

Jari Jalava

FT, dosentti, johtava
asiantuntija
Terveyden ja hyvinvoinnin
laitos

**Kaisu Rantakokko-
Jalava**

LT, dosentti, ylilääkäri
Varsinais-Suomen
hyvinvointialue

Kuinka rokotukset ehkäisevät mikrobilääkeresistenssiä?

- Bakteerien resistenssi antibiootteja kohtaan aiheuttaa merkittävää tautitaakkaa maailmanlaajuisesti.
- Rokotukset vaikuttavat resistenssiin ehkäisemällä infektioita. Sen seurauksena antibioottien käyttö vähenee ja teho paranee sekä resistenttien bakteerien aiheuttama tautitaakka pienenee.
- Tutkimusnäyttö rokotteiden vaikutuksesta antibioottiresistenssiin vaihtelee. Toistaiseksi sitä on kertynyt lähinnä influenssa- ja pneumokokkrokotteista.
- Tärkeimpiä moniresistenttejä bakteereja vastaan ei ole vielä hyväksytyjä rokotteita.

MIKROBILÄÄKKEET – bakteerilääkkeet eli antibiootit sekä virus-, sieni- ja alkueläinlääkkeet – ovat yksi lääketieteen merkittävimmistä keksinnöistä. Bakteerien resistenssi antibiootteja kohtaan (AMR) aiheuttaa kuitenkin huomattavaa tautitaakkaa.

Vuosien 2019 ja 2021 tilastojen perusteella AMR oli osallisena arviolta 4,71–4,95 miljoonassa kuolemassa vuotta kohden maailmassa. Niistä 1,14–1,27 miljoonaa se aiheutti suoraan (1,2). Ennusteiden mukaan vuonna 2050 AMR:ään liittyviä kuolemia voi olla 8,22 miljoonaa vuodessa, joista sen suoraan aiheuttamia 1,91 miljoonaa (1).

Rokotteet voivat vaikuttaa resistenssiin myös epäsuorasti.

Kehittyneissä maissa, kuten EU:n alueella, AMR:n aiheuttamasta tautitaakasta 75 % liittyy hoitolaitoksiin (3).

Miten rokotteet vaikuttavat resistenssin kehittymiseen?

Useat rokotteet voivat vaikuttaa mikrobilääkeresistenssin kehittymiseen eri tavoin. Vaikutusmekanismit eivät ole toisistaan riippumattomia (kuvio 1). Taulukossa 1 on kuvattu resistenssin

kannalta keskeisten rokotteiden kehitystilanne.

Rokotteilla voidaan estää sekä mikrobilääkkeille herkkien että resistenttien mikrobin aiheuttamat infektiot. Vaikutus perustuu tautitaakan vähenemiseen mikrobin resistenssiominaisuuksista riippumatta (4). Toisaalta rokote saattaa myös vähentää erityisesti resistenttien mikrobin osuutta infektioiden aiheuttajana. Tällöin rokotteella parannetaan käytössä olevien mikrobilääkkeiden tehoa (5).

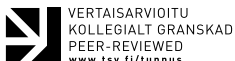
Rokotteet voivat vaikuttaa resistenssin kehittymiseen myös epäsuorasti, kun mikrobilääkkeiden käyttö vähenee (4). Lääkkeet vaikuttavat resistenttien mikrobikantojen valikoitumiseen ja leviämiseen. Ne eivät vaikuta pelkästään infektion aiheuttajaan vaan myös mikrobiston muihin mikrobeihin (6,7).

Tämä koskee erityisesti antibiootteja, sillä bakteerit muodostavat valtaosan mikrobistosta. Antibiootin vaikutuksesta bakteerien kokonaismäärä yleensä vähenee mutta resistenttien bakteerien osuus kasvaa (7,8). Osa mikrobistoon valikoituvista resistenteistä bakteereista voi aiheuttaa infektioita. Ne voivat myös siirtää resistenssitekijöitä patogeenisemmille bakteerilajeille ja -kannoille (7).

