

Sinikka Rantala, Riitta Ratia, Katja Kero, Eriika Savontaus ja Niina Hieta

Trikomonaksen hoito metronidatsolilla alkoholinkäytön aikana

Trikomoniasia on alkueläimen aiheuttama maailmanlaajuisesti yleinen mutta Suomessa harvinainen sukuelinalueen infektio. Siihen tehoavat ainoastaan 5-nitroimidatsoliryhmän lääkkeet. Vaikka valmisteyhteenvedo varoittaa metronidatsolin ja tinidatsolin osalta alkoholin yhteiskäytöstä mahdollisen disulfiraamireaktion kaltaisen reaktion (antabusreaktio) varalta, ei vakuuttavaa tutkimusnäyttöä tällaisen yhteisvaikutuksen olemassaolosta ole. Meta-analyysin perusteella kerta-annoshoitoon metronidatsolilla liittyy enemmän hoidon epäonnistumisia kuin kuuriluontoiseen hoitoon, mahdollisesti myös enemmän haittavaikutuksia, minkä vuoksi trikomoniasin ensilinjan hoidoksi suositellaan metronidatsolia 400–500 mg kahdesti vuorokaudessa seitsemän päivän ajan. Kuvaamme potilaan, joka sai trikomoniasin hoidoksi metronidatsolia päivittäisen alkoholinkäytön aikana.

Trikomonas vaginalis on sukuelinalueen ja virtsateiden trikomonasinfektioita aiheuttava alkueläin. Trikomonasinfektio on harvinainen Suomessa mutta yleinen Suomen lähialueilla ja kehittyvissä maissa. Vuosina 2021–2023 trikomonasta löytyi HUS-piiriä vastaavan alueen noin 18 000 vuosittaisesta joukkotarkastuksessa tarkastetusta papanäytteestä 0–2 näytteessä (Anni Virtanen, henkilökohtainen tiedonanto). Trikomonaksen itämisaika on 1–2 viikkoa (1). Trikomoniasia ei kuulu yleisvaarallisiin tai valvottaviin tartuntatauteihin, ja koska sitä ei seulota eikä siihen liittyviä laboratoriolöydöksiä raportoida valtakunnallisesti, ei sen yleisyydestä ole luotettavaa tietoa.

Naispotilaiden oireita ovat pistävän hajuisen, runsas, vihertävän kellertävä, kupliva valkokuuto ja kirvely virtsatessa (2,3). Tilanne saattaa siten kliinisesti muistuttaa voimakasoireista bakteerivaginoosia. Raskaudenaikainen infektio saattaa hieman lisätä ennenaikaisen synnytyksen vaaraa. Miehillä trikomonasinfektio on usein oireeton mutta voi aiheuttaa vuotoa ja kirvelyä (4). Oireettomien potilaiden seulontaa ei suositella. Oireisilta potilailta infektiota voidaan tutkia antigeniosoituksella tai

nukleiinihapon monistustestillä joko yksinään tai osana seksitautien paneelitestasta (**TAULUKKO 1**). Trikomonas voi löytyä myös kohdunkaulan irtosolunäytteestä (papanäyte tai nestepapa) ja emättimen eritteen natiivitutkimuksessa (3).

Trikomonasinfektiota hoidetaan 5-nitroimidatsoliryhmän lääkkeillä (**TAULUKKO 2**). Metronidatsoli on saatavana tavallisella reseptillä, tinidatsoli on erityisluovalmiste. Paikallishoidon teho ei riitä parantamaan trikomonasta, vaan lääke tulee ottaa suun kautta (5). Hoitamattoman trikomonasinfektion on arvioitu kestävän ainakin 3–5 vuotta (6).

Oma potilas

Kolmekymmentäviisivuotias nainen käytti alkoholia 5–10 annosta päivässä. Lisäksi hän käytti päivittäin kanabista ja ajoittain stimulantteja. Lääkityksinä olivat aripratsoli, sertraliini ja desogestreeeli. Potilaalle oli juuri aloitettu C-hepatiitin hoidoksi sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmävalmiste.

