

Marianne Gunell  
Antti Hakanen  
Janne Aittoniemi  
Jaana Kauppila  
Kaisu Rantakokko-Jalava  
Anne-Mari Rissanen  
Kerttu Saha  
Martti Vaara  
Risto Vuento  
Pentti Huovinen  
Antti Nissinen

# Mikrobilääkeresistenssi Suomessa

Finres 1997–2010

RAPORTTI



**RAPORTTI 67/2012**

Marianne Gunell (vast.), Antti Hakanen, Janne Aittoniemi, Jaana Kauppila,  
Kaisu Rantakokko-Jalava, Anne-Mari Rissanen, Kerttu Saha, Martti Vaara, Risto Vuento,  
Pentti Huovinen ja Antti Nissinen

# **Mikrobilääkeresistenssi Suomessa Finres 1997–2010**



TERVEYDEN JA  
HYVINVOINNIN LAITOS

© FiRe ja Terveysten ja hyvinvoinnin laitos

Toimituskunta: Marianne Gunell, Antti Hakanen, Janne Aittoniemi, Jaana Kauppila, Kaisu Rantakokko-Jalava, Anne-Mari Rissanen, Kerttu Saha, Martti Vaara, Risto Vuento, Pentti Huovinen ja Antti Nissinen.

Kirjoittajat: Marianne Gunell, Antti Hakanen, Marjo Haanperä-Heikkinen, Pentti Huovinen, Jari Jalava, Juha Kirveskari, Merja Marjamäki, Antti Nissinen, Kaisu Rantakokko-Jalava, Merja Rantala, Anne-Mari Rissanen, Kerttu Saha, Anja Siitonen, Hanna Soini, Martti Vaara, Risto Vuento, Jaana Vuopio ja Monica Österblad.

Raporttiin koottu materiaali on kerätty FiRe-laboratorioista: Martti Vaara ja Eveliina Tarkka (HUSLAB); Janne Aittoniemi, Marjukka Nevalainen ja Risto Vuento (Fimlab); Olli Meurman ja Kaisu Rantakokko-Jalava (TYKSLAB); Jaana Kauppila ja Jari Kauranen (OYSLAB); Antti Nissinen ja Jaakko Uksila (Keski-Suomen ks); Ulla Kärkkäinen ja Anne-Mari Rissanen (ISLAB/KYS); Raija Manninen (Satadiag); Hannu Sarkkinen ja Pauliina Kärpänoja (Phsotey); Sinikka Oinonen ja Kerttu Saha (Seinäjoen ks); Benita Forsblom ja Ulla Larinkari (Carea); Tarja Ojanen (Kanta-Hämeen ks); Suvi-Sirkku Kaukoranta ja Jari Hirvonen (Vaasan ks); Jari Karhukorpi ja Pirkko Hautala (ISLAB/Pohjois-Karjalan ks); Maritta Kauppinen (Eksote); Joanna Peltola (Lapin ks); Tamara Tuuminen ja Päivi Suomala (ISLAB/Mikkelin ja Savonlinnan ks); Maarret Suokas ja Markku Koskela (Keski-Pohjanmaan ks); Martti Larikka (Länsi-Pohjan ks); Pekka Ruuska (Kainuun ks); Anna Muotiala ja Ritva Heikkilä (Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy); Erkki Eerola (UTU-Lab); Päivi Kankkunen (VITA-terveyspalvelut Oy); Tytti Vuorinen (Lääkäriasema Pulssi/Terveystalo).

Materiaalia ovat myös tuottaneet: Miika Bergman ja Essi Kangas.

Kannen kuva: Monica Österblad

ISBN 978-952-245-766-0 (painettu)

ISSN 1798-0070 (painettu)

ISBN 978-952-245-767-7 (pdf)

ISSN 1798-0089 (pdf)

