

Vaade antibiootikumiresistentsusele algatuse „Üks tervis“ perspektiivist

Ülar Allas¹, Tanel Tenson²

Antimikroobne resistentsus (AMR) tähendab mikroobide võimet kasvada antimikroobse preparaadi juuresolekul, mis algselt oleks need mikroorganismid surmanud või nende kasvu takistanud. AMRi muudab eriti problemaatiliseks antibiootikumiresistentsuse levik. Ravimiresistentsete infektsioonide ravi nõuab kauem aega, maksab rohkem ja võib mõnikord osutada võimatuks. Peamisteks AMRi mehhanismideks on antibiootikumi inaktiveerimine, ravimi seondumiskoha modifitseerimine, bakteriraku permeaabluse vähendamine ja ravimi rakust väljapumpamine. AMRi kujunemise ja leviku põhjusteks on paljuski antibiootikumide kasutamine põllumajandusloomade söödalisandina, samuti liig- ja väärkasutamine meditsiinis. Teisteks põhjusteks on muu hulgas kasutamata jäänud antibiootikumide väär käitlemine, reisimine, biotsiidide kasutamine ja ebapiisav hügieen. Horisontaalne geeniülekanne võimendab resistentsuse levikut, kuna võimaldab resistentsusgeenidel teistele bakteritele edasi kanduda. Suureneva AMRi riski vastu võitlemisel on otsustav tähtsus algatusel „Üks tervis“, mis hõlmab nii inim- ja veterinaarravimeid, loomapidamist, põllumajandust, kaubandust kui ka keskkonda.

Antibiootikumiresistentsus on looduslik ja loomulik nähtus. Antibiootikumide suhtes resistentseid mikroobe on leitud 30 000 aasta vanustest igikeltsa setetest, mis kinnitab, et resistentsusgeenid eksisteerisid ammu enne aega, mil inimesed omandasid oskuse antibakteriaalseid ühendeid toota (1). Paraku on antibiootikumide liig- ja väärkasutamine ning reisimine resistentsuse kujunemist ja levikut kiirendanud. Varem seostati antibiootikumiresistentsid infektsioone eeskätt haiglate ja hooldusasutustega, kuid viimastel aastakümnetel on resistentsus levinud märksa laialdasemalt. AMRist tulenevate probleemide ulatus erineb riigiti ning sõltub sellest, kui palju piirkonnas antibiootikume kasutatakse. Madala ja keskmise sissetulekuga riigid tulevad AMRi leviku ohjamisega halvemini toime kui kõrge sissetulekuga riigid (2).

Enam kui 70% kõigist patogeensetest bakteritest on vähemalt ühe kommertsiaalse antibiootikumi suhtes resistentsed (3). Samal ajal kasvab maailmas bakterite hulk, kes on resistentsed mitme antibiootikumiklassi vastu. AMR-infektsiooniga patsientide tervishoiukulud on pikema haiglaravi, täiendavate diagnostiliste uuringute ja kallimate ravimite vajaduse tõttu suuremad. Aastas nõuavad ravimiresis-

tentsed nakkused Euroopas ligi 9 miljardit eurot ja USAs ligi 20 miljardit dollarit lisakulutusi (4). Haiguste ennetamise ja tõrje Euroopa keskuse andmetel esineb Euroopa Liidus aastas üle 670 000 resistentsete patogeenidega nakatumise (5). Ainuüksi 2019. aastal seostati AMRiga maailmas ligi 5 miljonit surmajuhtumit. Kardetakse, et ilma ennetavate meetmeteta võib AMR 2050. aastaks muutuda maailmas üheks peamiseks surmapõhjuseks (6).

WHO on liigitanud AMRi kümne suurima globaalse rahvaterviseohu hulka (7). AMRi probleemiga võitlemisel on määrava tähtsusega algatuse „Üks tervis“ lähtumine põhimõttest, et inimeste ja loomade tervis ning ümbritsev keskkond on omavahel seotud (vt joonis 1). Euroopa Liidu algatuse „Üks tervis“ tegevuskava hõlmab muu hulgas antibiootikumide asjakohast kasutamist, infektsioonide ennetamist, uute ravimite väljatöötamist, seire parandamist, teadusuuringute edendamist ning teavitustööd (8).

ESIMESED RESISTENTSUSJUHTUMID

1932. aastal avastasid Saksamaa ettevõtte Bayer Laboratories teadlased sulfoonamidide rühma kuuluva laia toimespektriga antibakteriaalse aine, mille pandi nimeks

Eesti Arst 2024;
103(8):357–366

Saabunud toimetusse:
01.03.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
17.04.2024
Avaldatud internetis:
23.08.2024

¹ Tartu Ülikooli teadusarvutuste keskus,
² Tartu Ülikooli tehnoloogiainstituut

Kirjavahetajaautor:
Tanel Tenson
tanel.tenson@ut.ee

Võtmesõnad:
antibiootikumid,
antimikroobne resistentsus,
„Üks tervis“

Prontosil. See ühend pärssib foolhappe sünteesil osaleva ensüümi dihidropteroadi süntetaasi (DHPS) aktiivsust, takistades seega bakterite nukleiinhapete sünteesi. Prontosili ja teisi sulfoonamiide kasutati edukalt stafülokokkide ning streptokokkide põhjustatud infektsioonide ravil, kuid 1942. aastal ilmusid esimesed mutantse DHPSi ensüümiga stafülokokid, kes osutusid sulfoonamiidi suhtes resistentseks (9).

1928. aastal märkas Šoti bakterioloog Alexander Fleming, et hallitusseen *Penicillium notatum* pärssib *Staphylococcus aureus*'e kolooniate kasvu. Ta leidis, et seen eritab bakterite arengut pärssivat ühendit, mille ta ristis penitsilliiniks. 1940. aastate alguseks oli leiutatud meetod penitsilliini tootmiseks, mis võimaldas uude ravimi II maailmasõjas kasutusele võtta. Penitsilliini avastamine tähistas suurt läbimurret bakteriaalsete infektsioonide ravis. Paraku ilmnes juba 1940. aastal ehk aasta enne ravimi turule ilmumist, et mõned bakterid on võimelised penitsilliini lagundama (vt tabel 1).