Gynekologisen tutkimuksen yhteydessä todettiin rusehtavaa välivuotoa ja voimakas tulehduksen haju. Kohdunkaulan irtosolunäytteessä todettiin trikomonasinfektio. Alkoholinkäytöstä metronidatsolilääkekuurin aikana ja tähän mahdollisesti liittyvistä haittavaikutuksista keskusteltiin potilaan kanssa hoitavan lääkärin li-

TAULUKKO 1. Trikomonasinfektion diagnostiikka.

Menetelmä	Menetelmän nimi	Herkkyys	Saatavuus Suomessa
Fluor-näytteen mikroskopointi	Fl-TrHiNa	Epäherkkä	Poistunut käytöstä ²
Papanäyte	Pt-Papa-1	Epäherkkä	Kyllä
Nestepapa	Pt-Papa-1-LBC	Epäherkkä	Kyllä
Antigeenitesti	-TrvaAg	Melko herkkä	Kyllä (paikoin)
NAAT	-TrvaNhO, -GenSNhO ¹	Herkin	Kyllä

Fl-TrHiNa = valkovoitonäytteestä haetaan mikroskopoimalla trikomonasta, hiivaa ja clue-soluja; Fluor = valkovouto; GenSNhO = urogenitaalinnäytteen seulonta, nukleiinihapon osoitus; LBC = liquid based cytology eli nestepapa; NAAT = nukleiinihapon monistustesti (nucleic acid amplification test); Papa = kohdunkaulan irtosolutuokimus; TrvaAg = *Trichomonas vaginalis* -antigeenin osoitus; TrvaNhO = *Trichomonas vaginalis*, nukleiinihapon osoitus

¹Paneelitutkimuksen osana

²Paikoin käytössä niin sanottuna bedside-tutkimuksena

TAULUKKO 2. Trikomonasinfektion hoitovaihtoehdot IUSTI Europe 2023 -suosituksen mukaan (5).

Lääke	Annos	Hoitoaika
Ensilinjan hoito		
Metronidatsoli	400–500 mg	1 x 2, 7 vrk
(Metronidatsoli)	2 g	Kerta-annos
(Tinidatsoli)	2 g	Kerta-annos
Toisen linjan hoito (ensilinjan hoidon epäonnistuttua, uusintainfektio suljettu pois)		
Metronidatsoli	400–500 mg	1 x 2, 7 vrk
Metronidatsoli	800 mg	1 x 3, 7 vrk
Metronidatsoli	2 g	1 x 1, 5–7 vrk
Tinidatsoli	2 g	1 x 1, 5–7 vrk
Kolmannen linjan hoito (ensilinjan ja toisen linjan hoidon epäonnistuttua)		
Tinidatsoli ¹	1 g	1 x 2–3, 14 vrk
Tinidatsoli ¹	2 g	1 x 2, 14 vrk

¹Tarvittaessa lisäksi intravaginaalinen tinidatsoli 500 mg 2 x/vrk 14 vrk:n ajan (ei saatavana Suomessa). IUSTI = International Union against Sexually Transmitted Infections

säksi matalan kynnyksen terveysneuvonnassa. Potilas koki mahdottomaksi luopua alkoholinkäytöstään trikomonaksen hoidon ajaksi. Sairaalan kliinisen farmakologian ja lääkehoidon yksikön konsultaation pohjalta aloitettiin metronidatsolilääkitys annoksella 400 mg kahdesti päivässä seitsemän vuorokauden ajaksi. Potilaan samanikäinen oireeton mieskumppani hoidettiin samalla lääkityksellä samanaikaisesti ilman näytteenottoa. Hänellä oli monipäihderiippuvuus ja hän käytti päivittäin vähintään kaksi annosta alkoholia.

