

Maarit Wuorela ja Esa Rintala

Fluorokinolonien käyttö ja siihen liittyvät ongelmat

Fluorokinolonit ovat laajakirjoisia, suun kautta otettuna hyvin imeytyviä mikrobilääkkeitä, jotka tunkeutuvat erinomaisesti tulehtuneisiin kudoksiin. Käytön myötä mikrobilääkeresistenssi niitä kohtaan on lisääntynyt. Kokonaiskuva fluorokinolonien vaikeista haittavaikutuksista on täsmentynyt. Riski-hyöty-arvioinnin tuloksena Euroopan lääkevirasto ja Euroopan komissio päättivät maaliskuussa 2019 fluorokinolonien käyttöä koskevista uusista ohjeista. Tärkeimmät käyttöaiheet avohoidossa ovat pyelonefriitit ja penisilliiniyliherkän potilaan keuhkokuume. Sairaalassa käyttöaiheina ovat lähinnä moniresistenttien bakteerien aiheuttamat infektiot ja niiden suun kautta toteutettava jatkohoito sekä vaikea, tehohoitoon johtanut keuhkokuume. Sekä avo- että sairaalahoitoon tarvittaisiin kansallinen mikrobilääkkeiden käyttösuositus.

Fluorokinolonit tulivat Suomen markkinoille 1980-luvun lopulla. Ne olivat molekyyliarakenteeltaan ja vaikutusmekanismiltaan uusia, ja siksi niihin kohdistettiin suuria odotuksia. Niitä markkinoitiin erityisesti *Pseudomonas*-mikrobilääkkeinä, mutta myös esimerkiksi hengitystie- ja virtsatieinfektioihin. Fluorokinolonien myynti kasvoi räjähdysmäisesti 1990-luvulla (1). Pian havaittiin kuitenkin niihin liittyviä akillesjännetulehduksia ja -repeämiä. Myöhemmin haittavaikutusten määristä on saatu koko Euroopan alueella kokonaiskuva. Euroopan lääkevirasto EMA sai viime vuonna valmiiksi arvion fluorokinolonien haitoista. Sen pohjalta Euroopan komissio päätti maaliskuussa 2019 niihin kohdistuvista rajoituksista (2).

Vaikutusmekanismi ja -kirjo

Fluorokinolonit estävät kahta bakteerien DNA-synteesissä tarvittavaa entsyymiä, DNA-gyraasia ja topoisomeraasi IV:tä. Tämä johtaa DNA:n vaurioitumiseen ja bakteerisolun kuolemaan. Fluorokinolonit imeytyvät hyvin suolistosta ja tunkeutuvat erinomaisesti tulehdus-

alueelle sekä muun muassa luuhun ja niveliin. Fluorokinoloneilla on laajakirjoinen vaikutus gramnegatiivisiin ja -positiivisiin bakteereihin. Yleisesti herkkiä ovat grampositiiviset kokki-bakteerit koagulaasinegatiivisia stafylokokkeja lukuun ottamatta sekä gramnegatiiviset bakteerit lukuun ottamatta joitakin *Pseudomonas*-kantoja ja monille mikrobilääkkeille resistenttejä sauvabakteereita. Niillä on tehoa myös mykoplasmaa, klamydiaa sekä mykobakteereita kohtaan.

Suomessa myyntiluvallisia systeemisesti annettavia fluorokinoloneja ovat siprofloksasiini, levofloksasiini ja moksifloksasiini. Silmätippoina on saatavissa ofloksasiinia, levofloksasiinia ja moksifloksasiinia. Siprofloksasiinia käytetään ensisijaisesti gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamissa infektioiden. Sitä ei suositella grampositiivisten bakteerien aiheuttamiin infektioiden kuten pneumokokki- tai stafylokokki-infektioihin. Levofloksasiinilla on parempi teho grampositiivisiin bakteereihin kuin siprofloksasiinilla. Moksifloksasiini tehoaa jonkin verran myös anaerobibakteereihin muttei *Pseudomonas*-bakteeriin, kuten sipro- ja levofloksasiini.

TAULUKKO 1. Fluorokinolonihoidon haittoja (3).

