

Ajankohtaista mikrobilääkkeistä ja resistenssitilanteesta

25.11.2011



Laura Pakarinen infektio lääkäri Helsingin kaupungin sairaala

Luennon sisältö

- + Euroopan 4. antibioottipäivä 18.11.2011
- + Moniresistentit bakteerit Suomessa ja muualla
 - MRSA
 - ESBL
 - CPE
- + Avohoidon infektioista ja mikrobilääkekulutuksesta

Euroopan 4. antibioottipäivä

18.11.2011

+ European Antibiotic Awareness Day

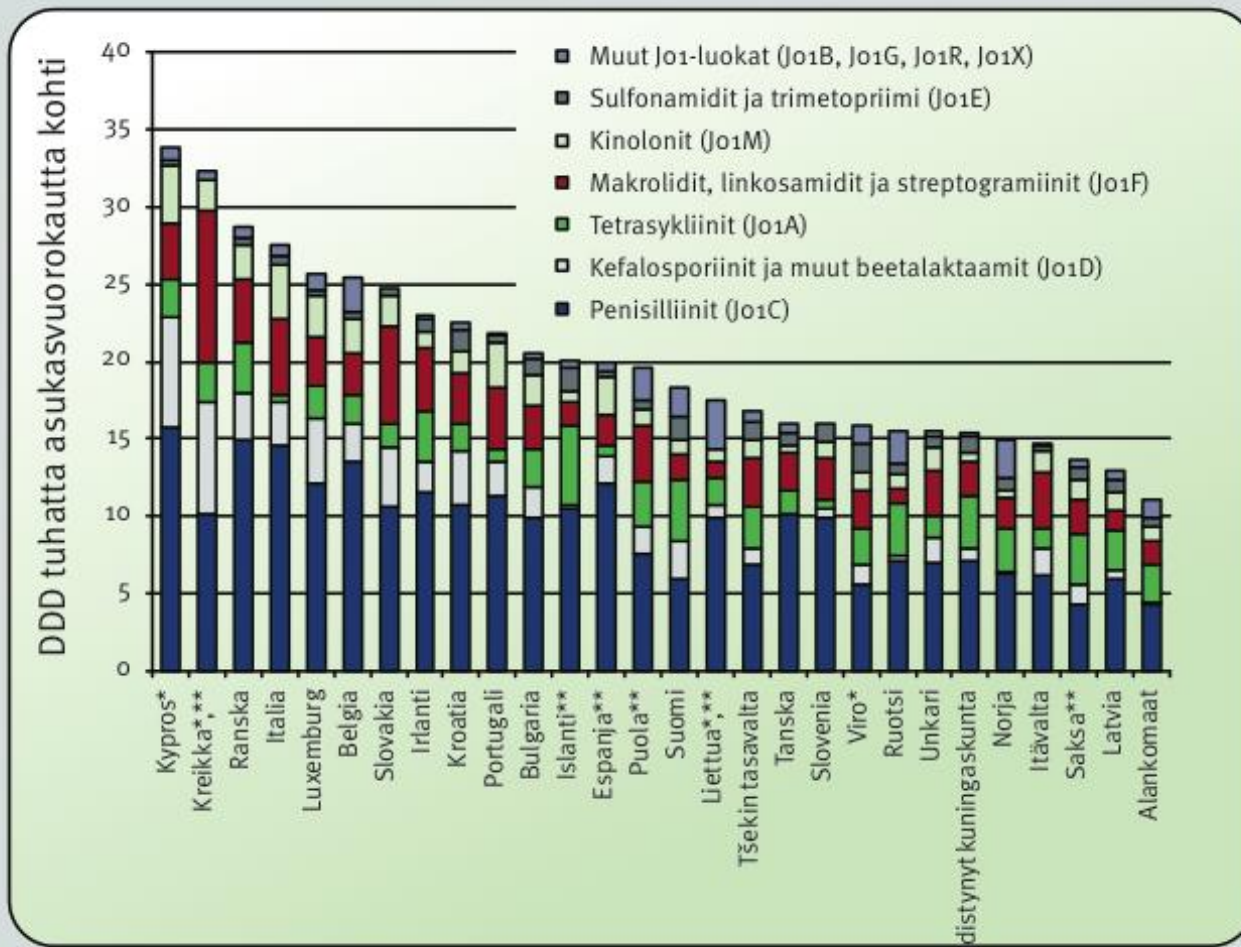
- vietetään vuosittain 18. marraskuuta
- tavoitteena edistää antibioottien tarkoituksenmukaista ja vastuullista käyttöä
- ehkäistä antibioottiresistenssiä ja säilyttää antibioottien teho mahdollisimman hyvänä
- **Antibiooteille vastustuskykyiset bakteerit ovat globaali ongelma, joka koskettaa kaikkia**



Antibioottien kulutus Euroopassa

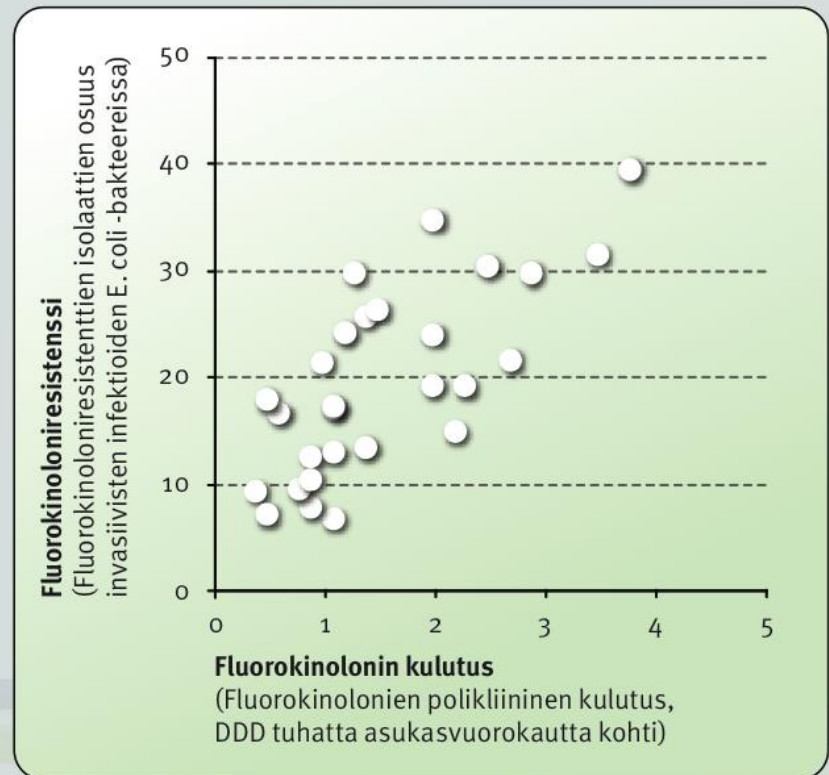
2007

Perusterveydenhuollon osuus kaikista antibioottimääräyksistä on 80-90%



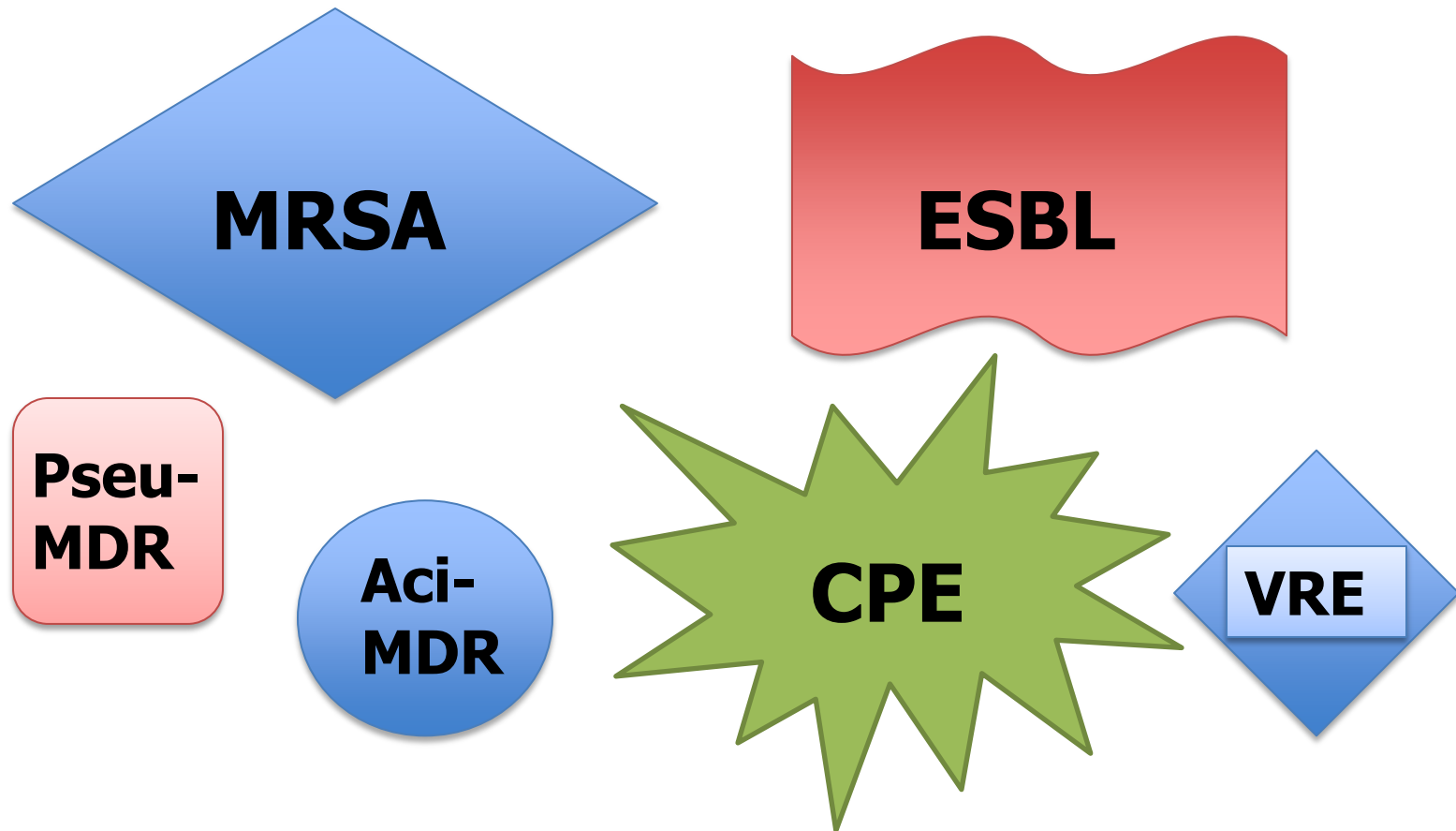
Antibioottialtistus johtaa antibioottiresistenssin syntyyn