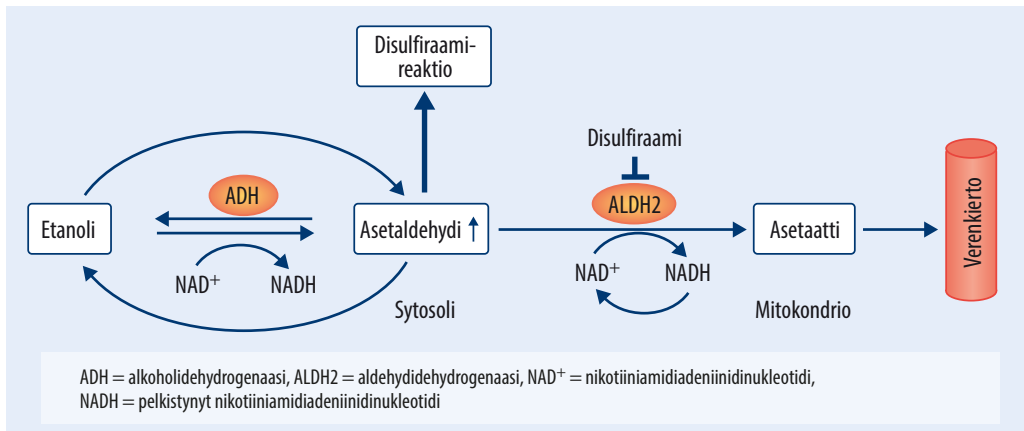
Kumpikaan ei ilmoittanut kuurin aikana haittavaikutuksista, vaikka he molemmat jatkoivat päivittäistä alkoholin käyttöä aiemmilla määrillä metronidatsolikuurin

ajan. Haittavaikutuksista ja alkoholin käytöstä kysyttiin suullisesti heitä tavattaessa, ja lisäksi heillä oli mahdollisuus olla yhteydessä terveysneuvontaan, jos voinnissa ilmenisi jotain poikkeavaa. Potilaamme oireet hävisivät metronidatsolikuurin jälkeen. Useista yrityksistä huolimatta kumpaakaan ei saatu käymään seurantatestissä.

Pohdinta

Metronidatsolin ja alkoholin yhteiskäytöstä varoitetaan lääkkeen valmisteyhteenvedossa ja siihen perustuvissa ohjeissa mahdollisen disulfiraamireaktion kaltaisen reaktion varalta (7). Disulfiraami aiheuttaa alkoholia käytettäessä voimakkaita oireita kuten ihoverenkierron lisääntymistä, sydämentykytystä, verenpaineen laskua, päänsärkyä, ahdistusta ja pahoinvointia. Disulfiraami estää aldehydidehydrogenaasin (ALDH2) toimintaa, ja aldehydin kertyminen elimistöön aiheuttaa oireet (**KUVA**).

Ajatus metronidatsolin aiheuttamasta disulfiraamireaktion kaltaisesta reaktiosta on peräisin 1960-luvulta, jolloin tapausselostuksissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa kuvattiin metronidatsolin vähentävän alkoholin juomista ja yhteiskäyttöön liittyvän erilaisia oireita. Tätä havaintoa katsottiin tukevan myös in vitro -tutkimusten tuloksien metronidatsolin alkoholidehydrogenaasia (ADH) estävästä vaikutuksesta, vaikkei vaikutuksia ALDH2:een tutkittu (8,9). Jo tuolloin lumekontrolloidut tutkimukset kyseenalaistivat metronidatsolin aiheuttaman disulfiraamireaktion kaltaisen reaktion. Sen sijaan yhteiskäytön aikana kuvat-



KUVA. Disulfiraamin vaikutus etanolin aineenvaihduntaan. Alkoholidehydrogenaasi (ADH) hapettaa alkoholin asetaldehdyiksi, joka aldehydidehydrogenaasin (ALDH2) toimiessa normaalisti metaboloituu nopeasti asetaattiksi. Disulfiraami estää ALDH2-entsyymin toimintaa. Tästä aiheutuu asetaldehdyin kertymistä elimistöön, mikä aiheuttaa disulfiraamireaktion. Muokattu kirjasta Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, alkuperäinen kuva Esa R. Korpi.

tujen oireiden, kuten pahoinvoinnin, katsottiin sopivan metronidatsolin haittavaikutukseksi, ja alkoholin juomisen vähenemisen mahdollisesti liittyvän metronidatsolin aiheuttamaan metalliseen makuun (10).