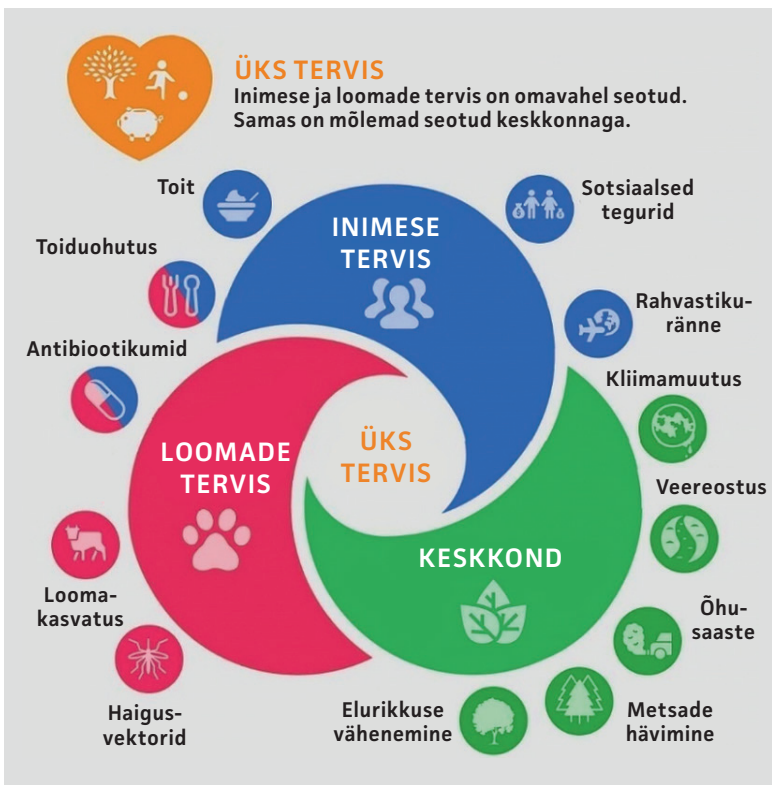
S. aureus oli 1940. aastatel üks esimesi patogeene, mis ei allunud antibiootikumiravile ning põhjustas haiglates rea surmajuhtumeid. 1959. aastal hakati resistentse *S. aureus*'e infektsioonide ravil kasutama

metitsilliini, kuid juba järgmisel aastal leiti Suurbritannias esimesed metitsilliiniresistentsed *S. aureus*'e (MRSA) tüved, mis olid lisaks resistentseks ka penitsilliini, streptomütsiini ja tetratsükliini suhtes. Esialgu arvati, et MRSA tekkis metitsilliini kasutamise tõttu, ent 2017. aastal tehtud esimeste MRSA isolaatide genoomide analüüsist järeldub, et metitsilliiniresistentsust tagav geen võis tekkida juba mitu aastat enne metitsilliini avastamist ja selle põhjuseks peetakse penitsilliini laialdast kasutamist 1940. aastatel (10). See leid illustreerib AMRi soovimatuid tagajärgi ja näitab, kuidas antibiootikumide laialdane kasutamine võib isegi uued ravimid kiiresti ebaefektiivseks muuta.

1940.–1960. aastaid mäletatakse kui antibiootikumide kuldajastut. Sellel perioodil leiti sadadest bakteri- ja seeneliikidest enam kui kümme uut antibiootikumiklassi. Antibiootikumide tarbimine suurenes samal ajal märkimisväärselt. Lisaks avastati 1950. aastal, et antibiootikumide lisamine loomastõudale kiirendab loomade kasvu ja pealegi on see odavam kui tavalised söödalisandid. Massiline antibiootikumide kasutamine kiirendas AMRi levikut. Esimesed tetratsükliiniresistentsed *Shigella* tüved leiti 1959. aastal – üheksa aastat pärast tetratsükliini kasutuselevõttu. Levofloksatsiini hakati kliinilises praktikas kasutama 1996. aastal ja juba samal aastal tuvastati ka esimesed levofloksatsiini suhtes resistentseid pneumokokid (11).

Alexander Fleming märkis 1945. aastal Nobeli preemia vastuvõttuseremoonial peetud kõnes, et bakterid võivad kergesti antibiootikumide suhtes resistentseks muutuda. 1966. aastal hoiatas grupp autoreid, et „kui väga kiiresti drastilisi meetmeid ei rakendata, võivad arstid sattuda nakkushaiguste ravimisel tagasi antibiootikumide-eelsesesse keskaega“. Kuldajastu valitsev meelelaad oli siiski optimistlik, kuna pidevalt leiti uusi antibiootikumiklasse, mis võimaldasid resistentseid infektsioone ravida. Sellegipoolest hakati AMRi probleemi üha teravamalt tajuma ja 1976. aastal korraldas WHO esimese teemakohase koosoleku (12).

Antibiootikumide meditsiinis kasutamise jätkusuutlikkuse tagamiseks vajame pidevalt uusi ravimeid ja ravimiklasse, kuna olemasolevad muutuvad vähem tõhusaks. Paraku on antibiootikumide arendamine



Joonis 1. Algatuse „Üks tervis“ kontseptsioon (8).

aeglustunud ja uusi ravimeid jõuab turule liiga vähe. Viimane uudne antibiootikumiklass – diarülkinoliinid – sai müügiloa 2012. aastal. Enamik suuri farmaatsiaettevõteteid on antibiootikumide uuringutest kliiniliste katsete kõrge hinna, bürokraatia ja majandusliku ebasuvuse tõttu loobunud. Praegu on selles valdkonnas tegevad enamasti akadeemilised asutused, üksikud väiksemad biotehnoloogiaettevõtted ja mõned idufirmad (13).

ANTIMIKROOBSE RESISTENTSUSE LIIGID

AMR võib olla looduslik või omandatud. Looduslik resistentsus tuleneb bakteri loomupärastest omadustest. Gramnegatiivsed bakterid on paljude antibiootikumide suhtes looduslikult resistentsed, kuna nende välismembraan on ravimi molekulidele raskesti läbitav. *Mycoplasma* liikidel puudub rakusein ja seetõttu on nad looduslikult resistentsed β -laktaamide,

glükopeptiidide ja teiste rakuseinale mõjuvate ravimite suhtes (14). Omandatud resistentsusest kõneldakse siis, kui bakterid muutuvad ühe või mitme antibiootikumide suhtes resistentseks mutatsiooni tulemusel või omandavad resistentsusgeeni mõnelt teiselt mikroobilt. Mutatsioonid tekivad seetõttu, et bakterid teevad DNA sünteesi käigus vigu. Need vead võivad omakorda põhjustada muutusi ensüümides, rakuseinas ja teistes raku komponentides, mille tulemusel võivad tekkida uued resistentsed tüved (15). Antibiootikumikuuri ajal jäävad resistentsusgeene omavad mikroobid ellu ning jätkavad paljunemist.

