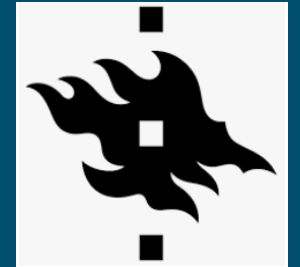




FINNISH FOOD  
AUTHORITY  
Ruokavirasto • Livsmedelsverket



# Zoonoottinen mikrobilääkeresistenssi

## Annamari Heikinheimo

Tutkimusprofessori

Mikrobiologian yksikkö, laboratorio-osasto

Apulaisprofessori

Elintarvikehygienian ja ympäristöterveyden osasto

eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

## Ruokaviraston seminaari

25.5.2020

# Mikrobilääkeresistenssi (antibioottiresistenssi) on globaali haaste



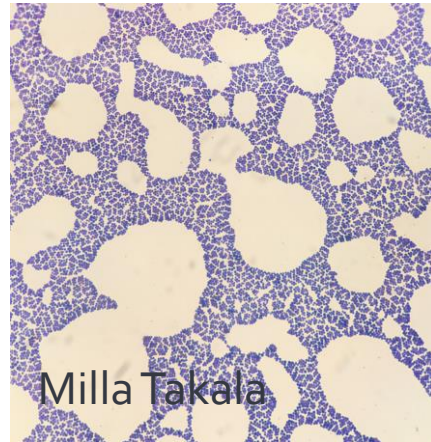
- Mikrobit kehittyvät vastustuskykyisiksi sellaisia mikrobilääkkeitä kohtaan, joilla aiemmin pystyttiin parantamaan kyseisen mikrobin aiheuttama tauti
- Vuonna 2050
  - Moniresistenttien bakteerien aiheuttamat infektiokuolemat ohittavat syöpätaudit (10 milj.) (O' Neill, 2016)
  - Uhka modernin lääketieteen saavutuksille
  - Kehitysmaat vs. kehittyneet maat
- Ongelman taustalla
  - Laajamittainen mikrobilääkkeiden käyttö sekä ihmisillä että eläimillä
  - Ihmisten ja eläinten lisäksi myös ympäristö - mikrobilääkkeiden päätyminen luontoon valikoi resistenssigeenejä ympäristöbakteereissa jotka voivat toimia varastona taudinaiheuttajille
  - Ihmisten, eläinten ja elintarvikkeiden liikkuminen levittää resistentejä bakteereita
- YK, WHO, FAO, OIE, G8 maat, EU



# Zoonoottinen mikrobilääkeresistenssi



Сергей Шульга (Flickr)



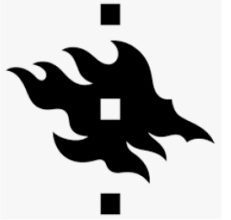
Milla Takala



Minna Päivärinta



Elektra Tig (Flickr)

