

Anaeroobsete bakterite spekter ja antibiootikumitundlikkus 2016. ja 2020. aastal TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise mikrobioloogia osakonna andmetel

Krista Lõivukene¹, Siiri Kõljalg^{1,2}, Kadri Kermes¹, Epp Sepp², Paul Naaber^{2,3}

Eesmärk. Kirjeldada TÜ Kliinikumi ühendlabori mikrobioloogia osakonnas isoleeritud anaeroobsete bakterite liigilist jaotust ja ravimitundlikkust, et hinnata ajas toimunud muutusi ning vajadust empiirilise ravi ja tundlikkuse suhtes testitavate antibiootikumide valiku korrigeerimiseks.

Metoodika. Analüüsiti 2016. ja 2020. aastal ühendlabori mikrobioloogialaboris isoleeritud anaeroobsete bakterite liigilist kooslust ja antibiootikumitundlikkust. Bakterid samastati MALDI-TOF-seadmega. Antibiootikumitundlikkuse määramiseks kasutati gradienttste, tulemusi hinnati mikroobivastase tundlikkuse testimise Euroopa komitee (EUCAST; The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriteeriumite alusel.

Tulemused. Anaeroobsete külvide tegemine suurenes nelja aasta jooksul 29%, kuid positiivsete külvide protsent oli sarnane, vastavalt 9,1% ja 10,4%.

Sagedasemad isoleeritud anaeroobid olid Gram-negatiivsed anaeroobsed pulkbakterid (*B. fragilis*, *Bacteroides spp.* ja *Prevotella spp.*). Gram-positiivsete anaeroobide esinemine oli aastate jooksul ühtlaselt madal, suurenenud oli *Clostridium spp.* esinemissagedus ja erinevate Gram-positiivsete kokkide liigiline mitmekesisus.

Tundlike anaeroobsete bakterite osakaal kahel uuritud aastal oli sarnane, erinevused ilmnesid vaid antibiootikumide minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) väärtuste võrdlemisel. Statistiliselt oluline erinevus ilmnes Gram-negatiivsete pulkbakterite ampitsilliini-sulbaktami, imipeneemi ja klindamütsiini MIKi väärtustes ($p < 0,05$), mis 2020. aastal olid suuremad kui 2016. aastal.

Kokkuvõte ja järeldused. Anaeroobsete infektsioonide diagnostika ja külvide tegemine on aastatega paranenud ja bakterite struktuur rühma tasemel on olnud püsiv, kuid suurenenud on erinevate tuvastatud liikide arv. Anaeroobide tundlikkuse muster on olnud stabiilne, kuid muutused MIKi väärtustes võivad viidata resistentsuse edasisele kasvule. Seega tuleks anaeroobide resistentsuse muutusi jälgida pikemas perspektiivis, sest see võimaldaks korrigeerida empiirilist ravi ja kasutatavaid antibiootikumiridu.

Anaeroobsed bakterid kuuluvad inimese normaalsesse mikrobiootasse, koloniseerides limaskesti ning vähemal määral nahka (1, 2). Endogeensete anaeroobsete bakterite sattumine limaskestadelt keha steriilsetesse piirkondadesse võib põhjustada infektsioone (3, 4). Anaeroobsed infektsioonid võivad kulgeda raskelt ja eluohtlikult, infektsioonide sagedus suureneb tüsistunud põhihaiguste

puhul (5). Uuringud näitavad, et sobiva anaeroobidele suunatud ravi puudumine mõjutab negatiivselt ravitulemust (6). Anaeroobide diagnostika on aeganõudev, erilisi kasvutingimusi vajav ja seega kallim kui aeroobsete bakterite kultiveerimine – see võib panna laborid kulupõhiste valikute ette (7).

Anaeroobsete infektsioonide empiirilist ravi alustatakse laia toimespektriga

Eesti Arst 2021;
100(11):605–614

Saabunud toimetusse:
10.06.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
02.08.2021
Avaldatud internetis:
26.11.2021

¹ Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabor,
² Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditiini instituudi mikrobioloogia osakond,
³ SYNLAB Eesti OÜ

Kirjavahetajaautor:
Krista Lõivukene
krista.loivukene@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
anaeroobsed infektsioonid,
antibiootikumitundlikkus

antibiootikumidega tundlikkust rutiinselt määramata (8). Empiirilise ravi põhineb enamasti kirjanduse andmetel, kuid piirkonniti võib erineda tekitajate spekter, kasutatavad antibiootikumid ja bakterite tundlikkus nende suhtes (9–12). Kirjandusel põhinevate andmete üldist kasutamist raskendab anaeroobide resistentsuse muutumine ajas ja taksonoomilised ümberkorraldused, kus näiteks varasem üks perekond jaotatakse eraldi taksonoomilisteks üksusteks (2, 11, 13).

Anaeroobsete bakterite ravimiresistentsuse jälgimine ei kuulu rutiinsesse seiresse ning seetõttu saadakse vastavaid andmeid vaid suunatud uuringutest. Eestis on anaeroobseid mikroobe uuritud alates 1990ndatest, avaldatud andmed jäävad aastatesse 1997, 2003 ja 2008 (14–16). Vaatamata pikale ajaperioodile ei ole anaeroobse külvi tehnika ja tundlikkuse määramine muutunud. Muutunud on diagnostika võimalused seoses maatriksi assisteeritud laserdesorptsioon-ionisatsiooniga meetodika (MALDI-TOF; *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry*) kasutusele võtmisega kliinikumi ühendlaboris aastal 2014 ja taksonoomilised ümberhindamised SNOMEDI (*SNOMED Clinical Terms*) andmebaasi alusel. Tundlikkuse hindamise kriteeriumid vahetusid aastal 2011, kui mikrobioloogia labor läks üle Ameerika kliiniliste ja laboratoorsete standardite (CLSI; Clinical and Laboratory Standards Institute) kriteeriumitelt mikroobivastase tundlikkuse testimise Euroopa komitee (EUCAST; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) standarditele.

Uuringu eesmärk oli hinnata võimalikke muutusi kliinilisi infektsioone tekitanud anaeroobsete bakterite spektris ning ravimiresistentsuses viimase viie aasta jooksul TÜ Kliinikumi ühendlaboris tehtud analüüside põhjal.