Tuki- ja liikuntaelimistö¹	Jännetulehdus, jännerepeämä, lihaskipu, lihasheikkous, nivelkipu, nivelten turpoaminen ja kävelyhäiriö
Perifeerinen hermosto ja keskushermosto	Kouristuskyvyn aleneminen Akuutti sekavuus (delirium) Unettomuus, masennus, itsemurha-ajatukset, väsymys, muistin heikkeneminen Näkö-, kuulo-, haju- ja makuaistin heikkeneminen Perifeerinen neuropatia
Sydän ja verisuonisto²	QT-ajan pidentyminen, rytmihäiriöt Aortan aneurysma ja dissekaatio
Ruuansulatuselimistö	Ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu <i>Clostridioides difficile</i> -bakteerin aiheuttama ripuli ³ Maksatoksisuus
Muihin elinjärjestelmiin kohdistuvia haittoja	Erilaiset yliherkkyysreaktiot, leukopenia, veren glukoositasapainon muutokset

¹ Jännetulehduksen tai jännerepeämän riski saattaa olla suurentunut iäkkäillä, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, elinsiirron saaneilla sekä samanaikaista glukokortikoidihoitoa saavilla potilailla. Glukokortikoidien ja fluorokinolonien samanaikaista käyttöä on vältettävä.

² Varovaisuutta noudatettava potilailla, joilla on käytössä muu samanaikainen QT-aikaa pidentävä lääkitys.

³ Osoitettu erityisesti ympärivuorokautisessa hoidossa asuvilla.

Fluorokinolonien haittavaikutukset

EMA on arvioinut systeemisesti vaikuttavien kinoloni- ja fluorokinolonimikrobilääkkeiden hyöty-haittatasapainoa tunnistettujen toimintakykyä haittaavien vakavien pitkäaikaisten ja potentiaalisesti pysyvien, pääasiassa tuki- ja liikuntaelimistöön ja hermostoon kohdistuvien haittojen valossa. **TAULUKOSSA 1** on lueteltu näitä todettuja haittoja.

Näiden haittavaikutuksien vakavuuden vuoksi fluorokinoloneja tulee määrätä aiemmin terveille henkilöille aina huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen (2,3). **TAULUKOSSA 2** on mainittu tilanteita, joissa fluorokinoloneja ei saa määrätä.

Fluorokinolonien ekologiset vaikutukset

Fluorokinolonien laajaan käyttöön on liitetty myös bakteerien mikrobilääkeresistenssin yleistymistä. Näitä ongelmamikrobeja ovat muun muassa moniresistentit *Pseudomonas aeruginosa* -kannat, ESBL-kannat (extended-spectrum beta-lactamase), MRSA-kannat (metisilliinille resistentti *Staphylococcus aureus*) ja voimakkaas-

ti toksiinia tuottava *Clostridioides difficile*. Suomessa pian siprofloksasiinin markkinoille tulon jälkeen raportoitiin ensimmäisistä siprofloksasiinille resistentteistä *Staphylococcus epidermidis* -kannoista (4). Pitkäaikainen siprofloksasiinin käyttö voi edistää fluorokinoloniresistenttien *Pseudomonas aeruginosa* -kantojen syntyä (5). Suomessa 9–12 % *Pseudomonas aeruginosa* -kannoista on siprofloksasiinille resistenttejä (6). Fluorokinolonit voivat lisätä myös MRSA-kantajuuden (7) sekä *Clostridioides-ripulin* (8) riskiä. Resistenssi fluorokinoloneille syntyy gyraasia tai topoisomeraasia koodaavien geenien mutaatioista. Resistenssi voi johtua myös plasmidivälitteisistä resistenssigeeneistä, jotka tuottavat siprofloksasiinia hajottavaa entsyymiä tai sen vaikutuskohteita suojaavia proteiineja.

Käyttöaiheet aikuisilla

Avohoidon infektiot aikuisilla. Fluorokinolonien tärkeimmät käyttöaiheet avohoidossa ovat pyelonefriitti sekä penisilliinille yliherkän potilaan keuhkokuumeen hoito (**TAULUKKO 3**) (9,10). Pyelonefriitin empiiristä hoitoa valittaessa erityisesti miesten virtsatieinfektioiden aiheuttajien fluorokinoloniresistenssi on pidet-

TAULUKKO 2. Milloin fluorokinoloneja ei saa määrätä (2,3).