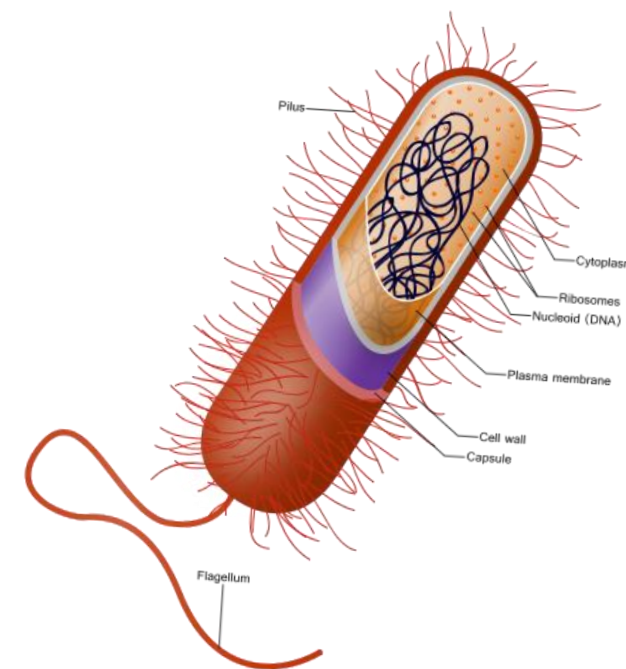
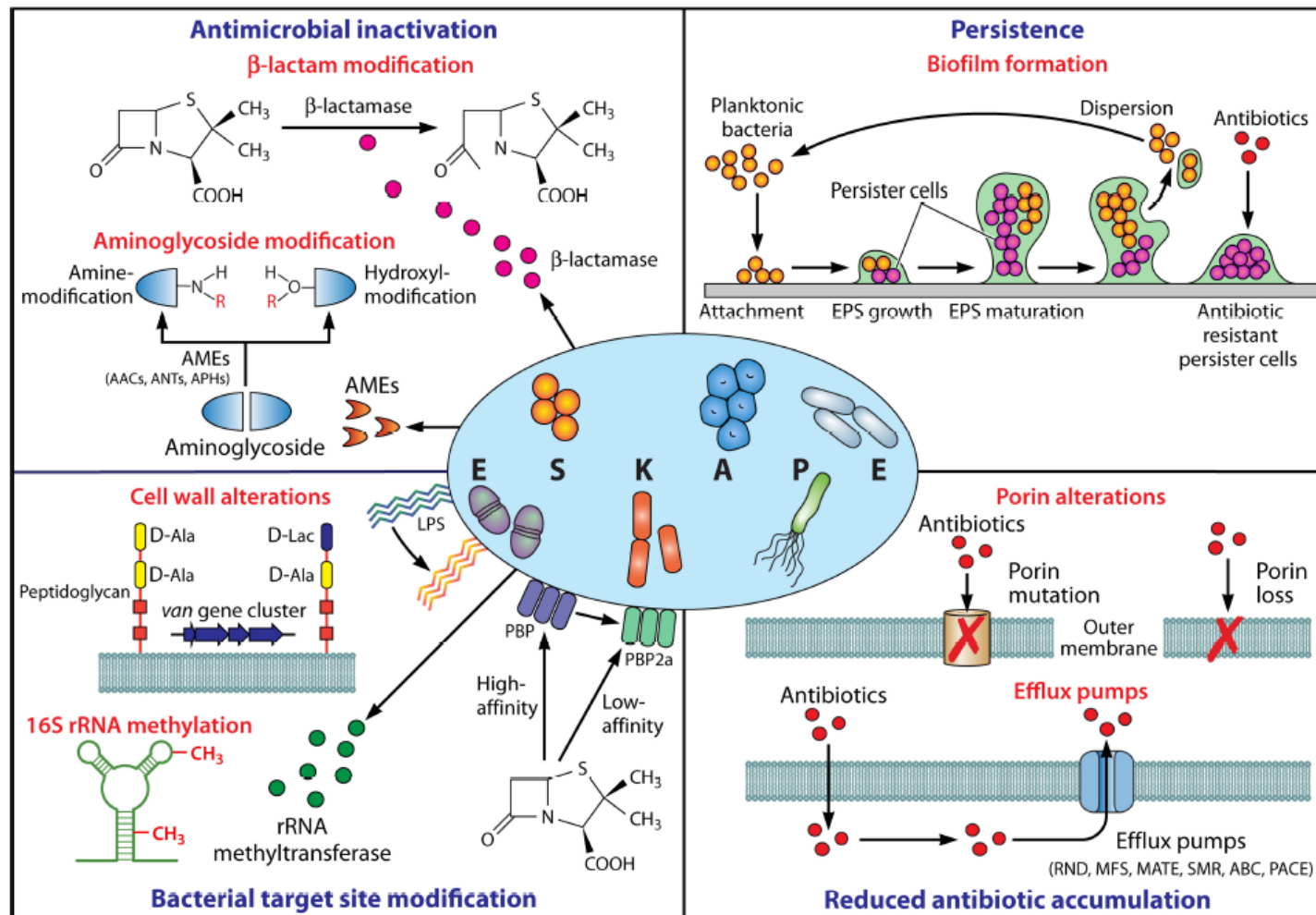


