

Antti Karkman ja Marko Virta

## Ympäristön vaikutus mikrobilääkeresistenssiin

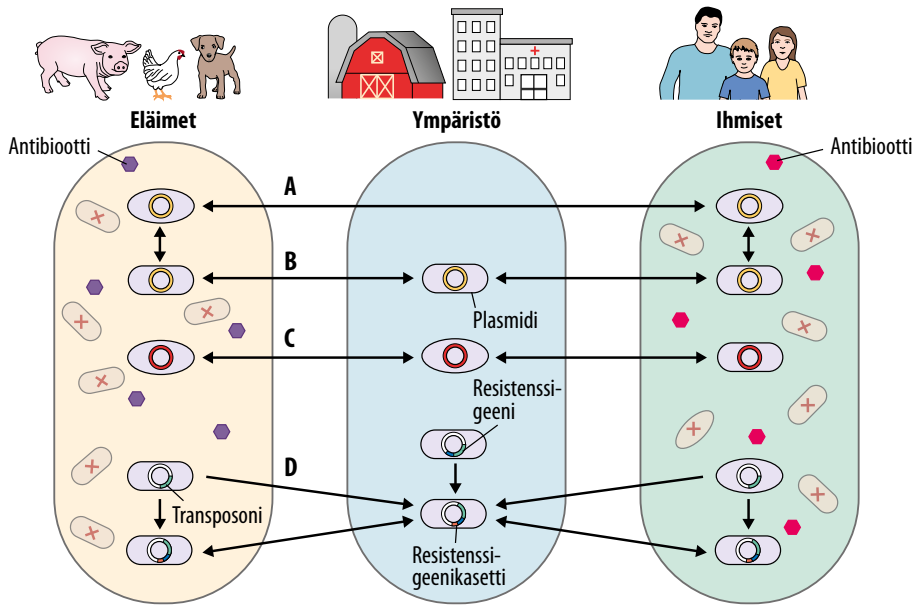
Ympäristön mikrobilääkeresistenssi on merkittävä lääketieteen kannalta sekä zoonoottisten bakteerien että mikrobilääkeresistenssigeenien leviämisen vuoksi. Mikrobilääkeresistenssin yleistymisen on vahvasti sidoksissa mikrobilääkkeiden teollisen tuotannon ja laajamittaisen käytön kanssa. Ympäristöön päätyvät mikrobilääkkeet ja niille vastustuskykyiset bakteerit luovat otolliset olosuhteet resistenssin leviämiseksi ja uusien resistenssigeenien syntyyn. Ympäristöön päätyvät ja siellä kehittyvät resistenssimekanismit voivat siirtyä infektioita aiheuttaviin bakteereihin ja päätyä takaisin ihmisiin useita eri reittejä. Multiresistentit infektiot ovat arkipäivää sairaaloissa, joissa ne vaativat pikaisia käytännön toimia. Käytännön toimien lisäksi mikrobiekologian ja mikrobien evoluution perustutkimukselle on selkeä tarve, jotta resistenssirisikiä vastaan voidaan taistella laaja-alaisesti osana yhteinen terveys (One Health) -konseptia.

**M**ikrobilääkeresistenssi on terveydenhuollossa globaali ongelma, jonka mittasuhteita on verrattu ilmastonmuutoksen tai terrorismin aiheuttamaan uhaan. Britannian hallituksen tilaamassa raportissa (1) esitetty visio mikrobilääkeresistenssin vaikutuksista vuonna 2050 on jopa pelottava. Ennusteen mukaan, jos ongelmaan ei puututa ja bakteerien mikrobilääkeresistenssi jatkaa kasvuaan entiseen malliin, vuonna 2050 mikrobilääkkeille vastustuskykyisten bakteerien aiheuttamiin infektioihin saattaa kuolla vuosittain jopa kymmenen miljoonaa ihmistä nykyisen noin 700 000 ihmisen sijaan. Vaikka tämä ennuste on toki epävarma, myös WHO varoittaa mikrobilääkeresistenssin torjuntaohjelmassaan (2), että maailma on matkalla mikrobilääkkeiden jälkeiseen aikaan ("post-antibiotic era"), jos ongelmaa ei oteta vakavasti.

Tässä artikkelissa keskitymme pääasiassa bakteerien mikrobilääkeresistenssiin ei-kliinissä ympäristöissä, kuten jätevesissä, vesistöissä ja maaperässä. Lisääntyvä homemyrkköjen käyttö on myös yhdistetty resistenssin lisääntymiseen homesienissä ja saattaa aiheuttaa mikrobilääkeresistenssin kaltaisia globaaleja ongelmia tulevaisuudessa.