Jos rokotteella estetään bakteerien aiheuttama infektio, ei antibiootteja tarvita eikä mikrobistoon valikoidu resistenttejä bakteereja. Samoin jos rokotteella estetään viruksen aiheuttama kuumeinen infektio tai ripulitauti, vähenee sen riski, että potilasta hoidetaan varmuuden vuoksi antibiooteilla. Rokotteilla voidaan estää myös virusinfektioihin liittyviä

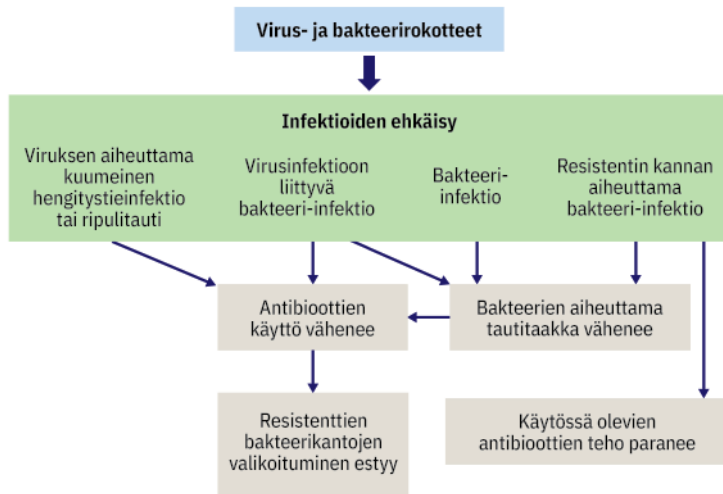
Viittaus:

Suom Lääkäril 2026;81:e46898
www.laakarilehti.fi/e46898



KUVIO 1.

Rokotteiden vaikutusmekanismit mikrobilääkeresistenssiin



KIRJALLISUUTTA

- 1 GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet* 2024;404:1199–226.
- 2 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:629–55.
- 3 Cassini A, Högberg LD, Plachouras D ym. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56–66.
- 4 Kalanxhi E, Roberts N, Miller L, Bahati F, Laxminarayan R. The value of vaccines to mitigate antimicrobial resistance – evidence from low- and middle-income countries. Washington, DC: One Health Trust, 2023. https://onehealthtrust.org/wp-content/uploads/2023/10/OHT-Report_Dec-8_final_Linked-1.pdf
- 5 Andrejko K, Ratnasiri B, Hausdorff WP, Laxminarayan R, Lewnard JA. Antimicrobial resistance in paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates amid global implementation of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Microbe* 2021;2:e450.

bakteeri-infektioita ja näin vähentää antibiootien tarvetta (9).

Vaikutus resistenttien bakteerien aiheuttamaan tautitaakkaan

Streptococcus pneumoniae eli pneumokokki on tärkeä invasiivisten (esim. keuhkokuume, aivokalvotulehdus) ja ei-invasiivisten (esim. välikorvatulehdus) infektioiden aiheuttaja. Resistentit pneumokokkikannat aiheuttavat yhä merkittävää kuolleisuutta maailmanlaajuisesti (2). Pneumokokkikonjugaattirokotteet (PCV:t) on suunnattu niitä pneumokokin serotyyppejä vastaan, jotka ovat tärkeimpiä infektioiden aiheuttajia (5). Rokotteilla vähennetään sekä antibiooteille herkkien että resistenttien kantojen aiheuttamaa tautitaakkaa.

PCV:t ovat vähentäneet merkittävästi lasten invasiivisia mutta myös ei-invasiivisia infektoita, kuten välikorvatulehduksia (10,11). Vaikutus näkyy erityisesti matalan tulotason maissa ja alle 5-vuotiailla (1). Esimerkiksi Etelä-Afrikassa PCV9 vähensi invasiivisen pneumokokkitaudin ilmaantuvuutta lapsilla 83 % (10).