ISBN:URN 978-952-245-767-7

<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-245-767-7>

Juvenes Print - Suomen Yliopistopaino  
Tampere, 2012



## Lukijalle

Kädessäsi on Suomalaisen Mikrobilääkeresistenssin tutkimusryhmä FiRen (Finnish Study Group for Anti-microbial Resistance) koostama raportti, joka koostuu 14 vuoden aikana kerätyistä kliinisesti tärkeiden bakteereiden mikrobilääkeresistenssilastoista (Finres). FiRe-verkosto perustettiin 1990-luvun alussa koostamaan yhteen suomalaisten kliinisen mikrobiologian laboratorioden bakteerilajikohtaista mikrobilääkeherkkyysdataa. Varsinainen tiedonkeräys aloitettiin 1997, kun kaikki laboratoriot olivat ottaneet käyttöön edellisenä vuonna hyväksytyt FiRe-standardin. Vuodesta 1997 alkaen on herkkyystieto koottu vuosittain vaihtelevan muotoisiksi Finres-raporteiksi, joita FiRe-ryhmäläiset ja lääketeollisuusyhteistyökumppanit ovat saaneet käyttöönsä. Edellinen painettu Finres-raportti on vuodelta 1999. Nyt, kun FiRe-laboratoriot siirtyivät käyttämään eurooppalaista EUCAST-herkkyysmäärittämissä standardia vuoden 2011 alusta, oli hyvä aika koota yhteen koko FiRe-standardin aikakausi, vuodet 1997–2010. Tämä ajanjakso otettiin raportin nimeksi. Kuitenkin monen bakteerin kohdalla laajaa seurantaa on tehty jo paljon pidemmän aikaa. Resistenssikehityksen kokonaiskuvan muodostamiseksi kannustimme kirjoittajia viittaamaan myös muihin tietoa-aineistoihin. Näin muodostui hyvinkin vaihtelevista ajanjaksoista koostuva, kattava katsaus tärkeimpien taudinaiheuttajabakteerien mikrobilääkeherkkyystilanteeseen ja sen kehitykseen Suomessa.

Tässä raportissa on esitetty 11 kliinisesti tärkeimmän patogeenin resistenssin kehitys, sekä tuberkuloosin ja salmonellan resistenssitilanne muuhun seurantaan perustuen. Lisäksi tehdään katsaus FiRen historiaan ja tulevaisuuteen sekä kuvataan FiRen ja Finres-tietokannan rakenteet.

Yleismaailmallisesti bakteerien mikrobilääkeresistenssitilanne on huonontunut ja moniresistenttien kantojen lisääntyminen on tehnyt mikrobilääkeherkkyysmäärittämisestä tärkeän osan potilaan onnistunutta ja turvallista hoitoa. Tulevaisuudessa empiiristä mikrobilääkkeen valintaa tulee ohjaamaan yhä enemmän tieto vallitsevasta resistenssitilanteesta. Tähän tiedontarpeeseen raporttimme pyrkii vastaamaan. Suomessa olemme resistenssin suhteen vielä hyvässä tilanteessa Etelä- ja Itä-Eurooppaan verrattuna, mutta jatkuva seuranta ja ennakointi ovat perusedellytys sille, etteivät uudet resistenssimekanismit pääse yleistymään kliinisesti tärkeissä bakteerilajeissa myös täällä Suomessa. FiRe-laboratorioiden vapaaehtoisuuteen perustuva resistenssinseuranta onkin äärimmäisen tärkeää mikrobilääkeresistenssin leviämisen rajoittamiseksi.

Marraskuussa 2012 ympäri Suomen

Tekijät

## Tiivistelmä

FiRe. Mikrobilääkeresistenssi Suomessa – Finres 1997–2010. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Raportti 67/2012. 61 sivua. Helsinki 2012.  
ISSN 1798-0070 (painettu); ISSN 1798-0070 (pdf)

Tässä raportissa on esitetty 11 kliinisesti tärkeimmän Finres-patogeenin resistenssin kehitys vuosina 1997–2010, sekä tuberkuloosin ja salmonellan resistenssitilanne muuhun seurantaan perustuen. Lisäksi katsotaan FiRe:n historiaan ja tulevaisuuteen sekä kuvataan FiRen ja Finres-tietokannan rakenteet.

**Pneumokokin (*Streptococcus pneumoniae*)** resistenssitilanne on huonontunut tasaisesti viimeisen vuosikymmenen aikana. Makrolidiresistenssi on niin yleistä, että makrolideja ei enää suositella ensisijaisvaihtoehdoksi pneumokokki-infektioiden hoitoon. Penisilliiniherkkyydeltään alentuneiden (I+R–) kantojen suuresta määrästä huolimatta, penisilliinille korkeasti resistenttien kantojen osuus on pysynyt pienenä.

**Hemofiluksen (*Haemophilus influenzae*)** beetalaktamaasivälitteinen ampicilliiniresistenssi on pysynyt matalalla tasolla ja lisäksi amoksisilliini-klavulaanihappo on säilyttänyt tehonsa hemofilus-infektioiden hoidossa.