- + Antibioottien kokonaiskäyttö väestössä ja antibioottien käyttötapa vaikuttavat antibioottiresistenssiin.



Kuva 2. Antibioottien kulutuksen ja antibioottiresistenssin yhteys, 2007 (tai viimeisin käytettävissä oleva vuosi, kukin tietokohta vastaa yhtä maata) [3, 7]

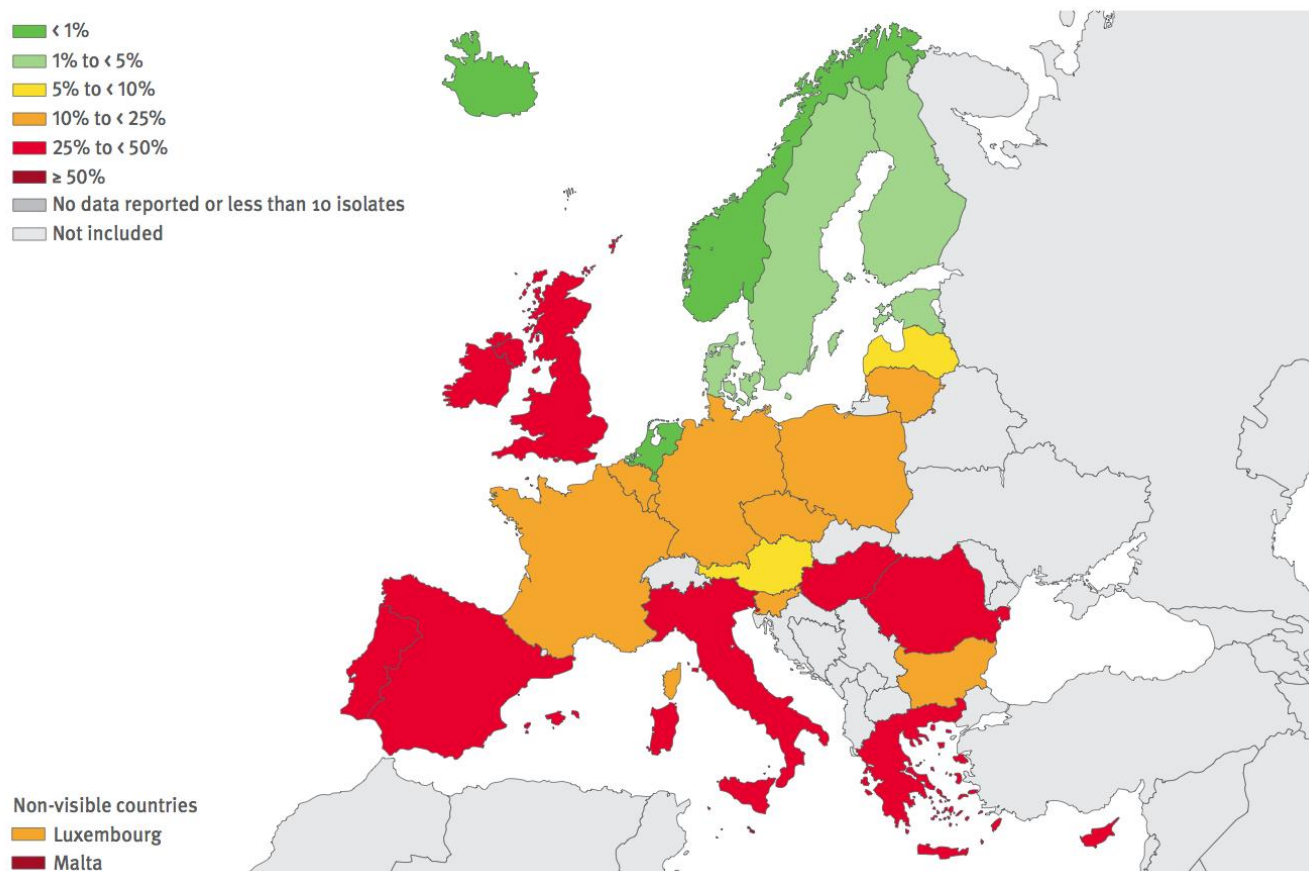
Moniresistenttejä bakteereita



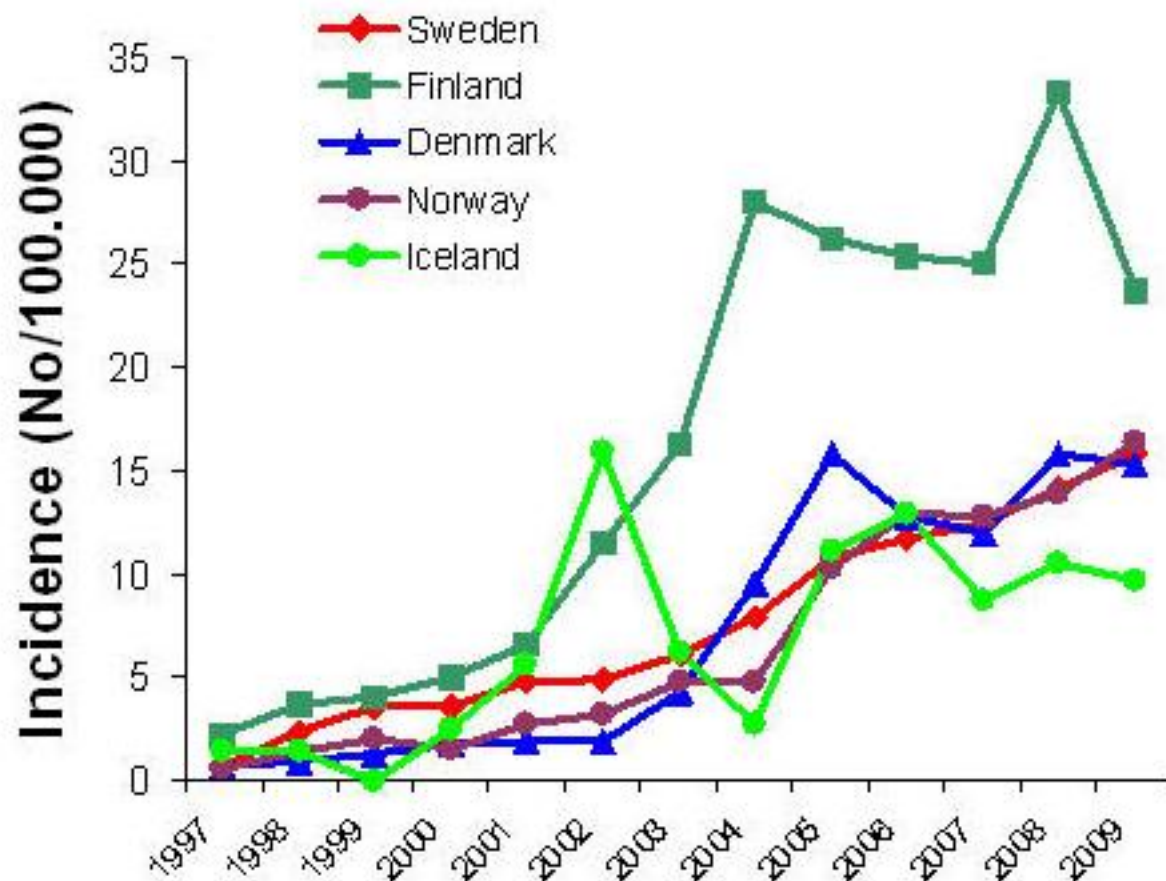
MRSA

Suomessa n. 2,5-3%

Figure 5.8: *Staphylococcus aureus*: proportion of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA) in 2009