MATERJAL JA MEETODID

Analüüsiti 2016. ja 2020. aastal kliinilise mikrobioloogia laboris isoleeritud anaeroobsete bakterite liigilist koostist ja antibiootikumitundlikkust. Võrdluseks kasutati ka varasema ajaperioodi andmeid (2001–2006).

Anaeroobsed külvid ja mikroobivastase resistentsuse määramine põhinesid laborisestel juhistel ja käsiraamatutel (7, 13, 17–19). Anaeroobsed bakterid samastati MALDI-TOF-seadmega (Bruker Daltonics, Germany)

(20). Antibiootikumitundlikkuse määramisel kasutati gradienttteste (Liofilchem s.r.l., Roseto degli Abruzzi, Teramo, Italy) ja Muelleri-Hintoni agarit (Oxoid Limited, Basingstoke, United Kingdom). Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK) määrati ampitsilliini-sulbaktami, imipeneemi, klindamütsiini, metronidasooli, penitsilliini ja tsefoksitiini suhtes ning seda hinnati EUCASTi kriteeriumitest lähtudes.

Andmete kogumisel kasutati eLabori infosüsteemi OLAP (*online* päringute süsteem). Andmete töötlemiseks kasutati programmi PAST 4.03 (21), kus patogeenide tundlikkust – antibiootikumide minimaalseid inhibeerivaid kontsentratsioone – võrreldi Manni-Whitney testiga.

TULEMUSED JA ARUTELU

Anaeroobsete külvide tegemise praktika 2016. ja 2020. aastal

Anaeroobsete materjalide võtmise praktikas ega transpordi- ja külvisöötmete koostises uuritud aastatel muutusi polnud. Aastas tehtud anaeroobsete külvide hulk suurenes 1725 võrra (29%): 2016. aastal tehti 4258 ja 2020. aastal 5983 anaeroobset külvi. Kliinikumist saadeti 2016. aastal laborisse 4009 ja 2020. aastal 5149 anaeroobset külvi. Väljastpoolt kliinikumi (perearstid, tervisekeskused, kliinikumiga võrgustunud haiglad) saadetud proove oli vastavalt 249 ja 834. Uuritud materjalideks olid veri ($n = 2212$), haavaeritised, koematerjalid ja kehavedelikud/punktaadid ($n = 8029$). Positiivsete külvide protsent oluliselt ei erinenud, olles vastavalt 9,06% ja 10,35%.

Anaeroobsete ja aeroobsete külvide koostellimist oli raskem hinnata. Seetõttu võtsime uuritavaks valimiks Bactec-süsteemi (Becton Dickinson, USA) külvid (kõik materjalid koos ja verekülvid eraldi). Bactec-külviproovide võtmiste sagedus suurenes nelja aastaga nii kõikide materjalide (+ 24%) kui ka verekülvide (+ 35%) osas, seda tänu „veresettide“ mõiste (1 verekülv (*set*) = ühel ajahetkel ühest kohast (ühel punktsioonil) võetud proovi külviks kasutatud külvipudelite arv) kasutuselevõtule ja infektsionistide pidevale selgitustööle.

Mikroobirühmade spekter

2016. aastal isoleeriti 388 ja 2020. aastal 623 erinevat anaeroobset mikroobi, mis perekonna tasemel on esitatud tabelis 1.

Meile olid kättesaadavad ka ajavahemikul 2001–2006 kogutud andmed, mil anaeroobide samastamine toimus perekonna, harvem liigi tasemel nende morfoloogia, diferentseerivate diskide mustri ja biokeemi-

liste testide alusel (16) – seega on tookordne jaotus võrreldav vaid rühma tasemel (vt tabel 2). Diagnostiliste võimaluste areng ja taksonoomia muutused selgitavad Gram-negatiivsete prevaleerivate anaeroobide

Tabel 1. Anaeroobsete mikroobide liigiline spekter 2016. ja 2020. aastal

| Aasta | 2016 | | 2020 | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| | Positiivsete uuringute arv, n = 388 | Positiivsete uuringute % | Positiivsete uuringute arv, n = 623 | Positiivsete uuringute % |
| Mikroobigrupp | | | | |
| Gram-negatiivsed pulkbakterid | | | | |
| <i>Bacteroides spp.</i> | 97 | 25,0 | 154 | 24,7 |
| <i>Prevotella spp.</i> | 96 | 24,7 | 145 | 23,3 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 69 | 17,8 | 118 | 18,9 |
| <i>Fusobacterium spp.</i> | 23 | 5,9 | 49 | 7,9 |
| <i>Parabacteroides spp.</i> | 6 | 1,5 | 8 | 1,3 |
| <i>Porphyromonas spp.</i> | 5 | 1,3 | 1 | 0,2 |
| <i>Bilophila spp.</i> | 1 | 0,3 | 0 | 0 |
| <i>Capnocytophaga spp.</i> | 0 | 0 | 2 | 0,3 |
| <i>Dialister spp.</i> | 0 | 0 | 2 | 0,3 |
| <i>Odoribacter spp.</i> | 0 | 0 | 1 | 0,2 |
| Gram-negatiivsed kokid | | | | |
| <i>Veillonella spp.</i> | 6 | 1,5 | 10 | 1,6 |
| Gram-positiivsed pulkbakterid | | | | |
| <i>Clostridium spp.</i> | 31 | 8,0 | 39 | 6,3 |
| <i>Cutibacterium spp.</i> | 12 | 3,1 | 10 | 1,6 |
| <i>Bifidobacterium spp.</i> | 4 | 1,0 | 2 | 0,3 |
| <i>Atopobium spp.</i> | 2 | 0,5 | 0 | 0,0 |
| <i>Actinomyces spp.</i> | 1 | 0,3 | 4 | 0,6 |
| <i>Microbacterium spp.</i> | 1 | 0,3 | 0 | 0 |
| <i>Eubacterium spp.</i> | 0 | 0 | 3 | 0,5 |
| <i>Eggerthella spp.</i> | 0 | 0 | 4 | 0,6 |
| <i>Actinotignum spp.</i> | 0 | 0 | 1 | 0,2 |
| <i>Collinsella spp.</i> | 0 | 0 | 1 | 0,2 |
| <i>Eggerthia spp.</i> | 0 | 0 | 1 | 0,2 |
| <i>Slackia spp.</i> | 0 | 0 | 1 | 0,2 |
| Gram-positiivsed kokid | | | | |
| <i>Peptoniphilus spp.</i> | 10 | 2,6 | 19 | 3,0 |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i> | 8 | 2,1 | 13 | 2,1 |
| <i>Anaerococcus spp.</i> | 6 | 1,5 | 6 | 1,0 |
| <i>Fingoldia magna</i> | 5 | 1,3 | 20 | 3,2 |
| Anaeroobne <i>Staphylococcus spp.</i> | 3 | 0,8 | 1 | 0,2 |
| <i>Parvimonas micra</i> | 1 | 0,3 | 5 | 0,8 |
| <i>Weissella spp.</i> | 1 | 0,3 | 0 | 0,0 |
| <i>Murdochiella spp.</i> | 0 | 0 | 1 | 0,2 |
| <i>Peptococcus spp.</i> | 0 | 0 | 1 | 0,2 |
| <i>Ruminococcus spp.</i> | 0 | 0 | 1 | 0,2 |

