

Ambulatoorne antibiootikumide kasutus Eestis

Jana Lass^{1,2}, Piret Mitt^{3,4}, Kaidi Telling^{3,4}, Elviira Linask⁵, Ott Laius⁵, Epp Sepp⁴, Paul Naaber^{4,6}, Irja Lutsar⁴

Eesti Arst 2020;
99(10):604–613

Saabunud toimetusse:
02.07.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
12.08.2020
Avaldatud internetis:
26.11.2020

¹ Tartu Ülikooli Kliinikumi apteek,

² Tartu Ülikooli farmaatsia instituut,

³ Tartu Ülikooli Kliinikumi infektsoonikontrolli teenistus,

⁴ Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi mikrobioloogia osakond,

⁵ Ravimiamet,

⁶ OÜ Synlab

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

Kirjavahetajaautor:

Jana Lass
jana.lass@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
ambulatoorne
antibiootikumide kasutus,
kvaliteedinäitajad

Eesmärk. Uuringu eesmärk oli kirjeldada muutusi antibiootikumide ambulatoorses kasutamises Eestis aastatel 2008–2018 ning võrrelda antibiootikumide kasutust Põhjamaadega.

Metoodika. Ravimikasutuse andmed põhinevad hulгимүүjate kvartaluaruannetel ja on esitatud defineeritud päevadooside (DPD, inglise keeles *defined daily dose, DDD*) arvuna 1000 inimese kohta ööpäevas. Antibiootikumide kasutamise kvaliteeti hinnati Euroopa mikroobivastaste ainete tarbimise järelevalve võrgustiku (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network, ESAC-Net* ehk ESAC-võrgustik) kvaliteedinäitajate kaudu.

Tulemused. Antibiootikumide ambulatoorne kasutus oli Eestis 2018. aastal 10,2 DPDD 1000 inimese kohta ööpäevas, olles sarnane Soome, Rootsi, Taani ja Norra näitajatega (vastavalt 13,2; 10,8; 13,7 ja 14,0). Kogukasutuses ei ole Eestis aastatel 2008–2018 suuri muutusi aset leidnud, kuid muutunud on kasutatavate preparaatide spekter – ilma beetalaktamaasi inhibiitorita penitsilliinide kasutus väheneb ja beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide kasutamine suureneb. Tsefalosporiinide kasutus on 11 aasta jooksul veidi suurenenud, kinoloonide kasutus aga vähenenud.

Antibiootikumide kasutamine oli Eestis 2018. aastal ESACi näitajate põhjal enamasti sarnane Põhjamaadega, kuid viimastes kasutatakse rohkem beetalaktamaasi suhtes tundlikke penitsilliine. Laia ja kitsa toimespektriga penitsilliinide, tsefalosporiinide ja makroliidide kasutamise suhe on Eestis võrreldes Põhjamaadega märkimisväärselt kaldu laia toimespektri poole. Talvekuudel kasutatakse antibiootikume Eestis võrreldes Põhjamaadega rohkem.

Kokkuvõte ja järeldused. Antibiootikumide üldine kasutus on Eestis väiksem kui Euroopas keskmiselt ning sarnane Põhjamaade kasutusnäitajatega, mis on ka keskmisest väiksemad. Olulist kasutuse suurenemist pole vaadeldud aastatel toimunud. Samas suureneb Eestis laia toimespektriga penitsilliinide kasutamine kitsa toimega antibiootikumide arvelt ning selle põhjus vajab edaspidi täpsemat analüüsi.

Antibiootikumid on üks sagedamini kasutatavaid ravimirühmi nii inimeste kui ka loomade ravis. Viimastel aastakümnetel on oluliseks probleemiks kogu maailmas kujunenud pidevalt suurenev antibiootikumiresistentsus. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) hinnangul sureb maailmas igal aastal umbes 700 000 inimest ravimiresistentsesse infektsioonhaigustesse ning viimaste andmete kohaselt võib see näitaja Euroopas olla kuni 33 000 inimest aastas (1). Järjest enam infektsioonhaigusi (sealhulgas hingamisteede ja urotrakti infektsioonid ning sugulisel teel levivad haigused) ei allu enam antibiootikum-

ravile ning meditsiinilised protseduurid muutuvad oluliselt riskantsemaks võimalike ravimatute infektsioosete tüsistuste tõttu (2).

Suremus antibiootikumiresistentsete bakterite, näiteks laiendatud toimespektriga beetalaktamaasi produtseerivate ja karbapeneemi suhtes resistentsete enterobakterite põhjustatud infektsioonidesse on poole suurem kui tundlike bakterite põhjustatud infektsioonidesse (3, 4). Peamiseks suurema suremuse põhjuseks multiresistentsete mikroobide põhjustatud infektsioonide korral on toimiva antibiootikumravi alustamise viibimine (5).

Üheks oluliseks antibiootikumiresistent-
suse suurenemise mehhanismiks on antibiootikumide väär- ja liigkasutus nii inimeste ja loomade ravis kui ka loomakasvatustes. Üldiselt on antibiootikumide kasutamise taseme ja ravimiresistentsete haigustekitajate levimuse vahel oluline seos (6, 7, 8). Enamasti kasutatakse Põhja-Euroopa riikides antibiootikume vähem kui Lõuna-Euroopas ning ka resistentsete mikroobitüvede levimus on Põhja-Euroopas väiksem (9). Seetõttu on oluline kirjeldada ning analüüsida antibiootikumide kasutust piirkonniti, seda nii ambulatoorses kui ka haiglaravis. Antibiootikumide õigel ja sihipärasel kasutamisel on suur vastutus esmatasandil, sest teadaolevalt kirjutavad 80–90% antibiootikumidest välja just perearstid (10, 11).

Alates 1960. aastatest on käibel mõiste „globaalne küla“, mis tähistab kontseptsiooni, mille järgi on tänapäeva maailm ühtne kogukond. Seda tuleb arvestada ka antibiootikumiresistent-
suse leviku kontekstis ning seetõttu on oluline ka riikide antibiootikumikasutust võrrelda. Euroopas tehakse antibiootikumikasutuse hindamiseks koostööd ESAC-võrgustiku (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network, ESAC-Net* – mikroobivastaste ainete tarbimise üleeuroopalise järelevalve võrgustik) kaudu.