Myös muissa ikäryhmissä invasiivinen pneumokokkitauti on vähentynyt erityisesti lasten rokotusten antaman epäsuoran suojan ansiosta. Esimerkiksi Yhdysvalloissa 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla resistenttien ja herkkien pneumokokkikantojen aiheuttamien invasiivisten infektioiden ilmaantuvuus väheni noin 39 % vuosina 2009–2018 (12).

Suurimman AMR:ään liittyvän tautitaakan aiheuttavat kolmannen polven kefalosporiineille tai karbapeneemeille resistentit enterobakteerit – erityisesti *Escherichia coli* ja *Klebsiella pneumoniae* – sekä metisilliinille resistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA) (2,3). Vuonna 2019 nämä moniresistentit bakteerit aiheuttivat 46 % (590 000/1 270 000) AMR:ään suoraan liittyvistä kuolemista (2).

Moniresistenttien bakteerien torjuntaan ei ole vielä hyväksyttyjä rokotteita (13), vaikka muutamia on jo kliinisissä kokeissa (14). Rokotteiden merkitystä niiden aiheuttaman tautitaakan vähentämisessä voidaan kuitenkin arvioida mallintamalla (14).

Maailman terveysjärjestön (WHO) mallinnuksen mukaan *K. pneumoniae* -kantoja vastaan kehitetyillä rokotteilla voitaisiin välttää vuosittain 320 000 resistentteihin kantoihin liittyvistä 656 000 kuolemasta. Vastaavasti suoliston ulkopuolisia patogeenisiä *E. coli* -kantoja vastaan kehitetyillä rokotteilla voitaisiin välttää vuosittain 389 000 resistentteihin kantoihin liittyvistä 793 000 kuolemasta. Kummankin rokotteen teho ja kattavuus rokotettavassa väestössä olivat 70 %.

S. aureus -rokotteella puolestaan voitaisiin välttää vuosittain 319 000 resistentteihin kantoihin liittyvistä 760 000 kuolemasta. Rokotteen teho oli 60 % ja kattavuus 70 % (14).

Resistentit pneumokokkikannat aiheuttavat merkittävää kuolleisuutta.

Maailmanlaajuisesti huomattava ongelma on myös rifampisiinille resistentti *Mycobacterium tuberculosis*. Sen aiheuttamien infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon olisi WHO:n mukaan erittäin tärkeää kehittää uusia keinoja. Mallinnuksen perusteella on arvioitu, että *M. tuberculosis* -rokote voisi estää 75 000–118 000 kuolemaa vuosittain (14).

Vaikutus resistenttien bakteerien osuuteen

Pneumokokkikrokotteet voivat vaikuttaa myös resistenttien pneumokokkikantojen osuuteen kolonisoivien ja infektoita aiheuttavien kantojen joukossa. Tämä johtuu siitä, että antibiooteille resistenttien kantojen osuus vaihtelee pneumokokin eri serotyypeillä.

Andrejko ym. selvittivät systemaattisessa katsauksessaan, miten PCV:n käyttöönotto vai-

TAULUKKO 1.

Mikrobilääkeresistenssin kannalta merkittävien rokotteiden kehitystilanne

	Rokotekehityksen tilanne		
	Hyväksytty (määrä)	Kliinisissä kokeissa (määrä)	Ei kehitteillä
Bakteerit			
Acinetobacter baumannii			x
Campylobacter jejuni			x
Clostridium difficile		x (3)	
Enterococcus faecium			x
Escherichia coli		x (10)	
Haemophilus influenzae	x ²		
Helicobacter pylori			x
Klebsiella pneumoniae		x (1)	
Mycobacterium tuberculosis	x ³	x (useita)	
Neisseria gonorrhoeae		x	
Pseudomonas aeruginosa			x
Salmonella (ei-lavantauti)		x (3)	
Salmonella Paratyphi A		x (3)	
Salmonella Typhi	x (3) ⁴		
Shigella		x (8)	
Staphylococcus aureus		x (2)	
Streptococcus pneumoniae	x ²		
Streptococcus pyogenes		x (4)	
Virukset			
Influenssa	x ²		
Dengue	x (2)	x (1)	
Norovirus		x (4)	
Rotavirus	x (2)		
RSV	x (3)	x (useita)	
Parasiitit			
Plasmodium falciparum	x (2) ⁴		

¹ Kaikkia taulukon rokotteita ei käsitellä tekstissä. Lisää tietoa rokotteista on viitteissä (13,14,24).