Luontaiset antibiootit löydettiin ensimmäisen kerran *Penicillium*-homeista 1920-luvulla, ja toisen maailmansodan aikana aloitetun peni-

silliinin massatuotannon seurauksena mikrobilääkkeet tulivat laajasti saataville ja mullistivat terveydenhuollon. Haava sormessa tai lapsen yskä eivät enää tarkoittaneetkaan kuolemanriskiä. Vain yhden ihmiskupolven aikana tuosta vapauden tunteesta on päädytty edellä esitettyjen raporttien maalaamaan synkkään tulevaisuuteen. Miksi näin on käynyt, ja onko asialle mahdollista tehdä jotain? Ensimmäiseen kysymykseen on helppo vastata. Näin on käynyt, koska mikrobilääkkeitä on käytetty holtittomasti. Toiseen kysymykseen on vaikeampi vastata, mutta olemme toiveikkaasti sitä mieltä, että paljonkin on tehtävissä. Mainitut raportit listaavat useita toimenpiteitä, joista suurin osa on toteutettavissa kohtuullisin resurssein, jos poliittista tahtoa löytyy globaalisti. Toimenpiteet ovat valvutuneisuuden lisääminen, sanitaation parantaminen, mikrobilääkkeiden käytön vähentäminen eläimillä, globaalien seurantarjestelmän luominen mikrobilääkeresistenssille, diagnostiikan parantaminen, rokotekehityksen tehostaminen, resurssien lisääminen infektiosairauksien hoitoon sekä taloudellisten kannustimien lisääminen alan toimijoille. Myös Suomelle on laadittu WHO:n esityksen pohjalta kansallinen toimintaohjelma (3), jonka tarkoituksena on vahvistaa eri osa-alueiden toimintaa ja yhdistää ne yhteinen terveys ("One Health") -lähestymistavan



**KUVA 1.** Mikrobilääkeresistenssin leviäminen ihmisten, eläinten ja ympäristön välillä. A) Bakteerien suora siirtyminen ihmisten ja tuotanto- tai lemmikkieläinten välillä. B) Bakteerien siirtyminen ympäristön välityksellä. C) Resistenssi geenin siirtyminen bakteerilajilta toiselle. D) Resistenssi geenin siirtyminen osana liikkuvaa DNA-elementtiä tai resistenssi geenikasettia. Muokattu viitteestä (6).

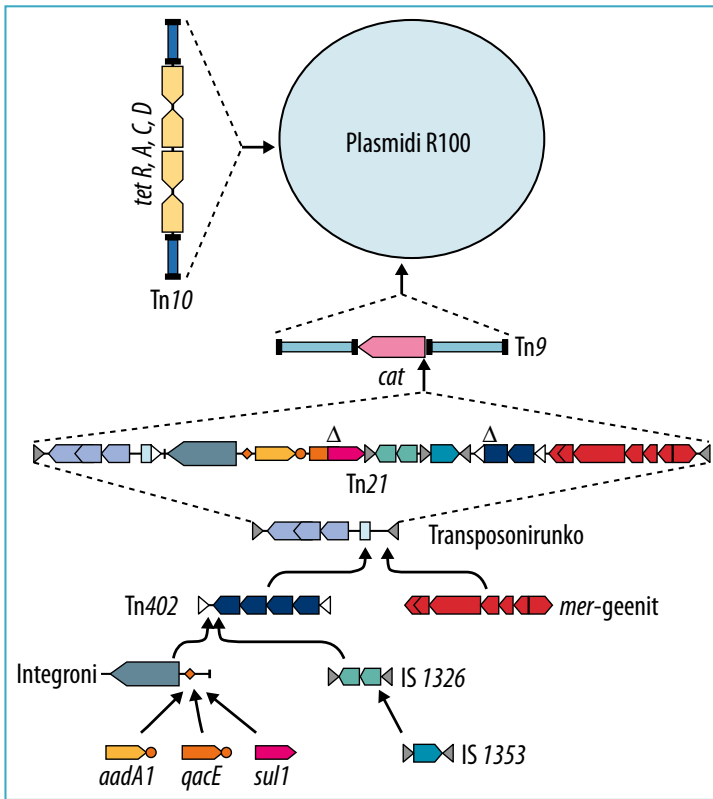
alle. Tämän lisäksi tarvitaan myös monialaista tutkimusta, erityisesti mikrobievoluution ja mikrobiekologian näkökulmasta, mikrobilääkeresistenssin leviämisen mekanismien ja dynamiikan ymmärtämiseksi.