Varem Eesti antibiootikumide kasutuse kohta avaldatud statistika on näidanud, et antibiootikumide kogukasutus on olnud suhteliselt stabiilne (12). Samuti on Eestis mikroobivastaste ainete kasutamise tase nii ambulatoorselt kui ka haiglaravis võrreldes teiste Euroopa Liidu liikmesriikidega üsna tagasihoidlik (13). 2018. aastal oli Euroopas keskmine süsteemsete antibiootikumide (ATC-rühm J01) kogukasutus 20,1 DPDd 1000 inimese kohta ööpäevas, millest ambulatoorne kasutus moodustas 18,4 (riikide vahemik 8,9–32,4). ESAC-võrgustiku viimase raporti kohaselt oli antibiootikumide kogukasutus (ambulatoorne ja haiglakasutus) Eestis 2018. aastal 12,2 DPDd 1000 inimese kohta ööpäevas, millest ambulatoorne kasutus moodustas 10,2 (85%). Veel vähem kasutati antibiootikume vaid Hollandis: 8,9 DPDd 1000 inimese kohta ööpäevas. Sarnast antibiootikumikasutuse profiili on kirjeldatud ka eelmisel kümnendil avaldatud rahvusvahelistes ülevaateartiklites, kus Eesti kuulub madala antibiootikumikasutuse tasemega riikide hulka (9, 14, 15).

Lisaks kogukasutusele on oluline ka ravimikasutuse suundumuste jälgimine ja kirjeldamine. Varem on analüüsitud antibiootikumide kasutust haiglaravis võrdlevalt Eestis, Rootsis ja Hispaanias (16) ning ambulatoorset kasutust lastel Eestis ja Rootsis (17), kuid siiani puudub analüüs ambulatoorse kogukasutuse kohta.

Uuringu eesmärk oli

- kirjeldada ja hinnata viimase 11 aasta ambulatoorset antibiootikumide kasutust Eestis;
- võrrelda Eesti ja Põhjamaade (Soome, Rootsi, Taani ja Norra) ambulatoorset ravimikasutust ning antibiootikumide kasutamise kvaliteeti ESAC-võrgustiku kvaliteedinäitajate abil.

METOODIKA

Andmed antibiootikumide ambulatoorse kasutamise kohta Eestis pärinevad Raviameti ravimistatistikast, mis põhineb hulгимүүjate kvartaliaruannetel. Esitatavad aruanded on pakendipõhised ning sisaldavad iga ravimi kohta ravimpreparaadi nimetust, anatoomilis-terapeutilist keemilist (ATC) koodi, toimeaineid, ravimvormi ning infot ravimi tugevuse, pakendi suuruse ja tootja kohta.

Analüüsi aluseks võeti perioodil 1. jaanuarist 2008 kuni 31. detsembrini 2018 üldapteekidele müüdüd antibiootikumide kogused.

Ravimikasutuse hindamiseks ja andmete võrdlemiseks on tulemused esitatud defineeritud päevadooside arvuna 1000 inimese kohta ööpäevas ja antibiootikumid on liigitatud ATC-klassifikatsiooni alusel. DPD väärtused erinevate antibiootikumide kohta on võetud WHO ATC/DDD (*defined daily doses*) registrist 2019. aasta seisuga.

Võrreldavate riikide (Soome, Rootsi, Taani, Norra) 2018. aasta antibiootikumikasutus põhineb Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskuse (ECDC) andmetel (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview>).

Antibiootikumide kasutamise kvaliteeti hinnati ECDC väljatöötatud 12 kvaliteedinäitaja abil (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/quality-indicators>).

Näitajad 1–5 on väljendatud DPDdes 1000 inimese kohta ööpäevas:

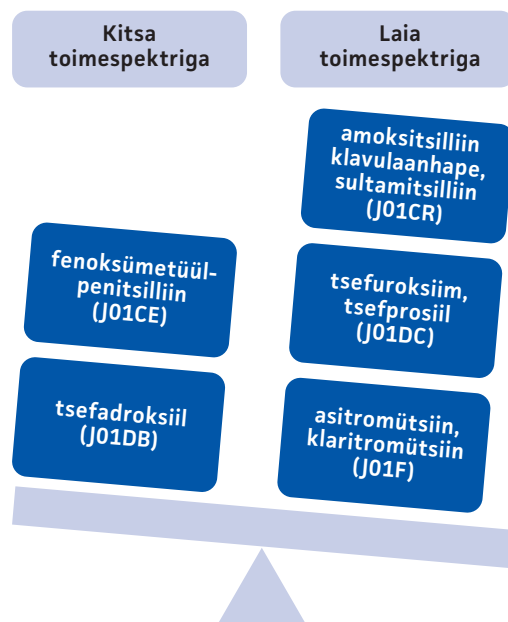
- 1) mikroobivastaste ainete kogukasutus (ATC-kood J01);

- 2) penitsilliinide kasutus (J01C);
- 3) tsefalosporiinide kasutus (J01D);
- 4) makroliidide/linkosamiidide/streptogramiinide kasutus (J01F);
- 5) kinoloonide kasutus (J01M).

Näitajad 6–9 tähistavad järgmiste ravimirühmade kasutuse suhtosa antibiootikumide kogukasutusest (% kogu J01 kasutusest):

- 6) beetalaktamaasitundlikud penitsilliinid (J01CE);
- 7) beetalaktaamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinid (J01CR);
- 8) kolmanda ja neljanda põlvkonna tsefalosporiinid (J01DD/DE);
- 9) fluorokinoloonid (J01MA).

Näitaja 10 kajastab laia ja kitsa toimespektriga antibiootikumide kasutamise suhet, mis on väljendatud kui J01CR + J01DC (teise põlvkonna tsefalosporiinid) + J01DD + J01F, v.a J01FA01 (erütromütsiin) / J01CE + J01DB (esimese põlvkonna tsefalosporiinid) + J01FA01 (vt joonis 1)



Joonis 1. Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskuse kvaliteedinäitaja nr 10 – laia ja kitsa toimespektriga antibiootikumide kasutamise suhe. Kitsa toimespektriga antibiootikumidest ei ole joonisel erütromütsiini, sest seda pole Eestis alates 2008. aastast kasutatud, ning laia toimespektriga antibiootikumidest ei ole Eestis vaadeldud ajavahemikul ambulatoorselt kasutatud 3. põlvkonna tsefalosporiine (J01DD).

Näitajad 11 ja 12 väljendavad antibiootikumikasutuse hooajalist varieeruvust – seda, mil määral kasutatakse antibiootikume talvekuudel (oktoobrist märtsini) võrreldes suvega (aprillist septembrini) protsentuaalselt enam:

11) [antibiootikumide kogukasutus (J01) talvel (1. ja 4. kvartal) / kogukasutusega suvel (2. ja 3. kvartal) – 1] × 100%;

12) [kinoloonide kogukasutus (J01M) talvel (1. ja 4. kvartal) / kogukasutusega suvel (2. ja 3. kvartal) – 1] × 100%.

