööpäevas 8–10 päeva	
	<i>Haemophilus influenzae</i> β-laktamaas positiivne	tsefotaksiim 2 g i.v. 6 korda ööpäevas 8–10 päeva	
	<i>Neisseria meningitidis</i>	bensüülpenitsilliin 4 mln i.v. 6 korda ööpäevas 8–10 päeva	tseftriaksoon 2 g i.v. 2 korda ööpäevas 8–10 päeva

	<i>Listeria monocytogenes</i>	ampitsilliin 2,0 g i.v. 6 korda ööpäevas 14 päeva	
	<i>E. coli, Klebsiella pneumoniae</i>	tsefotaksiim 2 g i.v. 6 korda ööpäevas	