MRSA in the Nordic countries



SSAC MRSA WP

<http://www.srga.org/SSA>

C/doc/2005/SSAC_MRS

Areport_2004.pdf

MRSA

+ **Staphylococcus aureus**

- Tavallinen pehmytkudosinfektioiden aiheuttaja
- Nenän limakalvolla tai iholla 20-30%:lla terveistä

- **Stafylococcus aureus -kantajuus**
 - Pysyvää vs. lyhytkestoista
 - Limakalvojen puolustusmekanismit, ihon kunto, perintötekijät

+ **MRSA**

- Mielletään usein sairaalabakteeriksi
- Voi tarttua myös sairaalan ulkopuolella

MRSA

+ MRSA:n aiheuttamat infektiot

- Yleistyneet viimevuosikymmeninä sairaalapotilailla

+ Avohoidon MRSA-infektiot

- Lisääntyneet vuosituhannen vaihteen jälkeen
- Tavallisimmin ihoinfektioita
 - Märkärupi, märkänäpyt, paiseet, haavainfektiot
- Vakavat yleisinfektiot harvinaisempia

Avohoidon MRSA-infektiot

- + Osa tuottaa **PVL-toksiinia** (Panton Valentine Leukocidin)
 - Taudinaiheuttamiskyky lisääntynyt
 - Infektioepidemioita perheissä
 - Paisekierrettä
- + Tällaisia MRSA-kantoja ja infektioita lisääntyvästi myös Suomessa viime vuosina

MRSA-puhdistushoito

HYKS Infektiosairauksien poliklinikalla

- + Avohoidon potilaat, joilla PVL-positiivinen Staf. Aureus
 - **MSSA- ja MRSA-kannat**
 - Toistuvat paiseet tai perhe-epidemia
 - Pysyvä kantajuus

- + Näiden potilaiden perheenjäsenet

- + Terveystieteiden työntekijät, joilla MRSA

Staf.aureus-puhdistushoito

HYKS Infektiosairauksien poliklinikka

+ 2007-2010

- **Puhdistushoito 131 henkilölle**
 - 38 perheestä
- Kliiniset tiedot 118 potilaasta
 - 57:llä stafylokokki-infektio, 43:lla paiseita
- Puhdistushoitoon tulleista (PVL +)
 - 76% sai hoidon MRSA-kantajuuten
 - 24% herkän staf. aureuksen kantajuuteen
 - Oraalisen mikrobilääkityksen sai 46% (60/131)

Staf.aureus-puhdistushoito

HYKS Infektiosairauksien poliklinikka

- + Topikaalinen hoito 7 vrk
 - + Ihon + hiustenpesut 1-2 x vrk:ssa
 - + Mupirosiinivoide nenään

- + Systeminen antibioottihoito
 - + MRSA hoidetaan kahdella tehoavalla lääkkeellä
 - + Kolonisaatiosta riippuen 7 – 14 vrk

- + Siivous
 - + Päivittäiset imuroinnit, pintojen pyyhkimiset, vaatteiden vaihdot
 - + Vaatteet ja pehmolelut pestään 60%, hygieniatuotteet vaihdetaan uusiin.....

Staf.aureus-puhdistushoito

HYKS Infektiosairauksien poliklinikka

+ Puhdistushoito oli tuloksekas

- 1 vk kohdalla 98% potilaista 35/36 perheistä
- 2 vk kohdalla 95% potilaista 34/36 perheistä
- 4 kk kohdalla 85% potilaista 25/30 perheistä

- 2 v kohdalla ?

Puhdistushoito maksoi potilaalle noin 150 euroa

- kaksi oraalista mikrobilääkettä, mupirosiinivoide, ihon desinfektioaineet ja vastaanottokäynti

MRSA-puhdistushoito

+ Tuloksia maailmalta

- Hyvin erilaisia puhdistushoitomenetelmiä
- Seuranta-ajat vaihdelleen
 - Kanadalainen tutkimus 3kk tulokset 74%
 - Sveitsiläinen tutkimus 1,5 v tulokset 73%

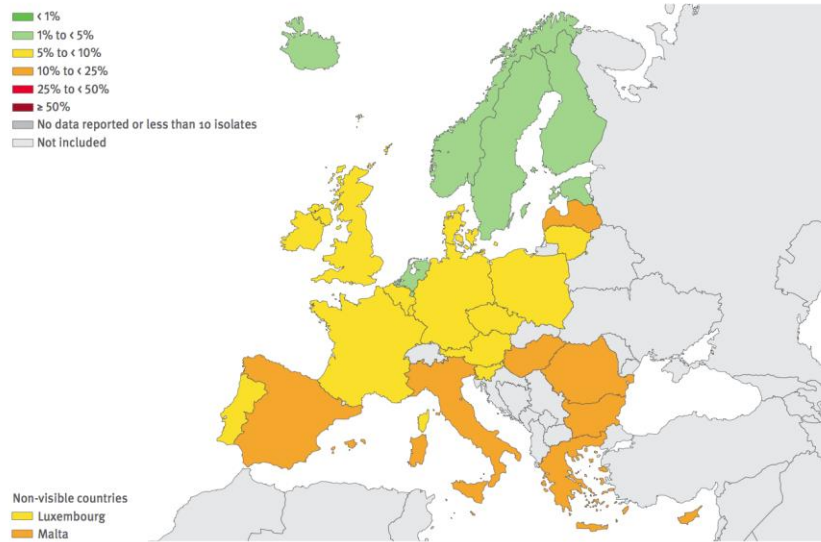
+ Puhdistushoito edellyttää hoitavalta yksiköltä

- Riittävää neuvontaa
- Motivointia hoidon läpiviemiseksi
- **Syytä keskittää sairaanhoitopiirissä/kunnassa tiettyyn yksikköön**

ESBL

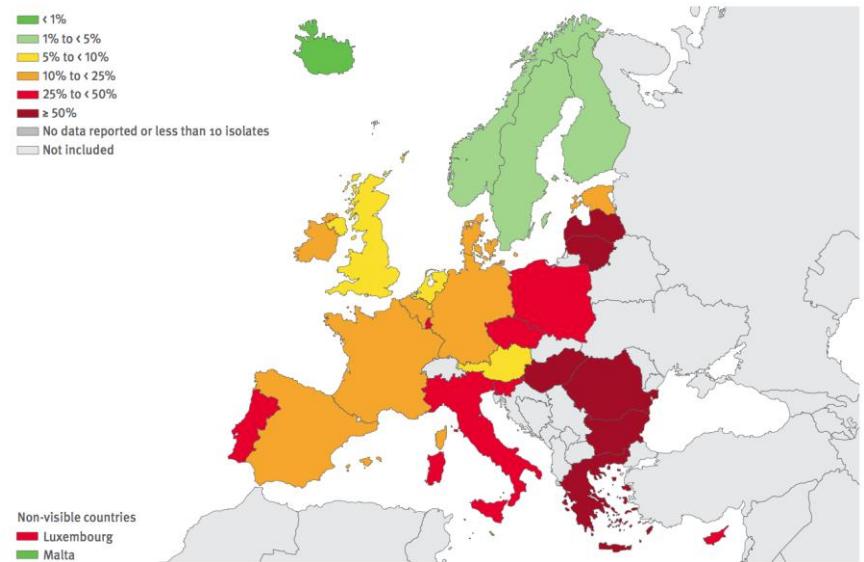
E. Coli

Figure 5.14: *Escherichia coli*: proportion of third-generation cephalosporin resistance in 2009



Klebsiella pneumoniae

Figure 5.22: *Klebsiella pneumoniae*: proportion of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins in 2009



ESBL

- + **Gramnegatiivinen bakteeri**, jolla beetalaktamaasia koodaava geeni (plasmidi)
 - **E.Coli**
 - **Klebsiella**
 - Enterobacter-laji
 - Pseudomonas
 - Salmonella
- + **Ominaisuus siirtyy plasmidissa**
 - myös lajista toiseen
- + Vastustuskykyinen useille mikrobilääkkeille
- + Infektioita vaikeampi hoitaa, lisää kustannuksia ja kuolleisuutta

ESBL kantajuus maailmalla

+ ESBL-kantajuus väestössä

- INTIA **>50-60%**
- EUROOPPA **10%**
 - Espanja 7%
 - Portugali
 - terveet lapset 3%
 - kantajan perheenjäsenet 28%
 - Irlantilainen vanhainkoti 41%

ESBL Suomessa 2010

+ ESBL E.Coli

- Lisääntyivät edellisvuodesta
2152 -> 2528
- >75% naisia
- >50% yli 65-v
- 71% virtsassa
- Ilmaantuvuus