TULEMUSED

Ambulatoorne antibiootikumikasutus Eestis

Eesti ambulatoorne antibakteriaalsete ainete kogukasutus on analüüsitud 11 aasta jooksul püsinud stabiilsena – keskmiselt 10,4 (9,9–10,9) DPDD 1000 inimese kohta ööpäevas (vt joonis 2).

Kõige sagedamini kasutatavad antibiootikumide rühmad 2018. aastal olid beetalaktaamantibiootikumid, millele järgnesid makroliidantibiootikumid ja tetratsükliinid (vastavalt 3,73; 2,32 ja 1,24 DPDD 1000 inimese kohta ööpäevas).

Kuigi antibiootikumide üldises kasutuses ei olnud suuri muutusi, on vaadeldud perioodi jooksul toimunud mitmed nihked kasutatavate preparaatide spektris.

Tsefalosporiinide (joonisel teiste beetalaktaamide rühm) kasutus on 11 aasta jooksul veidi suurenenud: keskmine kogukasutus 1,1 DPDD 1000 inimese kohta ööpäevas; vahemik 0,8–1,2. Kõige rohkem ja kasvavas trendis kasutatakse teise põlvkonna tsefalosporiine – peamiselt tsefuroksiimi –, mille kasutus moodustas 2018. aastal 79% kogu tsefalosporiinide kasutusest ning oli 1,2 DPDD 1000 inimese kohta ööpäevas. Kolmanda ja neljanda põlvkonna tsefalosporiinid on parenteraalselt manustatavad ja nende kasutamine ei kajastu ambulatoorses müügistatistikas. Oluline on märkida, et Eestis pole veenisestest antibiootikumide ambulatoorne kasutamine juurdunud.

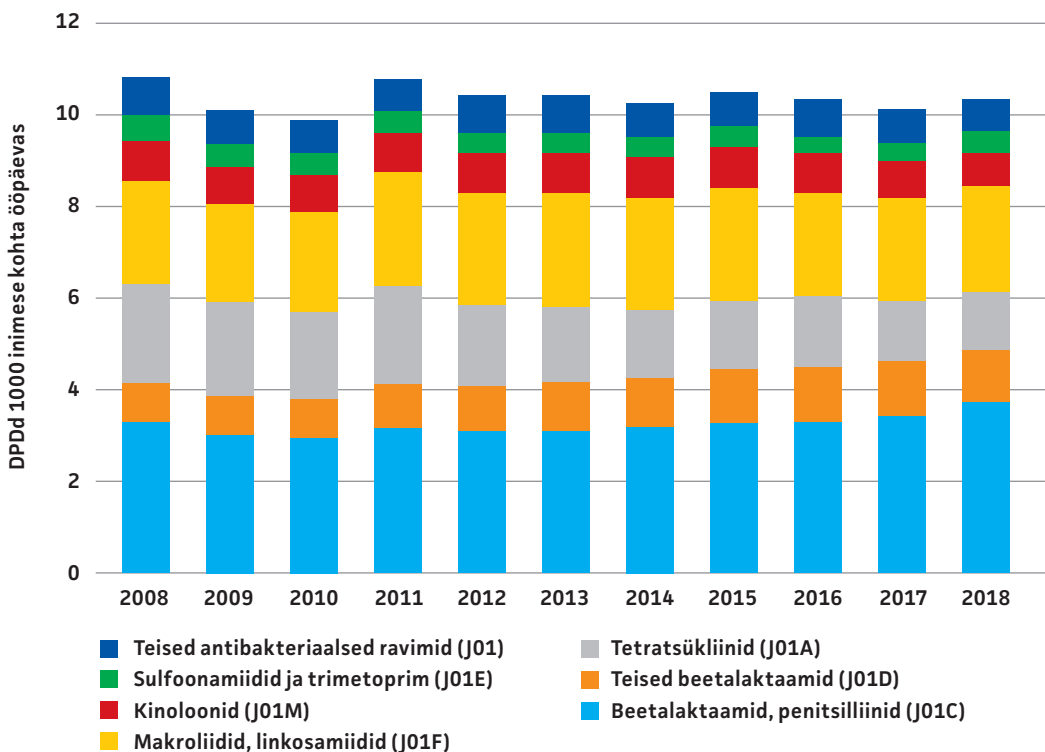
Makroliidide kogukasutus ei ole muutunud: vaadeldud 11 aasta keskmine on 2,2 DPDD 1000 inimese kohta ööpäevas. Enam ei kasutata erütromütsiini ja spiramütsiini, roksitromütsiini ja josamütsiini. Valdavalt kasutati 2018. aastal klaritromüt-

siini ja asitromütsiini, vastavalt 1,6 ja 0,5 DPd 1000 inimese kohta ööpäevas.

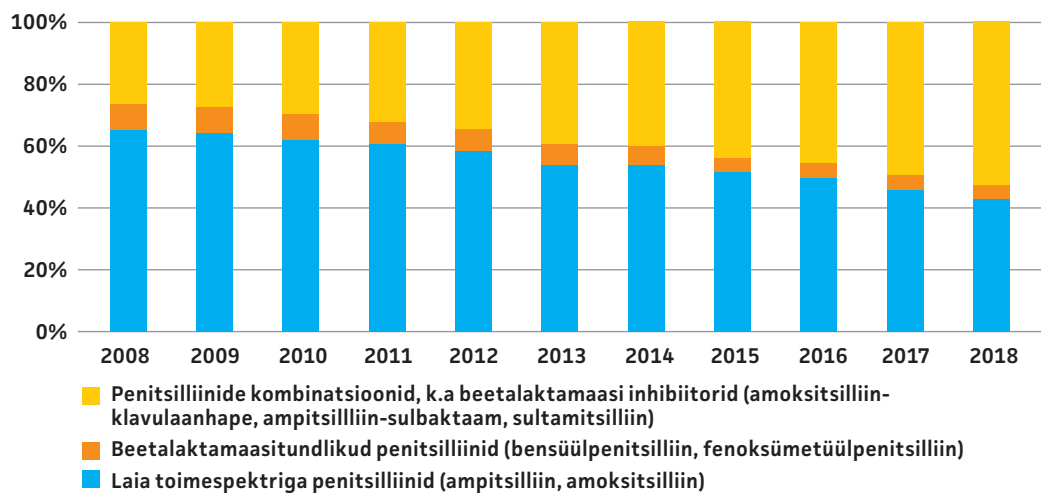
Kinoloone kasutus on võrreldes 2008. aastaga vähenenud 0,9 DPd-lt 0,8 DPd-ni 1000 inimese kohta ööpäevas. Kõige suurema osakaaluga on kogu vaadeldud perioodi jooksul olnud tsiprofloksatsiini kasutus: 0,5–0,6 DPd 1000 inimese kohta ööpäevas.