## Mikrobilääkeresistenssin genetiikkaa

Antibiottien tuotto ja resistenssi niille ovat osa bakteerien ekologiaa. Bakteerien on kyettävä itse suojautumaan tuottamiltaan antibiooteilta, ja tämän vastustuskyvyn on osoitettu olevan monien nykyään tunnettujen ongelmia aiheuttavien resistenssi geenien alkuperä. Bakteerit voivat olla myös luonnostaan vastustuskykyisiä tietyille mikrobilääkkeille, mikä johtuu esimerkiksi kyseisen mikrobilääkkeen kohdemolekyylin erilaisesta rakenteesta tai solun ulkorakenteiden estäessä mikrobilääkkeen pääsyn solun sisään (4). Hankittu mikrobilääkeresistenssi voi syntyä osana evoluutiota mutaation kautta, jolloin esimerkiksi mikrobilääkkeen kohde saattaa muuttua niin, että mikrobilääke ei kykene sitoutumaan bakteeriin. Toinen yleinen ja

monesti huolestuttavampi ilmiö on resistenssi geenin siirtyminen bakteerisolusta toiseen, joko saman lajin sisällä tai jopa hyvin kaukaisesta sukulaisesta, joka sattuu jakamaan saman ympäristön (KUVA 1) (5,6).

Mikrobilääkeresistenssi geenit sijaitsevat yleisesti liikkuvissa DNA-elementeissä, joissa hyvin usein sijaitsee myös muita resistenssi genejä. Mikrobilääkkeiden lisäksi geenit voivat tuottaa resistenssin metalleille tai biosideille, yleisimmin elohopealle tai kvaternaarisille ammoniumyhdisteille (KUVA 2) (7,8). Keskeisiä liikkuvia DNA-elementtejä ovat transposonit, plasmidit sekä erilaiset insertiosekvenssit (9). Oma lukunsa ovat integronit, jotka itsessään eivät ole liikkuvia, mutta voivat sijaita muissa liikkuvissa elementeissä. Integronit koostuvat integraasigeenistä, joka liittyy geenikasetteja integronin rekombinaatiokohtiin ja näiden geenikasettien edessä olevasta promoottorista, joka säätelee geenikasettien ilmentymistä (10). Integronit ”keräävät” tehokkaasti erilaisia DNA-elementtejä kuten resistenssi genejä ja ilmentävät resistenssiä tehokkaasti (11). Liikkuvien DNA-elementtien on todettu ole-



**KUVA 2.** Horisontaalisen geeninsiirron seurauksena muodostuu mosaikkimaisia DNA-molekyylejä, jotka voivat sisältää useita resistenssigeenejä sekä liikkuvia DNA-elementtejä. R100-plasmidiin on kertynyt erilaisten geeninsiirtymistapahtumien kautta resistenssigeenit tetrazykliineille (*tet*), kloramfenikolille (*cat*), aminoglykosideille (*aadA1*), sulfonamideille (*sul1*) ja kvaternaarisille ammoniumsuloille (*qacE*) sekä elohopealle (*mer*). Integronissa olevat *aadA1*, *sul1* ja *qacE* ovat integroniin liittyneitä geenikasetteja. R100 itsessään on liikkuva DNA-elementti, joka sisältää lisäksi liikkuvuutta tehostavia elementtejä: transposonit Tn9, Tn10, Tn21 sekä insertiosekvenssit IS 1326 ja IS 1353. Muokattu viitteestä (8).

van hyvin pysyviä osia bakteerien genomeissa myös ilman valintapainetta. Joidenkin elementtien on todettu myös siirtyvän tehokkaimmin hyvin pienissä mikrobilääkepitoisuuksissa tai jopa ilman valintapainetta (12,13). Lisäksi eri geenien yhdistelmät tekevät resistenssigeenien valinnasta monimutkaisen prosessin. Näin olle-  
 len mikrobilääkkeille vaihtoehtoiset tuotteet, kuten hopeaan perustuvat desinfiointiaineet, eivät välttämättä helpota ongelmaa kuin väliaikaisesti, koska myös niille usein jo tunnetaan liikkuvissa elementeissä sijaitsevia resistenssigeenejä (14). Myös yleiset hivenainemetallit sinkki ja kupari voivat aiheuttaa vastaavan valintapaineen (15).

Horisontaalinen geeninsiirto on todennäköisempää läheisillä sukulaislajeilla mutta mahdol-

lista myös hyvin kaukaisten sukulaisten välillä. Globaalit multiresistenttien patogeneien aiheuttamat epidemiat saattavat alkaa vain yhdestä liikkuvan DNA-elementin siirtymisestä ympäristöbakteerista patogeneiseen bakteeriin, minkä jälkeen uuden resistenssigeenin saanut patogeeni leviää globaalisti ihmisten välillä (16).

