

PÄIVI RUOKONIEMI, ERKKI ELONEN, JORMA LAHTELA, ESA LEINONEN,
MARIA PAILE-HYVÄRINEN, JAANA PUHAKKA, JORI RUUSKANEN
paivi.ruokoniemi@fimea.fi

JUKKA LUMIO
dosentti, infektio lääkäri
jukka.lumio@fimnet.fi



Fotolia

KIRJALLISUUTTA

- 1 Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Front Microbiol* 2016;6:1543. doi: 10.3389/fmicb.2015.01543.
- 2 Korpela K, Salonen A, Virta LJ ym. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun* 2016;7:10410. doi: 10.1038/ncomms10410.
- 3 Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 (Suppl 1):4554–61.
- 4 Chung A, Perera R, Brueggemann AB ym. Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2007;335:429. doi:10.1136/bmj.39274.64/465.BE.
- 5 Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369:482–90.
- 6 Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096. doi: 10.1136/bmj.c2096.
- 7 van Schaik W. The human gut resistome. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 5:370:20140087. doi: 10.1098/rstb.2014.0087.

Antibioottikuurien pituus – aika päivittää hoitosuosituksia?

- Lyhytkin antibioottihoito muokkaa suolen hyödyllistä mikrobistoa kuukausiksi tai vuosiksi.
- Antibioottihoitoin liittyy bakteeriresistenssin lisääntyminen ja tulevien infektioiden muuttuminen siten vaikeammin hoidettaviksi.
- Mikrobiston muutos voi myös suurentaa riskiä sairastua kroonisiin tauteihin.
- Etenkin toistuvien ja pitkien antibioottihoitojen suosituksia tulisi päivittää muuttuvan tiedon perusteella.

Ihminen syntyy lähes steriilinä mutta kolonisoituu bakteereilla jo synnytyskanavassa. Bakteeristo kehittyy vuorovaikutuksessa ympäristön kanssa. Se on yksilöllinen ja säilyy varsin muuttumattomana läpi elämän, jos sitä ei häiritä.

Kolmasosa suoliston bakteereista on herkkiä yleisesti käytetyille antibiooteille (1). Lyhytkin antibioottikuuri aiheuttaa dysbioosin: tilan, jossa muun muassa suoliston bakteeriston monimuotoisuus on vähentynyt. Muutos palautuu osittain jo parissa viikossa antibioottikuurin jälkeen, mutta täysin ennalleen se ei välttämättä palaa (2,3).

Kuurien määrä ja pituus vaikuttavat terveystarpeisiin

Viikon mittainen makrolidikuuri kaksinkertaistaa yli vuodeksi resistenttien *Haemophilusten* ja streptokokkien kantajien osuuden hoitamattomiin verrattuna (4). Amoksisilliini saa aikaan

saman, mutta vaikutuksen kesto lienee lyhyempi (5). Yli viikon mittainen amoksisilliini- tai trimetopriimisulfakuuri kaksinkertaistaa resistentit kannat lyhyempään kuuriin verrattuna, ja kolme kuuria vuoden aikana kolminkertaistaa kannat yhteen kuuriin verrattuna (6).

Kun resistenssi on saatu aikaan, sen hallinta on hankalaa. Resistenssigeenit voivat siirtyä bakteerista ja bakteerilajista toiseen ja aiheuttaa ”geeniepidemioita” suolikanavassa (7). Väestötasolla resistenssitilanne ei välttämättä enää korjautu, vaikka valintapainetta pienennettäisiin antibioottien käyttöä vähentämällä (8).

Antibioottihoidon seurauksena ilmaantuu vaikeammin hoidettavia resistenttien bakteerien aiheuttamia infektoita, superinfektioita sekä elimistön immunologisten ja metabolisten toimintojen muutoksia. Sairaaloissa yli kahden päivän profylaksin on todettu lisäävän potilaiden kolonisoitumista resistentteillä mikrobeilla

- 8 MacLean RC, Vogwill T. Limits to compensatory adaptation and the persistence of antibiotic resistance in pathogenic bacteria. *Evol Med Public Health* 2015;(1):4-12.
- 9 Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000;101:2916-21.
- 10 Namias N, Harvill S, Ball S, McKenney MG, Salomone JP, Civetta JM. Cost and morbidity associated with antibiotic prophylaxis in the ICU. *J Am Coll Surg* 1999;188:225-30.
- 11 Zhou L, Ma J, Gao J, Chen S, Bao J. Optimizing prophylactic antibiotic practice for cardiothoracic surgery by pharmacists' effects. *Medicine* 2016;95(9):e2753. doi: 10.1097/MD.00000000000002753
- 12 Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. Clostridium difficile-associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors. *Clin Infect Dis* 2007;45:1543-9.
- 13 O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003557. doi: 10.1002/14651858.CD003557.
- 14 Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics* 2015;135:617-26.
- 15 Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016;65:330-9.
- 16 Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, Ben-Shimol S, Bar-Ziv J, Dagan R. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:136-42.
- 17 Tapiainen T, Kujala T, Renko M, et al. Effect of antimicrobial treatment of acute otitis media on the daily disappearance of middle ear effusion: a placebo-controlled trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:635-41.
- 18 Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544. doi: 10.1136/bmj.h6544.
- 19 Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. *N Engl J Med* 2016;374:823-32.