Vähenenud on levofloksatsiini ja moksifloksatsiini ning uroinfektsioonide ravis kasutatava norfloksatsiini väljakirjutamine.

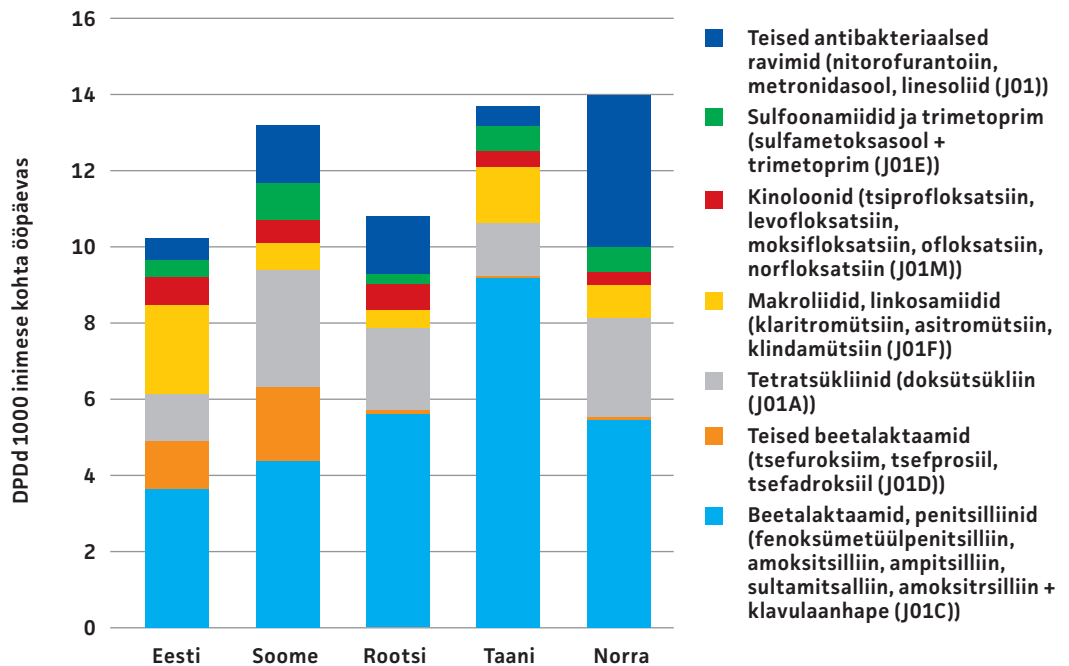
Teistest antibiootikumidest on aastatel 2008–2018 vähenenud suukaudse metronidasooli kasutus: 0,3 vs. 0,2 DPd 1000 inimese kohta ööpäevas. Sulfametoksasooli-trime-toprimi kasutus on samuti vähenenud: 0,5



Joonis 2. Ambulatoorne antibiootikumide kasutus Eestis ravimirühmade kaupa aastatel 2008–2018 defineeritud päevadoosides (DPD) 1000 inimese kohta ööpäevas. J01D-rühmas on vaid tsefalosporiinid. Samasse ATC-koodirühma kuuluvad ka karbapeneemantibiootikumid, mida Eestis ambulatoorselt ei kasutata.



Joonis 3. Penitsilliinide rühma (J01C) kasutuse proportsioonide muutus Eestis aastatel 2008–2018.



Joonis 4. Antibiootikumide ambulatoorne kasutamine (ATC-rühm J01) defineeritud päevadoosides (DPD) 1000 inimese kohta ööpäevas 2018. aastal Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskuse andmete põhjal (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview>).

vs. 0,4 DPDD 1000 inimese kohta ööpäevas. Klindamütsiini kasutus ei ole muutunud: perioodi keskmine 0,1 DPDD 1000 inimese kohta ööpäevas.

Penitsilliinide rühmas väheneb ühe olulisema muutusena jätkuvalt beetalaktaamaasitundlike ja laia toimega penitsilliinide kasutamine ning suureneb beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide kasutus (vt joonis 3). Penitsilliinidest on kõige suurema kasutuse kasvutrendiga amoksitrsilliin-klavulaanhape ning alates 2017. aastast on selle kasutus DPDDes suurem kui amoksitrsilliinil. 2018. aastal on amoksitrsilliini-klavulaanhappe ja amoksitrsilliini kasutus vastavalt 1,9 ja 1,6 DPDD 1000 inimese kohta ööpäevas. Fenoksümetüülpenitsilliini vähene kasutamine on 10 aasta jooksul kahanenud veelgi: 0,3 vs. 0,2 DPDD 1000 inimese kohta ööpäevas.

Eesti ja Põhjamaade ambulatoorse antibiootikumikasutuse võrdlus

Eesti ambulatoorse antibiootikumikasutuse võrdlus Põhjamaadega 2018. aastal näitab, et mikroobivastaste ainete üldine kasutamissagedus Eestis (10,2 DPDD 1000 inimese kohta ööpäevas) on sarnane Soome, Rootsi, Taani ja Norra näitajatega (vastavalt 13,2;

10,8; 13,7 ja 14,0). Kasutatavates ravimirühmades leidub siiski märkimisväärsed erinevusi (vt joonis 4). Nii näiteks kasutatakse Eestis ja Soomes oluliselt vähem penitsilliini kui Rootsis ja Taanis. Samas kasutatakse Eestis ja Soomes tsefalosporiini oluliselt rohkem kui Rootsis, Taanis ja Norras. Tetratsükliini kasutatakse kõige vähem Eestis ning kõige rohkem Soomes. Makroliidide kasutuses on esikohal Eesti.

Antibiootikumide kasutus ESAC-võrgustiku kvaliteedinäitajate põhjal

Antibiootikumide ambulatoorse kasutuse dünaamika Eestis ESAC-võrgustiku kvaliteedinäitajate kaupa on esitatud tabelis 1. Enamik 12 näitajast on püsinud analüüsitud perioodil stabiilsena.

