

Maarit Wuorela ja Jari Jalava

Virtsatieinfektioiden aiheuttajien mikrobilääkeresistenssin lisääntyminen on haaste klinikoille ja lääkevalvontajärjestelmille

Virtsatieinfektioita hoitavat klinikot ovat uudenlaisten haasteiden edessä. Laajakirjoista beetalaktamaasia (ESBL) tuottava bakteeri saattaa löytyä keneltä tahansa, eivätkä suun kautta otettavat fluorokinolonit ole enää entisenlainen varma ja turvallinen valinta päivystysvastaanotolta kotiin lähtevän pyelonefriittipotilaan hoitoon. Matkailu ja elintarvikkeiden kulku maasta toiseen lisäävät resistenteillä mikrobeilla kolonisoitumisen todennäköisyyttä (1). Tuoreen suomalaisen tutkimuksen mukaan terveistä lääketieteen opiskelijoista ja sairaalan polikliinisistä potilaista lähes 7 % kantoi suolistossaan ESBL-bakteereita (2).

Mikrobilääkkeiden käyttö valikoi niille vastustuskykyisiä bakteereita osaksi normaalimikrobistoa. Mikrobilääkkeiden käyttö maissa, joissa resistenssin esiintyvyys on suuri, moninkertaistaa riskin (3). Kyse ei ole ainoastaan käytetylle lääkkeelle resistenteistä bakteereista, vaan usein tietyille mikrobilääkkeelle vastustuskykyisillä bakteereilla on monia muitakin resistenssigeenejä. Valitettavasti Suomessa käytetään enemmän laajakirjoisia mikrobilääkkeitä kuin esimerkiksi muissa pohjoismaissa (4).

Mikrobilääkeresistenssin torjuntaa on pyritty tehostamaan tartuntalain uudistamisella ja kansallisella toimintaohjelmalla (5,6). Niissä korostetaan paitsi tartuntojen torjuntaa, myös mikrobilääkkeiden asianmukaista käyttöä. Tällä tarkoitetaan muun muassa tarpeettomien kuurien ja profylaktisten hoitojen sekä tur-

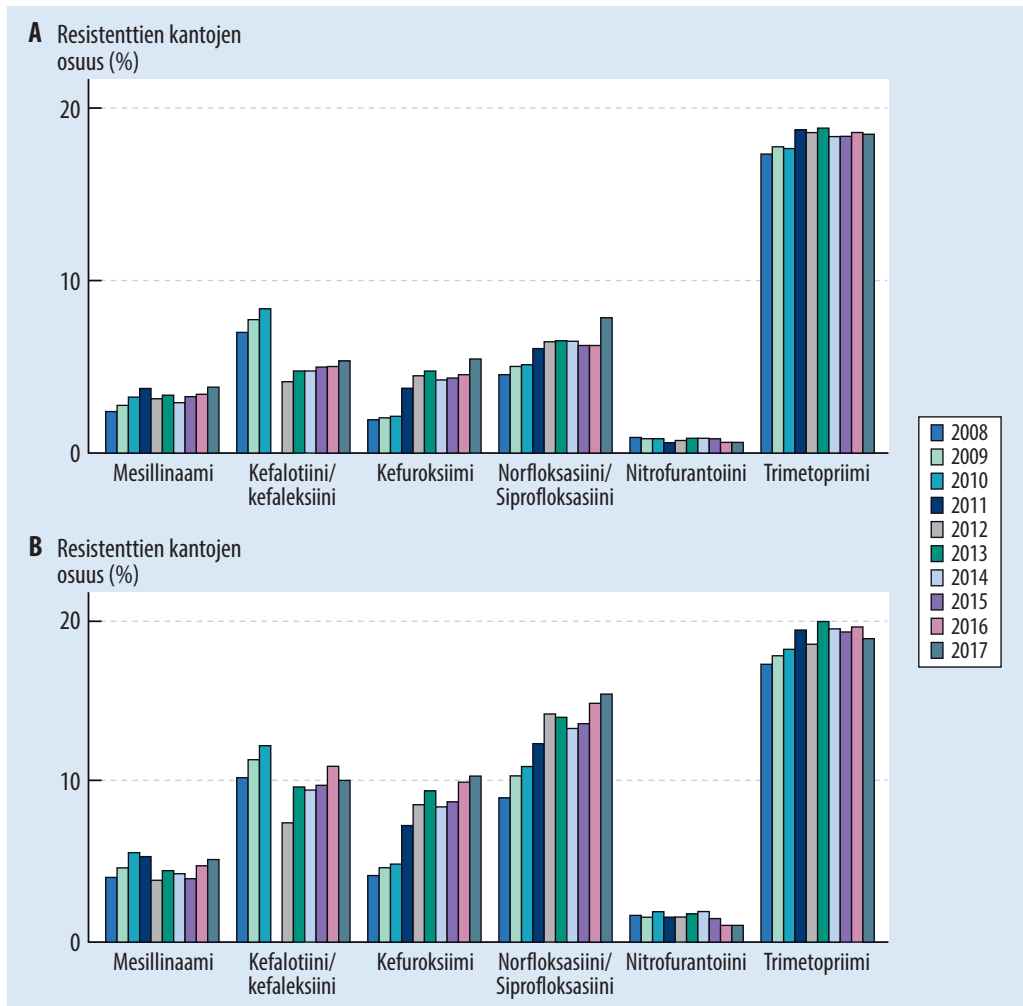
han laajakirjoisten mikrobilääkkeiden käytön välttämistä. Virtsatieinfektioiden osalta tämä tarkoittaa sitä, ettei hoideta oireetonta bakteriuriaa, käytetään virtsarakkotulehduksiin lyhyitä hoitoja kapeakirjoisilla lääkkeillä ja suhtaudutaan kriittisesti profylaktisiin hoitoihin. Kansallisten toimintaohjelmien ja hoitosuosituksen ohjeet toteutuvat kuitenkin vain, jos niiden sisällön mukaisia mikrobilääkkeitä on Suomessa saatavilla.