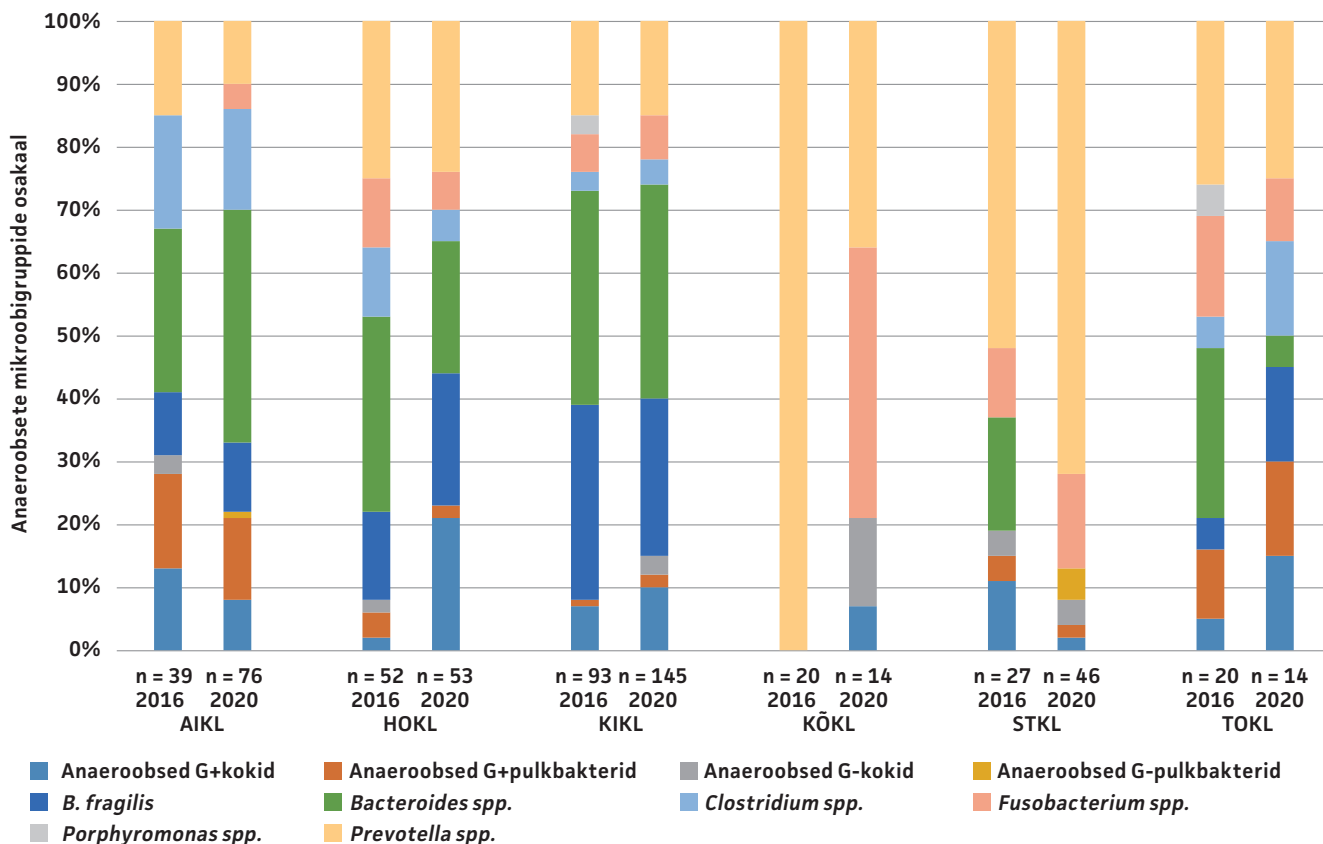
(*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides spp.* ja *Prevotella spp.*) rühmade protsentuaalset erinevust ajas ja seda, miks *Porphyromonas spp.* leid on aastate vältel vähenenud (11, 22).

Prevotella spp. ja *Porphyromonas spp.* puhul põhines tolleaegne diagnostika pigem pigmenteerunud pesade otsingul. Praegu-

seks on need mikroobirühmade fenotüübi omadused ümber hinnatud ja pigmentatsiooni esinemine ei mängi samastamisel enam nii suurt rolli. Veelgi keerulisem on olnud klostriidide ja Gram-positiivsete anaeroobsete kokkide diagnostika areng. Klostriidide varasem diagnostika põhines

Tabel 2. TÜ Kliinikumi ühendlaboris aastatel 2001–2006, 2016 ja 2020 isoleeritud anaeroobsete mikroobide protsentuaalne jaotus

| Mikroobigrupp | 2001–2006 n = 1059 | 2016 n = 388 | 2020 n = 623 |
|--|-----------------------|-----------------|-----------------|
| <i>B. fragilis</i> | 27,9 | 17,8 | 18,9 |
| <i>Prevotella spp.</i> | 22,7 | 24,7 | 24,7 |
| <i>Bacteroides spp.</i> | 16,6 | 25,0 | 24,7 |
| <i>Fusobacterium spp.</i> | 12,2 | 5,9 | 7,9 |
| <i>Porphyromonas spp.</i> | 3,3 | 1,3 | 0,2 |
| Anaeroobsed gramnegatiivsed pulkbakterid | 0 | 3,1 | 2,2 |
| Anaeroobsed gramnegatiivsed kokid | 0,3 | 1,5 | 1,6 |
| <i>Clostridium spp.</i> | 0 | 8,0 | 6,3 |
| Anaeroobsed grampositiivsed pulkbakterid | 3,4 | 5,0 | 4,3 |
| Anaeroobsed grampositiivsed kokid | 13,6 | 9,0 | 10,8 |