HUS 50/100 000

Etelä-Pohjanmaa 75/100 000

Kymenlaakso 63/100 000

+ ESBL Klebsiella

- Lisääntyivät edellisvuodesta
154 - 178
- 58% naisia
- >50% yli 65-v

ESBL

- elintarvikkeet - matkailu

+ Eläimet ja elintarvikkeet lähteenä

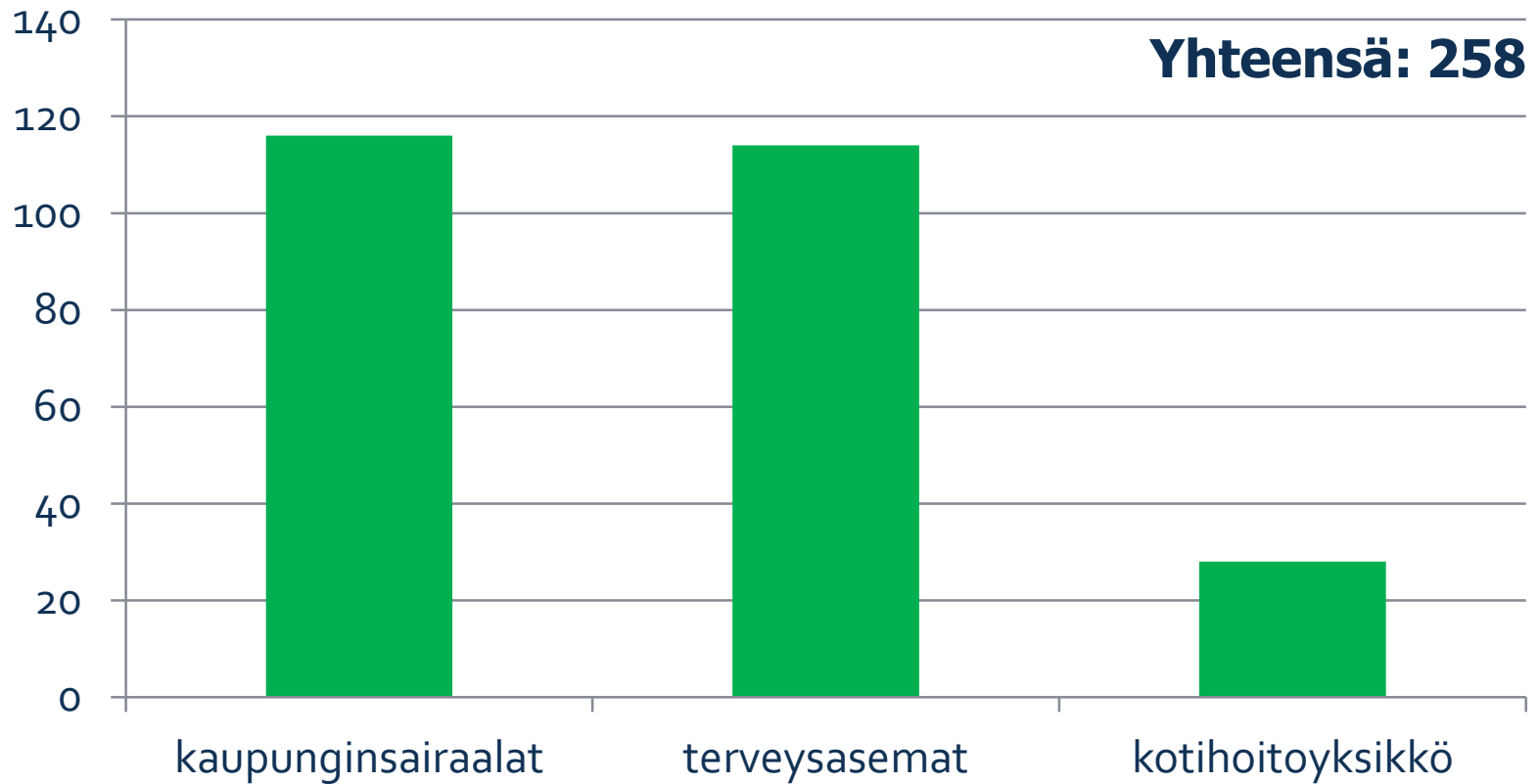
- Lihatuotteissa ja tuotantoeläimissä ympäri maailmaa
- Evira: Suomen markettien siipikarjatuotteissa
- Vihanneksissa

+ Matkailu: 242 turistiripulia

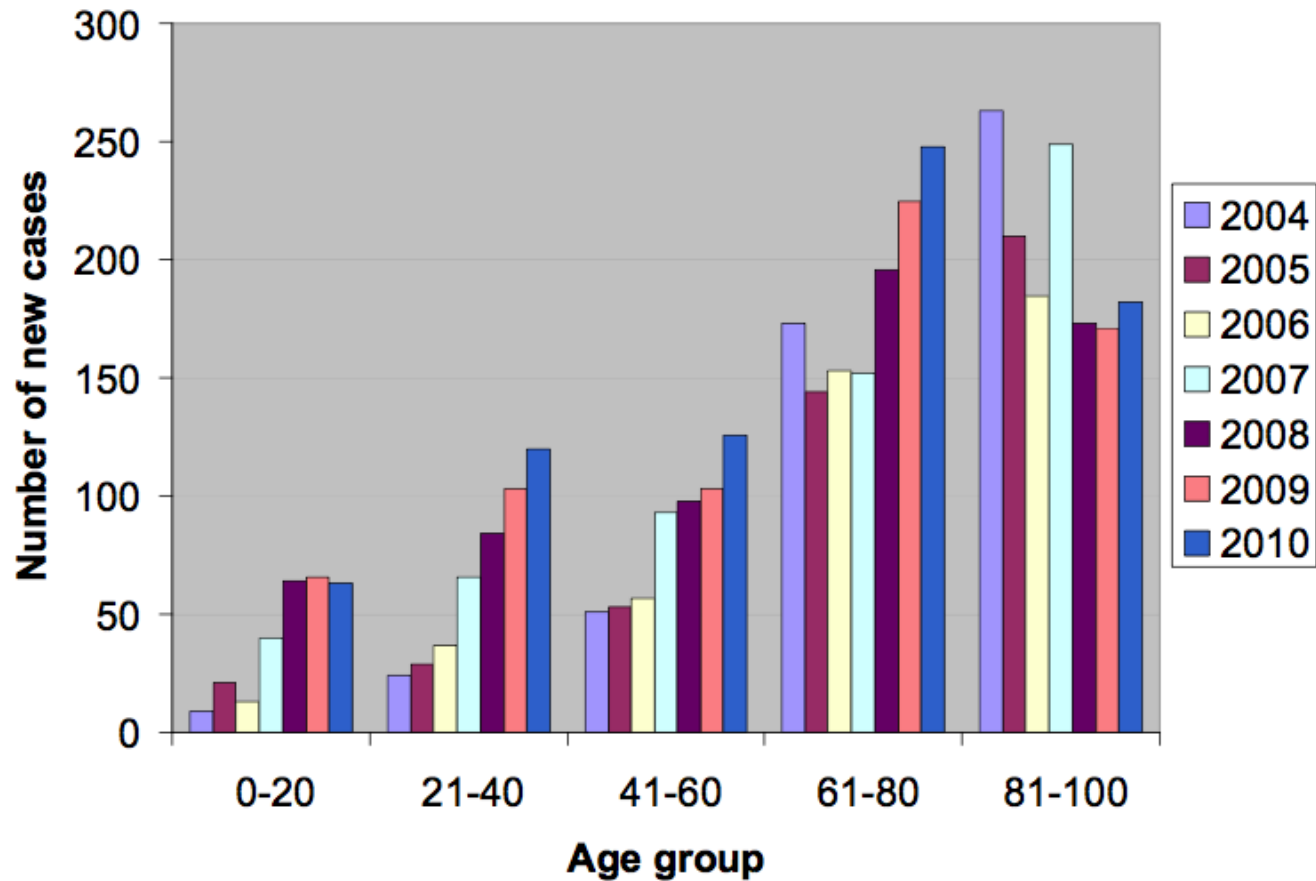
- ESBL löytyi
 - 58/242
 - Euroopan matkailijoilta 2/63 (3 %)
 - Euroopan ulkopuolelta 50/138 (36 %)
 - Intia 11/14
 - Egypti 19/38 (50 %)
 - Thaimaa 8/38 (22 %)

Uudet ESBL-löydökset 2010

Helsingin kaupungin yksiköissä



***E. coli* ESBL 2004 – 2010,
number of new cases by age categories in Huslab material**



ESBL-infektioiden hoito

+ R

- Penisilliinit, kefalosporiinit
- Usein myös : kinolonit, trimetopriimi-sulfa

+ Rakkotason VTI

- Nitrofurantoiini, karpalomehu
- Fosfomysiini (Monurol®), erityislupavalmiste, 3g kerta-annos p.o.)