Zoonoositaudinaiheuttajien kehittyminen vastustuskykyisiksi niiden aiheuttamien tautien hoidossa käytettäville lääkeaineille





# Bakterisolun resistenssimekanismit

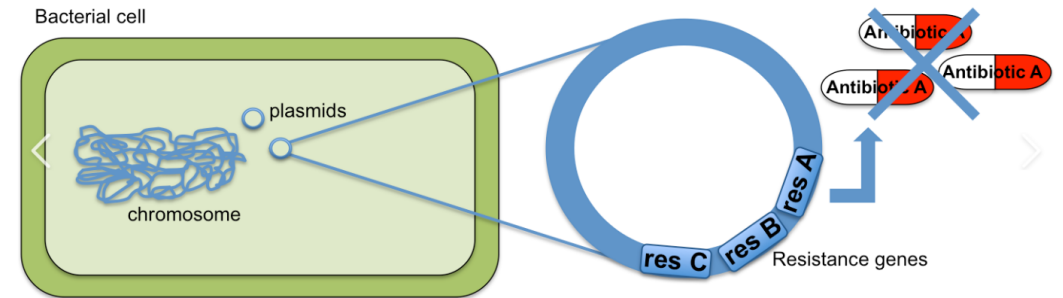


Oliveira ym. 2020  
 Clinical Microbiology Reviews  
 Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens

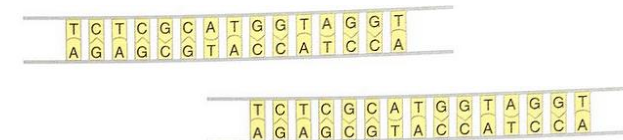


# Mikroilääkeresistenssin tutkiminen

- Bakteerin genomien tutkiminen mahdollista DNA sekvensoinnin ja bioinformatiikan kehityttyä
  - Tarkastelussa bakteerin genomi, sen resistenssigeenit (ja niiden variaatiot) sekä virulenssigeenit
  - Horisontaalinen geeninsiirto, plasmidit
  - SNP ja muut geneettiset muutokset bakteerin genomissa
- Tavoitteena ymmärtää
  - Bakteerien evoluutiota ja adaptaatiota
  - Tartuntareittejä ihmisten, eläinten ja elintarvikkeiden välityksellä
- Bakteerien kokogenomisekvensointia ja muita sekvensointimenetelmiä hyödynnetään yhä enemmän myös seurannassa



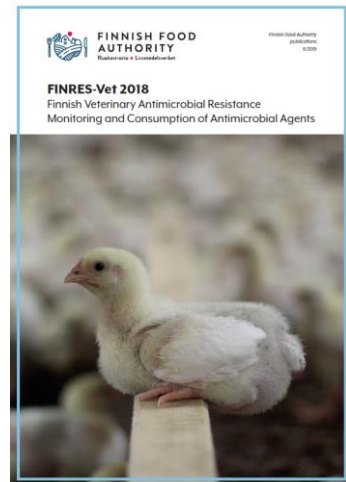
<https://www.cdc.gov/pulsenet/pathogens/protocol-images.html#wgs>