AIKL – anestezioloogia ja intensiivravi kliinik; HOKL – hematoloogia-onkoloogia kliinik; KIKL – kirurgiikliinik; KÖKL – kõrvkliinik; STKL – stomatoloogia kiinik; TOKL – traumatoloogia ja ortopeedia kliinik

Joonis 1. Anaeroobsete mikroobide protsentuaalne jaotus erinevatest osakondadest saadatud materjalides.

preparaadis nähtud eoste paigutusel, mis aga erinevas kasvustaadiumis ei avaldunud. Eelnevatel aastatel samastatud *Peptococcus spp.* jaotus on muutunud veelgi enam, lisanud on uued mikroobiperekonnad (2, 9).

Mikroobirühmade jaotus kliinikumi osakondades

Järgnevalt võrdlesime anaeroobsete mikroobirühmade jaotust nendes kliinikumi osakondades, kus anaeroobide määramiseks suunatud külvide hulk ja anaeroobsete bakterite isoleerimine oli arvukam (vt joonis 1).

Bakteroide, sh *Bacteroides fragilis*'t leidis enim kirurgiakliinikus, anestesioloogia ja intensiivravi kliinikus ning hematoloogia-onkoloogia kliinikus. Kuigi kättesaadavad andmed ei võimaldanud eristada, millist liiki haavainfektsioonidega oli tegemist, võib põhjuseks pidada kõhuõõnega seotud infektsioone. Stomatoloogia kliinikus ja kõrvakliinikus prevaleeris *Prevotella spp.*, mis on sage suuõõne mikroob ja seotud ka kroonilise parodontiidiga (16). Kõige enam erinevaid mikroobirühmi leidsime kirurgiakliinikus (n = 8), anestesioloogia ja intensiivravi kliinikus (7 kuni 8) ning hematoloogia-onkoloogia kliinikus (7 kuni 8).

Anaeroobsete bakterite tundlikkus

Seejärel kõrvutasime anaeroobide tundlikkuse muutust ajas. Antibiootikumitundlikkuse määramise meetodika uuritava perioodil ei muutunud: testiti ampitsilliini-sulbaktami, klindamütsiini, metronidasooli, penitsilliini tundlikkust, hiljem lisandus imipeneemi ja tsefoksitiini tundlikkuse hindamise võimalus. 2016. ja 2020. aasta tundlike tüvede protsent, MIKi piirid ja MIK 50/90 (minimaalne kontsentratsioon, mis inhibeerib vastavalt vähemalt 50% ja 90% isoleeritud bakteritest) on esitatud tabelis 3. Tabelisse on lisatud ka 2001. kuni 2006. aastal kogutud anaeroobide tundlikkuse andmed.

Tundlike tüvede protsent kahel uuritud aastal oli sarnane, erinevused ilmnemid vaid MIKi väärtuste võrdlemisel (vt joonis 2a, b, c). *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Clostridium spp.* ja Gram-positiivsete kokkide MIKi väärtused olid 2016. aastal võrreldes 2020. aastaga kõikide antibiootikumide puhul sarnased ($p > 0,05$).

Metronidasooli, penitsilliini ja tsefoksitiini MIKi väärtused olid Gram-negatiivsete

anaeroobide osas (*B. fragilis*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*), v.a *Fusobacterium spp.*, 2016. ja 2020. aastal statistiliselt sarnased ($p > 0,05$). Kuna *Porphyromonas spp.* leidis ühel aastal vaid ühel ja teisel aastal viiel juhul, jäid need bakterid võrdlusest välja. *B. fragilis*'e ja *Bacteroides spp.* klindamütsiini MIKid ei erinenud, samuti ei erinenud *Bacteroides spp.* imipeneemi MIKi väärtused ($p > 0,05$).

Statistiliselt oluline erinevus ilmnemise ampitsilliini-sulbaktami (*B. fragilis*'e $p = 0,0001$, *Bacteroides spp.* $p = 0,001$, *Prevotella spp.* $p = 0,0001$), imipeneemi (*B. fragilis*'e $p = 0,0044$ ja *Prevotella spp.* $p = 0,0072$) ning klindamütsiini (*Prevotella spp.* $p = 0,0039$) MIKi väärtustes, mis olid 2020. aastal suuremad kui 2016. aastal. Üldiselt olid anaeroobid uuritud antibiootikumide suhtes hea tundlikkusega, kuid igas rühmas esines ka resistentsid tüvesid. Erinevalt 2020. aastast puudusid 2016. aastal ampitsilliini-sulbaktami ja imipeneemi suhtes resistentsed prevotellad ja klindamütsiiniresistentsed fusobakterid. Klindamütsiiniresistentsus oli kõrge *Bacteroides non fragilis*'e rühma anaeroobide hulgas (vt joonis 2c), mis võib osutada oluliseks empiirilise ravi ebaõnnestumise põhjuseks. 2003. ja 2008. aastal avaldatud artiklites sellist tendentsi Eestis veel ei täheldatud (15, 16).

Kirjanduses on piisavalt andmeid anaeroobsete bakterite resistentsuse suureneamise kohta (23–25), mida kaudselt kinnitavad ka praegused tulemused. Antibiootikumide kasutamise seost resistentsuse kujunemisega on lühikese ajavahemiku ja suhteliselt väheste andmete tõttu raske tõestada. Ampitsilliini-sulbaktami kasutatakse nii aeroobsete kui ka anaeroobsete infektsioonide ravis, lähtudes kliinikumi antibiootikumravi juhendist (26), samuti on täheldatud beetalaktaamide kasutamise mõningast suurenemist (27). Sama on leidnud Eesti andmeid uurides Lass kaasautoritega (28). Ampitsilliini-sulbaktami MIKi väärtuste muutused esialgu veel resistentsuse suurenemisena ei ilmnenu.