Vaikka mikrobilääkeresistenssi on ilmiönä yhtä vanha kuin mikrobilääkkeet, resistenssin yleistymisen on kuitenkin vahvasti sidoksissa mikrobilääkkeiden teollisen tuotannon ja laajamittaisen käytön kanssa (17). Ihmisen toiminnan kautta ympäristöön päätyvät mikrobilääkkeet aiheuttavat valintapaineen valmiiksi vastustuskykyisiä bakteereja kohtaan ja lisäävät niiden suhteellista osuutta mikrobiyhteisössä. Valintapaineen lisäksi mikrobilääk-

### Ydinasiat

- ▶ Bakteereille mikrobilääkeresistenssi on normaali asia.
- ▶ Mikrobilääkkeiden käyttö lisää resistenssiä.
- ▶ Mikrobilääkkeiden käyttö eläimillä on keskeinen ongelma.
- ▶ Mikrobilääkeresistenssi on globaali ongelma, joka vaatii kansainvälisiä toimia.

keiden on osoitettu lisäävän mutaatiofrekvenssiä bakteerigenomeissa sekä aktivoivan liikkuvia DNA-elementtejä, joissa mikrobilääkeresistenssigeenit hyvin yleisesti sijaitsevat.

Molemmat ilmiöt lisäävät mikrobilääkeresistenssin määrää luoden mahdollisesti uusia resistenssigeenejä ja tehostaen olemassa olevien liikkumista vastustuskykyisistä kannoista herkkiin. Jo huomattavasti kliinisiä pituisuuksia pienempien mikrobilääkepitouksien, joita usein löytyy ympäristöstä, on osoitettu luovan valintapainetta, lisäävän mutaatioita ja aktivoivan liikkuvien DNA-elementtien siirtymistä solusta toiseen (4,18). Nämä ilmiöt on tosin vasta osoitettu yksinkertaistetuissa laboratorio-oloissa, ja pienten pitouksien rooli ympäristössä ja monimutkaisissa bakteeriyhteisöissä kaippaa vielä lisää tutkimustyötä.

### Mikrobilääkkeiden käyttö edelleen avainasemassa

Mikrobilääkeresistenssin lisääntymisessä on monta epäselvää asiaa, mutta yhdestä asiasta vallitsee suurin yksimielisyys: mitä enemmän mikrobilääkkeitä käytetään, sitä enemmän resistenssiä esiintyy (19). Väärinkäyttö ja perusteltu käyttö eivät tässä mielessä eroa vaikutuksiltaan merkittävästi toisistaan. Hiljattain esitettiin paljon keskustelua herättänyt ehdotus lyhyemmistä mikrobilääkekuureista (20) yhtenä keinona taistelussa mikrobilääkeresistenssiä vastaan.

Teoreettinen ekologia ei välttämättä tue nykyisin käytettyjä suuriin mikrobilääkepitouksiin perustuvia pitkiä hoitoja (18), ja lisäksi

si lyhempi kuuri vähentäisi myös ympäristöön päätyviä mikrobilääkemääriä ja näin ollen myös valintapainetta. Tuloksista on esitetty myös eriäviä mielipiteitä (21,22), joten on liian aikaista sanoa, pitäisikö mikrobilääkkeiden käyttösuosituksia muuttaa, mutta asia vaatii selvästi lisätutkimuksia sekä teoreettisella että kliinisellä tasolla. Biologisessa mielessä kysymys on siitä, että mikrobilääkkeen läsnäolo bakteerin kasvuympäristössä muodostaa valintapaineen, minkä seurauksena vain kyseiselle mikrobilääkkeelle resistentit bakteerit kasvavat. Tällainen tilanne muodostuu mikrobilääkehoidon aikana ihmisen tai eläimen elimistössä, mutta vastaava tilanne voi muodostua myös muissa ympäristöissä kuten jätevesissä tai mikrobilääkkeillä saastuneessa jokivedessä.

Lähes kaikki mikrobilääkkeet imeytyvät huonosti, ja suurin osa lääkkeestä erittyy virtsaan. Ihmisten tapauksessa suuria määriä mikrobilääkkeitä päätyy jätevedenpuhdistamoille, joiden tehokkuus niiden poistossa vaihtelee huomattavasti, ja monessa tapauksessa alle puolet mikrobilääkkeistä poistuu puhdistuksen aikana nyky menetelmillä (23). Samaan tapaan ympäristöön päätyvät tietysti ihmisen ja eläinten ulosteessa olevat bakteerit, joiden joukossa on erityisesti mikrobilääkehoidon jäljiltä paljon resistenttejä bakteereja.