Myöhemmin julkaistiin potilastapauksia metronidatsolin ja alkoholin yhteiskäytön aikana esiintyneistä vakavistakin haitoista, mutta jälkikäteen arvioiden kyse ei kiistatta ollut disulfiraamireaktion kaltaisesta reaktiosta (11). Kontrolloidussa takautuvassa potilasrekisteritutkimuksessa ei havaittu eroja disulfiraamireaktion kaltaisen reaktion mukaisten oireiden esiintymisessä akuuttipäivystyksessä hoidettujen alkoholia ja metronidatsolia käyttäneiden potilaiden sekä alkoholipitoisuuden perusteella valittujen verrokkien välillä (12).

Metronidatsolin ja alkoholin yhteisvaikutusta on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla ja eläinmalleilla. Suomalaisessa tutkimuksessa nautittiin alkoholia (0,4 g/kg) viiden päivän metronidatsolin (600 mg/vrk) tai lumeen käytön jälkeen (13). Disulfiraamireaktion kaltaiseen reaktioon viittaavaa ei tutkimuksessa tullut esiin, sillä eroja metronidatsolia ja lumetta käyttäneiden välillä ei todettu objektiivisesti mitatuissa vasteissa (verenpaine, syke, ihon lämpötila), subjektiivisissa oireissa eikä alkoholin tai aldehydin pitoisuudessa verenkierron. Myöskään eläinmalleissa yhteiskäyttö ei suurentanut asetaldehydipitoisuuksia, eikä

ADH- tai ALDH2-aktiivisuus maksassa estynyt (14–16).

Myös tinidatsolin valmisteyhteenvedo varoittaa käyttämästä alkoholia hoidon aikana. Varoitus perustuu tinidatsolin rakenteelliseen samankaltaisuuteen metronidatsolin kanssa, eikä varsinaista näyttöä ole siitä, että tinidatsoli aiheuttaisi disulfiraamireaktion kaltaisen reaktion alkoholin kanssa käytettynä (7,9). Tämän perusteella Yhdysvaltojen tartuntatautivirasto (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) on seksitautien hoitoa koskevassa suosituksessa ottanut kannan, ettei alkoholista tarvitse pidättäytyä metronidatsoli- tai tinidatsolihoitoa aikana (17).

Trikomoniasia voidaan hoitaa metronidatsolilla joko usean päivän kuurilla tai 2 g:n kerta-annoksella. Tuoreessa meta-analyysissä todettiin hoidon epäonnistumisen olevan harvinaisempaa usean päivän kuurin jälkeen (11 %) kuin kerta-annoshoidon jälkeen (21 %) (18). Varsinkin potilaille, jotka olivat aiemmin sairastaneet trikomoniaasin, suositeltiin meta-analyysin perusteella ensilinjan hoidoksi usean päivän kuuria. Usean päivän metronidatsolikuuri on myös CDC:n ja eurooppalaisen IUSTI European (International Union against Sexually Transmitted Infections) uusimpien hoitosuosituksen mukainen aiemman kerta-annossuosituksen sijaan (5,17). Seksitautien Käypä hoito -suosituksessa hoitona mainitaan

vielä kerta-annoslääkitys (1). IUSTI Europen suosituksessa on edelleen maininta alkoholin välttämisestä metronidatsolin tai tinidatsolin kanssa, vaikka CDC:n suosituksesta se on pois-tunut.

Hoitoresistentti tai uusiutuva trikomoniaasi voi johtua oksentamisesta lääkkeen oton jälkeen, lääkekuurin jäämisestä ottamatta kokonaan, uusintainfektiosta hoitamattomalta tai uudelta kumppanilta tai lääkeresistenssistä (5). Suomessa lääkeresistenssitutkimusta ei ole saatavana (Kaisu Rantakokko-Jalava, henkilökohtainen tiedonanto). Jos toistetusta metronidatsolikuurista ei tule hoitovastetta, suositellaan harkitsemaan tinidatsolia pidemmän puoliintumisajan, hyvän kudosläpäisevyyden, vähempien haittavaikutusten ja harvinaisemman resistenssin vuoksi (5). Suomessa tinidatsoli on saatavana erityislupavalmisteena. Jos potilaalla todetaan todellinen allergia metronidatsolille, potilas tulisi siedättää metronidatsolille, koska ainoastaan nämä 5-nitroimidatsoliryhmän lääkkeet on todettu luotettaviksi trikomoniaasin hoidossa (5).