TAULUKKO 1.

Tilanteita, joissa ohjataan käyttämään pitempää kuin kahden viikon antibioottihoitoa.

Infektio	Kuurin pituus	Näytön aste
DUODECIMIN KÄYPÄ HOITO -SUOSITUKSET		
Lymen borreliosisi; Erythema migrans	2-3 viikkoa	Niukka tutkimusnäyttö
Lymfogranuloma venereum	3 viikkoa	Ei näytön astetta
Ruusu ja selluliitti; yksittäinen infektio	2-3 viikkoa	Ei näytön astetta kestolle
Ruusu; huonosti paraneva tai uusinut	4-6 viikkoa	Ei näytön astetta kestolle
Uusivat ihopaiseet; useammin kuin 3 / 6 kk	3 kk	Niukka tutkimusnäyttö
Diabeetikon jalkainfektio; keskivaikea, jota ei hoideta kirurgisesti	2-4 viikkoa	Ei näytön astetta kestolle
Diabeetikon jalkainfektio; vaikea, jota ei hoideta kirurgisesti	Vähintään 4 viikkoa	Ei näytön astetta kestolle
Diabeetikon jalkainfektio; luutulehdus, jota ei hoideta kirurgisesti	Vähintään 3 kk	Ei näytön astetta kestolle
Krooninen bakteeriprostatitti; sen ilmetessä toistuvina virtsatie-tulehduksina	4 viikkoa - 3 kk	Ei näytön astetta kestolle
Parodontiitti; vaikea ja mekaaniseen hoitoon ja hygieniaan reagoimaton	Kuukausia	Ei näytön astetta
Virtsatieinfektio; naisille, kun vähintään 3 infektiota vuodessa, uusinnan ehkäisy	6-12 kk	Useiden tutkimusten tuki, ei näytön astetta
Ruusu; tiheästi toistuva, täsmentämättä, uusinnan ehkäisy	Kuukausia, joskus lopun ikää	Niukka tutkimusnäyttö
Keuhko-ahtaumatauti; vähintään yksi vaikea pahenemisvaihe vuosittain, uusinnan ehkäisy	3-2 kk	Meta-analyysi viitteenä, ja siinä on mainittu aiheena, ei näytön astetta
KANSAINVÄLISIÄ ASIANTUNTIJASUOSITUKSIA		
Välikorvatulehdusten uusinnan ehkäisy; vähintään 3 episodtia / 6 kk tai 4 / 12 kk	3 kk	Cochrane-analyysi, 2006 Näytön aste lapsilla A (?) (Käypä hoito -suositus: "pitkää tulisi harkita kriittisesti")
Sinuiitti; oireet jatkuen tai uusien vähintään 3 kk, uusinnan ehkäisy	3 kk	Eurooppalainen "Position paper", 2007 Näytön aste lapsilla A, aikuisilla D

(9) ja on myös viitteitä siitä, että kirurgiaan liittyvien infektioiden riski kasvaa (10,11). Avohoidossa yli viikon mittainen kefalosporiini- tai fluorokinolonihoito voi viisinkertaistaa *Clostridium difficile* -infektioiden riskin lyhyempään hoitoon verrattuna (12) ja tiheät tai pitkät antibioottikuurit voivat lisätä välikorvatulehduksen ja säärihaavojen uusimisriskiä (13).

Varhaislapsuuden antibioottikuurien on raportoitu lisäävän lapsen riskiä sairastua lihavuuteen (14) tai atopiaan (2), ja riski suurenee saatujen antibioottien määrän kasvaessa. Dysbioosin on väitetty myös olevan yhteydessä autoimmuunisairauksia ja valtimotautia suosiiviin muutoksiin elimistössä (1,2,15), mutta sel-

vän kausaaliteetin osoittaminen vaatisi aikuisikään ulottuvan seurantatutkimuksen.