² Vakiintuneessa käytössä useampia rokotteita useilta valmistajilta.

³ BCG (Bacillus Calmette-Guérin).

⁴ Maailman terveysjärjestön (WHO) alustavasti hyväksymiä rokotteita.

RSV = respiratory syncytial virus.

- 6 de Lastours V, Chau F, Roy C, Larroque B, Fantin B. Emergence of quinolone resistance in the microbiota of hospitalized patients treated or not with a fluoroquinolone. J Antimicrob Chemother 2014;69:3393–400.
- 7 Morley VJ, Woods RJ, Read AF. Bystander selection for antimicrobial resistance: implications for patient health. Trends Microbiol 2019;27:864–77.
- 8 Stewardson AJ, Vervoort J, Adriaenssens N ym. Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: a multinational prospective cohort study. Clin Microbiol Infect 2018;24:972–9.

uttaa lasten pneumokokki-isolaattien (invasiivisten tai kolonisoivien) antibiootiresistenssiin (5). Katsauksessa oli mukana 559 tutkimusta 104 maasta vuosilta 2000–2020, ja ne kattoivat resistenssitiedot 312 783 pneumokokkikannasta.

Tutkimuksessa todettiin 10 vuoden aikana PCV:n käyttöönoton jälkeen, että antibiooteille resistanttien pneumokokkikantojen osuudet olivat vähentyneet merkittävästi. Penisilliiniin osalta osuus väheni 7,3 %, trimetopriimi-sulfametoksatsolin 16,0 %, kolmannen polven kefalosporiinien 4,5 %, makrolidien 3,6 % ja tetra- sykliinien 2,0 %.

On kuitenkin hyvä muistaa, että rokotteisiin kuulumattomat serotyypit ovat yleistyneet useissa maissa. Tämä voi vaikuttaa resistanttien kantojen osuuteen sekä lasten että aikuis-

ten infektioidissa. Esimerkiksi Yhdysvalloissa rokotteisiin kuulumattomien resistanttien serotyyppien aiheuttamien invasiivisten infektioiden ilmaantuvuus kasvoi 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla vuosina 1998–2018 (2,3/100 000 → 7,2/100 000) (12).

Vaikutus antibioottien käyttöön

Akuutti hengitystieinfektio ja ripuli ovat antibioottien käytön tärkeimpiä syitä. Tämä koskee erityisesti matalan ja keskitulotason maita, joissa mikrobiologista diagnostiikkaa tehdään vähän (15–17).

Influenssarokotukset vähentävät antibiootiresistenssiä estämällä influenssainfektioita, mikä vähentää tarpeettomia empiirisiä antibioottihoitoja. Lisäksi sekundaariset bakteerinfektiot ja niihin käytettävien antibioottien tarve vähenevät (9). Valtaosa influenssarokotetutkimuksista on tehty Euroopassa tai Pohjois-Amerikassa ja ylittää korkean tulotason maissa.

Kolmen systemaattisen meta-analyysin perusteella influenssarokotukset vähentävät selvästi antibioottien tarvetta ja käyttöä. Meta-analyysit sisälsivät sekä satunnaistettuja kontrollitutkimuksia että rekisteriaineistoista tehtyjä havainnointitutkimuksia (18–20). Esimerkiksi Dohertyn ym. systemaattisen katsauksen mukaan influenssarokotusten ansiosta aikuisten antibioottien käyttö väheni peräti 52 % ja lastenkin 14,5 % (19). Tutkimusten heterogeenisyys vaikeuttaa kuitenkin erityisesti kvantitatiivisten päätelmien tekemistä.