Omandatud resistentsuse levikut võimendab horisontaalne geeniülekanne, mis võimaldab resistentsusgeenidel edasi kanduda nii sama bakteriliigi piires kui ka taksonoomiliselt erinevatele liikidele. Tuntakse kolme horisontaalse geeniülekanne mehhanismi (16). Esimene neist on transformatsioon, mille käigus surnud bakteri

Tabel 1. Antibiootikumide turule jõudmise ja resistentsuse tekke ajajoon (11)

Antibiootikum	Turule jõudmise aasta	Resistentsuse ilmnemise aasta	Resistentne patogeen
Penitsilliin	1943	1940	<i>Escherichia coli</i>
Penitsilliin G	1942	1942	<i>Staphylococcus aureus</i>
Streptomütsiin	1945	1952	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Kloramfenikool	1949	1973	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Tetratsükliin	1950	1959	<i>Shigella flexneri</i>
Erütromütsiin	1953	1968	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Isoniasiid	1954	1992	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Kolistiin	1959	1999	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Metitsilliin	1959	1960	<i>Staphylococcus aureus</i>
Ampitsilliin	1961	1972	<i>Haemophilus influenzae</i>
Gentamütsiin	1967	1979	<i>Enterococcus</i>
Rifampiin	1968	1985	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Vankomütsiin	1972	1988	<i>Enterococcus faecium</i>
Tseftriaksoon	1982	2009	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Imipeneem	1985	1998	<i>Enterobacteriaceae</i>
Tseftasidiim	1985	1987	<i>Enterobacteriaceae</i>
Tsiprofloksatsiin	1987	1993	<i>Salmonella typhimurium</i>
Meropeneem	1996	1998	<i>Acinetobacter sp.</i>
Levofloksatsiin	1996	1996	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Linesoliid	2000	2001	<i>Staphylococcus aureus</i>
Daptomütsiin	2003	2005	Metitsilliiniresistentne <i>Staphylococcus aureus</i>
Tseftaroliin	2010	2011	<i>Staphylococcus aureus</i>
Bedakviliin	2012	2014	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

DNA fragmendid sisenevad retsipientbakterisse ja liidetakse selle kromosoomi. Tavatingimustes on transformatsiooniks võimalised vaid mõned bakteriliigid. Teine mehhanism on transduktsioon, mille puhul satuvad resistentsusgeenid ühelt bakterirakult teisele bakteriofaagide vahendusel. Kolmas mehhanism on konjugatsioon, kus geneetilise materjali (näiteks plasmidi) liikumine toimub läbi bakterirakkude vahele moodustunud kanali. Üheainsa konjugatsiooni käigus võib retsipientbakter omandada resistentsuse mitme antibiootikumi suhtes, sest tihti paikneb ühel plasmidil mitu resistentsusgeeni. Kokku on bakterigenoomide analüüsil tuvastatud üle 20 000 potentsiaalse resistentsusgeeni (15).

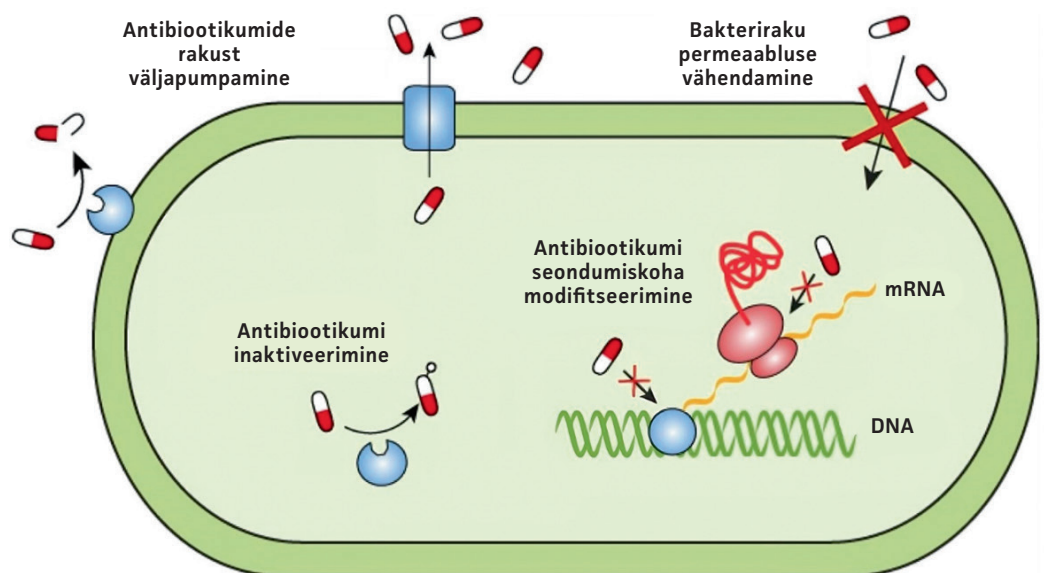
BAKTERITE RESISTENTSUSMEHHANISMID

Enamasti jaotakse AMRi mehhanismid nelja kategooriasse: 1) ravimi inaktiveerimine; 2) ravimi seondumiskoha modifitseerimine; 3) bakteriraku permeaabluse vähendamine ja 4) ravimi rakust väljapumpamine (vt joonis 2). Gramnegatiivsed bakterid rakendavad kõiki nelja mehhanismi. Seevastu grampositiivsetel bakteritel on antibiootikumi rakku tungimist raske takistada, kuna nende välismembraanis puudub kaitsev lipopolüsahhariidikiht. Ka antibiootikumide rakust väljapumpamist esineb grampositiivsete bakterite puhul harvem (17). Paljud resistentsusgeenid pärinevad looduses

antibiootikumide tootvatelt mikroorganismidelt ning on levinud teistele bakteritele horisontaalse geeniülekanne kaudu.

Antibiootikumide inaktiveerimise kõige tavalisemaks näiteks on penitsilliinide, tsefalosporiinide ja teiste β -laktaamilist tsükli sisaldavate antibiootikumide lagundamine β -laktamaaside poolt. Need ensüümid hüdrolüüsivad β -laktaamitsükli amiidsideme, mistõttu ravim ei saa oma sihtmärgile seonduda ja muutub ebaefektiivseks. Praeguseks on erinevatest bakteritest leitud enam kui 7000 β -laktamaasi (18). Lisaks β -laktamaasidele lagundab ravimimolekuli ka näiteks hüdrolaas TetX, mis tagab resistentsuse tigetsükliinile (19).

Antibiootikumi inaktiveerimine võib toimuda ka ravimimolekuli keemilise modifitseerimise kaudu. On tuvastatud rida transferaase, mis lisavad antibiootikumile atsetüül-, fosforüül- või adenüülrühma. Kõige levinum modifitseerimise liik on atsetüülimine, mida bakterid kasutavad nii aminoglükosiidide, klooramfenikooli, streptogramiinide kui ka fluorokinolonide kahjutukstegemisel (21). Modifitseerimine on levinuim aminoglükosiidiresistentsuse mehhanism. Aminoglükosiidide modifitseerivate ensüümide geenid asuvad tavaliselt mobiilsetel geneetilistel elementidel, mistõttu saavad nad kiiresti bakterite seas levida. Seeläbi võivad praktiliselt kõik kliiniliselt olulised mikroobid muutuda aminoglükosiidide suhtes resistentseks (22).



Joonis 2. Antimikroobse resistentsuse mehhanismid bakterites (20).