Tuotantoeläinten tapauksessa mikrobilääkkeet päätyvät monesti suoraan ympäristöön esimerkiksi kalankasvatuksen tai hyvin vähäisen käsittelyn jälkeen kuten lannan levityksen yhteydessä. Tuotantoeläinten lantaa käytetään yleisesti peltojen lannoitukseen, mikä johtaa mikrobilääkeresistenssin yleistymiseen erityisesti maissa, joissa eläinten kasvatuksessa käytetään paljon mikrobilääkkeitä (24,25). Suomessa lannan levityksen kohteita, määrää sekä ajoitusta säädellään lailla, mutta lannan sisältämien mahdollisten mikrobilääkejäämien tai vastustuskykyisten bakteerien suhteen laki ei aseta velvoitteita.

Määrällisesti mikrobilääkkeiden käyttö tuotantoeläimillä ylittää ihmiskäytön lähes kaikissa maissa. Globaalisti mikrobilääkkeiden ehkäisevä käyttö lisäämällä mikrobilääkkeitä tuotantoeläinten ravintoon jatkuvasti on hyvin yleistä. Joissakin maissa, mukaan lukien koko EU, Japa-

ni ja Kanada, mikrobilääkkeiden käyttö eläimillä on sallittua vain infektioiden hoidossa. On kuitenkin huomattava, että kun määräys astui voimaan EU:ssa vuonna 2011, se ei johtanut merkittävään mikrobilääkkeiden käytön vähenemiseen (26). Kuten kansallisessa toimintasuunnitelmassa huomioidaan, naudanlihan intensiivinen tuotantotapa lisää mikrobilääkkeiden tarvetta (3), ja tämä pätee myös muihin tuotantoeläimiin. Tiheissä populaatioissa infektiot leviävät tehokkaammin ja infektioiden hoitoon tarvitaan yhä useammin mikrobilääkkeitä (27). Pohjoismaat ovat jo varsin pitkään noudattaneet vastuullista mikrobilääkkeiden käytöpolitiikkaa tuotantoeläimille, mikä on johtanut hyviin tuloksiin (28). Esimerkkinä hyvistä toimintatavoista toimivat Suomessa jo yli 20 vuoden ajan julkaistut mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläimillä (29). Mikrobilääkkeiden käyttö lemmikeillä on tulevaisuuden kasvava ongelma erityisesti teollisuusmaissa (30). Mikrobilääkkeiden käyttöä niin eläimillä kuin ihmisillä tulisi ohjata todellinen tarve, joka pitäisi tarkasti punnita infektion hoidon kannalta huomioiden globaalisti kasvava resistenssiriski.

Oma lukunsa ovat mikrobilääkkeitä valmistavan teollisuuden jätevedet (31). Nämä tehtaat sijaitsevat usein maissa, joissa ei joko ole riittäviä ympäristönormeja tai niitä ei noudateta (32). Maantieteellinen sijainti ei ole merkittävä tekijä mikrobilääkeresistenssin leviämässä, koska ihmiset ja elintarvikkeet liikkuvat tehokkaasti matkustuksen ja globaalin ruokateollisuuden välityksellä mihin tahansa maapallolla (33).

Mikrobilääkeresistenssin vastaisessa taistelussa ympäristön osuus on pitkään ollut sivuosassa, vaikka tiedetään, että mikrobilääkkeitä ja niille vastustuskykyisiä bakteereita sekä patogeeneja päätyy ympäristöön ja monet mikrobilääkeresistenssigeenit ovat lähtöisin ympäristöbakteereista ja siirtyneet sieltä patogeeneihin (34). Mikrobilääkeresistenssigeenin päätyminen ympäristöön voidaan luokitella ympäristön saastumiseksi (19,35). Ympäristöön päätyneet resistentit bakteerit ja resistenssigeenit voivat päätyä takaisin ihmisiin useaa eri reittiä, kuten saastuneen ruuan kautta, uimavesistä tai tuulen mukana leviävänä pölynä pelloilta. Myös villieläimet, kuten linnut tai jopa kärpäset voivat