Älä määrää fluorokinoloneja	Esimerkkejä
Infektioiden ehkäisyyn ¹	Turistiripuli tai alempien virtsateiden toistuvat infektiot
Ei-bakteeriperäisiin tulehduksiin	Pitkäaikainen ei-bakteeriperäinen eturauhastulehdus
Itsestään rajoittuvien tai muiden kuin vakavien infektioiden hoitoon	Nielutulehdus, nielurisatulehdus ja akuutti keuhkoputkitulehdus
Lieviin tai keskivaikaisiin infektiioihin, elleivät näiden infektioiden hoitoon tavallisesti suositellut mikrobilääkkeet ole sopimattomia	Komplisoitumaton virtsarakkotulehdus, kroonisen keuhkoputkitulehduksen ja keuhkohtaumataudin akuutti paheneminen, nenän ja sivuonteloiden akuutti bakteeritulehdus ja akuutti välikorvatulehdus
Potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet vakavia haittavaikutuksia fluorokinoloneista	–

¹ Ei koske eräisiin hoito-ohjeisiin liittyvää neutropeenisten infektioiden ehkäisyä.

TAULUKKO 3. Fluorokinolonien käyttöaiheita aikuisilla avohoitopotilailla (9–12).

Käyttöaihe	Lääke	Annos ¹	Hoitoaika
Pyelonefriitti ²	Siprofloksasiini	500 mg x 2 po	5–7 vrk (naiset)
	Levofloksasiini	500–750 mg x 1 po	10–14 vrk (miehet)
Akuutti bakteeriperäinen eturauhastulehdus ³	Siprofloksasiini	500 mg x 2 po	2–4 viikkoa
	Levofloksasiini	500–750 mg x 1 po	
Krooninen bakteeriperäinen eturauhastulehdus ⁴ (vaihtoehtoinen hoito sulfatrimetopriimi)	Siprofloksasiini	500 mg x 2 po	4–6 viikkoa
	Levofloksasiini	500–750 mg x 1 po	
Penisilliinille yliherkkä keuhkokuume tai ulkomailla saatu keuhkokuume, jonka aiheuttajaksi epäillään penisilliinille resistenttiä pneumokokkia	Levofloksasiini	500 mg x (1–)2 tai 750 mg x1 po	Vähintään 5–7 vrk, ja ennen mikrobilääkityksen lopettamista potilaan tulee olla 2–3 vrk kuumeeton
	Moksifloksasiini	400 mg x 1 po	
Iho- ja pehmytkudosinfektiot vakavasti ⁵ beetalaktaamiryhmälle tai klindamysiinille yliherkällä (vaihtoehtoinen hoito sulfatrimetopriimi)	Levofloksasiini	500 mg x (1–)2 tai 750 mg x1 po	Hoitovasteen mukaisesti
Suoliston Shigella-infektio	Siprofloksasiini	500 mg x 2 po	3 vrk
Vakava suolistoinfektio, jossa esim. veriripulia (ei kuitenkaan EHEC-infektiossa) ⁶ (vaihtoehtoinen hoito atsitromysiini)	Siprofloksasiini	500 mg x 2 po	3 vrk

po = suun kautta, EHEC = enterohemorraginen *E. coli*

¹ Annokset, kun munuaisten toiminta on normaali.

² Veriviljelypositiivisissa pyelonefriiteissä fluorokinoloneilla on näyttöä 7 vrk:n riittävytydestä muttei 5 vrk:n.

³ Harvinainen, voimakasoireinen infektio.

⁴ Harvinainen. Yli 90 %:ssa eturauhastulehduksista bakteeriperäistä taustaa ei ole osoitettavissa.

⁵ Anafylaktinen reaktio beetalaktaamiryhmän mikrobilääkkeille tai klindamysiinille.

⁶ Kaakkois-Aasiasta saadun taudin hoitona atsitromysiini 500 mg x 1, 1–3 vrk.

tävä mielessä. Vuonna 2017 *E. coli* -bakteerien fluorokinoloniresistenssi kaikenikäisillä miehillä oli 16 % ja iäkkäämmillä 18 % (6). Virtsatieinfektioissa siprofloksasiini on edelleen käyttökelpoinen valinta. Sen teho gram-negatiivisiin bakteereihin on yhtä hyvä kuin vaikkapa uudemman levofloksasiinin.