+ Kuumeinen infektio (i.v. -lääkkeet)

- Karbapeneemit: erta-, imi-, meropeneemi
- Tigesykliini

ESBL

- + Ei puhdistushoitoja
- + Oireetonta bakteriuriaa ei hoideta
- + Kantajuus ei ole indikaatio VTI-estohoidolle

CPE

Enterobakteerien karbapeneemiresistenssi

Figure 5.25: *Klebsiella pneumoniae*: proportion of invasive isolates resistant to carbapenems in 2009



CPE

=karbapeneemiresistentti enterobakteeri

+ Tuottaa karbapenemaasia (entsyymi):

- **KPC, OXA-48, NDM-1, IMP ja VIM**

- hajoittaa karbapeneemejä
 - meropeneemiä, imipeneemiä...
- Usein myös muita resistenssiominaisuuksia
 - R myös muille antibiooteille

+ **Terästetty ESBL**

CPE

=**karbapeneemiresistentti enterobakteeri**

+ **Klebsiella pneumoniae**

- Toistaiseksi tavallisin CPE-ominaisuuden omaava bakteerilaji

+ Muita:

- **E.Coli, Enterobacter cloacae**
- salmonella, shigella, proteus, serratia...

+ Terästetty ESBL

- Voi siirtyä plasmidin välityksellä myös lajista toiseen

CPE

Enterobakteerien karbapeneemiresistenssi

+ USA

- Ensimmäiset MER-R *Klebsiella pneumoniae* -löydökset
- Itärannikolla 1996
- KPC-karbapenemaasigeeni tunnistettiin 2000-luvun alussa
- Itärannikolta länteen päin

+ Eurooppa

- ensimmäinen KPC-löydös 2000-luvun alussa **Kreikka, Kypros**
- Sittemmin: Italia, Turkki, Britannia, Saksa, Puola, Ruotsi, Suomi.....

CPE

karbapeneemiresistentit enterobakteerit

+ **Leviäminen maasta toiseen**

- Tapahtunut suhteellisen nopeasti
- Osa voidaan selittää sairaalasiirtojen mukana siirtyneillä bakteerikannoilla

+ **Euroopassa sairaaloiden ongelma** (toistaiseksi)

+ USA:ssa ja Israelissa myös pitkäaikaislaitoksissa

+ Intian niemimaalla sairaaloiden ulkopuolella

- Kontrollioimaton bakteerilääkkeiden käyttö

NDM-1

Antibiootti ei tehoa superbakteereihin

+ NDM-1

=New Delhi metallo- β -laktamaasia tuottava CPE

- Löydettiin Ruotsissa 2008
 - Intiasta palanneelta sairaalapotilaalta
- Tapauksia myös muissa Euroopan maissa
 - Usein tartunta Intian niemimaalta
- Suomesta NDM-1 on löytenyt kahdelta potilaalta
- NDM-1 löytenyt New Delhin alueen vesijohtovedestä ja katulammikoista

NDM-1



Figure 1: Map of NDM-1-positive samples from New Delhi centre and surrounding areas

CPE Suomessa 2008-2010

Jalava J. et al Suomen Lääkärilehti 18/2011

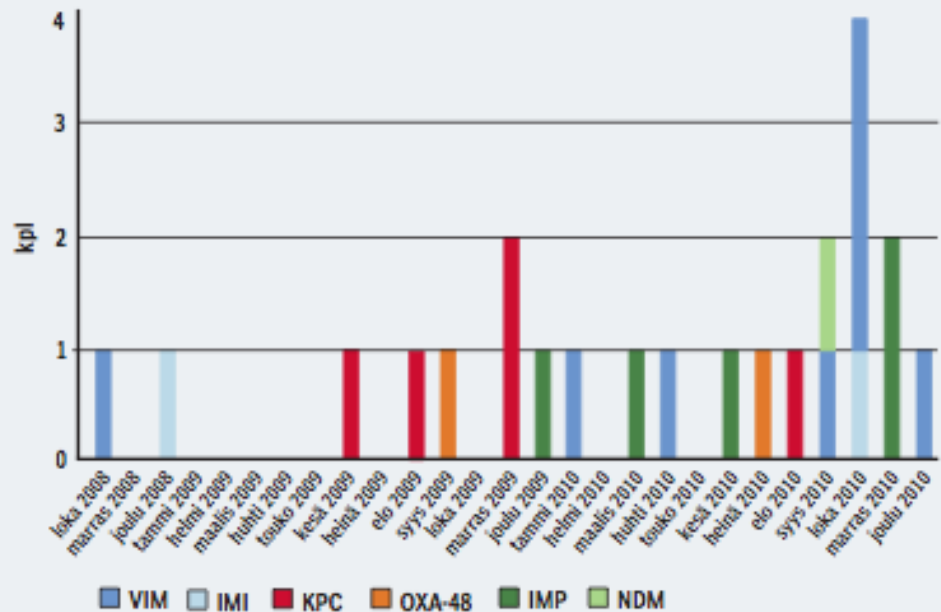
2008: 2

2009: 6

2010-> noin 1/kk

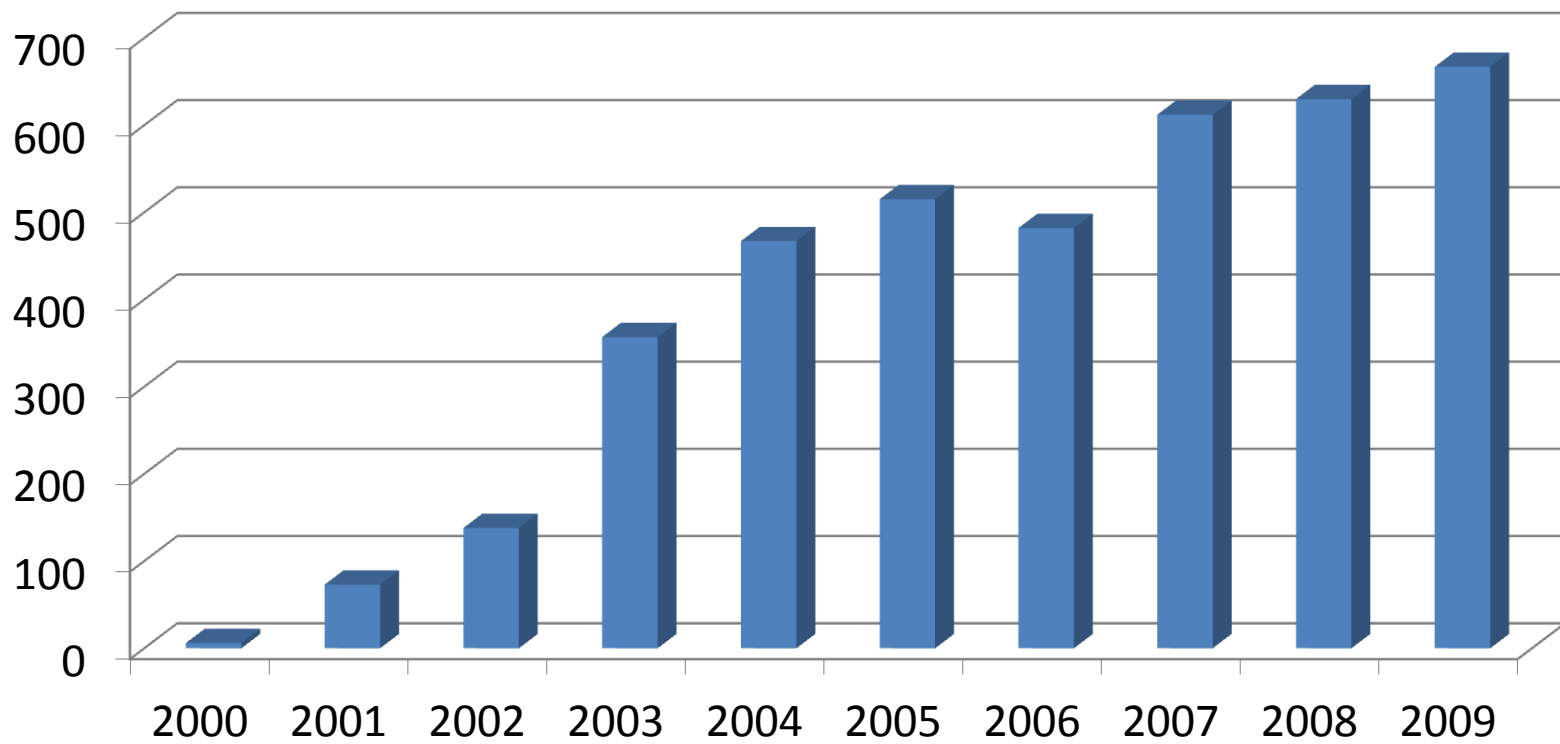
Karbapenemaasia tuottavat *P. aeruginosa*- ja Enterobacteriaceae-löydökset kuukausittain vuodesta 2008 vuoden 2010 loppuun jaoteltuna karbapenemaasin mukaan. Vuoden 2008 aikana eristettiin ainoastaan kaksi karbapenemaasia tuottavaa kantaa.

KPC = Klebsiella pneumoniaen karbapenemaasi, NDM = New Delhi Metallo- β -laktamaasi, VIM = Verona integron-encoded metallo- β -laktamaasi, IMP = active on imipenem, OXA = oxacillin-hydrolyzing, IMI = imipenem-hydrolyzing β -lactamase



Mitä ESBL edellä...?