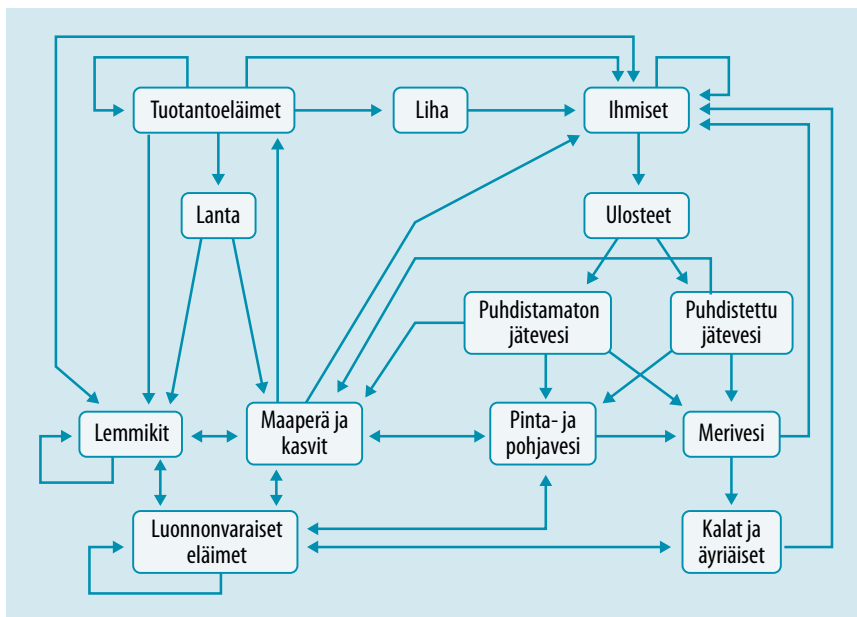
toimia vektoreina ympäristön ja ihmisten välillä (KUVA 3) (36).

Sen lisäksi, että ympäristöön päätyneet multiresistentit bakteerit päätyvät takaisin lautaselle, on uhkana, että uusia mikrobilääkeresistenssigeenejä syntyy ympäristöön päätyneiden mikrobilääkkeiden vaikutuksesta tai ympäristöbakteereissa olevat geenit siirtyvät ihmiselle patogeeneihin bakteereihin luoden jälleen uusia multiresistenttejä kantoja (15). Niin kauan kun mikrobilääkkeiden ja niille vastustuskykyisten bakteerien päätyminen ympäristöön ei rajoiteta, niin kauan myös uusia multiresistenttejä patogeeneja tullaan löytämään potilailta, ja näiden patogeeneiden aiheuttamien infektioiden hoitaminen tulee olemaan entistä vaikeampaa, ellei jopa mahdotonta.

## Tutkimusmenetelmät murroksessa

Perinteinen mikrobiologinen työskentelytapa, bakteerin eristäminen puhdasviljelmänä ja puhdasviljelmän karakterisointi eri tavoin on perusteltua useimpien patogeeneiden tapauksessa. Puhdasviljelmästä voidaan selvittää esimerkiksi bakteerikannan mikrobilääkeherkkyys (MIC-arvo) ja sekvensoida sen sisältämät mikrobilääkeresistenssigeenit tai nykyään jopa koko genomi. Kliinisessä mikrobiologiassa MIC-arvoa käytetään erottamaan resistentti ja herkkä bakteeri toisistaan. On tärkeää huomata, että kullekin mikrobilääkkeelle määritetty MIC-arvo pätee vain olosuhteissa, joissa se on määritetty. MIC-arvosta ei siis voida päätellä ”turvallista” mikrobilääkepitoisuutta siten, että MIC-arvoa pienempi mikrobilääkepitoisuus ei aiheuttaisi valintapainetta. Viime vuosina on opittu ymmärtämään, että huomattavan paljon MIC-pitoisuutta pienemmät mikrobilääkepitoisuudet voivat muodostaa valintapaineen (4). Ympäristön bakteerien tutkimiseen puhdasviljelmiin perustuva menetelmä ei kuitenkaan sovellu, koska ympäristönäytteissä olevista bakteerilajeista alle yksi prosentti kasvaa nyky-menetelmiä käyttäen (37).

Mikrobilääkeresistenssin tutkiminen ympäristönäytteistä tapahtuu käytännössä geneettisin menetelmin, joista yleisimmät ovat kvantitatiivinen polymeraasiketjureaktio (qPCR)



**KUVA 3.** Mikrobilääkeresistenssigeenin esiintyminen eri ympäristöissä ja niiden kytkennät toisiinsa. Muokattu viitteestä (36).

ja metagenomiikka (37,38). qPCR:ssä geenin määrä selvitetään sitä monistamalla ja vertaamalla tulosta standardiin. Periaatteessa qPCR analysoi yhtä tai muutamaa geeniä kerrallaan, mutta menetelmä voidaan miniaturisoida niin, että näytteestä on mahdollista analysoida satoja geenejä yhdellä kertaa (39).