# Zoonoottinen mikrobilääkeresistenssi - seuranta mahdollistaa torjunnan

- EU komission täytäntöönpäättös 2013/652/EU sekä kansalliset päätökset
  - Uusi EU-lainsäädäntö voimaan vuonna 2021
- Tiettyjen zoonoottisten ja indikaattoribakteerien sekä eläinpatogeenien resistenssin seuranta tehdään eläimistä ja elintarvikkeista
  - Salmonella, kampylobakteerit, ESBL/AmpC/Carba *Escherichia coli* ja indikaattori *E. coli*. Joinakin vuosina myös metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- FINRES-Vet (Ruokavirasto, Fimea ja HY ELTDK)
  - Vuodesta 2002
    - Salmonellan resistenssiseuranta jo 1980-luvulta alkaen
  - Mukana resistenssiseurannan lisäksi eläinten antibioottien kulutustietoja
  - Tietoa koottuna myös Zoonoosikeskuksen sivuilla
    - <https://www.ruokavirasto.fi/teemat/zoonoosikeskus/>
  - Luken Ruokafakta-sivustot

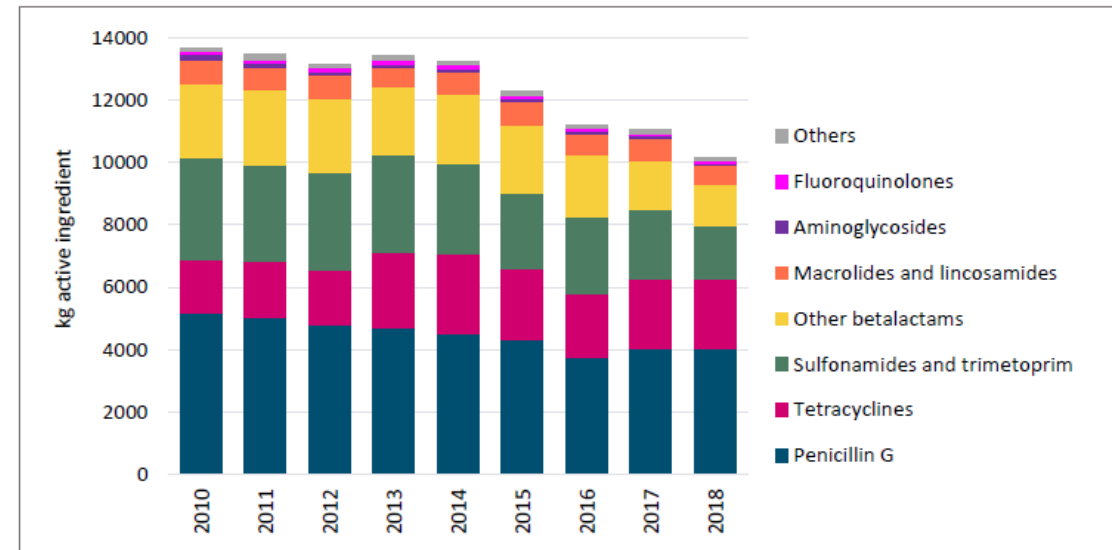


# FINRES-Vet 2018



## - Eläinten mikrobilääkkeiden myynti on Suomessa vähäistä

- Myynti on vähäistä (vrt. muu EU) ja edelleen vähentynyt lähes kaikissa lääkeryhmissä
  - Seuraeläinten tablettien myynti on lähes puolittunut tällä vuosikymmenellä
- Valtaosa (2/3) myydyistä eläinten mikrobilääkkeistä tarkoitettu yksilölääkintään
- Kapeakirjoinen penisilliini oli eläinten käytetyin mikrobilääkeaine
  - Ihmisten lääkinnässä kriittisen tärkeiden mikrobilääkkeiden osuus oli erittäin vähäinen



**Figure 2.** Overall sales (kg active ingredient) by class. Other betalactams = aminopenicillins, cephalosporins and cloxacillin. Others = pleuromutilines and amphenicol. Detailed data in a tabulated form is presented in Appendix 2.