Oluliselt on muutunud laia ja kitsa toimespektriga penitsilliinide, tsefalosporiinide ja makroliidide kasutamise suhe (10. kvaliteedinäitaja, J01_B/N). 2008. aastal kasutati laia toimespektriga penitsilliini, tsefalosporiini ja makroliide 5,4 korda enam kui kitsa toimespektriga antibiootikume. 2018. aastal oli vastav näitaja 16 korda suurem, muutus on kolmekordne.

Samuti muutus oluliselt beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide

Tabel 1. ESAC-võrgustiku antibiootikumide ambulatoorse kasutamise kvaliteedinäitajaid aastatel 2008–2018. Suuremad muutused on toodud paksus kirjas. Osakaal protsentides on toodud antibakteriaalsete ainete (J01) kogukasutamise suhtes. Hooajaline varieeruvus väljendab enamkasutust talvekuudel võrreldes suvekuudega protsentides

Kvaliteedinäitaja		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
1 J01	Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks (J01)*	10,5	9,7	9,8	10,8	10,4	10,3	10,2	10,5	10,4	9,9	10,3
2 J01C	Beetalaktaamanti-biootikumid, penitsilliinid	3,3	3,0	2,9	3,2	3,1	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5	3,7
3 J01D	Teised beetalaktaamanti-biootikumid*	0,9	0,8	0,9	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
4 J01F	Makroliidid, linkoosamiidid, streptogramiinid*	2,3	2,1	2,2	2,5	2,5	2,5	2,4	2,5	2,3	2,3	2,3
5 J01M	Kinoloonid*	0,9	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,8	0,8
6 J01CE_%	Beetalaktamaasitundlike penitsilliinide % kogukasutusest	2,9	2,5	2,6	2,2	2,1	2,0	1,9	1,3	1,6	1,7	1,6
7 J01CR_%	Beetalaktamaasi inhibiitoritega kombineeritud penitsilliinide % kogukasutusest	8,3	8,5	8,9	9,6	10,3	11,6	12,5	13,6	14,8	17,1	19,1
8 J01DD+DE_%	3. ja 4. põlvkonna tsefalosporiinide % kogukasutusest	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,1	0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
9 J01MA_%	Kinoloonide % kogukasutusest	8,4	8,1	8,3	7,9	8,2	8,6	8,8	8,8	8,2	7,9	7,3
10 J01_B/N	Laia ja kitsa spektriga antibiootikumide kasutamise suhe	5,4	7,1	7,9	9,0	9,5	10,3	10,5	13,8	14,9	14,7	16,0
11 J01_SV	Hooajaline varieeruvus antibiootikumide kogukasutuses	35,7	30,7	27,4	35,4	29,4	36,3	24,6	20,8	25,1	29,8	35,1
12 J01M_SV	Hooajaline varieeruvus kinoloonide kasutamises	11,3	4,4	4,1	8,3	8,4	9,2	6,2	7,1	10,8	8,4	7,7

* Defineeritud päevadoosides 1000 inimese kohta ööpäevas.

(J01CR) kasutus suhtosana kõikide antibakteriaalsete ainete (J01) kasutamisest (7. kvaliteedinäitaja, J01CR_%). 2008. aastal moodustas J01CR alarühma kasutus J01-rühmast 8,3% ning 2018. aastal oli sama näitaja üle kahe korra suurem, 19,1%.

Võrdluses Põhjamaade 2018. aasta näitajatega ilmneb, et mikroobivastaste ainete (J01) ambulatoorne kogukasutus Eestis on sarnane Soome, Rootsi, Taani ja Norra näitajatega, kuid erinevused ilmnevad nelja näitaja puhul (vt joonis 5).

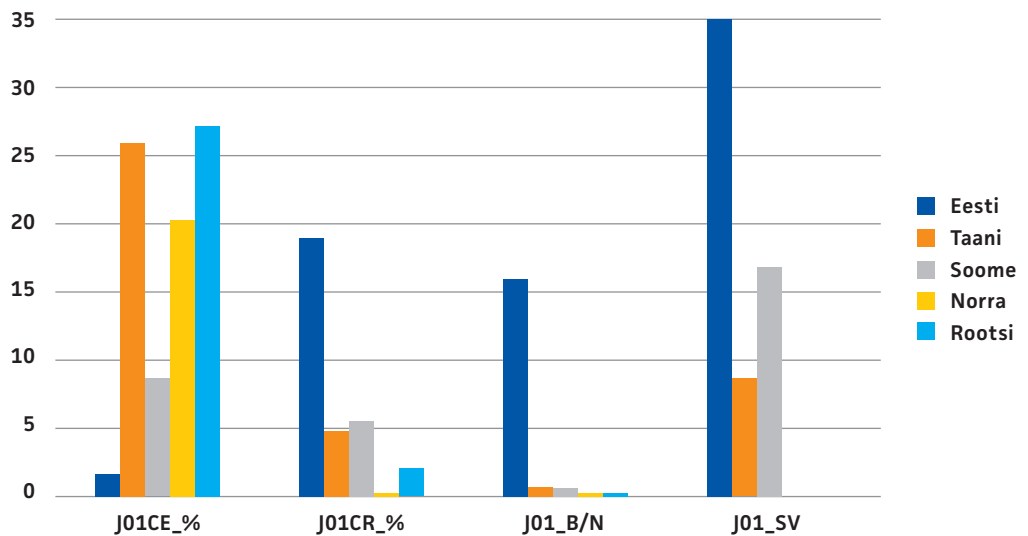
- Põhjamaades kasutatakse võrreldes Eestiga rohkem beetalaktamaasitundlike penitsilliine (J01CE_%). Nii on Taanis, Norras ja Rootsis vastav näitaja üle 20%, Soomes on see 8% ja Eestis vaid 1,6% kasutatavatest mikroobivastastest ainetest.
- Eestis kasutatakse oluliselt rohkem beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliine (J01CR_%).

Nende osakaal kogukasutusest on 19,1%, samas kui võrreldavates riikides on see alla 6%.

- Laia ja kitsa toimespektriga penitsilliinide, tsefalosporiinide ja makroliidide kasutamise suhe on Eestis võrreldes Põhjamaadega märkimisväärselt kaldu laia toimespektri poole (J01_B/N). Eestis on vastav näitaja 16, Põhjamaades 0,2–0,6.
- Hooajalises varieeruvuses (J01_SV) on näha samuti mõningast erinevust, kus kõikide mikroobivastaste ainete puhul on talvekuudel Eestis hinnanguline enamkasutamine 34% ning Taanis on see näitaja 8,6%.