JÄRELDUSED

- Anaeroobsete infektsioonide olulisuse teadvustumine ja külvide saatmine on aastate jooksul paranenud, kuid labori teavitustöö, arstide nõustamine ja paremate, kasutuajasoõbralikumate materjalivõtu vahendite otsimine jääb endiselt labori ülesandeks.

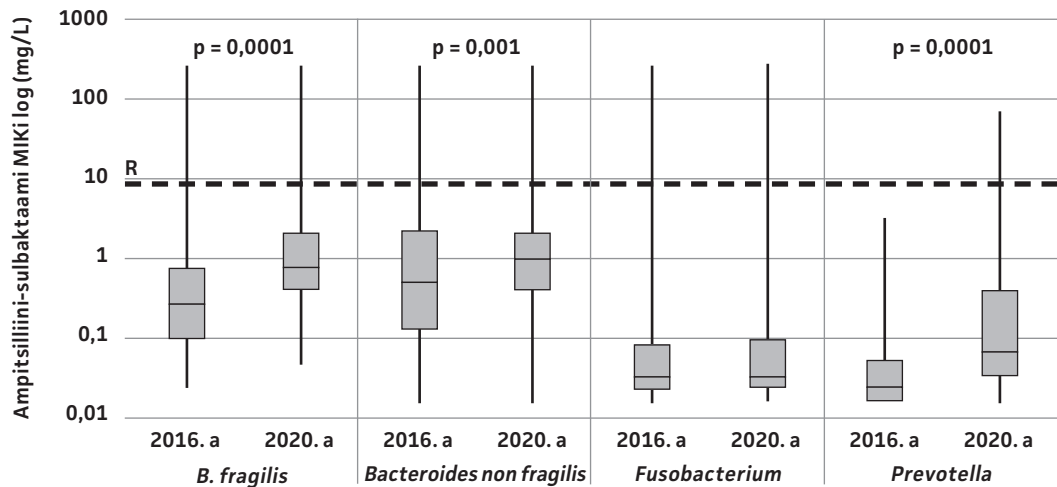
Tabel 3. Anaeroobide antibiootikumitundlikkus aastatel 2001–2006, 2016 ja 2020

| Mikroobigrupp | Antibiootikum | 2001–2006, n = 1059 | | Tundlike tüvede % |
|---------------------------|---------------------------|---------------------|----------------|-------------------|
| | | Tundlike tüvede % | MIK 50/90 mg/L | |
| <i>B. fragilis</i> | Ampitsilliin + sulbaktaam | 94 | 0,75/8 | 97 |
| | Imipeneem | Pole tehtud | Pole tehtud | 97 |
| | Klindamütsiin | 79 | 0,19/256 | 82 |
| | Metronidasool | 100 | 0,25/1 | 96 |
| | Penitsilliin | 17 | 1/32 | 2 |
| | Tsefoksitiin | Pole tehtud | Pole tehtud | Hinnang puudub |
| <i>Bacteroides spp.</i> | Ampitsilliin+sulbaktaam | 99 | 0,032/0,75 | 83 |
| | Imipeneem | Pole tehtud | Pole tehtud | 94 |
| | Klindamütsiin | 97 | 0,016/0,75 | 64 |
| | Metronidasool | 100 | 0,047/0,75 | 94 |
| | Penitsilliin | 52 | 0,023/2 | 7 |
| | Tsefoksitiin | Pole tehtud | Pole tehtud | Hinnang puudub |
| <i>Fusobacterium spp.</i> | Ampitsilliin + sulbaktaam | 96 | 0,125/2 | 96 |
| | Imipeneem | Pole tehtud | Pole tehtud | 96 |
| | Klindamütsiin | 96 | 0,032/0,25 | 100 |
| | Metronidasool | 100 | 0,04/0,125 | 100 |
| | Penitsilliin | 74 | 0,016/0,5 | 85 |
| | Tsefoksitiin | Pole tehtud | Pole tehtud | Hinnang puudub |
| <i>Prevotella spp.</i> | Ampitsilliin + sulbaktaam | 100 | 0,064/0,75 | 100 |
| | Imipeneem | Pole tehtud | Pole tehtud | 100 |
| | Klindamütsiin | 98 | 0,016/0,125 | 84 |
| | Metronidasool | 100 | 0,032/0,25 | 100 |
| | Penitsilliin | 46 | 0,016/0,38 | 39 |
| | Tsefoksitiin | Pole tehtud | Pole tehtud | Hinnang puudub |
| <i>Porphyromonas spp.</i> | Ampitsilliin + sulbaktaam | 100 | 0,125/0,75 | 100 |
| | Imipeneem | Pole tehtud | Pole tehtud | 100 |
| | Klindamütsiin | 100 | 0,016/0,19 | 80 |
| | Metronidasool | 100 | 0,047/3 | 100 |
| | Penitsilliin | 54 | 0,032/0,25 | 20 |
| | Tsefoksitiin | Pole tehtud | Pole tehtud | Hinnang puudub |
| <i>Clostridium spp.</i> | Ampitsilliin + sulbaktaam | 100 | 0,125/0,19 | 92 |
| | Imipeneem | Pole tehtud | Pole tehtud | 96 |
| | Klindamütsiin | 79 | 0,19/8 | 92 |
| | Metronidasool | 100 | 0,5/3 | 91 |
| | Penitsilliin | 84 | 0,094/0,25 | 75 |
| | Tsefoksitiin | Pole tehtud | Pole tehtud | Hinnang puudub |
| G+kokid | Ampitsilliin + sulbaktaam | 100 | 0,023/0,25 | 100 |
| | Imipeneem | Pole tehtud | Pole tehtud | 100 |
| | Klindamütsiin | 93 | 0,094/0,25 | 83 |
| | Metronidasool | 43 | 256/256 | 86 |
| | Penitsilliin | 43 | 0,023/0,25 | 93 |
| | Tsefoksitiin | Pole tehtud | Pole tehtud | Hinnang puudub |