# FINRES-Vet 2018

## - mikrobilääkeresistenssitilanne on Suomessa edelleen suhteellisen hyvä



- Eläimistä ja elintarvikkeista eristettyjen bakteerien mikrobilääkeresistenssitilanne Suomessa on edelleen suhteellisen hyvä
- Joillakin bakteereilla resistenssiä kuitenkin esiintyy kohtalaisesti tai yleisesti
  - Vuodesta 2014 alkaen broilereista eristetyillä kampylobakteereilla on todettu vaihtelevasti resistenssiä fluorokinoloneille ja tetrasykliinille.
  - Myös broilereista eristetyillä *E. coli* -indikaattoribakteereilla fluorokinoloniresistenssin esiintyminen on lisääntynyt, vaikka resistenssi on vielä vähäistä (v. 2018; 5,8 %)
- Kotimaisista tuotantoeläimistä eristetyillä salmonelloilla resistenssiä on todettu pääasiassa vähän
  - Suomalaisilta naudoilta todettiin ensimmäisen kerran useassa muussakin Euroopan maassa esiintyvä moniresistentti *Salmonella* Kentucky



# FINRES-Vet 2018



## - mikrobilääkeresistenssiseuranta

- ESBL/AmpC-bakteereita esiintyi edelleen broilereilla ja broilerinlihassa; esiintyvyys broilerinlihassa oli hieman alhaisempi vuonna 2018 vuoteen 2016 verrattuna (22% > 15 %)
- Sikojen MRSA yleistynyt Suomessa
  - 2009/2010: 22%
  - 2016/2017: 77 %
- Eläinpatogeenit
  - Tuotantoeläimille tautia-aiheuttavien patogeenien resistenssitilanteen kannalta merkittävin muutos aiempiin vuosiin verrattuna oli joidenkin nautojen hengitystiepatogeenien resistenssitilanteen huonontuminen.
  - Seura- ja harrastuseläimistä eristettyjen bakteerien joukossa resistenssi väheni seurantajakson aikana lähes kaikkien mikrobilääkkeiden suhteen. Tietyille mikrobilääkkeille resistenttien kantojen osuus on kuitenkin vielä korkea.

# EU kokoaa eri maiden resistenssiseurantatiedot vuosittain yhteen



- EFSA ja ECDC
- 2017/2018 –raportti on ensimmäinen jossa kaikkien eri tuotantoeläinten (sika, vasikka, broiler, kalkkuna) resistenssitietoja koottu yhteen EU tasolla. Lisäksi mukana enemmän trendiseurantaa
- Pääpaino tarkastelussa
  - Moniresistenssi
  - Täysherkkyyys
  - Resistenssi CIA-lääkkeille
  - ESBL/AmpC/Carba-resistentit Salmonellat ja *E. colit*

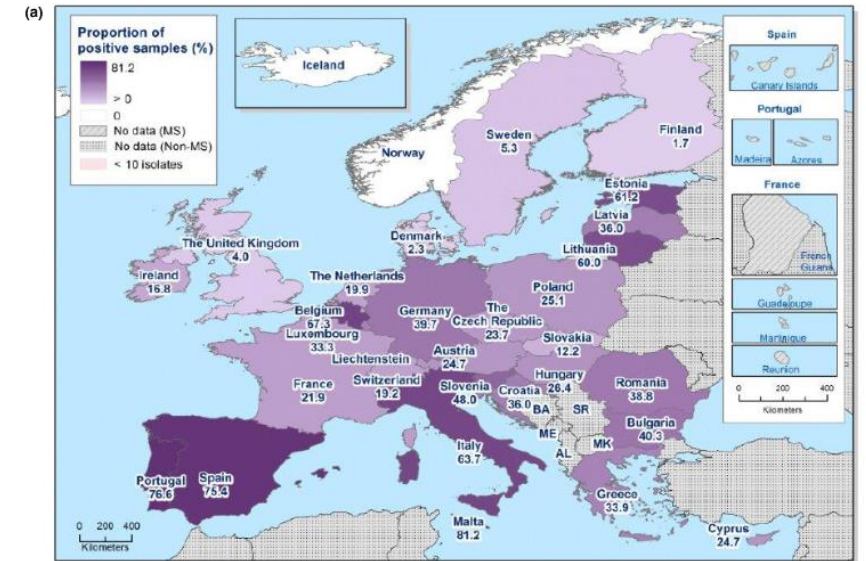
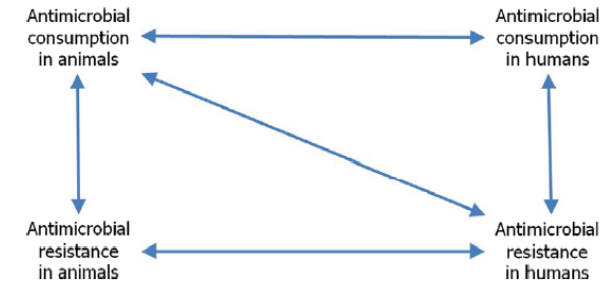