Antibiootikumi seondumiskoha modifitseerimine võib toimuda mutatsiooni või seondumiskohta modifitseeriva ensüümi aktiivsuse tulemusel. Mutatsioonid 23S rRNA geenides on levinuim linesoliidiresistentsuse mehhanism. Kuna bakteri genoomis leidub mitu 23S rRNA geeni koopi, peavad kliiniliselt olulise resistentsuse tekkeks toimuma mutatsioonid mitmes 23S rRNA geenis. Linesoliidiresistentsusega on seostatud ka mutatsioone ribosoomi valkudes L3 ja L4, mis paiknevad linesoliidi seondumiskoha lähedal (16).

Antibiootikumide seondumiskohta modifitseerivate ensüümide näiteks on metülaasid, mis modifitseerivad 16S rRNA-d, blokeerides makroliidide, streptogramiinide ja linkosamiinide seondumise ribosoomile. Rakuümbrise elemente muundavad ensüümid põhjustavad resistentsust vankomütsiini ja polümüksiinide suhtes (23).

Permeaabluse vähendamine takistab ravimimolekulidel pääsu bakterirakku. Hüdrofiilsed antibiootikumid (näiteks β -laktaamid, tetratsükliinid ja klooramfenikool) difundeeruvad rakku läbi membraanides paiknevate valguliste kanalite ehk poriinide. Poriinide hulk ja tüüp mõjutavad antibiootikumide rakku sisenemist ning seega bakteri tundlikkust nende suhtes (24). Kui poriinid puuduvad või kui nende ehitus on mutatsioonide tulemusena muutunud, võib bakter muutuda antibiootikumi suhtes resistentseks. Ravimimolekul ei pääse rakku ka siis, kui ta oma mõõtmete tõttu ei mahu poriinidest läbi.

Bakterite koondumine biokiledesse mõjutab samuti antibiootikumide rakku sisenemist. Biokiled võivad sisaldada ühte domineerivat bakteriliiki (näiteks kopsudes *Pseudomonas aeruginosa*) või koosneda paljudest erinevatest liikidest. Biokile maatriks, mis sisaldab polüsahhariide ning resistentsete bakterite valke ja DNAd, muudab antimikroobsete ainete bakteritesse sisenemise raskeks. Bakterirakkude biokiles lähestikku paiknemine soodustab horisontaalset geeniülekanget, mis läbi kasvab tõenäosus resistentsusgeenide levikuks (25).

Ravimi rakust väljapumpamine toimub rakumembraani läbivate transportvalkude vahendusel. Suur osa väljavoolupumpadest on laia spektriga ning võivad rakust eemaldada mitmeid erinevaid antimikroobseid aineid ja biotsiide. Samas leidub näiteid ka ravimispetsiifiliste väljavoolupumpade

kohta. Viimaste hulka kuuluvad näiteks tetratsükliin, makroliidid ja klooramfenikooli eemaldavad pumbad (26). Väljapumpamise mehhanismi kirjeldati esimest korda 1980. aastal *Escherichia coli*'l (27).

LOOMAKASVATUSE ROLL RESISTENTSUSE LEVIKUS

Loomakasvatuse mõju AMRi tekkimisele ja levikule on võimatu üle hinnata. 2020. aastal kulus maailmas loomakasvatusele hinnanguliselt 99 502 tonni antibiootikume ehk üle 70% kogu maailmas müüdüd antibiootikumidest. Maailmajagude võrdluses kasutati kõige rohkem antibiootikume (67%) Aasias ja kõige vähem (< 1%) Aafrikas. Prognoositakse, et 2030. aastaks kasvab antibiootikumide kasutamine loomakasvatuses 8% võrra, ulatudes 107 472 tonnini (28). Kõige rohkem söödetakse loomadele makroliidide, penitsilliinide ja tetratsükliinide, mis on kriitilise tähtsusega ka inimeste ravimisel.

Loomakasvatuses kasutatakse antibiootikumide ravimina, profülaktilise vahendina haiguste ennetamisel ja paljudes riikides ka kasvu stimuleeriva söödalisandina. Nimelt märgati 1940. aastate lõpul, et subterapeutilised antibiootikumide kogused parandavad loomadel toitainete omandamist ja kiirendavad nende kasvu. Samas tekitavad väiksed antibiootikumide kontsentratsioonid selektsioonisurve, mis käivitab bakterites resistentsusgeenide ekspressiooni, võimendab horisontaalset geeniülekanget ja loob soodsa keskkonna AMRi tekkeks ning multiresistentsete mikroobide arenguks (29).

On näidatud, et põllumajandusloomad on antibiootikumiresistentsete mikroobide (sh *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *S. aureus* jt) reservuaariks. Soolestikust roojaga keskkonda sattunud resistentsed mikroobid võivad kergesti üle kanduda teistele loomadele ning loomadega lähedalt kokku puutuvatele isikutele, näiteks farmide ja tapamajade töötajatele (3). Sarnaseks reservuaariks peetakse ka loomakasvatuse käigus tekkivaid bioaerosoole, mille sissehingamisel võivad resistentsed mikroobid sattuda loomade ja inimeste hingamisteedesse. Farmide rolli zoonootilise AMRi levimisel ilmestab hiljutine Hispaania farmis korraldatud uuring, mille käigus leiti kolistiiniresistentsed *E. coli* isolaate nii vasikate, sigade kui ka farmeri roojaproovidest. Kokku tuvastati uuritud

E. coli isolaatidel 33 erinevat resistentsus- ja virulentsusgeeni (30).

Antibiootikumiresistentsed mikroobid võivad levida inimestele ka toiduga, eelkõige lihatoodete, piima ja munade tarvitamisel. 24,6% Šveitsi jaekaupluste toiduainete proovidest sisaldas antibiootikumiresistentseid mikroobe. Enamik resistentsetest bakteritest (70,2%) isoleeriti lihatoodetelt ja levinumad bakteriliigid olid *Campylobacter*, *Enterococcus*, *Salmonella*, *E. coli*, *Listeria* ning *Vibrio spp.* Kokku analüüsiti 122 438 toiduainete proovi (31). Hiina jaekaupluste lihatoodetelt kogutud 152 *Salmonella* isolaadist olid resistentsed vähemalt ühele antibiootikumile 92,8% (32). Balemi koos kolleegidega analüüsis 171 lehmalt, kitselt ja kaamelilt kogutud piimaproove ning leidis, et kõige sagedamini esines neis koagulaasnegatiivseid stafülokokke (39,1% proovidest), millele järgnesid *S. aureus* (17,2%), *Staphylococcus hyicus* (14,1%), *Staphylococcus intermedius* (9,4%) ja *E. coli* (9,4%). Lehma- ja kitsepiimast leitud *E. coli* isolaadid olid resistentsed spektinomütsiini, doksütsükliini ning tseftriaksooni vastu. Kõik *S. aureus*'e isolaadid olid resistentsed penitsilliin G, spektinomütsiini ja klindamütsiini suhtes (33).