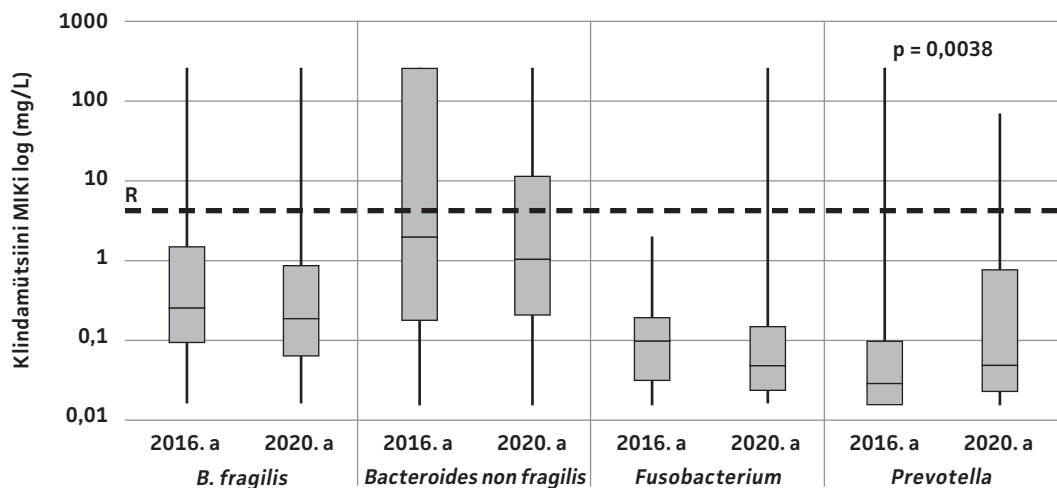
MIK – minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon, MIK 50/90 – minimaalne kontsentratsioon, mis inhibeerib vastavalt vähemalt 50% ja 90%

| 2016, n = 340 | | 2020, n = 556 | | |
|---------------|-----------------|-------------------|------------|-----------------|
| MIKi piirid | MIK 50/90 mg/L | Tundlike tüvede % | MIK piirid | MIK 50/90 mg/L |
| 0,023–256 | 0,25/1,5 | 89 | 0,047–256 | 0,75/6 |
| 0,002–32 | 0,94/0,38 | 92 | 0,008–32 | 0,125/1 |
| 0,016–256 | 0,25/16 | 86 | 0,016–256 | 0,19/256 |
| 0,032–256 | 0,75/2 | 97 | 0,032–256 | 0,5/2 |
| 0,006–32 | 32/32 | 0 | 3–32 | 32/32 |
| 0,032–256 | 8/32 | Hinnang puudub | 0,032–256 | 32/32 |
| 0,016–256 | 0,5/256 | 72 | 0,016–256 | 1/256 |
| 0,003–32 | 0,25/1,5 | 96 | 0,008–32 | 0,25/1,5 |
| 0,016–256 | 2/256 | 71 | 0,016–256 | 1/256 |
| 0,023–256 | 0,75/3 | 94 | 0,016–256 | 0,75/2 |
| 0,002–32 | 32/32 | 6 | 0,004–32 | 32/32 |
| 0,047–256 | 24/256 | Hinnang puudub | 0,047–256 | 16/256 |
| 0,016–256 | 0,032/0,25 | 96 | 0,016–256 | 0,032/0,38 |
| 0,004–32 | 0,032/0,094 | 94 | 0,004–32 | 0,032/0,38 |
| 0,016–2 | 0,094/0,25 | 98 | 0,016–256 | 0,047/0,38 |
| 0,016–1,5 | 0,099/0,38 | 100 | 0,016–1 | 0,094/0,38 |
| 0,006–32 | 0,016/32 | 87 | 0,003–32 | 0,016/2 |
| 0,023–256 | 0,125/1 | Hinnang puudub | 0,016–256 | 0,125/1,5 |
| 0,016–3 | 0,023/0,094 | 97 | 0,016–64 | 0,064/1 |
| 0,002–0,38 | 0,032/0,064 | 97 | 0,002–8 | 0,047/0,19 |
| 0,016–256 | 0,023/256 | 78 | 0,016–256 | 0,047/256 |
| 0,016–4 | 0,25/1,5 | 99 | 0,016–256 | 0,5/1,5 |
| 0,002–32 | 2/32 | 42 | 0,003–32 | 4/32 |
| 0,016–6 | 0,5/2 | Hinnang puudub | 0,016–256 | 0,75/4 |
| 0,016–0,125 | Väike arv n = 5 | 100 | 0,023 | Väike arv n = 1 |
| 0,003–0,064 | Väike arv n = 5 | 100 | 0,003 | Väike arv n = 1 |
| 0,023–256 | Väike arv n = 5 | 100 | 0,023 | Väike arv n = 1 |
| 0,016–0,5 | Väike arv n = 5 | 100 | 0,023 | Väike arv n = 1 |
| 0,016–32 | Väike arv n = 5 | 100 | 0,012 | Väike arv n = 1 |
| 0,016–0,5 | Väike arv n = 5 | Hinnang puudub | 0,023 | Väike arv n = 1 |
| 0,016–256 | 0,023/2 | 97 | 0,016–48 | 0,094/1 |
| 0,008–4 | 0,094/1,5 | 97 | 0,004–3 | 0,19/2 |
| 0,016–256 | 0,25/4 | 81 | 0,047–256 | 0,25/12 |
| 0,023–12 | 1,5/3 | 90 | 0,016–256 | 1/3 |
| 0,006–32 | 0,094/32 | 72 | 0,004–32 | 0,094/1 |
| 0,125–256 | 0,5/128 | Hinnang puudub | 0,032–256 | 1,5/256 |
| 0,016–1,5 | 0,064/0,38 | 99,0 | 0,016–8 | 0,125/0,38 |
| 0,002–0,5 | 0,023/0,125 | 100,0 | 0,004–1 | 0,032/0,19 |
| 0,016–256 | 0,38/256 | 85,0 | 0,023–256 | 0,5/256 |
| 0,016–256 | 0,75/256 | 85,0 | 0,016–256 | 0,75/256 |
| 0,004–32 | 0,064/0,25 | 96,0 | 0,002–32 | 0,047/0,19 |
| 0,023–6 | 0,25/1,5 | Hinnang puudub | 0,023–12 | 0,38/1,5 |