Vakituinen kumppani tulisi hoitaa samanaikaisesti potilaan kanssa riippumatta mahdollisesta trikomoniaasin laboratoriolöydöksestä (1,5). Yhdyntöjä ja suuseksiä tulisi välttää, kunnes tauti on molemmilta parantunut. Joissain suosituksissa suositellaan seurantanäytettä vain, jos potilas on hoidon jälkeen oireinen tai jos oireet palaavat (5). Tuoreessa meta-analyyssissä suositellaan seurantanäytettä aina, koska ohjeiden mukaisella hoidollakin hoidon epäonnistumisia tapahtuu usein (18). Potilailta tulisi seuloa myös muut seksiteitse tarttuvat taudit.

Metronidatsoli läpäisee istukan ja erittyy myös äidinmaitoon. Vaikka valmisteyhteenveto varoittaa edelleen metronidatsolin käytöstä erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole noussut esiin merkittävää huolta metronidatsolin teratogeenisuudesta. Hoitosuositukset tai Duodecimin Raskaus ja imetyksen -tietokanta eivät esitä rajoituksia metronidatsolin käytölle tällä käyttöaiheella raskauden tai imetyksen aikana, kuten ei Teratologinen tietopalvelukaan (Heidi Sormunen-Harju, henkilökohtainen tiedonanto; 5,17,19).

Tinidatsoli läpäisee istukan, ja sitä erittyy äidinmaitoon. Tinidatsolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana, ja viimeisimmästä annoksesta tulisi olla kulunut 72 tuntia ennen imettämistä (Heidi Sormunen-Harju, henkilökohtainen tiedonanto). Tinidatsolin käytöstä raskauden aikana on vain niukasti tutkimustietoa, minkä vuoksi suositukset suhtautuvat tinidatsolin raskaudenaikaiseen käyttöön pidättyvästi (5,17,19). Alkoholin käyttö on haitallista sikiölle läpi koko raskauden.

Lopuksi

Vaikka kontrolloidut tutkimukset eivät tue alkoholin ja metronidatsolin yhteiskäytön aiheuttavan disulfiraamireaktion kaltaista reaktiota, yksilölliset erot ovat mahdollisia koettujen haittavaikutusten osalta. Potilaallamme oli taustallaan pitkäaikainen ja säännöllinen alkoholin käyttö, joka voi lisätä toleranssia myös erilaisille haittavaikutuksille, ja kynnys ilmoittaa haitoista hoitavalle lääkärille voi olla korkeampi.

Trikomoniaasi kannattaa ensisijaisesti hoitaa metronidatsolikuurilla. Jos potilas ei voi luopua alkoholin käytöstä kuurin ajaksi, voidaan mahdollisista haittavaikutuksista käydyn keskustelun jälkeen harkita metronidatsolihoitoa alkoholin käytön ajanakin. ■

SINIKKA RANTALA, LL, erikoistuva lääkäri
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto
Tyks, kliininen farmakologia

RIITTA RATIA, LL, yleislääketieteen erikoislääkäri, tartuntataudeista vastaava lääkäri
Tartuntatautien torjunnan yksikkö, Sote-palvelut Turku, Varha

KATJA KERO, LT, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, seksuaalivoujoja, psykoterapeutti
Tyks, naistenklinikan seksuaaliterveyspoliklinikka ja Seritukikeskus
Kliininen laitos, Turun yliopisto

ERIKA SAVONTAUS, LT, professori
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto
Tyks, kliininen farmakologia

NIINA HIETA, LT, ihotautien ja allergologian erikoislääkäri, kliininen opettaja
Tyks, ihoklinikka
Kliininen laitos, Turun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