ESBL-löydökset vuosittain 2000 – 2009, HUS-sairaalat



LÄHDE: HUS sairaalahygieniyksikkö

1. CPE-
löydös 5 CPE-
löydöstä >10 CPE-
löydöstä

CPE karbapeneemiresistentti enterobakteeri

+ Todellinen uhka

- Uusia näihin tehoavia lääkkeitä ei saada ainakaan 5-7 vuoteen

+ Seulontanäytteet sairaalassa

- Sairaalahoito ulkomailla (vuoden sisällä)
- Matka Intian niemimaalle (3 kk sisällä)

+ Virtsatieinfektio-oireisilta matkailijoilta aina virtsaviljelynäyte

Infektiot ja mikrobilääkkeet avohoidossa

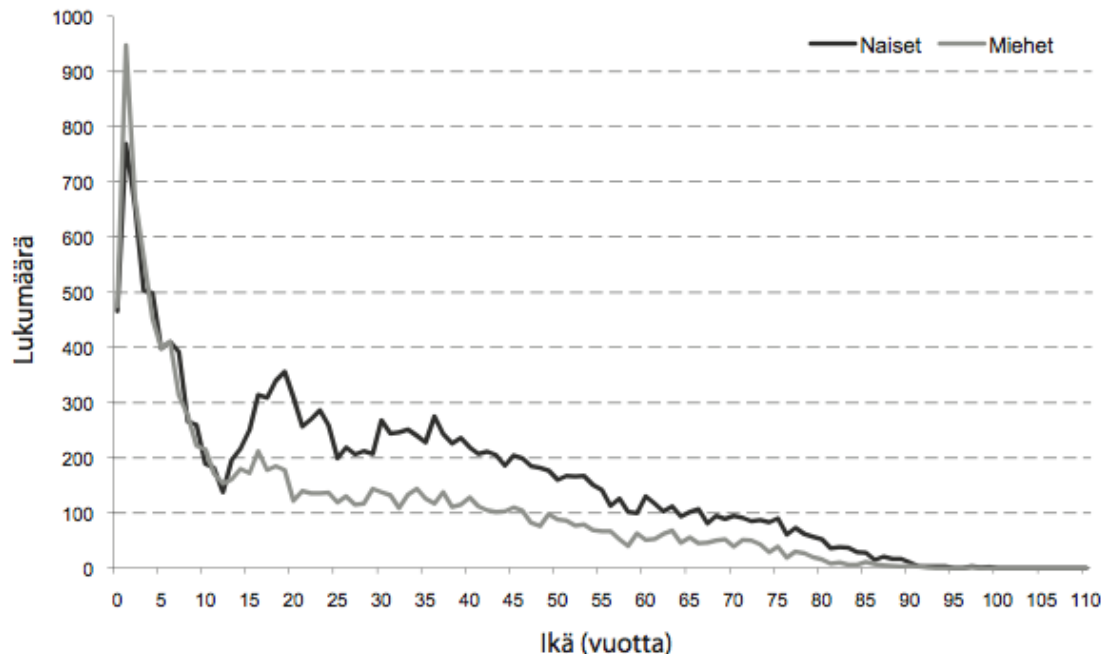


MIKSTRA

Infektiopotilaat terveyskeskuksessa, loppuraportti 2009



Infektion vuoksi terveyskeskusvastaanotolla käyneiden potilaiden ikäjakauma



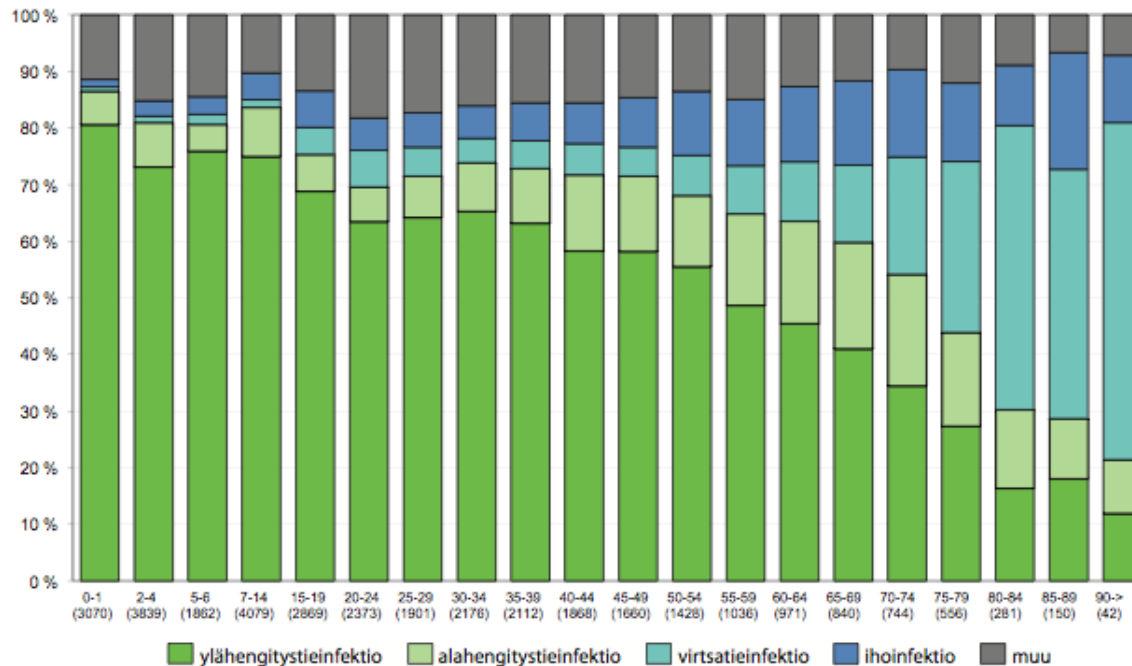
Kuva 9a. Potilaiden ikä- ja sukupuolijakauma koko MIKSTRA-aineistossa vuosina 1998–2002 (N = 29 256).

(lähes 35 000 infektiökäyntiä 50 tk:ssa 1998-2002)

MIKSTRA

Infektiopotilaat terveyskeskuksessa, loppuraportti 2009

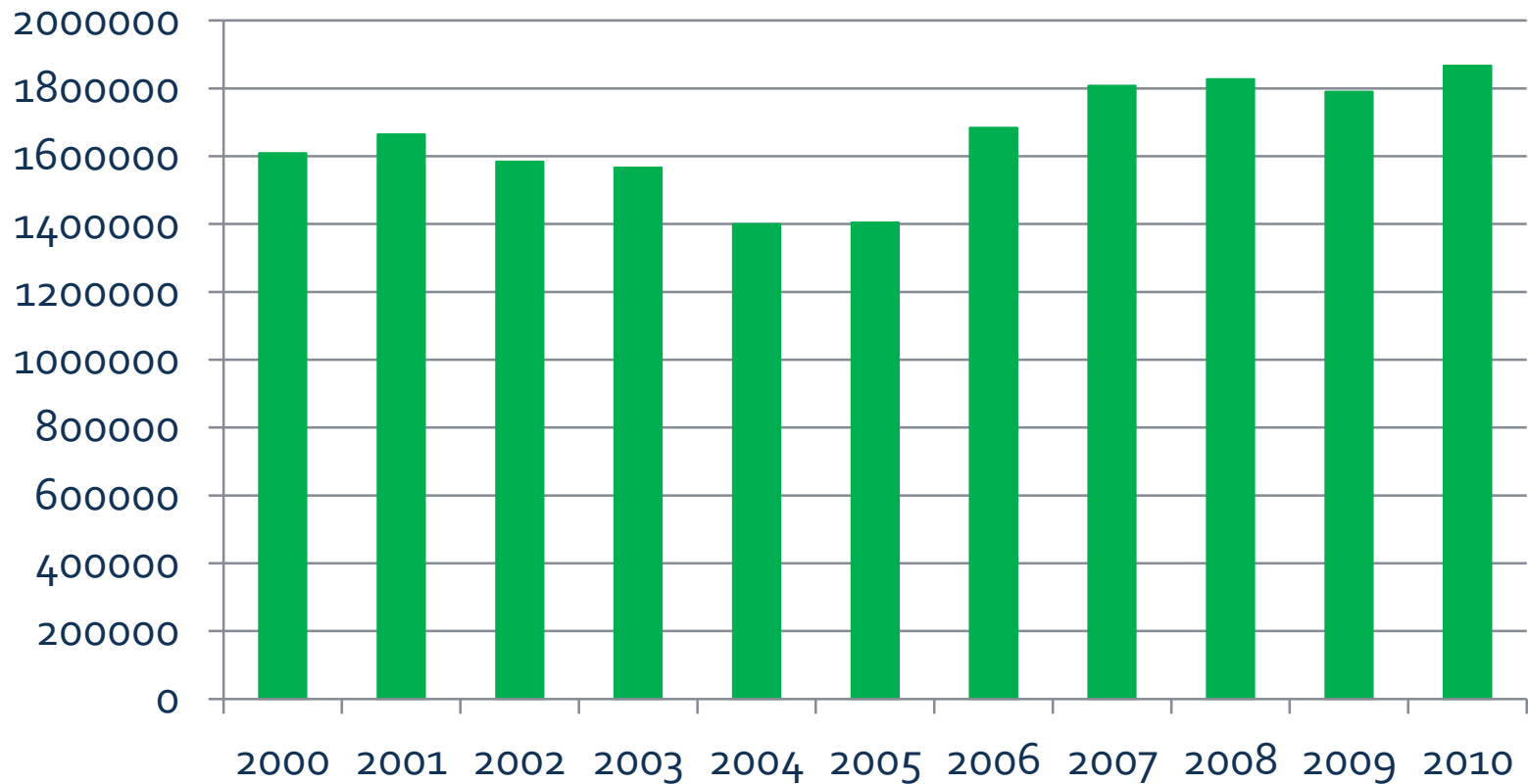
Infektiot ikäryhmittäin



Kuva 10. Diagnoosien jakauma ikäryhmittäin, kaikki MIKSTRA terveyskeskukset.