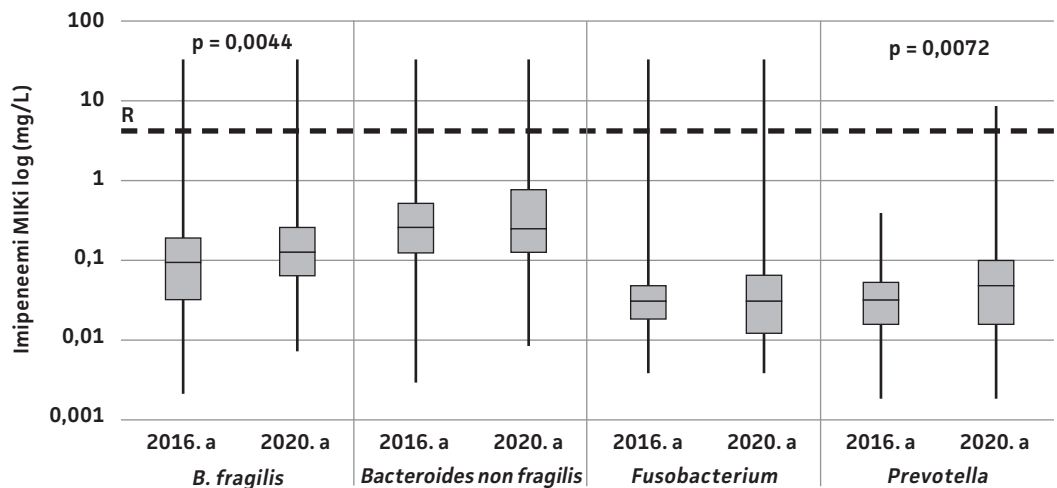
isoleeritud bakteritest



Joonis 2a. 2016. ja 2020. aastal isoleeritud anaeroobide MIKi väärtuste võrdlus: ampitsilliin-sulbaktaam.



Joonis 2b. 2016. ja 2020. aastal isoleeritud anaeroobide MIKi väärtuste võrdlus: klindamütsiin.



Joonis 2c. 2016. ja 2020. aastal isoleeritud anaeroobide MIKi väärtuste võrdlus: imipeneem.

- Leitud anaeroobsete bakterite struktuur rühma tasemel oluliselt muutunud ei ole, küll on kasvanud tuvastatud liikide hulk tänu bakterite diagnostika paranemisele alates MALDI-TOF-metoodika kasutuselevõtust.
- Anaeroobide tundlikkuse muster skaalas tundlik-mõõdukalt tundlik-resistentseni on olnud vaadeldud aastatel stabiilne, samas esinevad muutused MIKi väärtustes, mis võib viidata võimalikule resistentsuse suurenemisele.
- Eelnevat arvestades oleks mõttekas pikema intervalliga jälgida anaeroobide tundlikkuse muutusi. Eesti olukord on selles plaanis paljulubav, kuna tänu ELMÜ (Eesti Laborimeditsiini Ühing) mikrobioloogia töögrupile on ühtlustatud nii anaeroobide antibiootikumiread kui ka nende hindamine vastavalt EUCAST kriteeriumidele.
- Arvestades Gram-positiivsete ja Gram-negatiivsete anaeroobide tundlikkuse erinevusi, oleks mõttekas määrata antibiootikumitundlikkus erinevate antibiootikumirühmade suhtes.

proportion of positive results was similar, 9.1% and 10.4%, respectively. The most common pathogens were Gram-negative anaerobic rod-shaped bacteria (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides spp.* and *Prevotella spp.*). The incidence of Gram-positive anaerobes was relatively low over the years. We observed an increase in *Clostridium spp.* and in diversity in the group of Gram-positive anaerobic cocci. The percentage of susceptible strains in the two years studied was similar, but there were significant differences in the MIC values ($p < 0.05$) of ampicillin-sulbactam, imipenem and clindamycin in Gram-negative rods, which were higher in 2020 than in 2016.

Conclusions. The diagnostics of anaerobic infections has improved at the Tartu University Hospital in the period 2016 – 2020. There is no difference in the spectrum of microbial groups, but due to the improvement of identification methods, the number of identified species has increased. The resistance pattern of anaerobes has been stable but the changes in MIC values may indicate a further steady increase in resistance. The surveillance of antibiotic resistance of anaerobes is important to predict the efficiency of chosen empirical treatment.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt käsitletud teemaga.

SUMMARY

Spectrum and antibiotic susceptibility of anaerobic microbes diagnosed at the United Laboratories of Tartu University Hospital

Krista Löivukene¹, Siiri Kõljalg^{1,2}, Kadri Kermes¹, Epp Sepp², Paul Naaber^{2,3}

Objective. The aim of our study was to describe the species distribution and to determine changes in the resistance profile of anaerobic bacteria isolated at Tartu University Hospital. **Methods.** We analysed retrospectively data from the Laboratory Information System for 2016 and 2020. All strains were identified by MALDI-TOF MS, the MIC-values for the different antibiotics were determined using gradient tests (Liofilchem, Italy). Resistance was interpreted using EUCAST breakpoints.

Results. The number of anaerobic cultures increased by 29% over the four years. The

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Wilson M. Bacteriology of humans. Blackwell Publishing Ltd.; 2008.
2. Cornaglia G, Courcol R, Herrmann JL, Kahlmeter G, Peigue-Lafeuille, Vila J. European Manual of Clinical Microbiology 1st Edition. Le Réveil de la Marne, Epernay (Marne), France; 2012.
3. Henges DJ. The anaerobic microflora of the human body. Clin Infect Dis 1993;16(Suppl 4):S175–S180.
4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Elsevier Inc; 2020.
5. Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, Rosenblatt JE. Reemergence of anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis 2007;44:895–900.
6. Cooley L, Teng J. Anaerobic resistance: should we be worried? Curr Opin Infect Dis 2019;32:523–30.
7. Jousimies-Somer HR, Summanen P, Citron D, Baron EJ, Wexler HM, Finegold SM. Wadsworth anaerobic bacteriology manual. 6th ed. California: Star Publishing Company; 2002.
8. Nagy E, Schuetz A. Is there a need for the antibiotic susceptibility testing of anaerobic bacteria? Anaerobe 2015;31:2–3.
9. Marchand-Austin A, Rawte P, Toye B, Jamieson FB, Farrell DJ, Patel SN. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of anaerobic bacteria in Ontario, 2010-2011. Anaerobe 2014;28:120–5.
10. Cobo F, Rodríguez-Granger J, Pérez-Zapata I, Sampedro A, Aliaga L, Navarro-Marí JM. Antimicrobial susceptibility and clinical findings of significant anaerobic bacteria in southern Spain. Anaerobe 2019;59:49–53.
11. Byun JH, Kim M, Lee Y, Lee K, Chong Y. antimicrobial susceptibility patterns of anaerobic bacterial clinical isolates from 2014 to 2016, including recently named or renamed species. Ann Lab Med 2019;39:190–9.
12. Veloo ACM, Tokman HB, Jean-Pierre H, et al. Antimicrobial susceptibility profiles of anaerobic bacteria, isolated from human clinical specimens, within different European and surrounding countries. A joint ESGAI study. Anaerobe 2020;61:102111.