KIRJALLISUUTTA

1. Seksitaudit. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Sukupuolitautilien Vastustamisyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2024 (viitattu 20.9.2024). www.kaypahoito.fi
2. Hieta N, Kero K. Poikkeava valkovouto. Suom Lääkäril 2018;73:2945–8.
3. Kotaniemi-Talonen L, Tommola P, Hiltunen-Back E, ym. Tavallisimmat emättimen mikrobiologiset tutkimukset – mitä, miksi ja milloin? Duodecim 2021;137:359–66.
4. Hieta N, Hiltunen-Back E. Vuotoa virtsaputkesta – miehen uretriitti. Suom Lääkäril 2017;72:205–8.
5. Sherrard J, Wilson J, Mendling W, ym. European IUSTI vaginal discharge guideline. Sydney: IUSTI 2018. <https://iusti.org/treatment-guidelines>.
6. Bowden FJ, Garnett GP. Trichomonas vaginalis epidemiology: parameterising and analysing a model of treatment interventions. Sex Transm Infect 2000;76:248–56.
7. Duodecim lääketietokanta. Metronidatsoli ja tinidatsoli, valmisteyhteenveto. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2024. www.terveysportti.fi/apps/laake.
8. Fjeld H, Raknes G. Er det virkelig farlig å kombinere metronidazol og alkohol? Tidsskr Nor Laegeforen 2014;134:1661–3.
9. Mergenhagen KA, Wattengel BA, Skelly MK, ym. Fact versus fiction: a review of the evidence behind alcohol and antibiotic interactions. Antimicrob Agents Chemother, julkaistu verkossa 21.2.2020. DOI:10.1128/AAC.02167-19.
10. Gelder MG, Edwards G. Metronidazole in the treatment of alcohol addiction. A controlled trial. Br J Psychiatry 1968;114:473–5.
11. Williams CS, Woodcock KR. Do ethanol and metronidazole interact to produce a disulfiram-like reaction? Ann Pharmacother 2000;34:255–7.
12. Feldman R, Jaszczewski R. Can metronidazole cause a disulfiram-like reaction? a case-control study propensity matched by age, sex, and ethanol concentration. WMJ 2023;122:171–7.
13. Visapää JP, Tillonen JS, Kaihovaara PS, ym. Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. Ann Pharmacother 2002;36:971–4.
14. Kalant H, LeBlanc AE, Guttman M, ym. Metabolic and pharmacologic interaction of ethanol and metronidazole in the rat. Can J Physiol Pharmacol 1972;50:476–84.
15. Vasiliou V, Malamas M, Marselos M. The mechanism of alcohol intolerance produced by various therapeutic agents. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1986;58:305–10.
16. Tillonen J, Väkeväinen S, Salaspuro V, ym. Metronidazole increases intracolonic but not peripheral blood acetaldehyde in chronic ethanol-treated rats. Alcohol Clin Exp Res 2000;24:570–5.
17. Sexually transmitted infections treatment guidelines. Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports 2021;70:4. Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf.
18. Muzny CA, Mena LA, Lillis RA, ym. A comparison of single-dose versus multidose metronidazole by select clinical factors for the treatment of trichomonas vaginalis in women. Sex Transm Dis 2022;99:231–6.
19. Lääkkeiden käyttö raskauden ja imetyksen aikana. Tinidatsolin ja metronidatsolin tietokantahaku. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2024. www.terveysportti.fi/apps/raim.

SIDONNAISUDEET

Sinikka Rantala: Ei sidonnaisuuksia

Riitta Ratia: Ei sidonnaisuuksia

Katja Kero: Luottamustoimet (Suomen Gynekologiyhdistys, seksuaaliterveyden pienryhmän puheenjohtaja; Nordic Society for Sexual Medicine, member of the board), hankkeet (SexMEdu (Sexual Medicine Education) -tutkimusryhmä, Ehyeksi-hanke)

Eriika Savontaus: Apuraha (Orion Pharma), luottamustoimet (Suomen Farmakologiyhdistys, puheenjohtaja)

Niina Hieta: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Labquality, Novartis, MSD, UCB), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis, UCB, Pfizer)