Toidus sisalduvad multiresistentsed patogeendid kujutavad potentsiaalset ohtu tarbijate tervisele. Ameerika Ühendriikide haiguste tõrje ja ennetamise keskuse hinnangul on ligi viiendik resistentsetest infektsioonidest seotud patogeenidega, mis on üle kandunud loomadelt või saadud loomset päritolu toitu tarbides (34). Kui loomafarmide sõnnikut kasutatakse väetisena või kui põlde kastetakse farmide reoveega, võivad resistentsed mikroobid inimesteni jõuda ka köögiviljadega (35).

Antibiootikumijäägid mängivad AMRi levikus samuti olulist rolli. 40–90% aktiivsetest antimikroobsetest toimeainetest eritub rooja ja uriiniga keskkonda (36). Subinhibitoorses kontsentratsioonis antibiootikumijääke sisaldavate väljaheidete ladustamine või väetisena kasutamine avaldab keskkonnas leiduvatele bakteritele selektiivset survet, soodustades seeläbi AMRi teket ja levikut. Loomadele söödetud antibiootikumide jäägid akumuleeruvad lihaskoes, piimas ja munades ning võivad alles jääda isegi pärast toiduainete kuumutamist. Inimkehasse sattudes võivad need ravimijäägid käivitada mikroobioosis

resistentsete mikroobide seleksiooni ning võimendada AMRi levikut horisontaalse geeniülekanne kaudu (37). Euroopa Liidus on antibiootikumijääkide sisalduse kontroll range ja ravimijääke me otseselt toiduga sisse ei söö. Küll on esineb seda probleemi mujal.

ANTIBIOOTIKUMIDE LIIG- JA VÄÄRKASUTAMINE MEDITSIINIS

Meditsiinis kiirendavad AMRi kujunemist ja levikut paljud tegurid, millest kriitilisemad on antibiootikumide liigtarbimine, ilma retseptita väljastamine ja iseravimine. Antibiootikumid ei mõjuta mitte ainult patogeenseid baktereid, vaid põhjustavad muutusi terves mikroobioosis, inhibeerides ka kasulikke mikroobe, mis kaitsevad inimest nakkuste eest. Eesti geenivaramu uuring näitas, et antibiootikumikuuri mõju soolestiku mikroobioomile jääb püsima kuudeks või isegi aastateks pärast kuuri lõppu (38).

Antibiootikumikuuri ajal toimub mikroobioosis resistentsete bakterite seleksioon ja suureneb tõenäosus resistentsusgeenide levikuks. Sealjuures võib üks ja sama antibiootikum selekteerida resistentsust mitme sama klassi ravimi vastu. Probleemi süvendab haiguse põhjuse hilinenud või ebatäpsest tuvastamisest tingitud laia toimespektriga antibiootikumide tarbetu kasutamine. Antibiootikumid ei ravi viirusinfektsioone, ent sellegipoolest on nendega püütud leevendada gripi ja COVID-19 sümptomeid (39). Paljudes riikides on antibiootikumid kättesaadavad ilma retseptita, mis suurendab samuti ravimite ebaõiget kasutamist ning resistentsuse leviku tõenäosust.

Aastatel 2000–2018 suurenes üleilmne antibiootikumide tarbimine meditsiinis 46% (40). Samas on leitud, et paljudel juhtudel eksitakse ravi näidustuse, ravimi valiku või ravi kestuse suhtes. Sulis ja teised selgitasid oma analüüsiga, et Hiina esmatasandi arstiabiastutustes määrati ebasobiv antibiootikumiravi 30%-l juhtudest ning Indias ja Keenias 50%-l juhtudest. Väga sageli (Indias ligi 50%-l ja Hiinas 32%-l juhtudest) kirjutati välja laia toimespektriga aineid, millel on suurem mõju AMRi levimisele, ning mõned patsiendid (0,8%) said isegi viimase valiku antibiootikume (41).

Kui antibiootikumikuur lõpetatakse enneaegselt või doseeritakse ravimit

soovitatud annusest vähem, võib ravi osutada ebaefektiivseks ning põhjustada korduvaid infektsioone. Sellest tulenevalt võib tekkida vajadus kasutada rohkem antibiootikume, mis soodustavad AMRi levikut veelgi enam. Lisaks loob soovitatud doosist väiksem ravimikogus soodsa pinnase patogeeni virulentsuse suurenemiseks ning mutatsioonide ja horisontaalse geeni-ülekanne saagemiseks. Näiteks on leitud, et ravimite subterapeutilised kontsentratsioonid põhjustavad *P. aeruginosa* tüvede diversifitseerumist ning piperatsilliini ja tasobaktaami madalad kontsentratsioonid kutsuvad esile muutusi *Bacteroides fragilis*'e proteoomis (42).

Sageli ei kasutata patsientidele määratud antibiootikume täielikult ära. Selle tulemuseks on suur hulk kasutamata või aegunud ravimeid ja sageli puuduvad kasutajatel teadmised, kuidas ravimijäädetest vabaneda. Pahatihti visatakse aegunud ja kasutamata jäänud ravimid prügikasti või lastakse tualetist alla. Seeläbi jõuavad antibiootikumid prügilatesse, veevärki ja kanalisatsiooni, käivitades keskkonnas resistentsete mikroobide selektsiooni (43). Samuti võib patsient või tema pereliikmed ülejäänud ravimeid hiljem ilma arstiga konsulteerimata kasutada.

ÜLEILMASTUMINE KUI RESISTENTSUSE LEVIKU KIIRENDI

Nüüdseks on ilmne, et üleilmastumine on üks intensiivsemaid AMRi käivitavaid jõude. Turiste ja migrante on liikvel rohkem kui kunagi varem. Samuti liiguvad riigist riiki kõrvõimalikud põllumajandus- ja loomakasvatussaadused. Üleilmastumine avab ravimiresistentsetele bakteritele tee ülemaailmseks levikuks (44).

Hoiatav näide sellest, kui kiiresti võib uus resistentsusgeen levida, on ensüüm New Delhi metallo-beetalaktamaas (NDM), mis tagab resistentsuse enamiku β -laktaamide, sealhulgas karpapeneemide suhtes. Esimest korda leiti NDM 2008. aastal Rootsis *K. pneumoniae* isolaadilt, mis pärines hiljuti Indias käinud patsiendi uriiniproovist. Kahe kuu pärast avastati sama patsiendi roojaproovist karpapeneemiresistentne *E. coli*. Tõenäoliselt kandus plasmiidil paiknev NDMi geen ühelt bakteriliigilt teisele horisontaalse geeniülekanne kaudu (45). Kõigest viis aastat hiljem oli NDMi-positiivsete isolaatide kohta kogunenud

teateid juba 40 riigist ja kõikidelt mandritelt, välja arvatud Lõuna-Ameerika ja Antarktika (46). NDMi geeni kiire levik kujutab endast märkimisväärset ohtu rahvatervisele, kuna vähendab drastiliselt laia toimespektriga antibiootikumide efektiivsust.