Fluorokinoloneja suositellaan bakteeriperäisen eturauhastulehduksen ensilinjan hoidoksi. Eturauhastulehduksista 90 %:ssa ei kuitenkaan ole osoitettavissa bakteeriperäistä taustaa. Akuutti prostatiitti on eturauhastulehduksista harvinaisin, usein kuumeeseen pyelonefriittiin tai urosepsikseen liittyvä, jopa septinen infek-

tio. Siinä oireena voi olla akuutti virtsaumpi. Krooninen bakteeriperäinen eturauhastulehdus kehittyy akuuttia muotoa hitaammin. Sen erottaminen pitkäaikaisesta ei-bakteeriperäisestä eturauhastulehduksesta on vaikeaa, koska oireet ovat varsin samankaltaiset (välilihan, alavatsan tai nivusalueen kivut, virtsaamiseen liittyvät oireet). Ainakin mikrobilääkehoidon jälkeen uusiutuvassa oireilussa olisi selvitettävä, onko kysymys todella bakteerin aiheuttamasta taudista. Kroonisessa bakteeriperäisessä eturauhastulehduksessa eturauhashieronnan jälkeen otetussa virtsanäytteessä on bakteereja. Yli E3/ml-tasoista bakteerikasvua pidetään merkittävänä, ja viljelyn tulosta käytetään ohjaamaan mikrobilääkevalintaa. Empiirisessä hoidossa fluorokinolonien asemesta voidaan käyttää sulfatrimetopriimia.

Äkillisen bakteeriripulin hoidossa mikrobilääkettä saatetaan tarvita, jos potilaalla on korkea kuume ja veriripulia, tai tauti voi pahentaa potilaan perustauteja (11). Lievän ja keskivaikean taudin hoidossa mikrobilääkkeitä on syytä välttää, koska niistä voi olla enemmän haittaa kuin hyötyä. Myös muun salmonelloosin kuin lavantaudin hoidossa mikrobilääkkeiden haitat ylittävät hyödyt: riski salmonellan pitkäaikaisesta kantajuudesta kasvaa mikrobilääkehoidon vaikutuksesta (12). Matkailijan ripulitaudin hoito mikrobilääkkeillä lisää potilaan riskiä kolonisoitua resistentillä bakteerilla (13).

Sairaalahoidoa vaativat infektiot aikuisilla. Fluorokinoloneja tulisi käyttää vain infektioiden, joissa muita mikrobilääkkeitä ei voida käyttää. **TAULUKOSSA 4** on lueteltu muutamia fluorokinolonien käyttöaiheita sairaalassa. *Pseudomonas*-infektioissa beetalaktaami-mikrobilääkkeet (piperasilliini-tatsobaktaami, keftatsidiimi, karbapeneemit) ovat yksinään tehokkaita eikä fluorokinolonin yhdistäminen niihin yleensä tuo lisähyötyä (14). Poikkeuksena ovat *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttamat sepsikset, joissa yhdistelmästä on osoitettu olevan hyötyä ennusteen kannalta (15). Jos epäillään moniresistenttien gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamaa sepsistä esimerkiksi tiedossa olevan kantajuuden perusteella, beetalaktaamin ja fluorokinolonin yhdistelmä voi olla perusteltua resistenssin riskin vuoksi (16). Sen sijaan

TAULUKKO 4. Fluorokinolonien käyttöaiheita sairaalassa.

Infektiotyyppi
Tehohoitoon johtanut atyyppinen keuhkokuume, jos doksisykliiniä ei voida käyttää
Legionella-infektion epäily kriittisesti sairaalla keuhkokuumepotilaalla
Eräät luu- ja vierasesineinfektiot Lähinnä moniresistenttien gramnegatiivisten sauvabakteerien tai moniresistenttien koagluaasinegatiivisten stafylokokkien aiheuttamat.
Resistenttien enterobakteerien aiheuttamat infektiot Esimerkiksi komplisoituneissa maha-suolikanavan leikkauksen jälkeisissä infektioissa yleensä yhdessä beetalaktaamin kanssa.
<i>Pseudomonas</i> -infektioiden suun kautta toteutettavassa jatkohoidossa
Meningokokkialtistuksen jälkeinen ehkäisy lähipiirille

gramnegatiivisen bakteerin tai *Staphylococcus aureus*-bakteerin aiheuttamassa sepsiksessä rutiinimainen beetalaktaamin ja fluorokinolonin yhdistelmähoito ei paranna potilaiden ennustetta (17,18).