Metagenomiikassa näytteestä eristetään kaikki sen sisältämä DNA, minkä jälkeen sen emäsjärjestys määritetään ja siitä analysoidaan bioinformatiikan menetelmillä mikrobilääkeresistenssin kannalta tärkeitä osat. Taloudellisten ja teknisten syiden vuoksi kaiken DNA:n emäsjärjestystä ei ole mahdollista selvittää, joten metagenomiikka antaa käytännössä sattunaisen otoksen näytteestä. Metagenomiikan tehokas käyttö edellyttää varsin perinpohjaista bioinformatiikan menetelmien ja periaatteiden hallintaa, mikä on jossain määrin este sen nopealle yleistymiselle. Menetelmien kansainvälinen standardointi olisi myös tarpeellista.

## Lopuksi

Mikrobilääkeresistenssiongelma on monitasoinen ja valtava sekä inhimillisesti että taloudel-

lisesti. Vaikka ongelma on maailmanlaajuinen, siihen sisältyy myös merkittävä paikallinen komponentti, mistä pohjoismaisen vastuullisen mikrobilääkkeen käyttöpolitiikan antamat tulokset ovat selkeä osoitus. Tästä huolimatta multi-resistentit infektiot ovat arkipäivää sairaaloissa ja vaativat pikaisia käytännön toimia. Toisaalta perustutkimukselle mikrobiekologian ja mikrobien evoluution paremmaksi ymmärtämiseksi on selvä tarve. Näiden alojen tieto auttaa mitä ilmeisimmin myös mikrobilääkeresistenssin parempaan hallintaan kliinisessä ympäristössä.

Globaalisti on suuri tarve lisätä ihmisten ymmärrystä ja tietoisuutta mikrobilääkkeiden käyttöön liittyvistä lainalaisuuksista. Monessa maassa on jo kansallisia toimintasuunnitelmia ja tutkimusohjelmia, minkä lisäksi valtioiden pitäisi myös pystyä toimimaan yhdessä mikrobilääkkeiden vastuullisen käytön edistämiseksi. ■