Teiseks pakiliseks üleilmseks probleemiks on kolistiiniresistentsuse levik. Polümüksiinide klassi kuuluv kolistiin on väga oluline preparaat, kuna seda kasutatakse viimase abinõuna multiresistentse *E. coli* infektsioonide ravil. Seoses kõnealuste infektsioonide saagemisega on kolistiini kasutamine tõusuteel. 2015. aastal teatati, et Hiinas on kodusealt isoleeritud kolistiiniresistentne *E. coli* tüvi. Isolaadist avastati plasmiid, millel paikneva geeni *mcr-1* produkt modifitseerib rakumembraanil paikneva kolistiini seondumiskoha, muutes bakteri antibiootikumi suhtes resistentseks (47). Nüüdseks on inimestelt ning loomadelt leitud 10 *mcr* geeni homoloogi. Kiirus, millega *mcr* geenid horisontaalse geeniülekanne teel levivad, on murettekitav. Samas kasutatakse enamikus madala ja keskmise sissetulekuga riikides kolistiini jätkuvalt söödalisisandina (48).

EBAPIISAV HÜGIEEN

Rahvarohketes kohtades, näiteks metroos, klassiruumides ja eriti haiglates eksisteerib suurenenud risk AMRi levikuks. Haiglad on kujunenud resistentsete mikroobide reservuaariks, sest seal toimub ulatuslik antibiootikumide kasutamine ravi eesmärgil. Huang ja teised uurisid MRSA ülekandumist Hiina õppehaigla kirurgiaosakonnas ning isoleerisid palatist ja patsientidelt 20 MRSA tüve. See leid näitab, et MRSA on operatsioonijärgse nosokomiaalse infektsiooni riskitegur ning hügieeni ei tohi eirata (49). Lisaks kohtuvad haiglates personal, patsiendid ja külastajad, kes pärinevad erinevatest piirkondadest ning kannavad erinevate geno- ja fenotüüpidega mikroobe. Kui tervishoiuasutustes ei järgita piisavalt hügieeninõudeid või kui sanitatsioon on puudulik, suureneb risk AMRi arenguks ja levikuks. AMRi ülekandumise riskiteguriks on ka pinnad, mida sageli kätega puudutatakse (50).

Eestis on rahvastik kahanenud, seda eriti maapiirkondades. Oleme olukorras, kus meie maakondade haiglad on liiga suured ja võib tekkida mõte haiglaruumide otstarbekamast kasutamisest. Üheks võima-

luseks peetakse hooldekodu toomist haigla ruumidesse. See lahendus näib kulutõhus, kuna võimaldab nii haigla kui ka hooldekodu poolel rakendada sama koristus- ja hoolduspersonali. Paraku tekitab selline olukord resistentsuse leviku keskuse (51, 52).

KOSMEETIKA, DETERGENDID JA BIOTSIIDID

Igapäevased hügieeni- ja hooldustooted, sh kreemid, šampoonid, seebid, dušigeelid, hambapasta ja parfüümid, sisaldavad desinfitseerivate omadustega lisaaineid. Keskkonda sattudes ja sealsete mikroobikooslustega kokku puutudes võivad need ained aidata kaasa AMRi levikule. On näidatud, et kosmeetikatoodetes leiduvad laia toimespektriga antibakteriaalsed ühendid triklokarbaan ja triklosaan soodustavad resistentsuse teket nii biotsiidide kui ka antibiootikumide vastu. Lisaks lahustuvad need ühendid halvasti, mistõttu jäävad nad pikemaks ajaks pinnavette ja setetesse püsima, süvendades seega saastumist (53).

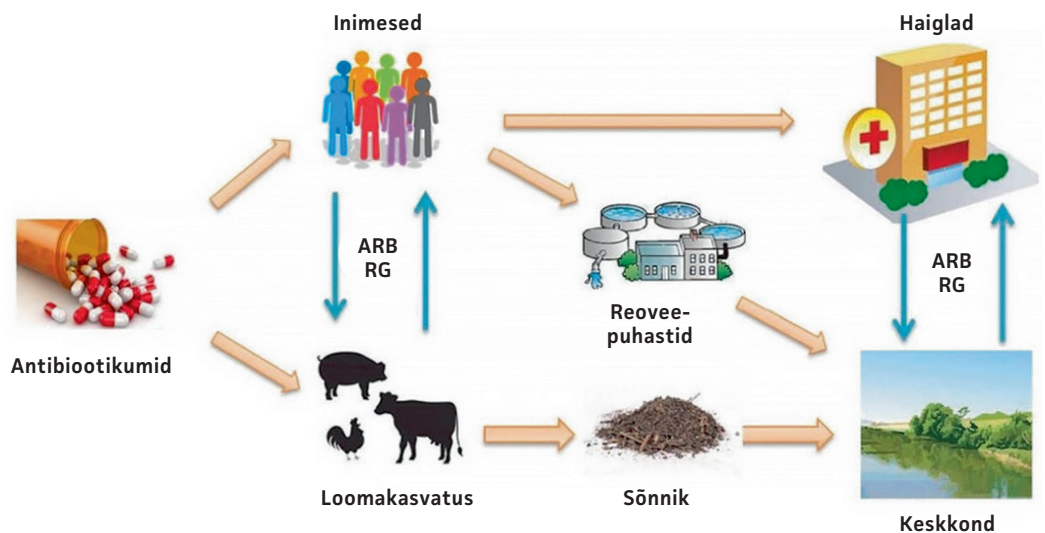
Uuringud kinnitavad, et AMRi levikut võivad soodustada ka biotsiide (kloor, jood, alkoholid jne) sisaldavad desinfektsioonivahendid, mida kasutatakse tervishoiuasutustes ja majapidamistes nakkuste tõrjeks (54). On täheldatud, et biotsiide taluvad bakterid kalduvad olema resistentsed ka antibiootikumide suhtes. Seda põhjustab asjaolu, et biotsiidide ja antibiootikumide toimemehhanismid on mõnevõrra sarnased (55).

KESKKONNA ROLL RESISTENTSUSE LEVIKUS

Uuringud kinnitavad, et reovesi on oluline antibiootikumijääkide, ravimiresistentsete bakterite ja resistentsusgeenide reservuaar. Reovesi sisaldab väga erinevaid ravimite, hügieenitoodete, desinfektsioonivahendite ja pestitsiidide jääke, mis pärinevad elumajadest, tööstusest ja haiglatest. Tavapäraistes reoveepuhastites pole antibiootikumide täielik eemaldamine võimalik. Vietnami tehtud uuring näitas, et 83% haiglate reoveest leitud *E. coli* isolaatidest olid resistentsed vähemalt ühe ja 32% mitme antibiootikumi suhtes (56). Reovees leiduvad subinhibitoorsed antibiootikumide kogused kujutavad endast terviseriski, kuna tekitavad keskkonnas selektiivse surve AMRi arenguks ja levikuks (36). AMRi levikuteid illustreerib joonis 3.