¹ United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia, ² Department of Microbiology, University of Tartu, Estonia, ³ SYNLAB Eesti, Tartu, Estonia

Correspondence to: Krista Löivukene krista.loivukene@kliinikum.ee

Keywords: anaerobic infections, antibiotic resistance

13. Schuetz AN. Antimicrobial resistance and susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis* 2014;59:698–705.
14. Naaber P. Clostridium difficile infection and intestinal microbial ecology (Clostridium difficile infektsioon ja seedetrakti mikroobiökoloogia). Tartu: Tartu Ülikool; 1997.
15. Lõivukene K, Naaber P. Antibiotic susceptibility of clinically relevant anaerobes in Estonia from 1999 to 2001. *Anaerobe* 2003;9:57–61.
16. Lõivukene K, Pähkla E-R, Koppel T jt. TÜ Kliinikumi ühendlaboris isoleeritud anaeroobide spekter ja ravim tundlikkus. *Eesti Arst* 2008;87:834–40.
17. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington: ASM Press; 2015.
18. Leber AL. *Clinical microbiology procedures handbook*. 4th ed. Washington: ASM Press; 2016.
19. CLSI. *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria*. 9th ed. CLSI standard M11. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
20. CLSI. *Methods for Identification of Cultured Microorganisms Using Matrix-Assisted Laser/Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry*. 1th ed. CLSI guideline M58. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
21. PAST 4.03: 21. <https://past.en.lo4d.com/Windows>.
22. Paster BJ, Dewhirst FE, Olsen I, Fraser GJ. Phylogeny of Bacteroides, Prevotella, and Porphyromonas spp. and related bacteria. *J Bacteriol* 1994;176:725–32.
23. Boyanova L, Kolarov R, Mitov I. Recent evolution of antibiotic resistance in the anaerobes as compared to previous decades. *Anaerobe* 2015;31:4–10.
24. Boyanova L, Markovska R, Mitov I. Multidrug resistance in anaerobes. *Future Microbiol* 2019;14:1055–64.
25. Alauzet C, Lozniewski A, Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review. *Anaerobe* 2019;55:40–53.
26. Siigur U, Maimets M. Antibiootikumravi juhend vs05. TÜK TKL-98, 2016.
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Country overview of antimicrobial consumption. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview>.
28. Lass J, Mitt P, Telling K jt. Ambulatoorne antibiootikumide kasutus Eestis. *Eesti Arst* 2020;99:604–13.

Kas uus ravim molnupiraviir osutub tõhusaks COVID-19-patsientidele?

Farmaatsiafirma Merck teatas 2021. aasta oktoobri algul uue suukaudse viirusevastase ravimi molnupiraviir juhulikustatud 3. faasi kliinilise uuringu tulemustest COVID-19-haigetel (1).

Ravimit molnupiraviir manustati suu kaudu annuses 1 kapsel korraga 2 korral päevas 5 päeva vältel 385-le COVID-19 kerget või mõõdukat vormi põdenud täiskasvanud patsiendile alates 5. haiguspäevast. Kõikidel patsientidel oli vähemalt üks COVID-19 raske kulu riskitegur: sagedamini diabeet, vanus üle 60 eluaasta, rasvumine, krooniline kardiovaskulaarne haigus jms. Platseeborühma 390 patsiendi haiguse iseloom, riskitegurite profiil ja vanuseline ning sooline koosseis vastas ravirühma

patsientide vastavatele näitajatele. Uurimiseluseid jälgiti 29 päeva vältel.

Jälgimisperioodi jooksul vajasid haiglaravi 28 ravi- ja 53 platseeborühma patsienti. Suri 8 platseeborühma patsienti, ravirühma patsientide seas surmajuhte ei olnud. Ravikuuri hind on ca 602 eurot.

Kliinilise ravimiuuringu tulemused on julgustavad: kerge ja keskmise raskusega ning vähemalt haiguse raske kulu ühe riskiteguriga patsientide haiglaravi vajadus oli pea poole võrra väiksem kui platseeborühma patsientidel ning ravitute suremus oli oluliselt madalam.

Molnupiraviir kuulub viirusevastaste ravimite – mutageensed ribonukleosiidid – rühma. Ravim ühineb rakku tunginud viiruse RNaga põhjustades selle mutatsiooni, mis seiskab viiruse palju-

nemise. Osa eksperte on osutanud, et puuduvad kindlad andmed, et molnupiraviir ei võiks põhjustada ka inimese rakkudes RNA mutatsioone ja seega soodustada kasvaja teket või loote arenguhäireid.

Molnupiraviiri kliinilise uuringu esialgseid positiivseid tulemusi arvestades otsustas Euroopa Raviamet 25. oktoobril 2021 alustada ravimi kasutuselevõtuks kiirmenetlust, jälgides jooksvalt ravimi toime ja ohutuse kohta esitatavate uuringute andmeid (2). Lõplik otsus langetatakse pärast ravimi tõhusust ja ohutust kinnitavate tõendus põhiste andmete saamist.

LÜHIDALT

REFEREERITUD

1. Lang K. Molnupiravir vs. COVID-19: Will the drug live up to the hype? <https://www.medicalnewstoday.com/articles/molnupiravir-vs-covid-19-will-the-drug-live-up-to-the-hype>.
2. COVID-19: EMA starts rolling review of molnupiravir. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-starts-rolling-review-molnupiravir>.