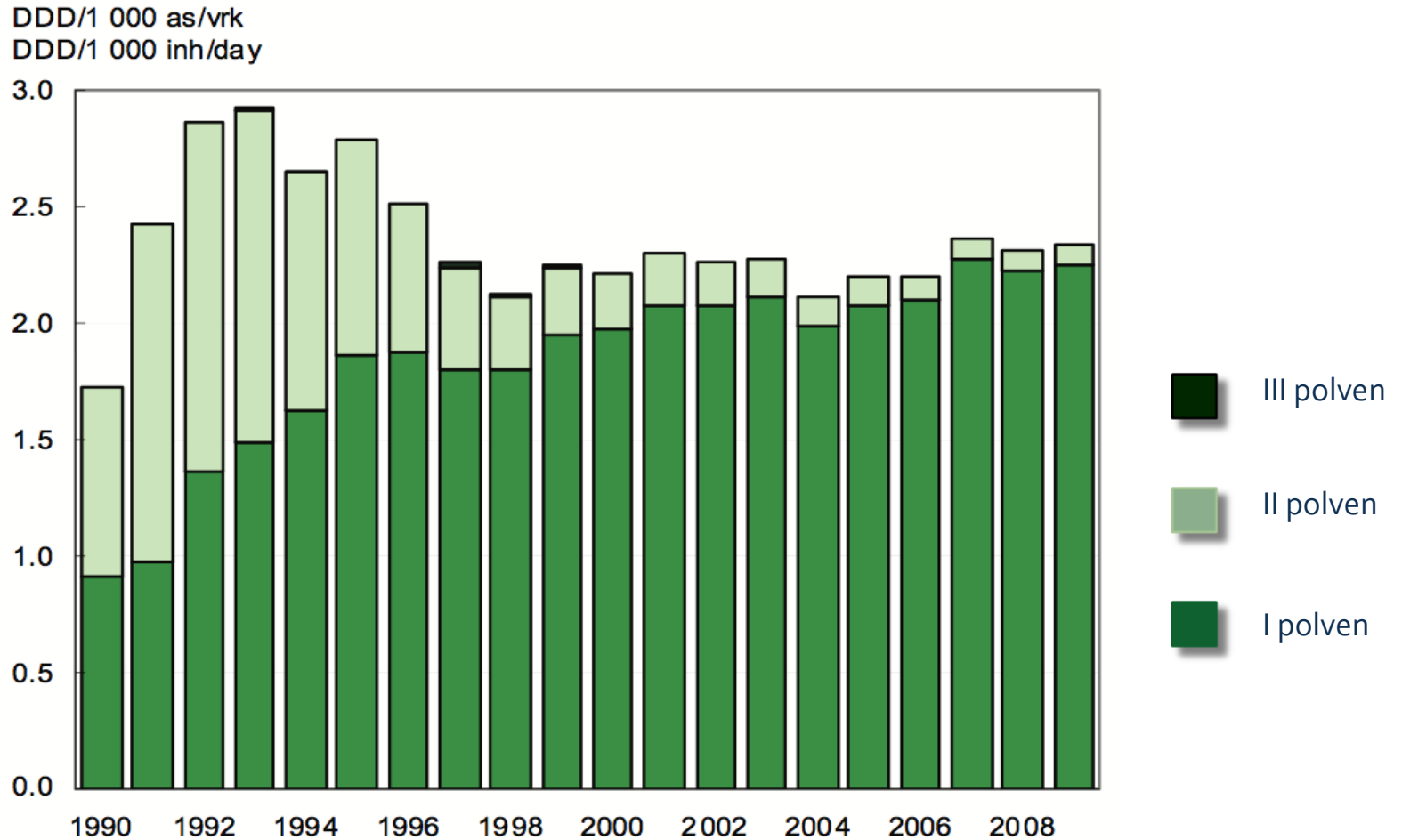
(lähes 35 000 infektiökäyntiä 50 tk:ssa 1998-2002)

SYSTEMISESTI VAIKUTTAVISTA INFEKTIOLÄÄKKEISTÄ kelakorvausta saaneet



Lähde: KELA, lääkekorvaustilastot

Kuva 4.15. Kefalosporiinien kulutus avohoidossa vuosina 1990–2009.
Figure 4.15. Consumption of cephalosporins in outpatient care in 1990–2009.

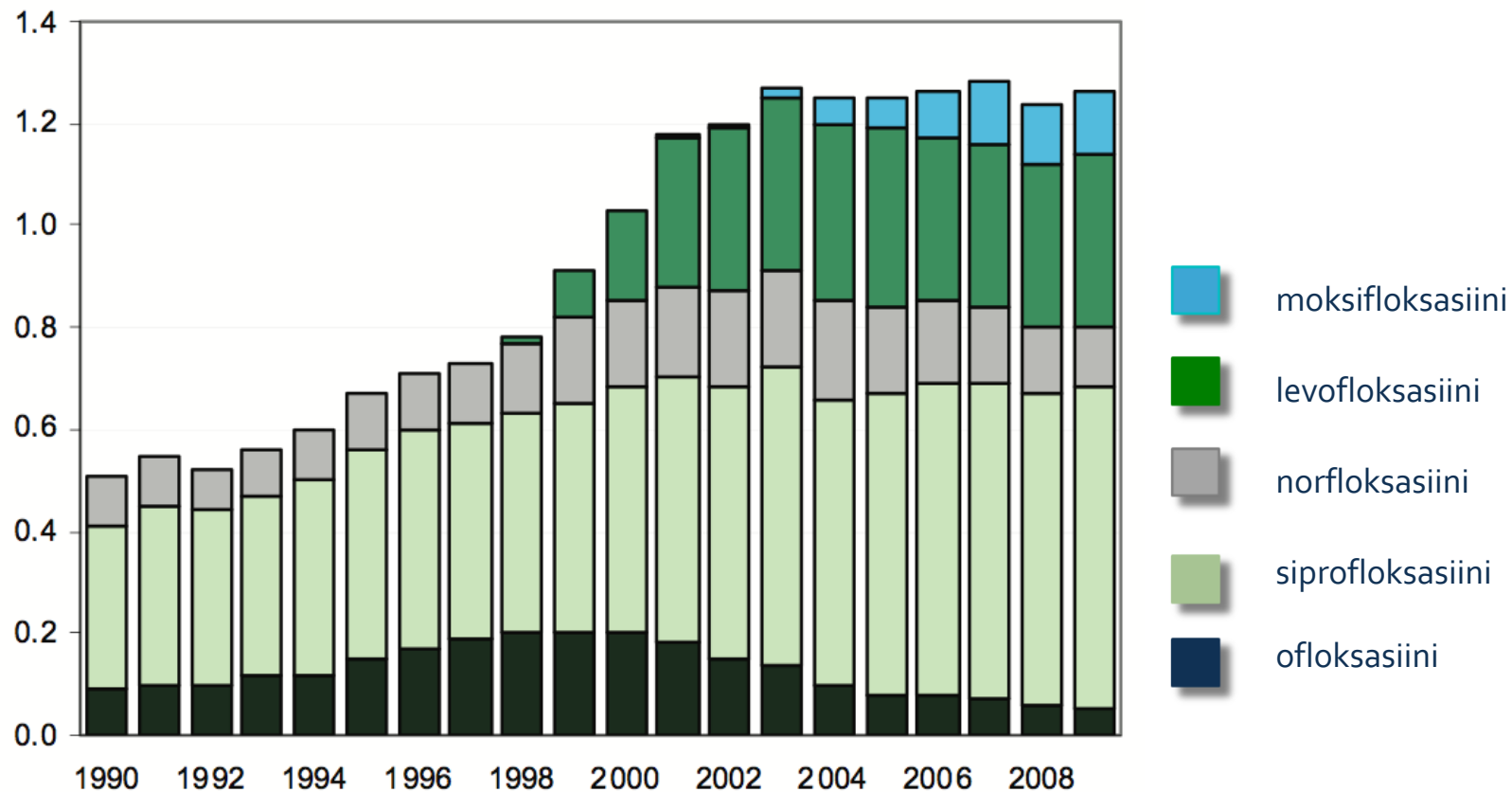


Lähde: KELA, lääkekorvaustilastot

Kuva 4.17. Fluorokinolonien kulutus vuosina 1990–2009.