ARUTELU

Esitatud analüüsi tugevuseks on üleriigilised antibakteriaalsete ravimite ambulatoorse kasutamise 11 aasta andmed, mis annavad hea ülevaate antibiootikumide kasutamise



Joonis 5. ESAC nelja kvaliteedinäitaja võrdlus Eestis ja Põhjamaades 2018. aastal. J01CE_% – beetalaktamaasitundlike penitsilliinide osakaal antibiootikumide kogukasutusest; J01CR_% – beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide osakaal kogukasutusest; J01_B/N – laia ja kitsa toimespektriga penitsilliinide, tsefalosporiinide ja makroliidide kasutamise suhe; J01_SV – antibiootikumide kasutamise hooajaline varieeruvus, enamkasutus protsentides talvekuudel. Norra ja Rootsi kohta hooajalise varieeruvuse andmed puuduvad.

olukorrast ja muutustest Eestis. Eesti on kaasatud Euroopa antibiootikumide kasutamise jälgimise võrgustikku ning rahvusvahelise metoodika kasutamine võimaldab võrrelda Eesti andmeid teiste riikidega.

Siinse ülevaate võrdlusriikideks on valitud Põhjamaad, sest nende riikide ambulatoorne antibiootikumikasutus on sarnaselt Eestiga väike ning ka invasiivsete, antibiootikumide suhtes resistentsete mikroobitüvede levimus (nt metitsilliiniresistentne *Staphylococcus aureus*, penitsilliini- ja makroliidiresistentne *Streptococcus pneumoniae*, laia toimespektriga beetalaktamaasi produtseerivad *E. coli* ja *K. pneumoniae*) ei ole märkimisväärselt erinev (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>). Samas on Eesti antibiootikumide kasutamise praktikas võrreldes Põhjamaadega mitmed erinevused, millest olulisemad puudutavad penitsilliinide ja makroliidantibiootikumide kasutust.

Eestis on võrreldes Põhjamaadega penitsilliinide kasutamise osakaal antibiootikumide kogukasutusest väiksem ning vaadeldud ajaperioodil on beetalaktamaasi inhibiitoriga kombineeritud penitsilliinide (amoksitsilliin-klavulaanhape; ampitsil-

liin-ulbaktaam) kasutamine märkimisväärselt suurenenud ning penitsilliinide kasutamine vähenenud. Sarnane trend on lähiriikidest näha ka Lätis ja Leedus. Põhjamaadest on näiteks Taanis üks riikliku mikroobivastaste ravimite kasutuse kujundamise tegevusplaani eesmärk olnud suurendada kitsa toimespektriga penitsilliinide (J01CE, nt fenoksümetüülpenitsilliin) osakaalu ambulatoorses kasutuses 36%-ni ning sellega rõhutada nende preparaatide jätkuvat toimivust paljude sagedaste haiglaväliste infektsioonide ravis (18). Rootsis on antibakteriaalse ravi juhendite kohaselt samuti esmavaliku ravimid hingamisteede infektsioonide ambulatoorseks raviks kitsa toimespektriga penitsilliinid ning sellest lähtudes on ka mainitud ravimirühma kõige sagedamini ambulatoorseks raviks määratud (19). Paraku puudub Eestis riiklik mikroobivastaste ravimite kasutamise tegevusplan.

Võrreldes Põhjamaadega kasutatakse Eesti rohkem makroliidantibiootikume, mis ei ole esmavalik enamiku bakteriaalsete infektsioonide korral. Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi ravijuhendis on näiteks respiratoorsete infektsioonide ambulatoorses ravis makroliide soovitatud vaid penitsilliiniallergia korral (v.a kroonilise

obstruktiivse kopsuhaigusega ja atüüpilise pneumoonia kahtlusega patsiendid) (20). Taanis ja Norras on seostatud makroliidide kasutamise suurenemist teatud ajaperioodidel *Mycoplasma pneumoniae* puhangutega (18, 21). Eestis ei saa makroliidide kasutust puhangutega seostada, sest kasutus on aastate jooksul olnud suur. See võib viidata makroliidide kasutamisele valedel näidustustel tingituna harjumusest seda raviks määrata. Uuringu metoodika ei võimalda paraku detailsemat analüüsi, et hinnata, milliste erialade arstid ning millistel näidustustel vastavaid antibiootikume on välja kirjutanud.

Erinevus Põhjamaadega joonistub välja ESAC kvaliteedinäitajatest ka hooajalises antibiootikumide kasutusmusteris. Sügistalvine antibiootikumide enamkasutus Eestis võib viidata sellele, et antibiootikumidega ravitakse hooajalisi viirusinfektsioone, mis valdavalt esinevad talvekuudel. Uuringutes on näidatud, et kuni 30% infektsioonide ambulatoorseks raviks välja kirjutatud antibiootikumidest ei ole vajalikud (22). Samuti on näidatud, et talvekuude antibiootikumide kasutus võib olla keskmiselt 25% suurem kui teistel aastaegadel ning et suurimad muutused väljenduvad penitsilliinide ja makroliidide suuremas kasutuses (23). Antibiootikumide ebaratsionaalset kasutamist hingamisteede infektsioonide raviks on näidanud mitmed autorid (24, 25).

Üheks põhjuseks, miks hingamisteede viirusetekkeliste infektsioonide raviks antibiootikume välja kirjutatakse, on uuringute alusel patsientide surve saada antibiootikumi (26). Kuigi Rootsi ei edasta ESAC kvaliteedinäitajate andmebaasi hooajalise varieeruvuse andmeid, on varem seal seostatud hooajalise varieeruvuse vähenemist aastate jooksul ravijuhendite parema järgimisega (27). Ka Eesti ambulatoorsete infektsioonide ravijuhendis (20) on soovitatud peamiselt hooajaliselt esinevate hingamisteede-infektsioonide, nagu ägeda tonsillofarüngiidi, ägeda bakteriaalse rinosinusiidi ja ägeda bronhiidi raviks antibiootikume vältida. Seega võiks hooajaline enamkasutus Eestis viidata probleemidele ravijuhendi järgimisel. Samas vajab ka selle oletuse kinnitamine detailsemat retseptidel põhinevat analüüsi ja haigusjuhtude auditeerimist. Tuleb mainida, et hooajalise enamkasutuse andmeid raporteerivad Euroopas vaid 15 riiki ning Eestist suurem

on see näitaja Belgias, Ungaris, Lätis ja Luksemburgis.