THL:n ja klinisen mikrobiologian laboratorioden kansallisen mikrobilääkeresistenssiseurannan (FinRes) perusteella tärkeimmän virtsatieaudinaiheuttajan *Escherichia coli* resistenssi kefalosporiineja ja fluorokinoloneja kohtaan on tasaisesti lisääntynyt koko 2000-luvun.

Resistenssin yleistymisen on todennäköisesti seurausta maailmanlaajuisesta ESBL:ää tuottavien bakteerikantojen yleistymisestä eli ilmiöstä, johon WHO sekä Euroopan tautienehkäisy- ja -valvontakeskus ovat myös kiinnittäneet huomiota (7,8). ESBL:ää tuottavat bakteerikannat ovat usein resistenttejä eri lääkeryhmillä.

Naisten virtsatieinfektioista eristetyt *E. coli* -kannat ovat yleensä herkempiä kuin vastaavat miesten virtsatieinfektioista eristetyt kannat. Esimerkiksi vuonna 2017 naisten *E. coli* -kannoista 8 % ja miesten *E. coli* -kannoista vajaat 16 % oli fluorokinoloniresistenttejä. Myös kefuroksiimiresistenssi oli miehillä (10 %) yleisempää kuin naisilla (6 %). FinRes-seurannan perusteella trimetopriimiresistenssi on varsin yleistä ja hieman lisääntynyt, mutta muutos on

Mikrobilääkkeiden saatavuus on turvattava tilanteissa, joissa myyntiluvallisia valmisteita ei ole saatavissa



KUVA. Naisten (A) ja miesten (B) virtsasta eristettyjen *E. coli*-kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2008–2017 (9). Suomi siirtyi vuonna 2011 käyttämään uusia EUCAST:n herkkyysrajoja, mikä johti joidenkin mikrobilääkkeiden, esimerkiksi kefalotiinin ja kefaleksiinin, resistenssitulosten raportointiongelmiin.

selvästi vähäisempää kuin kefalosporiinin ja fluorokinolonien osalta.

Mesillinaami- ja nitrofurantoiiniresistenssin ei ole havaittu yleistyneen. Varsinkin nitrofurantoiini on säilyttänyt hyvin tehonsa. Vuonna 2017 naisten *E. coli*-kannoista alle 1 % ja miesten *E. coli*-kannoista noin 1 % oli nitrofurantoiiniresistenttejä (KUVA) (9).

Fluorokinolonit ovat vuosia olleet pyelonefriitin hoidon kulmakivi. Runsas käyttö ja bakteerien moniresistenssi ovat valitettavasti johtaneet fluorokinoloniresistenssin lisääntymiseen niin, että vakavan infektion empiriseen hoitoon liittyy epäonnistumisen riski. Tuoreessa

virtsatieinfektioiden Käypä hoito -suosituksen päivityksessä korostetaan fluorokinoloniresistenssin esiintymisen arvioimista pyelonefriitin hoitoa aloitettaessa (10). Mikään arvio ei kuitenkaan ole aukoton, ja vasta bakteeriviljely varmistaa asian. Jotta resistenssitilanne ei pahenisi, on fluorokinolonien käyttö entistä tiukemmin rajattava vain vakaviin infektiioihin, eikä sitä tule aloittaa virtsarakkotulehduspotilaalle tai virtsatieinfektion estoon (10,11).