Influenssarokotukset vähentävät selvästi antibioottien tarvetta.

Pneumokokkikrokotusten merkityksestä antibioottien käyttöön on tehty useita tutkimuksia – suurin osa niin ikään Euroopassa tai Pohjois-Amerikassa korkean tulotason maissa. Satunnaistettujen kontrollitutkimusten mukaan PCV:t vähentävät antibioottien määräämistä 5–17 % (19). Myös rekisteritutkimusten mukaan ne vähentävät merkittävästi antibioottien määräämistä lapsille. Vähennys vaihtelee muutamasta prosentista aina yli 70 %:iin (18–20).

RS-virus on tärkeä ylempien ja alemmien hengitysteiden infektioiden aiheuttaja sekä yksin että yhdessä bakteeripatogeenien kanssa.

- 9 Gupta V, Yu KC, Kabler H, Watts JA, Amiche A. Antibiotic resistance patterns and association with the influenza season in the United States: a multicenter evaluation reveals surprising associations between influenza season and resistance in gram-negative pathogens. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac039.
- 10 Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N; Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349:1341–8.
- 11 Eskola J, Kilpi T, Palmu A ym; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403–9.
- 12 Bajema K, Gierke R, Farley MM ym. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on antibiotic-non-susceptible invasive pneumococcal disease in the United States. *J Infect Dis* 2022;226:342–51.
- 13 World Health Organization. Bacterial vaccines in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization, 2022.
- 14 World Health Organization. Estimating the impact of vaccines in reducing antimicrobial resistance and antibiotic use: technical report. Geneva: World Health Organization, 2024.
- 15 Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ ym. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011. *JAMA* 2016;315:1864–73.
- 16 Rogawski ET, Platts-Mills JA, Seidman JC ym. Use of antibiotics in children younger than two years in eight countries: a prospective cohort study. *Bull World Health Organ* 2017;95:49–61.
- 17 Schierenberg A, Bruijning-Verhagen PCJ, van Delft S, Bonten MJM, de Wit NJ. Antibiotic treatment of gastroenteritis in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:207–13.
- 18 van Heuvel L, Paget J, Dücker M, Caini S. The impact of influenza and pneumococcal vaccination on antibiotic use: an updated systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2023;12:70.
- 19 Doherty TM, Hausdorff WP, Kristinsson KG. Effect of vaccination on the use of antimicrobial agents: a systematic literature review. *Ann Med* 2020;52:283–99.

Sen aiheuttamat infektiot lisäävät niin virheellisesti hoidettujen virusinfektioiden kuin asianmukaisesti hoidettujen bakteereja sisältävien infektioiden määrää.

11 maassa suoritetussa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa annettiin kokeellinen RSV-rokote raskaana oleville. Rokote vähensi mikrobilääkkeiden määräämistä vauvoille 12,9 % ensimmäisten kolmen elinkuukauden aikana (21).

Dengueta vastaan on hyväksytty kaksi rokotetta.

Monet enteropatogeenit, kuten rotavirus, aiheuttavat epäspesifisiä oireita, joiden perusteella oikeaa etiologiaa ei tunnisteta ilman testausta. Rotavirusinfektioiden arvioidaan olevan vastuussa lähes 30 %:sta kaikista antibiooteilla hoidetuista ripulitapauksista alle kaksivuotiailla Saharan eteläpuolisessa Afrikassa (22). Rotavirusrokotteen lasketaan säästävän 13,6 miljoonaa antibioottihoitoa vuosittain alle viisivuotiailla matalan ja keskitulotason maissa (23).