Fluorokinoloneilla hoidetaan myös mykobakteeri-infektioita – erityisesti silloin, kun aiheuttajana on atyyppinen mykobakteeri. Tuberkuloosia epäiltäessä on tärkeää, ettei fluorokinoloneja käytetä ennen tuberkuloosinäytteiden ottamista, koska ne voivat estää mykobakteerien kasvua viljelyssä.

Käyttö erityisryhmillä

Raskaus ja imetys. Fluorokinoloneja käytetään raskaana oleville vain erityistilanteissa, jos turvallisempaa hoitoa ei ole tarjolla. Imettävillä ei käytetä fluorokinoloneja, koska ne erittyvät äidinmaitoon.

Lasten infektiot. Systeemisesti annettavia fluorokinoloneja ei suositella alle 18-vuotiaille rutiinimaiseen käyttöön. Lapsilla systeemisiä fluorokinoloneja tulisi käyttää vain, jos muuta tehokasta ja turvallista vaihtoehtoa ei ole tarjolla (19). Tämän ohjeen mukaisesti esimerkiksi siprofloksasiinia voidaan käyttää lapsilla pyelonefriitin hoitoon, jos aiheuttaja on resistentti muille suun kautta otettaville mikrobilääkkeille ja hoidon hyödyt arvioidaan mahdollisia haittoja suuremmiksi (10).

Milloin fluorokinoloneja ei saa määrätä

Fluorokinolonit alentavat kouristuskyynystä ja pidentävät QT-aikaa. Tästä syystä fluorokinolonihoidon välttämättä potilailla, joilla on alentunut kouristuskyynys tai suuri riski QT-ajan pitenemiseen. Fluorokinoloniresistenssin lisääntyminen ja karttuva tieto fluorokinolonihoidon haitoista on johtanut niiden hyötyjen ja riskien sekä käyttöaiheiden arviointiin uudelleen EU:n alueella. Arvion seurauksena systeemisesti vaikuttavien fluorokinolonien käyttö- ja vasta-aiheita on päivitetty, ja valmisteyhteenvetotekstejä ja pakkausselosteita ollaan päivittämässä kunkin valmisteen osalta. Fimean tiedotteessa on listattu oleellisimpia tilanteita, joissa fluorokinolonia ei enää pidä käyttää (**TAULUKKO 2**).

Lääkeviranomaisten asettamien ehdottomien rajoitusten lisäksi on monia infektioita, joissa fluorokinoloneja ei mikrobilääkeresistenssin nopean kehittymisen tai hoidon epäonnistumisen riskin vuoksi tulisi käyttää. Tällaisia ovat muun muassa tippuri (Suomessa todetuista *Neisseria gonorrhoeae* -kannoista 60 % on fluorokinoloneille resistenttejä) (20), krooniset alaraajahaavat (21) sekä ulkomailta, erityisesti Kaakkois-Aasiasta saatu turistiripuli (22).

Fluorokinolonihoidon vaihtoehdot

Fluorokinolonihoidon liittyvien vakavien haittojen riskin ja nopeasti kehittyvän resistenssin takia niitä tulisi käyttää vain, jos muu mikrobilääke ei ole mahdollinen. **TAULUKOSSA 5** (23,24) on muutamia vaihtoehtoja fluorokinoloneille.

Potilaan ohjeistus fluorokinolonihoidon aloitettaessa

Imeytymisvaiheen yhteisvaikutukset. Maitotuotteet, kalsiumia, magnesiumia, rautaa ja sinkkiä sisältävät mineraalilisäet, antasidit, sukralfaatti ja fosfaattisitojat (lantaanikarbonaatti ja sevelameeri) estävät suun kautta otettavien fluorokinolonien imeytymistä siten, että hoito saattaa epäonnistua. Tätä yhteisvaikutusta

Ydinasiat

- ▶ Fluorokinolonien käyttöön liittyy merkittäviä tuki- ja liikuntaelimestöön ja hermostoon kohdistuvia sekä ekologisia haittoja.
- ▶ Avohoidossa fluorokinolonien tärkeimmät käyttöaiheet ovat fluorokinoloneille herkkien patogeenien aiheuttamat aikuisten pyelonefriitit ja penisilliinille yliherkkien potilaiden keuhkokuume.
- ▶ Sairaalahoidossa fluorokinoloneja voi käyttää eräissä moniresistenttien gramnegatiivisten sauvabakteerien aiheuttamissa infektioissa sekä *Pseudomonas*-infektioiden suun kautta toteutettavassa jatkohoidossa.
- ▶ Fluorokinolonien ei pitäisi koskaan syrjäyttää tavanomaisten mikrobilääkkeiden, esimerkiksi beetalaktaamien käyttöä, eikä niitä pidä käyttää rutiinimaisesti, jos muita vaihtoehtoja on.
- ▶ Beetalaktaameja, sulfatrimetopriimia, klindamysiinia tai doksisykliinia voidaan käyttöaiheen mukaan usein käyttää fluorokinolonihoidon asemesta.