Nitrofurantoiini ja fosfomysiini soveltuvat ominaisuuksiltaan erinomaisesti virtsarakkotulehduksen hoitoon, eikä ESBL:ää tuottavien *E. coli*-kantojen yleistymisen ole lisännyt

resistenssiä niitä kohtaan. Nitrofurantoiini ei valitettavasti farmakokinetiikkansa ja haitta-vaikutustensa vuoksi kuitenkaan sovi kaikille (12,13). Viikkoja kestäneen saatavuusongelman vuoksi sitä ei ollut aptekeissa marraskuun 2018 ja helmikuun 2019 välisenä aikana (14). Tuolloin ESBL-bakteerien aiheuttamien virtsarakkotulehdusten hoitoon oli käytettävissä ainoastaan laajakirjoisia suoneen annettavia mikrobilääkkeitä, joiden käyttö tulisi rajoittaa vakaaviin infektioihin (10). Vastaavanlaiset mikrobilääkkeiden toimituskatkot rajoittavat ajoittain muidenkin infektioiden optimaalista hoitoa.

Fosfomysiini on jo vuosia ollut sekä Euroopassa että Yhdysvalloissa ensisijainen hoitosuosituksen mukainen virtsarakkotulehduslääke

(15,16). Suomessa ei ole ollut saatavana myyntiluvallisia avohoidon infektioiden hoitoon soveltuvia fosfomysiinivalmisteita, joten sitä ei ole voitu suositella virtsatieinfektioiden Käypä hoito -suosituksessa (10). Mikrobilääkeresistenssin lisääntymisen ja vaihtoehtoisten lääkkeiden saatavuusongelmien vuoksi fosfomysiini on nyt otettu mukaan suosituksen tuoreeseen päivitykseen. Toistaiseksi fosfomysiinin nykyinen myyntiluvan haltija ei ole tuonut lääkettä Suomeen. Siksi fosfomysiinin käyttäminen mahdollistuu vasta, kun lääkelainsäädäntöön liittyvät ongelmat onnistutaan ratkaisemaan siten, että mikrobilääkkeiden saatavuus voidaan taata myös tilanteissa, joissa myyntiluvan haltija ei pysty toimittamaan valmistetta. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, ym. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:78–85.
2. Rintala E, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Lönnqvist E, ym. ESBL:ää tuottavien suolistobakteerien oireeton kantajuus Etelä-Suomessa. *Suom Lääkäril* 2018;73: 2503–13.
3. Kantele A, Mero S, Kirveskari J, ym. Increased risk for ESBL-producing bacteria from co-administration of loperamide and antimicrobial drugs for travelers' diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2016;22:117–20.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. ECDC annual epidemiological report 2017. Tukholma: ECDC 2018. www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-annual-epidemiological-report-2017.
5. Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallinen toimintaohjelma 2017–2021. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2017:4. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3955-4>.
6. Tartuntatautilaki 1227/2016. www.finlex.fi.
7. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization 2015. www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/.
8. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Tukholma: ECDC 2018. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.
9. Jalava J, Räisänen K, toim. Bakteerien mikrobilääkeresistenssi Suomessa. Finres 2017. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen työpaperi 31/2018. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-202-4>.
10. Virtsatieinfektio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Nefrologiyhdistys ry:n, Kliiniset mikrobiologit ry:n, Suomen Infektiolääkärit ry:n, Suomen Kliinisen Kemian Erikoislääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n, Suomen Urologiyhdistyksen ja Suomen yleislääketieteen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 4.12.2015]. www.kaypahoito.fi.
11. PRAC suosittelee rajoituksia kinoloni- ja fluorokinoloniantibioottien käyttöön. Fimea 5.10.2018. www.fimea.fi/-/pracsuosittellee-rajoituksia-kinoloni-ja-fluorokinoloniantibioottien-kayttoon.
12. Oplinger M, Andrews CO. Nitrofurantoinin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for the evidence. *Ann Pharmacother* 2013;47:106–11.
13. Merivuori T, Kalliokoski A. Nitrofurantoiini ja keuhkohaivat. *Tabu* 2005. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2014120351309>.
14. Väyrynen H. Infektiolääkärin huolissaan fosfomysiinin saatavuudesta. *Suom Lääkäril* 2019;74:366–7.
15. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, ym. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103–20.
16. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU annual congress Copenhagen 2018. European Association of Urology Nurses (EAUN). <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.



MAARIT WUORELA, LT, dosentti, osastonyliilääkäri
Turun kaupunginsairaala



JARI JALAVA, FT, dosentti, johtava asiantuntija
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Helsinki

SIDONNAISUUDET

Maarit Wuorela: Luento-/asiantuntijapalkkio (Astra, Boehringer-Ingelheim, Lilly, MSD, Novo, Novartis, Orion, Sanofi)

Jari Jalava: Luento-/asiantuntijapalkkio (Labquality Oy, Immuno Diagnostics Oy), muut sidonnaisuudet (Osakeomistus Tiimikke Oy)