Figure 40: Spatial distribution of the prevalence of presumptive ESBL-producing *E. coli* from (a) broilers in 2018, (b) fattening turkeys in 2018, (c) fattening pigs in 2017 and (d) calves under 1 year of age in 2017, EU MSs and non-MSs, 2017/2018

# JIACRA-raportit apuna zoonoottisen mikrobilääkeresistenssin arvioinnissa



- EU Joint inter-agency antimicrobial consumption and resistance analysis
- Merkittäviä eroja EU maiden välillä antibioottien käytössä niin ihmisillä kuin eläimillä
  - Koko EU tasolla antibiootteja käytetään tuotantoeläimillä enemmän kuin ihmisillä; vrt. Suomi
- Tiettyjen antibioottien käyttö ihmisillä ja eläimillä on yhteydessä resistenssiin
  - Positiivinen assosiaatio eläinten antibioottien käytön ja ihmisten taudinaiheuttajabakteerien resistenssillä on olemassa
    - Eläinten kinolonien käytöllä yhteys ihmisten resistentteihin salmonella- ja kampylobakteeri-infektioihin
- **Zoonoottinen mikrobilääkeresistenssi on siis osa isoa mikrobilääkeresistenssikuvaa**



Note: The relationship between AMC in humans and AMR in food-producing animals was not addressed in this report.

**Figure 1:** Available sets of data related to AMC and AMR in humans and food-producing animals in the reporting countries and the possible relationships investigated in this report

# Tutkimusta

<https://www.helsinki.fi/en/researchgroups/zoonotic-antimicrobial-resistance>



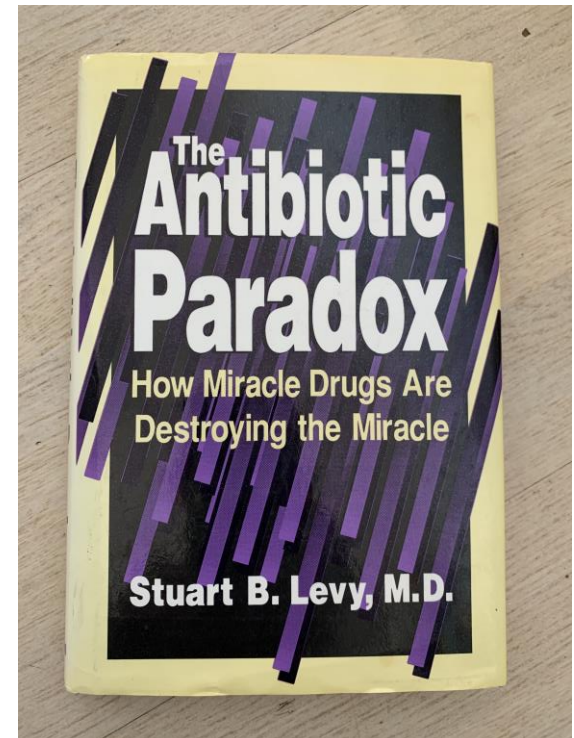
- Julkaisuja
  - Eläinlääkäreiden ESBL ja MRSA- bakteerit (Verkola ym. 2019)
  - Broilertuotannon ESBL- bakteerien vertikaalinen leviäminen (Oikarainen ym. 2019)
  - Tuontielintarvikkeiden ESBL-bakteerit (Kurittu ym. submitted)
  - Tuotanto- ja hevoseläinlääkäreiden hygieniakäyttäytyminen työssään (Verkola, käsikirjoitus)
- Meneillään olevia projekteja
  - Rescukoirien ESBL-bakteerit (HY & RV, Riskinarviointi, Johansson)
  - Bakteriofaagien käyttö sikojen MRSA:n torjunnassa (Verkola, HY ELTDK, LTKD, HUS)
  - Luonnonvaraisten eläinten resistentit bakteerit; Hanhet, siilet
- Kansainväliset projektit; Globaali jätevesiprojekti, Afrikka, Erasmus+ koulutushanke bioinformatiikan opetukseen liittyen