voi vähentää ohjeistamalla potilasta ottamaan fluorokinolonit joko 2–4 tuntia ennen tai 3–8 tunnin kuluttua imeytymistä estävän lääkkeen tai ravintoaineen ottamisesta. Sen sijaan muu ruoka, H₂-reseptorin salpaajat tai protonipumpun estäjät eivät häiritse fluorokinolonien imeytymistä (25).

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa. Siprofloksasiini on CYP 1A₂ -entsyymin keskivoimakas estäjä. Sitä ei saa käyttää yhdessä titsanidiinin kanssa, koska titsanidiinin pitoisuuden suurenemiseen liittyy hypotensivisen ja sedatiivisen vaikutuksen mahdollista voimistumista. Siprofloksasiinin yhteiskäyttö sildenafilin kanssa lisää sildenafilin pitoisuutta. Maksametabolian vuoksi siprofloksasiinin käyttö varfariinin kanssa saattaa suurentaa

TAULUKKO 5. Eräitä fluorokinolonien vaihtoehtoja (10–12,23,24).

Infektiotyyppi	Korvaava mikrobilääke
Iho- ja pehmytkudosinfektiot	Penisilliini tai klindamysiini Vaikea yliherkyys beetalaktaamille ja klindamysiinille yliherkillä: sulfatrimetopriimi, linetsolidi tai daptomysiini
Kroonisen alaraajahaavan kliininen infektio	Flukloksasilliini tai klindamysiini Erityistilanteissa (diabeetikot ja muut immunosuppressiopotilaat) amoksisilliini-klavulaanihappo Yleisoireisessa infektiossa kloksasilliini tai kefuroksiimi, klindamysiini
Kystiitti, miehet	Trimetopriimi tai sulfatrimetopriimi Jos ei kuumetta, eturauhanen ei arista tuseeraten: nitrofurantoiini tai fosfomysiini (toistaiseksi erityisluvallinen)
Pyelonefriitti	Kefuroksiimi Jatkohoitona sulfatrimetopriimi tai ensimmäisen polven kefalosporiini herkkyysmäärityksen mukaisesti
Krooninen bakteeriperäinen eturauhastulehdus	Sulfatrimetopriimi
Vakava akuutti maha-suolitulehdus, jossa esim. veriripulia (ei kuitenkaan EHEC-infektiössä)	Atsitromysiini Kaakkois-Aasiasta saadun taudin hoitona atsitromysiini ensisijainen vaihtoehto
Spontaanin bakteeriperäisen peritoniitin sekundaari-preventio	Sulfatrimetopriimi Myös rifaksimiinista jonkin verran näyttöä tässä käyttöaiheessa
Maksaenkefalopatia	Rifaksimiini ensisijainen
Tehohoitoon johtanut mykoplasman tai klamydian aiheuttama keuhkokuume tai sen epäily	Doksisykliini Legionelloosissa levofloksasiini tai moksifloksasiini
Moniresistentin gramnegatiivisen sauvabakteerin (kuten <i>Pseudomonas</i>) aiheuttama spondyliitti, luutulehdus tai diskitti	Keftatsidiimi, piperasilliini-tatsobaktaami, karbapeneemi, sulfatrimetopriimi Herkkyysemäärityksen mukaisesti
Moniresistentin koagulaasinegatiivisen stafylokokin aiheuttama spondyliitti, luutulehdus, diskitti tai keinomateriaalin infektio	Yhdistelmähoito kahdella seuraavista antibiooteista ¹ : esim. stafylokokkipenisilliini (esim. kloksasilliini, dikloksasilliini, flukloksasilliini), rifampisiini, linetsolidi, sulfatrimetopriimi, klindamysiini, doksisykliini. Suonensisäisessä hoidossa esim. stafylokokkipenisilliini, vankomysiini, keftaroliini, daptomysiini tai tigesykliini Herkkyysemäärityksen mukaisesti
Jänisrutto	Doksisykliini tai aminoglykosidi