Antibiootikumikasutuse poliitika üks oluline eesmärk on antibiootikumide optimaalse kasutamise kaudu vähendada antibiootikumidega seotud tüsistusi. Siin saab näitena välja tuua Ameerika Toidu- ja Raviameti (*The US Food and Drug Administration*, FDA) hoiatuse makroliid-antibiootikumi asitromüsiiniga seotud potentsiaalselt eluohtlike arütmiate kohta (28). Samuti on Euroopa Raviamet välja andnud hoiatuse fluorokinoloonide rühma antibiootikumide kasutamisega seotud lihaste, kõõluste, luude ja närvisüsteemi invaliidistavate ja potentsiaalselt kauakestvate kõrvaltoimete kohta (<https://raviamet.ee/fluorokinoloonide-r%C3%BChma-antibiootikumide-ued-kasutamispirangud>). Kinoloonide kogukasutuse vähenemise suundumus on nähtav kõigis Euroopa Liidu riikides (13). Sellel võib olla seos nii resistentsuse suurenemisega näiteks *E. coli* põhjustatud uroinfektsioonide korral (29), aga ka Euroopa Raviameti soovitusel kasutada fluorokinoloonide vaid raskete infektsioonide raviks.

Riikide reastamist ESAC kvaliteedinäitajate alusel tuleb tõlgendada ettevaatlikult ning antibiootikumide kasutamise kvaliteedi, antibiootikumide ratsionaalse välja kirjutamise ning kasutamise hindamiseks tuleb ravimistatistikat ning kvaliteedinäitajaid kombineerida kliiniliste andmetega, nagu näiteks ravimi kasutamise näidustus, antibiootikumiresistentsuse tase, kohalikud ravijuhendid ja ravimite kasutamise piirangud. Riikidevahelises võrdluses on oluline silmas pidada seda, millised ravimid on eri riikides kättesaadavad. Põhjamaades on kasutusel mõned antibiootikumid, mis võimaldavad kasutusspektrit laiendada ning seeläbi osa antibiootikumide kasutamist vähendada. Näiteks kasutatakse urotrakti-infektsioonide raviks pivmetsillinaami, mis Eestis registreeritud ei ole (19).

Kindlasti peab mainima, et uuringus hinnati antibakteriaalsete ravimite ambulatoorset kogukasutust, mida mõjutavad lisaks õigetele näidustustele ka kasutatud annused ja ravi pikkus, mida saab oluliselt täpsemalt hinnata auditiga. On näidatud, et ambulatoorseks raviks määratakse antibiootikume sageli pikemaks ajaks, kui ravijuhendis on ette nähtud (30), ning et

ravijuhendites olevatest ajapiirangutest kinnipidamine vähendab oluliselt antibiootikumide kogukasutust (25).

Siiski on antibiootikumikasutuse erinevused võrreldes Põhjamaadega seletatavad ka antibiootikumipoliitika pikaajalise, järjepideva ja aktiivse rakendamise ja nendes riikides. Nii näiteks on Taanis riiklik nn teekaart antibiootikumide kasutamise vähendamiseks, milles keskendutakse perearstidele ja hambaarstidele, kuna on teada, et enamiku ambulatoorsetest antibiootikumide retseptidest kirjutavad välja just need arstid (31). Soome riiklik plaan aastateks 2017–2021 keskendub esmajärjekorras meditsiinilise töötajate ja rahva õpetamisele ning antibiootikumiresistentsuse ja antibiootikumikasutuse andmete kogumise seotud IT-süsteemide arendamisele (32). Isegi väga väikese antibiootikumide kogukasutusega riigid, nagu Holland, on leidnud võimalusi, kuidas ambulatoorset kasutust võiks veelgi vähendada (24). See näitab, et ka Eestis peaks olema võimalik antibiootikumide väljakirjutamist vähendada ning eelistada soovitatavaid kitsa toimespektriga antibiootikume, kuna antibiootikumiresistentsuse tase on Eestis sarnaselt Põhjamaadega madal.

Töö tulemusel selgusid ambulatoorse antibiootikumikasutuse detailsemat analüüsi vajavad aspektid, mistõttu on juba alustatud ka retseptiandmebaasil põhinevat analüüsi, mis võimaldab kindlaks teha, millistel näidustustel ja milliste erialade arstid antibiootikume määravad.

KOKKUVÕTE

Antibiootikumide ambulatoorne kasutus Eestis on väiksem kui Euroopas keskmiselt ning Skandinaavia riikidega sarnaselt väike. Kahjuks ei tähenda see ilmtingimata seda, et antibiootikumikasutus oleks alati ratsionaalne. Eestis on ohumärk, et suureneb laia toimespektriga antibiootikumide kasutamine kitsa toimega antibiootikumide arvelt. Eriti torkab silma oluliselt suurenenud beetalaktamaasi inhibiitori ja penitsilliini kombinatsioonide kasutamine. Põhjamaades eelistatakse oluliselt sagedamini kitsa toimespektriga antibiootikume. See näitab, et ka Eestis peaks olema võimalik antibiootikumide raviks määramise kvaliteeti parandada, eelistades soovitatavaid kitsa toimespektriga antibiootikume.

Kuigi Eestis on juulis 2019 moodustatud Sotsiaalministeeriumi juurde antibiootikumiresistentsuse juhtrühm, oleks Eestis sarnaselt Skandinaavia riikidega vaja riiklikku antibiootikumikasutuse ohjamise programmi, mis hõlmaks nii mikroobivastaste ravimite kasutamise raportite koostamist, antibiootikumikasutuse detailsemat analüüsi, kasutades haigekassa retseptiravimite andmebaasi, riiklike ravijuhendite väljatöötamist ja nende järgimise auditeid ning meditsiinilise töötajate süstemaatilise enesetäiendusprogrammi loomist mikroobivastaste ravimite kasutamise teemal. Ratsionaalne mikroobivastaste ravimite kasutamine on üheks eelduseks, et säiliks nende ravimite toimivus.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses käsitletud teemaga.

SUMMARY

Outpatient antibiotic use in Estonia

Jana Lass^{1,2}, Piret Mitt^{3,4}, Kaidi Telling^{3,4}, Elviira Linask⁵, Ott Laius⁵, Epp Sepp⁴, Paul Naaber^{4,6}, Irja Lutsar⁴

Background and objectives: The current study describes changes in the pattern of prescribing outpatient antibacterial medicines in Estonia during 2008–2018, compares antibiotic use and changes in the patterns of antimicrobial resistance in Estonia and in the Nordic countries.