# Millaista tutkimustietoa tarvitaan?



- Perustutkimuksen avulla ymmärretään mikrobievoluutiota ja adaptaatiota
  - Mikrobilääkkeiden maailmanlaajuinen massiivinen ja monialainen käyttö on johtanut tilanteeseen, jossa mikrobit puolustautuvat
  - Taustalla resistenssigeenien valikoitumisessa mikrobilääkkeiden käytön ohella myös muita tekijöitä
- Kuinka tulevaisuuden ruuantuotannossa kyetään toteuttamaan tapoja, jotka eivät lisää antibioottien käyttöä ja niiden päättymistä luontoon
  - Elintarvikehygieniä ja zoonoositautien torjuminen
  - Eläinten terveyteen ja hyvinvointiin liittyvä tutkimus on tärkeä osa infektion torjuntaa ja maltillisen mikrobilääkinnän toteutumista
- Monitieteinen lähestyminen on tärkeää
  - Bioinformatiikka ja koneoppiminen avuksi isojen (biologisten) aineistojen tutkimiseen
  - Käyttäytymistieteet avuksi ymmärtämään tekijöitä jotka liittyvät antibioottien liikkakäyttöön ja infektion torjunnan haasteisiin
  - Monet eri tieteenalat mukana AMR:n makroepidemiologisten tekijöiden ymmärtämisessä – muutokset mm. edesauttavat mikrobipopulaatioiden sekoittumista
    - Ihmisten, eläinten ja elintarvikkeiden liikkuminen levittää resistenttejä bakteereita
    - Kiertotalous, luonnon monimuotoisuus, ilmastonmuutos, kaupungistuminen, demografiset muutokset, teknologiakehitys, kuluttajien ruokatottumukset, maankäytön ja maatalouden muutokset
  - Pandemiatutkimus voi hyödyttää myös mikrobilääkeresistenssitutkimusta
    - Nopea vs. hiljainen tsunami





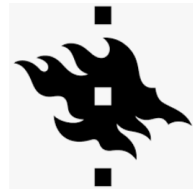
# Erasmus+ koulutushanke "Learning genomics for food safety"



Erasmus+ koulutushanke  
"Learning genomics for food safety"



**HOH**  
HELSINKI ONE HEALTH



**Zoonosikeskus**  
Ruokaviraston ja Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen yhteistyöelin

## Tutkimuksessa mukana

### Helsingin yliopisto

Venla Johansson  
Paula Kurittu  
Marie Verkola  
Ahmad Al-Mustapha

### Ruokavirasto MIBO

Maria Aarnio  
Suvi Nykäsenoja  
Satu Olkkola  
Katariina Pekkanen  
Anna-Liisa Myllyniemi

### Yhteistyökumppanit

Ruokavirasto (Riskinarviointi, PMT)  
Zoonosikeskus  
HY ELTDK YES  
HY LTKD  
HUS  
THL  
Koe-eläin keskus

### Rahoitus

Suomen Akatemia  
Elintarviketeollisuusliitto ETL  
Walter Ehrströmin säätiö  
Suomen Eläinlääketieteen säätiö  
Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiö  
Työsuojelurahasto