Figure 4.17. Consumption of fluoroquinolones in 1990–2009.

DDD/1 000 as/vrk
DDD/1 000 inh/day



Lähde: KELA, lääkekorvaustilastot

Tavallisen rakkotason VTI:n hoito

Käypä hoito 9/2011

- **KOMPLISOITUMATON** (naisen)

- Pivmesillinaami 200mg x 3 3 (-6) vrk
- Nitrofurantoiini 75 mg x 2 3 (-6) vrk
- Trimetopriimi 160 mg x 2 3 (-6) vrk

- **KOMPLISOITU**

- virtsateiden rakenteellinen/toiminnallinen sairaus, immuunipuutos
→ hoitoaika 7 vrk

- **FLUOROKINOLINI vain ERITYISTILANTEISSA:**

- Kun ensisijaislääkkeet sovi tai oireet eivät ole hävinneet ensisijaislääkkeellä. Tuolloin myös viljely.

OIREETON BAKTERIURIA

+ Oireeton bakteriuria on **naisilla** melko yleistä:

15-24 -vuotiailla	2,7%:lla
yli 65-vuotiailla	9,3%:lla
yli 80- vuotiailla	20-50%:lla

+ Myös **miesten** oireeton bakteriuria lisääntyy iän myötä

iäkkäät kotona elävät	10%:lla
vanhainkodin asukit	20%
sairaalapotilaat	30%

+ **Hoidetaan vain raskaana olevilta naisilta** (ja joissain tapauksissa munuaisensiirtopotilaalta)

Krooninen haava, haavainfektio?

+ Haavan bakteerikolonisaatio

- >80% kr. alaraajahaavoista kolonisoitunut bakteereilla
 - Staf. Aureus, enterokokit, pseudomonas-lajit...
- >2/3:ssa enemmän kuin 1 bakteerilaji
- Ei näytä hidastavan haavan pienenemistä
- **EI HOIDETA ANTIBIOOTEILLA**

+ Kliininen haavainfektio

- Kuumotus, punoitus, turvotus, kipu haavan ympärillä
- Märkäinen haavaerite tai haavan nopea laajeneminen

- Haavan katteisuus EI ole infektion merkki

Krooninen haava ja kliininen haavainfektio

- Bakteeriviljely
 - Puhdistettu haava
 - Mielellään kyretillä
- Hoito
 1. **Dikloksasilliini tai kefaleksiini**
 2. Klindamysiini
 3. Erityistilanteissa
 - Amoksisilliini-klavulaanihappo
 - Fluorokinoloneja tulee välttää!
- **HOITOAIKA: 5-7 vrk** (max 10 vrk)



Keuhkoputkitulehdus / keuhkokuume

90%

10%

Äkillinen keuhkoputkitulehdus

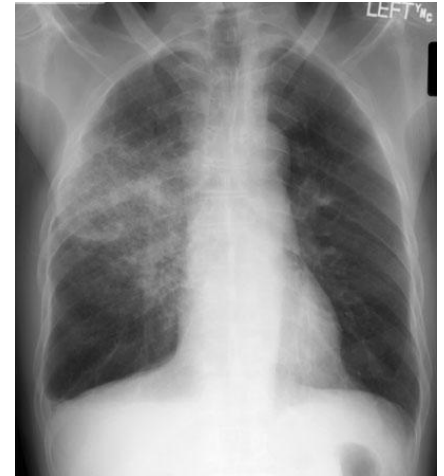
- Useimmiten virustauti
 - korona-, rino-, RS-, adeno-, parainfluenssa- ja influenssavirukset
- Harvemmin bakteeritauti
 - Str. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Haemophilus influenzae ja Bordetella pertussis
- **Ei yleensä vaadi antibioottihoitoa**
(11% avohoidon antibiooteista määrätään bronkiittiin, MIKSTRA)
- Mikrobilääkehoito:
 - Potilaille, joilla suuri keuhkokuumeen riski
 - > 75-vuotiaat, joilla korkea kuume
 - Amoksisilliini tai doksisykliini 5-7 vrk



Keuhkoputkitulehdus / keuhkokuume

Keuhkokuume

- Ilmaantuvuus 700-2000/ 100 000 /v.
- **Etiologia**
 - Str. Pneumoniae
Mykoplasma, klamydia pneumoniae
Haemophilus influenzae, virukset.....
- **Oireet:**
 - Alahengitystieinfektion oireet (yskä, kuume yms)
 - ✦ yleiskunnon lasku, oireet kehittyneet nopeasti, resp.oireet uudestaan vaikeutuneet, riskitekijöitä
- **Dg:** Thorax ja lab
- **HOITO:** pneumokokkiin tehoava bakteerilääke



Pneumokokin penisilliiniherkkyys Euroopassa 2009



Suomessa (2010)

R : 1,3%

I: 12,9%

S: 85,8%

Figure 5.1: *Streptococcus pneumoniae*: proportion of invasive isolates non-susceptible to penicillin (PNSP) in 2009

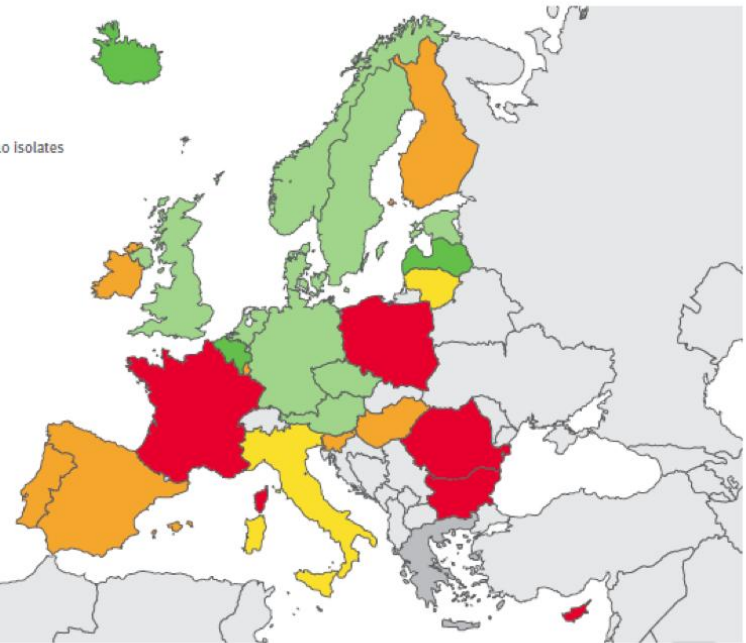
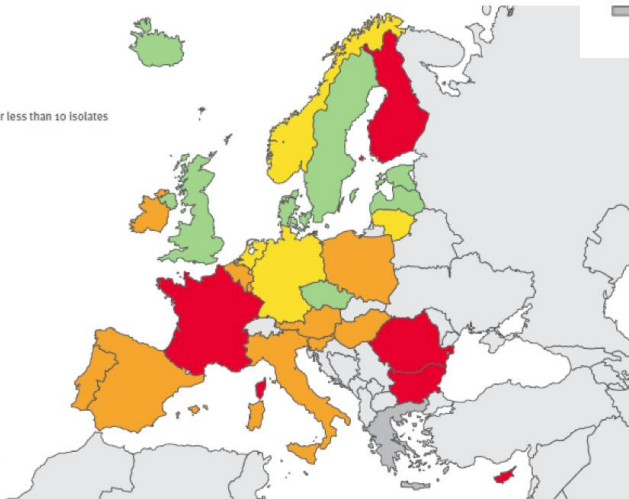


Figure 5.2: *Streptococcus pneumoniae*: proportion of Invasive Isolates non-susceptible to macrolides in 2009



Pneumokokin makrolidiherkkyys Euroopassa 2009



Suomessa
R: 27%

Kotisyntyisen keuhkokuumeen avohoito

1. Amoksisilliini 1gx3

- Penisilliiniallergia/halutaan kattaa keuhkoklamydia/mykoplasma
 - **Telitromysiini** 400mg 2x1
 - **Doksisykliini** 100mg 1x2
 - Pneumokokin alueellinen resistenssi!
 - Ei ainoana lääkkeenä vaikeaoireisessa

- Fluorokinolonit toissijaisia
 - Moksifloksasiini, levofloksasiini
 - Voidaan harkita:
 - Edeltävä ulkomaanmatka (penisilliiniR pneumokokki, legionella)
 - Edeltävä antibioottioito (3kk)
 - Vaikea perussairaus

Yhteenveto

- **Antibiooteille vastustuskykyiset bakteerit ovat globaali ongelma, joka koskettaa kaikkia**
- 80-90% antibioottimääräyksistä avohoidosta
- Antibioottien tarkoituksenmukaisella ja vastuullisella käytöllä
 - Ehkäistään antibioottiresistenssiä
 - Säilytetään antibioottien teho mahdollisimman hyvänä
 - Vähennetään clostridium difficile –ongelmaa
- Euroopan antibioottipäivään (18.11.2011) liittyen
 - Euroopan tautikeskuksen (ecdc) sivuilla on kattava materiaalipankki aiheesta