Methods: Data of antibiotic use is presented as defined daily doses per 1000 inhabitants per day (DDD/1000/day) and is based on the wholesaler's quarterly reports. The quality of antibiotic use is assessed using the ESAC-Net (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*) quality indicators. Microbial resistance data is based on the ECDC (European Centre for Diseases Prevention and Control) data.

Results: The consumption of outpatient antibiotics in Estonia in 2018 was similar to the consumption in Finland, Sweden, Denmark and Norway (10.2; 13.2; 10.8; 13.7 and 14.0 DDD/1000/day, respectively).

Although there were no marked changes in the total consumption of antibacterial

¹ Pharmacy, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

² Department of Pharmacology, University of Tartu, Estonia,

³ Infection control department, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

⁴ Department of Microbiology, University of Tartu, Estonia,

⁵ Estonian Agency of Medicines, Tartu, Estonia,

⁶ Synlab Eesti, Tartu, Estonia

Correspondence to:

Jana Lass
jana.lass@kliinikum.ee

Keywords:

outpatient antibiotic use, quality indicators

medicines in Estonia during 2008-2018, the spectrum of prescribed antibacterial medicines changed. The number of prescriptions for broad-spectrum penicillins decreased and the number of prescriptions for penicillin and betalactamase inhibitor combination products increased.

Cephalosporin use increased slightly in the study period and the consumption of quinolone antibiotics decreased.

According to the ESAC-Net quality indicators for outpatient antibacterial medicines, their use was relatively similar to that of the Scandinavian countries, except for the proportion of betalactamase-sensitive penicillins, which was higher in the Nordic countries compared to Estonia.

Conclusion: The total use of antibacterial medicines in Estonia is stable but lower compared to the European countries. However, the use of broad-spectrum antibiotics is increasing in Estonia, which requires further analysis.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. WHO. Averting the AMR crisis, 2019 <https://www.oecd.org/health/health-systems/Averting-the-AMR-crisis-Policy-Brief-32-March-2019.PDF>.
2. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microb Infect* 2016;22:416–22.
3. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1170–5.
4. Gutierrez-Gutiérrez B, Rodríguez-Baño J. Current options for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different groups of patients. *Clin Microb Infect* 2019;25:932–42.
5. Barbier F, Lisboa T, Nseir S. Understanding why resistant bacteria are associated with higher mortality in ICU patients. *Int Care Med* 2016;42:2066–9.
6. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *British Med J* 2010;340:c2096.
7. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Inf Dis* 2014;14:13.
8. McDonnell L, Armstrong D, Ashworth M, Dregan A, Malik U, White P. National disparities in the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe: an observational study in 29 countries. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3199–204.
9. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet* 2005;365:579–87.
10. Ivanovska V, Hek K, AKM, Leufkens HGM, Nielen MMJ, van Dijk L. Affiliations expand. Antibiotic prescribing for children in primary care and adherence to treatment guidelines. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1707–14.

11. Dyar OJ, Beović B, Vlahović-Palčevski V, et al. How can we improve antibiotic prescribing in primary care? *Expert Rev Anti-inf Ther* 2016;14:403–13.
12. 20 aastat ravimistatistikat Eestis. Ravimiamet; 2015. <https://ravimiamet.ee/sites/default/files/Antibiootikumide%20kasutamine.pdf>.
13. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) and mebaas <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database> (vaadatud 18.06.2020).
14. Matus M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:401–7.
15. Elseviers MM, Ferech M, Stichele RV, Goossens H, ESAC project group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997–2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2007;16:115–23.
16. Kiiwet RA, Dahl ML, Llerena A, Maimets M, Wettermark B, Berez R. Antibiotic use in 3 European university hospitals. *Scand J Inf Dis* 1998;30:277–80.
17. Lass J, Odland V, Irs A, Lutsar I. Antibiotic prescription preferences in paediatric outpatient setting in Estonia and Sweden. *Springerplus* 2013;2:124.
18. DANMAP 2018 – September 2019 – ISSN 1600-2032. https://www.danmap.org/-/media/arkiv/projekt-sites/danmap/danmap-reports/danmap-2018/danmap_2018.pdf?la=en (vaadatud 16.06.2020).
19. Swedres-Svarm 2018. Consumption of antibiotics and occurrence of resistance in Sweden. Solna/Uppsala ISSN1650-633.2. https://www.sva.se/media/jzdlctnk/rapport_swedres-svarm_2018.pdf (vaadatud 16.06.2020).
20. Eesti Ambulatoorse Infektsioonide Ravi Juhend 2018. https://www.esid.ee/cms/tl_files/failid/failid/Amb_inf_ravi_2018.pdf (vaadatud 16.06.2020).
21. NORM/NORM-VET 2018. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2019. ISSN:1502-2307 <https://www.vetinst.no/en/surveillance-programmes/norm-norm-vet-report> (vaadatud 16.06.2020).
22. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011. *JAMA* 2016;315:1864–73.
23. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Taylor TH. Trends and seasonal variation in outpatient antibiotic prescription rates in the United States, 2006 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2763–6.
24. van den Broek d'Obrenan J, Verheij TJM, Numans ME, van der Velden AW. Antibiotic use in Dutch primary care: relation between diagnosis, consultation and treatment. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1701–7.
25. Smieszek T, Pouwels KB, Dolck FCK, et al. Potential for reducing inappropriate antibiotic prescribing in English primary care. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:ii36–ii43.
26. Fletcher-Lartey S, Yee M, Gaarslev C, Khan R. Why do general practitioners prescribe antibiotics for upper respiratory tract infections to meet patient expectations: a mixed methods study. *BMJ open* 2016;6:e012244.
27. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *BMJ Quality & Safety* 2007;16:440–5.
28. King LM, Bartoces M, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Changes in US outpatient antibiotic prescriptions from 2011–2016. *Clin Inf Dis* 2020;70:370–7.
29. Pouwels KB, Hopkins S, Llewelyn MJ, Walker AS, McNulty CAM, Robotham JV. Duration of antibiotic treatment for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines. *BMJ* 2019;364:i440.
30. Lee DS, Lee SJ, Choe HS. Community-acquired urinary tract infection by Escherichia coli in the era of antibiotic resistance. *Bio-Med Res Intern* 2018, <https://doi.org/10.1155/2018/7656752>.
31. Petersen I, Hayward AC, SACAR Surveillance Subgroup. Antibacterial prescribing in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:i43–i47.
32. WHO. The National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2017–2021, <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3965-3>. https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_AMR_National_Action_Plans_110618.pdf?ua=1 (vaadatud 16.06.2020).