Lyhyempikin kuuri voi riittää

Huoli antibioottihoitojen haitoista on katalysoinut tutkimuksia, joissa on pyritty kartoittamaan totuttua lyhyempien antibioottikuurien hyötyjä ja haittoja infektioiden hoidossa. Hengitystieinfektioissa lyhyempien kuurien havaittiin odotetusti johtavan antibioottien käytön vähentymiseen ilman esiin tulleita haittoja (16). Välikorvatulehduksen (17), virtsatie-tulehduksen (18) ja ihoinfektioiden hoidossa (19) on lisäksi tutkittu hoitolinjausta, jossa on tukeuduttu antibioottihoitoon vasta oikeenmukaisen hoidon jälkeen

Varhaislapsuuden antibioottikuurien on raportoitu lisäävän lapsen riskiä sairastua lihavuuteen tai atopiaan.

- 20 Maseda E, Suarez-de-la-Rica A, Anillo V ym. Procalcitonin-guided therapy may reduce length of antibiotic treatment in intensive care unit patients with secondary peritonitis: A multicenter retrospective study. *J Crit Care* 2015;30:537–42.
- 21 Leibovici L, Paul M, Ezra O. Ethical dilemmas in antibiotic treatment. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:12–6.
- 22 Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the prevention of COPD exacerbations: the good, bad, and ugly. *Am J Med* 2015;128:1362.e 1–6.
- 23 Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M ym. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(Suppl. 1):45–74.
- 24 Owens RC Jr. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:110–28.
- 25 Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R. Milloin antibioottihoito ei ole tarpeen? *Suom Lääkäril* 2015;70:2065–72.

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia.

vaiketuissa tai pitkittyvissä infektioissa. Tämäkin hoitolinjaus vähensi antibioottien käyttöä ilman havaittuja riskejä.

Teho-osastojen infektioissa hoitoja on onnistuttu laboratorioseurannan avulla yksilöllisesti lyhentämään (20). Sen sijaan avohoidon infektioita hoidettaessa on vaikeaa arvioida sopivaa hetkeä lopettaa antibioottikuuri. Laboratoriotutkimuksista tai kuvantamisista ei avohoidossa ole tässä juuri hyötyä. Päivitetyt ja ajantasaiset hoitosuosituksot ovat tällöin avainasemassa hoidon ohjauksessa.

Paineita suositusten laatijoilla ja päivittäjillä

Kansallisia, tutkimusnäyttöön perustuvia Käypä hoito -suosituksia on laadittu jo kahden vuosikymmenen ajan. Suosituksia laaditaan terveydenhuollon ammattilaisista koostuvien vapaaehtoisvoimien, ja niistä on tullut tärkeä potilaita hoitavan työkalu. Yksi ajantasaisten suositusten laatimisen haasteista kuitenkin on, että tutkimustieto lisääntyy jatkuvasti mutta suosituksia päivitetään vuosien välein.

On painetta reagoida entistä enemmän lisääntyvään mikrobien resistenssiin sekä uusiin todettuihin ja epäiltyihin antibioottien tuomiin yleisen terveyden uhkiin. Mikrobien antibioottilähtöisyys on luokiteltu ”luonnonvaraksi”, johon tulevilla sukupolvilla on yhtäläinen nautintaoikeus nykyisten kanssa (ns. Locken provisio vuodelta 1672) (21). Useassa antibioottien käyttöaiheessa ollaankin parhaillaan tutkimuksen hakemassa lyhintä tehokasta hoitoaikaa tai hoidon aloituksissa entistä suurempaa pidättyvyyttä.

Tulevaisuuden resistenssiuhka on jo huomioitu useassa hoitosuosituksessa. Joihinkin infektioihin suositetaan kuitenkin yhä viikkojen hoitokuureja, mutta niitä puoltava tutkimusnäyttö on rajallista (taulukko 1). Joidenkin indikaatioiden, kuten keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden ehkäisyn (22) ja diabeetikkojen jalkainfektioiden (23), yhteydessä uusi tutkimustieto ja siihen perustuvat kansainväliset suositukset tukevat jo entistä pidättyvämpää antibioottien käyttöä tai lyhyempiä hoitoja.

Lopuksi

Antibiootit ovat kuuluneet ja kuuluvat yhä eniten terveyttä tuoneisiin ja ihmishenkiä säästäneisiin lääkkeisiin (24). Kansainväliset hoitosuosituksot ovat parhaillaan päivittymässä, ja yleistrendinä on pitkien antibioottihoitojen lyhentäminen.

Siihen asti että kansalliset hoitosuosituksemme pitkien antibioottihoitojen suhteen päivittyvät, on yksittäisen suomalaisen lääkärin kuitenkin edelleen hyvä noudattaa kansallisia hoitosuosituksiamme tai tarvittaessa neuvotella kuurin sopivasta pituudesta infektiolääkärin kanssa. Tärkeintä silti on, ettei antibioottihoitoa lainkaan aloiteta, jos ei ole perusteltua odottaa sen hyödyttävän potilasta (25). ●