Malaria (*Plasmodium*-parasiitit) aiheuttaa maailmanlaajuisesti huomattavaa tautitaakkaa. Varsinkin matalan ja keskitulotason maissa se on merkittävä akuutin kuumeen aiheuttaja ja siten myös keskeinen antibioottien käytön syy. WHO:n mallinnusten perusteella *Plasmodium*

falciparum -rokotteilla voidaan vähentää tarpeetonta antibioottien käyttöä (14).

Dengue on dengueviruksen aiheuttama kuumetauti. Sitä esiintyy laajasti maapallon trooppisilla sekä subtrooppisilla alueilla, missä elää arviolta 3,8 miljardia ihmistä. Denguen aiheuttamiin infektiioihin määrätään antibiootteja 6–30 %:ssa tapauksista. Tautia vastaan on hyväksytty kaksi rokotetta, jotka saattaisivat vähentää antibioottien käyttöä. Toistaiseksi asiaa ei ole tutkittu (24).

Lopuksi

Rokotusten vaikutuksista mikrobilääkeresistenssiin tarvitaan tietoa torjuntaohjelmien suunnittelua varten (25).

Paras käsitys toistaiseksi on influenssa- ja pneumokokkirokotusten merkityksestä antibioottien käyttöön ja antibioottiresistenssin aiheuttamaan tautitaakkaan. Tulokset ovat pääosin positiivisia. Tutkimusasetelmien, käytettyjen rokotteiden ja tutkimuspopulaatioiden vaihtelu kuitenkin vaikeuttaa vaikutusten arviointia.

Monia huomattavaa tautitaakkaa aiheuttavia mikrobeja vastaan ei ole vielä käytössä rokotteita – tai jos on, kokeellinen tutkimustieto niiden vaikutuksesta resistenssin kehittymiseen puuttuu. Esimerkiksi rokotteiden merkityksestä moniresistenttien *E. coli*-, *K. pneumoniae*- ja *S. aureus*-kantojen torjunnassa on vain mallinnukseen perustuvia arvioita.

Kokeelliseen tutkimukseen perustuvaa tietoa tarvittaisiin erityisesti matalan ja keskitulotason maista, joissa antibioottien käyttö lisääntyy nopeimmin (26). Näissä maissa esiintyvät moniresistentit bakteerit ovat merkittävä globaalisti leviävä ongelma (27). ●

20 Buckley BS, Henschke N, Bergman H ym. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1213–25.

21 Lewnard JA, Fries LF, Cho I, Chen J, Laxminarayan R. Prevention of antimicrobial prescribing among infants following maternal vaccination against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;119:e2112410119.

22 Lewnard JA, Rogawski McQuade ET, Platts-Mills JA, Kotloff KL, Laxminarayan R. Incidence and etiology of clinically-attended, antibiotic-treated diarrhoea

among children under five years of age in low- and middle-income countries: evidence from the Global Enteric Multicenter Study. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14:e0008520.

23 Lewnard JA, Lo NC, Arinaminpathy N, Frost I, Laxminarayan R. Childhood vaccines and antibiotic use in low- and middle-income countries. *Nature* 2020;581:94–9.

24 World Health Organization. WHO position paper on dengue vaccines. *Weekly epidemiological record* 2024;99:203–24. <http://www.who.int/wer>

25 van Heuvel L, Caini S, Dücker MLA ym.

Assessment of the inclusion of vaccination as an intervention to reduce antimicrobial resistance in AMR national action plans: a global review. *Global Health* 2022;18:85.

26 Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM ym. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:E3463.

27 Woerther PL, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J Travel Med* 2017;24:S29–S34.

SIDONNAISUUDET

Jari Jalava: Luontopalkkiot (Aurevia), korvaus käsikirjoituksen valmistelusta (Duodecim), lisenssitulot ja tekijänpalkkiot (Duodecim), matkakulut (Aurevia), osinko (Tiimikke), puheenjohtajuus (Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallinen asiantuntijaryhmä/THL).

Kaisu Rantakokko-Jalava: Konsultointi (Pfizer), luontopalkkiot (LabQuality, KoulLab, Lääkäripäivät), kierrosasian-tuntia (Aurevia).