¹ Mikrobilääkkeiden keskinäiset yhteisvaikutukset on huomioitava.

varfariinin hyttymistä estävää tehoa. Moni muukin mikrobilääke vaikuttaa samansuuntaisesti varfariinihoidon tasapainoon suoliston K-vitamiinisynteesin muuttumisen kautta. Muut Suomessa käytössä olevat fluorokinolonit metaboloituvat osin maksassa glukuronidoitumalla tai sulfaattikonjugoitumalla sekä erittymällä virtsaan. Fluorokinolonihoidoa aloitettaessa mahdolliset yhteisvaikutukset potilaan muun lääkityksen kanssa on syytä tarkistaa ja tarvittaessa opastaa potilasta.

Fluorokinoloniresistenssistä johtuva hoidon epäonnistuminen. Virtsatieinfektioiden aiheuttajien fluorokinoloniresistenssi on lisääntynyt siinä määrin, että kotona fluorokinolonitabletein hoidettavan pyelonefriittipotilaan virtsaviljelyn vastaus on aina tarkastettava. Potilas on ohjeistettava ottamaan viipymättä yhteyttä, jos vointi heikkenee tai infektio ei parane (10).

Fluorokinolonihoidon haitat. Fluorokinolonihoidon voi liittyä veren glukoositasaa-

painon muutoksia (hypo- tai hyperglykemia) ja valoherkkyysoireita. Fluorokinolonit voivat aiheuttaa vakavia, toimintakykyä häiritseviä, pitkäkestoisia ja potentiaalisesti pysyviä haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat pääasiassa tuki- ja liikuntaelimiin sekä hermostoon (2,3). Potilaita on neuvottava keskeyttämään hoito vakavan haittavaikutuksen ilmaantua (TAULUKKO 1) ja ottamaan yhteyttä lääkäriin lisäohjeiden saamiseksi.

Oikean annoksen ja antoreitin valinta.

Suun kautta annettavien fluorokinolonitabllettien biologinen hyötyosuus on hyvä. Suonensisäistä antoa käytetään vain, jos imeytyminen suolistosta voi olla heikentynyt ripulin tai oksentelun vuoksi sekä septisissä infektioissa. Suun kautta antoon olisi kuitenkin siirryttävä mahdollisimman pian.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta. Levofloksasiini poistuu pääasiassa munuaisten ja moksifloksasiini maksan kautta. Tästä syystä levofloksasiinin annosta ei tarvitse muuttaa maksan eikä moksifloksasiinin munuaisten vajaatoiminnassa. Moksifloksasiinin annosta ei tarvitse muuttaa lievimmässä maksakirroosissa (Child-Pugh A), mutta vaikeampien

muotojen osalta (Child-Pugh B tai C) näyttö puuttuu. Siprofloksasiini käyttää jonkin verran molempia eliminaatioreittejä. Levofloksasiinin ja siprofloksasiinin annos on sovitettava munuaisten vajaatoiminnan vaikeuden mukaiseksi. Munuaisten vajaatoimintapotilaan mikrobilääkehoitoa aloitettaessa käytetään kuitenkin vakioannosta ensimmäisen vuorokauden ajan, jotta lääkkeen pitoisuus saadaan nostettua viiveettä tehokkaalle tasolle.

Lopuksi

Alkuinnostuksen jälkeen fluorokinolonien käyttöön on todettu liittyvän merkittäviä ekologisia, fyysisiä ja neurologisia haittoja. Niiden käyttöä pitäisi aina arvioida kriittisesti, ja niille tulisi löytää vaihtoehtoja. Fluorokinolonien ei pitäisi koskaan syrjäyttää tavanomaisten mikrobilääkkeiden käyttöä, eikä niitä pidä käyttää rutiinimaisesti. Usein niille löytyy muu käyttökelpoinen vaihtoehto. Sekä avo- että sairaalahoitoon tarvittaisiin lääkärin avuksi kansallinen mikrobilääkkeiden käyttösuositus, jossa fluorokinolonien käyttöaiheet olisi asemoitu. ■

MAARIT WUORELA, LT, dosentti, nefrologian, sisätauti-, geriatrian ja kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Turun kaupunginsairaala

ESA RINTALA, LT, dosentti, sisätauti- ja infektiosairauksien erikoislääkäri, ylilääkäri
Turun yliopistollinen keskussairaala
Turun yliopisto