**ANTTI KARKMAN, MMT, tutkijatohtori**  
Göteborgin yliopisto, CARe-yksikkö

**MARKO VIRTA, FT, professori**  
Helsingin yliopisto, ympäristötieteiden laitos

**SIDONNAISUUDET**  
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

## KIRJALLISUUTTA

- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance (AMR) 2016. DOI:10.1016/j.jpha.2015.11.005.
- Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization 2015.
- Hakanen A, Jalava J, Kaartinen L. Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallinen toimintaohjelma 2017–21. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 4/2017.
- Andersson DI, Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol* 2014;12:465–78.
- Fletcher S. Understanding the contribution of environmental factors in the spread of antimicrobial resistance. *Environ Health Prev Med* 2015;20:243–52.
- Mukerji S, O'Dea M, Barton M, ym. Development and transmission of antimicrobial resistance among Gram-negative bacteria in animals and their public health impact. *Essays Biochem* 2017;61:23–35.
- Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, ym. Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. *BMC Genomics* 2015;16:964.
- Gillings MR, Stokes HW. Are humans increasing bacterial evolvability? *Trends Ecol Evol* 2012;27:346–52.
- Gillings MR. Lateral gene transfer, bacterial genome evolution, and the Anthropocene. *Ann NY Acad Sci* 2017;1389:20–36.
- Sundström L, Bao X, Ji L, ym. The potential of integrons and connected programmed rearrangements for mediating horizontal gene transfer. *APMIS Suppl* 1998;106:37–42.
- Crofts TS, Gasparrini AJ, Dantas G. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistome. *Nat Rev Microbiol* 2017;15:422–34.
- Hall JJP, Williams D, Paterson S, ym. Positive selection inhibits gene mobilization and transfer in soil bacterial communities. *Nat Ecol Evol* 2017;1:1348–53.
- Jutkina J, Rutgersson C, Flach CF, ym. An assay for determining minimal concentrations of antibiotics that drive horizontal transfer of resistance. *Sci Total Environ* 2016;548–549:131–8.
- Marambio-Jones C, Hoek EMV. A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implications for human health and the environment. *J Nanoparticle Res* 2010;12:1531–51.
- Song J, Rensing C, Holm PE, ym. Comparison of metals and tetracycline as selective agents for development of tetracycline resistant bacterial communities in agricultural soil. *Environ Sci Technol* 2017;51:3040–7.
- Wang Y, Zhang R, Li J, ym. Comprehensive resistome analysis reveals the prevalence of NDM and MCR-1 in Chinese poultry production. *Nat Microbiol* 2017;2:16260.
- Knapp CW, Dolfig J, Ehlerl PAI, ym. Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940. *Environ Sci Technol* 2010;44:580–7.
- Hiltunen T, Virta M, Laine AL. Antibiotic resistance in the wild: an eco-evolutionary perspective. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci* 2016;372. DOI: 10.1098/rstb.2016.0039.
- Ashbolt NJ, Amézquita A, Backhaus T, ym. Human Health Risk Assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. *Environ Health Perspect* 2013;121:993–1001.
- Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, ym. The antibiotic course has had its day. *BMJ* 2017;358. DOI: 10.1136/bmj.j3418.
- BSAC responds to BMJ article "The antibiotic course has had its day" [verkkojulkaisu]. British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) 2017. [www.bsac.org.uk/bsac-responds-to-bmj-article-the-antibiotic-course-has-had-its-day/](http://www.bsac.org.uk/bsac-responds-to-bmj-article-the-antibiotic-course-has-had-its-day/).
- Does stopping a course of antibiotics early lead to antibiotic resistance? Online Q&A [verkko-sivut]. World Health Organization 07.2017. [www.who.int/features/qa/stopping-antibiotic-treatment/en/](http://www.who.int/features/qa/stopping-antibiotic-treatment/en/).
- Karkman A, Do TT, Walsh F, Virta M. Antibiotic-resistance genes in waste water. *Trends Microbiol*, julkaistu verkossa 12.10.2017. DOI: 10.1016/j.tim.2017.09.005.
- Durso LM, Cook KL. Impacts of antibiotic use in agriculture: what are the benefits and risks? *Curr Opin Microbiol* 2014;19:37–44.
- Johnson TA, Stedtfeld RD, Wang Q, ym. Clusters of antibiotic resistance genes enriched together stay together in swine agriculture. *MBio* 2016;7. DOI:10.1128/mBio.02214-15.
- Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014. Trends from 2011 to 2014 Sixth ESVAC report. EMA 2016.
- Landers TF, Cohen B, Wittum TE, ym. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep* 2012;127:4–22.
- Muuriinen J, Stedtfeld R, Karkman A, ym. Influence of manure application on the environmental resistome under Finnish agricultural practice with restricted antibiotic use. *Environ Sci Technol* 2017;51: 5989–99.
- Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin. Helsinki: Evira 2009.
- Pomba C, Rantala M, Greko C, ym. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:957.
- Bengtsson-Palme J, Boulund F, Fick J, ym. Shotgun metagenomics reveals a wide array of antibiotic resistance genes and mobile elements in a polluted lake in India. *Front Microbiol* 2014;5:648.
- Larsson DGJ. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2014;369. DOI: 10.1098/rstb.2013.0571.
- Woolhouse M, Ward M, van Bunnik B, Farrar J. Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370. DOI: 10.1098/rstb.2014.0083.
- Berkner S, Konradi S, Schönfeld J. Antibiotic resistance and the environment – there and back again: Science & Society series on Science and Drugs. *EMBO Rep* 2014;15:740–4.
- Martinez JL, Coque TM, Baquero F. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. *Nat Rev Microbiol* 2015;13:116–23.
- Wellington EMH, Boxall AB, Cross P, ym. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis* 2013;13:155–65.
- Martinez JL, Coque TM, Lanza VF, ym. Genomic and metagenomic technologies to explore the antibiotic resistance mobilome. *Ann NY Acad Sci* 2017;1388:26–41.
- Tamminen M, Karkman A, Lohmus A, ym. Tetracycline resistance genes persist at aquaculture farms in the absence of selection pressure. *Environ Sci Technol* 2011;45:386–91.
- Karkman A, Johnson TA, Lyra C, ym. High-throughput quantification of antibiotic resistance genes from an urban wastewater treatment plant. *FEMS Microbiol Ecol* 2016;92. DOI: 10.1093/femsec/fiw014.

## SUMMARY

### Antibiotic resistance and the environment

Antibiotic resistance in the environment is relevant to human health because of the zoonotic diseases and transfer of antibiotic resistance genes. The increase in bacterial antibiotic resistance is linked to the industrial manufacturing and increased use of antibiotics. The antibiotics and resistant bacteria ending up in the environment create favorable conditions for the emergence and dissemination of antibiotic resistance genes. The resistance determinants emerging in the environment can be transferred into pathogenic bacteria and end up in humans through various routes. Multiresistant infections are already common in hospitals and require special and immediate treatment. Better understanding of microbial ecology and evolution would not only increase understanding of the dynamics of antibiotic resistance but also help us to concentrate mitigation efforts efficiently.