Irimaal on suplusveest leitud New Delhi metallo-beetalaktamaasi (NDM) tootvaid *Enterobacteriaceae* tüvesid ja tsfalosporiinide suhtes resistentsed *E. coli* tüvesid (57). USAs Ohio osariigis läbi viidud uuring näitas, et 96% basseinidest ja mullivannidest leitud *P. aeruginosa* isolaatidest on resistentsed mitme ravimi suhtes (58). Ujumisbasseinides võivad resistentsed mikroobid inimestele kanduda näiteks silmade, naha, ninasõõrmete, suuõõne, päraku või vagiina kaudu.

AMRi ringluses osalevad ka rändavad loomaliigid, näiteks kalad, linnud ja kilpkonnad. Atterby jt tuvastasid Rootsi kajakatel laiendatud toimespektriga beetalak-



Joonis 3. Antimikroobse resistentsuse, antibiootikumiresistentsete bakterite (ARB) ja resistentsusgeenide (RG) levikuteed (43).

tamaasi (ESBL) tootva *E. coli*, mis sarnanes inimestelt, kariloomadelt ja pinnaveest isoleeritud ESBL-positiivsete *E. coli* tüvedega. Tõenäoliselt jõudsid ESBL-positiivsed mikroobid kajakateni antropogeense reostuse tõttu (59). AMRi ringlusest ei jää eemale isegi putukad. Multiresistentset patogeenset *E. coli*'t on leitud näiteks toakärbestelt, kusjuures kõige sagedamini esines seda piimafarmidest (70,7%), toidukeskustest (65,3%), prügikastidest (64%) ja haiglate lähedusest (44%) püütud kärbestel (60).

VAJALIK ON REGULAARNE RESISTENTSUSE SEIRE

Eestis koostati ülevaade antibiootikumide kasutamisest ja resistentsuse levikust AMR-RITA projekti raames. Projekti tulemuseks oli tõdemus, et antibiootikumide kasutuse tase on Eestis teiste Euroopa riikidega võrreldes üldiselt madal. Samas leidub kitsaskohti, mis puudutavad nii inim- kui ka veterinaarmeditsiini. Leiti, et kohati puuduvad ravijuhised, vahel neid ei järgita ja antibiootikume kasutatakse valel ajal näidustustel. Suuremad murettekitavad suundumused on laiatoimeliste antibiootikumide põhjendamatu kasutus inimestel ja meditsiini jaoks kriitiliste antibiootikumide (tsefalosporiinid, kinoloonid) suur kasutus loomade ravis (61).

Skandinaavia maades tehakse AMRi levikut käsitlevaid ülevaateid igal aastal, Eestis on aga tegevus projektipõhine ning pole teada, millal valmib olukorrast järgmine ülevaade. Samas koguneb palju infot elektroonilistesse andmebaasidesse ja seda peaks olema võimalik automaatselt koguda ning töödelda. Andmeid tuleks koguda ja töödelda reaajas, sest see aitaks raviotsuste tegemisel lähtuda konkreetsest epidemioloogilisest olukorrast. Ka antibiootikumide kasutamist loomadel ja resistentsuse levikut oleks võimalik elektroonilise andmekogu abil jälgida ja praktikutele tagasisidet anda. Millal me Eestis selliste süsteemideni võiksime jõuda, ei ole praegu veel selge.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses käsitletud teemaga.

SUMMARY

A view of antibiotic resistance from the perspective of the “One Health” initiative

Ülar Allas¹, Tanel Tenson²

Antibiotic resistance refers to the ability of microbes to grow in the presence of an antibiotic that would have killed initially or inhibited the growth of these microorganisms. The emergence and spread of drug-resistant pathogens are recognised to be one of the most significant global concerns in the 21st century. Treatment of drug-resistant infections takes longer time, costs more, and can sometimes be impossible. The main mechanisms of antibiotic resistance include drug inactivation, modification of drug targets, limiting drug uptake, and drug efflux. Some of the main reasons for the development and spread of AMR are the use of antibiotics as feed additives for farm animals, as well as their excessive and inappropriate use in medicine. Other causes include mishandling unused antibiotics, travelling, use of biocides and poor hygiene. Horizontal gene transfer enhances the spread of resistance by allowing resistance genes to be passed on to other bacteria. The ‘One Health’ initiative, which covers human and veterinary medicine, livestock, agriculture, trade and the environment, is crucial in combating the increasing risk of antibiotic resistance.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. D’Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011;477:457–61.
2. Pokharel S, Raut S, Adhikari B. Tackling antimicrobial resistance in low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health* 2019;4:e002104.
3. Economou V, Gousia P. Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infect Drug Resist* 2015;8:49–61.
4. Dadgostar P. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infect Drug Resist* 2019;12:3903–10.
5. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
6. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:629–55.
7. WHO. Ten threats to global health in 2019. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
8. ISGlobal. One Health (07.04.2021). <https://www.isglobal.org/en/-/one-health-una-sola-salud->.
9. Sköld O. Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug Resist Updat* 2000;3:155–60.
10. Harkins CP, Pichon B, Doumith M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome Biol* 2017;18:130.

¹ High Performance Computing Centre, University of Tartu, Estonia,

² Department of Technology, University of Tartu, Estonia

Correspondence to: Tanel Tenson tanel.tenson@ut.ee

Keywords: antibiotics, antimicrobial resistance, “One Health”