SIDONNAISUUDET

Maarit Wuorela: Luento/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, MSD, Novo, Novartis, Orion, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca), hankkeet (Suomalainen Lääkäreura Duodecim, Käypä hoito -työryhmä (virustieinfektiot), Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallinen asiantuntijaryhmä)

Esa Rintala: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Merja Laine

SUMMARY

How to use fluoroquinolones

Fluoroquinolones have high oral bioavailability and broad-spectrum antimicrobial activity. Antimicrobial resistance to fluoroquinolones has grown with their widespread use. In addition, fluoroquinolones carry the risk of serious adverse effects. In March 2019, European Medicines Agency and European Commission issued a decision on fluoroquinolone antibiotics. Fluoroquinolones should be used only when the benefits clearly outweigh the risks. Indications in outpatient care include pneumonia in a patient allergic to beta-lactam antibiotics, and pyelonephritis. In hospital care, fluoroquinolones should mainly be used in severe pneumonia or infections caused by multi-resistant bacteria. There is a need for a national guideline on antimicrobial therapy.

KIRJALLISUUTTA

1. Huovinen P, Paakkari P, Klaukka T, ym. Bakteerilääkkeiden kulutus laskusuunnassa. *Suom Lääkäril* 2006;61:2976–9.
2. European Medicines Agency. Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products. www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-annex-iii_fi.pdf.
3. Tiedote terveydenhuollon ammattilaisille. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. https://neula.laakarikompassi.fi/site/assets/files/20720/2019-03-25_quinolones_and_fluoroquinolones_-_dhpc_fi-sv_fimea_approval_26032019.pdf.
4. Kotilainen P, Nikoskelainen J, Huovinen P. Emergence of ciprofloxacin-resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin. *J Infect Dis* 1990; 161:41–4.
5. Lucca F, Guarnieri M, Ros M, ym. Antibiotic resistance evolution of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients (2010–2013). *Clin Respir J* 2018;12:2189–96.
6. FinRes-tulokset. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit/seuranta-ja-epidemiati/mikrobilaakeris-tenssin-seuranta/fire/seurantaraportit>.
7. Aldeyab MA, Monnet DL, López-Lozano JM, ym. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:593–600.
8. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, ym. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;41:1254–60.
9. Alahengitystieinfektiot (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen, Suomen Infektiolääkärit ry:n ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalai-
nen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 02.01.2015]. www.kaypahoito.fi.
10. Virtsatieinfektiot. 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 2019 [päivitetty 12.09.2019]. www.kaypahoito.fi.
11. Kantele A. Äkillinen ripulitauti matkailijalla. Kirjassa: Jousimaa J, Alenius H, Atula S, ym, toim. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017, s. 84–7.
12. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal *Salmonella* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012:11. DOI:10.1002/14651858.CD001167.pub2.
13. Kantele A, Lääveri T, Mero S, ym. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2015;60:837–46.
14. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, ym. β -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:301–10.
15. Tschudin-Sutter S, Fosse N, Frei R, ym. Combination therapy for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *PLoS One* 2018;13. DOI:10.1371/journal.pone.0203295.
16. Tängdén T. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Ups J Med Sci* 2014;119:149–53.
17. Ruotsalainen E, Järvinen A, Koivula I, ym. Levofloxacin does not decrease mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia when added to the standard treatment: a prospective and randomized clinical trial of 381 patients. *J Intern Med* 2006;259:179–90.
18. Justo JA, Bookstaver PB, Kohn J, ym. Combination therapy vs. monotherapy for Gram-negative bloodstream infection: matching by predicted prognosis. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:488–492.
19. Jackson MA, Schutze GE. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics* 2016;138. DOI:10.1542/peds.2016-2706.
20. Seksitaudit. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Sukupuolitautilien Vastustamisyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 [päivitetty 08.05.2019]. www.kaypahoito.fi.
21. Krooninen alaraajahaava. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Ihotautilääkäriyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 10.03.2014]. www.kaypahoito.fi.
22. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, ym. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med* 2017;24:57–74.
23. Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, ym. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol* 2019;25:888–908.
24. Ihon bakteeri-infektiot. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Ihotautilääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010 [päivitetty 08.11.2010]. www.kaypahoito.fi.
25. Bolhuis MS, Panday PN, Pranger AD, ym. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: a systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactams. *Pharmaceutics* 2011;3:865–91.