11. Dhingra S, Rahman NAA, Peile E, et al. Microbial resistance movements: an overview of global public health threats posed by antimicrobial resistance, and how best to counter. *Front Public Health* 2020;8:535668.
12. Podolsky SH. The evolving response to antibiotic resistance (1945–2018). *Palgrave Commun* 2018;4.
13. Nicolaou KC, Rigol S. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. *J Antibiot* 2018;71:153–84.
14. Chernova OA, Medvedeva ES, Mouzykantov AA, Baranova NB, Chernov VM. Mycoplasmas and their antibiotic resistance: the problems and prospects in controlling infections. *Acta Naturae* 2016;8:24–34.
15. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74:417–33.
16. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence. *J Mol Evol* 2020;88:26–40.
17. Sun J, Deng Z, Yan A. Bacterial multidrug efflux pumps: mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;453:254–67.
18. Naas T, Oueslati S, Bonnin RA, et al. Beta-lactamase database (BLDB) – structure and function. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2017;32:917–9.
19. Chen C, Cui CY, Yu JJ, et al. Genetic diversity and characteristics of high-level tigecycline resistance Tet(X) in *Acinetobacter* species. *Genome Med* 2020;12:111.
20. Wistrand-Yuen E, Knopp M, Hjort K, Koskineniemi S, Berg OG, Andersson DI. Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure. *Nat Commun* 2018;9:1599.
21. Darby EM, Trampari E, Siasat P, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:280–95.
22. Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat* 2010;13:151–71.
23. Schaezner AJ, Wright GD. Antibiotic resistance by enzymatic modification of antibiotic targets. *Trends Mol Med* 2020;26:768–82.
24. Fernández L, Hancock RE. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:661–81.
25. Sharma D, Misba L, Khan AU. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:76.
26. Gaurav A, Bakht P, Saini M, Pandey S, Pathania R. Role of bacterial efflux pumps in antibiotic resistance, virulence, and strategies to discover novel efflux pump inhibitors. *Microbiology (Reading)* 2023;169.
27. Ball PR, Shales SW, Chopra I. Plasmid-mediated tetracycline resistance in *Escherichia coli* involves increased efflux of the antibiotic. *Biochem Biophys Res Commun* 1980;93:74–81.
28. Mulchandani R, Wang Y, Gilbert M, Van Boeckel TP. Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030. *PLOS Glob Public Health* 2023;3:e0001305.
29. Pokharel S, Shrestha P, Adhikari B. Antimicrobial use in food animals and human health: time to implement 'One Health' approach. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:181.
30. Viñes J, Cuscó A, Napp S, et al. Transmission of similar Mcr-1 carrying plasmids among different. *Antibiotics (Basel)* 2021;10.
31. Jans C, Sarno E, Collineau L, Meile L, Stärk KDC, Stephan R. Consumer exposure to antimicrobial resistant bacteria from food at swiss retail level. *Front Microbiol* 2018;9:362.
32. Deng W, Quan Y, Yang S, et al. Antibiotic resistance in salmonella from retail foods of animal origin and its association with disinfectant and heavy metal resistance. *Microb Drug Resist* 2018;24:782–91.
33. Balemi A, Gumi B, Amenu K, et al. Prevalence of mastitis and antibiotic resistance of bacterial isolates from CMT positive milk samples obtained from dairy cows, camels, and goats in two pastoral districts in Southern Ethiopia. *Animals* 2021;11.
34. CDC, NCEZID, NCHSTP, NCIRD. Antibiotic resistance threats in the United States. 2013.
35. Freitag C, Michael GB, Li J, et al. Occurrence and characterisation of ESBL-encoding plasmids among *Escherichia coli* isolates from fresh vegetables. *Vet Microbiol* 2018;219:63–9.
36. Polianciuc SI, Gurzau AE, Kiss B, Ștefan MG, Loghin F. Antibiotics in the environment: causes and consequences. *Med Pharm Rep* 2020;93:231–40.
37. Tao S, Chen H, Li N, Wang T, Liang W. The spread of antibiotic resistance nder in vivo model. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2022;2022:3348695.
38. Aasmets O, Krigul KL, Lüll K, Metspalu A, Org E. Gut metagenome associations with extensive digital health data in a volunteer-based Estonian microbiome cohort. *Nat Commun* 2022;13:869.
39. Allas Ü, Telling K, Tenson T. Antibiootikumide kasutamise ja antimikroobse resistentsus COVID-19-pandeemia ajajärgul. *Eesti Arst* 2021;100:95–101.
40. Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health* 2021;5:e893–e904.
41. Sulis G, Daniels B, Kwan A, et al. Antibiotic overuse in the primary health care setting: a secondary data analysis of standardised patient studies from India, China and Kenya. *BMJ Glob Health* 2020;5.
42. Viswanathan VK. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut Microbes* 2014;5:3–4.
43. Qiao M, Ying GG, Singer AC, Zhu YG. Review of antibiotic resistance in China and its environment. *Environ Int* 2018;110:160–72.
44. van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multidrug resistant *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2090–100.
45. Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5046–54.
46. Johnson AP, Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-β-lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *J Med Microbiol* 2013;62:499–513.
47. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:161–8.
48. Olaitan AO, Dandachi I, Baron SA, Daoud Z, Morand S, Rolain JM. Banning colistin in feed additives: a small step in the right direction. *Lancet Infect Dis* 2021;21:29–30.
49. Huang L, Liu C, Li Z, et al. Characteristics of virulent ST5-SCC. *Infect Drug Resist* 2023;16:3487–95.
50. Cave R, Cole J, Mkrtychyan HV. Surveillance and prevalence of antimicrobial resistant bacteria from public settings within urban built environments: Challenges and opportunities for hygiene and infection control. *Environ Int* 2021;157:106836.
51. van den Dool C, Haenen A, Leenstra T, Wallinga J. The role of nursing homes in the spread of antimicrobial resistance over the healthcare network. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:761–7.
52. Denkinger CM, Grant AD, Denkinger M, Gautam S, D'Agata EM. Increased multi-drug resistance among the elderly on admission to the hospital: a 12-year surveillance study. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:227–30.
53. Liao C, Shi J, Wang X, Zhu Q, Kannan K. Occurrence and distribution of parabens and bisphenols in sediment from northern Chinese coastal areas. *Environ Pollut* 2019;253:759–67.
54. Exner M, Bhattacharya S, Gebel J, et al. Chemical disinfection in healthcare settings: critical aspects for the development of global strategies. *GMS Hyg Infect Control* 2020;15:Doc36.
55. Elekhawey E, Sonbol F, Abdelaziz A. Potential impact of biocide adaptation on selection of antibiotic resistance in bacterial isolates. *Futur J Pharm Sci* 2020;6.
56. Lien TQ, Lan PT, Chuc NTK, et al. Antibiotic resistance and antibiotic resistance genes in *Escherichia coli* isolates from Hospital Wastewater in Vietnam. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14.
57. Hooban B, Fitzhenry K, Cahill N, et al. A Point prevalence survey of antibiotic resistance in the Irish environment, 2018–2019. *Environ Int* 2021;152:106466.
58. Ma L, Yang H, Guan L, Liu X, Zhang T. Risks of antibiotic resistance nder and antimicrobial resistance nder chlorination disinfection with public health concerns. *Environ Int* 2022;158:106978.
59. Atterby C, Börjesson S, Ny S, Järhult JD, Byfors S, Bonnedahl J. ESBL-producing *Escherichia coli* in Swedish gulls—A case of environmental pollution from humans? *PloS One* 2017;12:e0190380.
60. Sobur A, Haque ZF, Sabuj AA, et al. Molecular detection of multidrug and colistin-resistant. *Future Microbiol* 2019;14:847–58.
61. Tenson T, Telling K, Mitt P, et al. Antibiootikumiresistentsuse levikuteed ja resistentsuse ohjamise võimalused. *Antibiotic Resistance Spread and Resistance Control Options. Estonian Experience* *J medRxiv*. 2022. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.04.02.24304316v1>.