**Moraksella-kannat (*Moraxella catarrhalis*)** ovat pysyneet herkkinä amoksisilliini-klavulaanihapolle, lisäksi moraksella on edelleen lähes aina herkkä beetalaktaameille vaihtoehdoille peroraalisille lääkkeille (makrolidit, tetrasykliinit, sulfatrimetopriimi).

**A-ryhmän streptokokki (*Streptococcus pyogenes*)** on aina herkkä penisilliinille, mutta resistenssiä muita mikrobilääkkeitä kohtaan esiintyy. Erytromysiiniresistenssi on vähentynyt selvästi 90-luvulta lähtien, sen sijaan klindamysiiniresistenssi on hieman lisääntynyt, mutta on edelleen hyvin matalalla tasolla.

Laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) tuottavien *Escherichia coli*-kantojen yleistyminen on merkittävä mikrobilääkeresistenssiin vaikuttava tekijä. Huolestuttavaa on  $\beta$ -laktaami- ja fluorokinoloniresistenssin lisääntyminen. Nitrofurantoiini ja mesillinaami ovat säilyttäneet hyvin tehonsa *E. coli* -kantoihin, ja vain muutama prosentti kannoista on niille resistenttejä.

ESBL:ää tuottavien *Klebsiella pneumoniae* -kantojen lisääntymisestä huolimatta klebsiellan kefalosporiini-, fluorokinoloni-, aminoglykosidi- ja karbapeneemiresistenssi on pysynyt alhaisena koko tutkimusjakson ajan, ja mitään selvää muutossuuntaa ei ole havaittavissa.

***Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter***-lajien kohdalla karbapeneemiresistenssin taso vaihtelee. Näiden bakteerien kohdalla moniresistenssi on merkittävä kliininen ongelma. *P. aeruginosa* karbapeneemiresistenssi saattaa olla hienoisessa nousussa ja vaatii seuranta. Lähes kaikille mikrobilääkkeille resistenttejä bakteerikantoja ei Suomessa ole toistaiseksi esiintynyt kuin yksittäisinä löydöksinä tai pienenä ryvästyminä.

Suomen ensimmäiset MRSA sairaalaepidemioiden koettiin 1991, ja 90-luvun puoliväliin asti Suomessa todettiin noin 100 MRSA-tapausta vuodessa. MRSA-löydökset lisääntyivät melko jyrkästi vuodesta 1997 vuoteen 2004, mutta jyrkkä nousu ei onneksi jatkunut vuodesta 2005 eteenpäin. *Staphylococcus aureus* -infektioiden hoitoon käytettyjen lääkkeiden herkkyydentilanne on hyvä.

**Enterokokkeihin** tehoavat hyvin beetalaktaameista vain ampicilliini, piperasilliini ja karbapeneemit. *Enterococcus faecalis* on lähes aina herkkä kaikille näille, kun taas yli 80 % kliinisistä näytteistä eristetyistä *Enterococcus faecium* -kannoista on resistenttejä ampicilliinille. Beetalaktaamiresistenssin yleisyyden takia vankomysiini on tärkein vakavien *E. faecium*-infektioiden hoitoon käytettävä lääke. Suomessa ensimmäiset vankomysiinille resistentit *E. faecium* -kannat todettiin 1992. Vankomysiinille resistenttien *E. faecium*-kantojen osuus oli korkeimmillaan jopa 15 %, vuonna 1997. Sen jälkeen VRE-kantojen osuus on ylittänyt 1 % vain vuonna 2000.

Ensimmäiset siprofloksasiiniresistentit **gonokokki-kannat (*Neisseria gonorrhoeae*)** kuvattiin Suomessa vuonna 1995 ja kymmenen vuotta myöhemmin niiden osuus ylitti jo 50 %. Sen sijaan keftriaksoni on toistaiseksi säilyttänyt kliinisen tehonsa tippurin hoidossa. Suomessa tähän asti tutkitut potilaskannat ovat olleet herkkiä keftriaksonille, mutta herkkyydeltään alentuneita kantoja on meilläkin alkanut esiintyä.

**Salmonellojen (*Salmonella enterica*)** korkeasti siprofloksasiiniresistenttien (MIC  $\geq 4$  mg/l) kantojen määrä on pysynyt matalana (0–3 %), mutta siprofloksasiinierkkyydeltään alentuneiden (MIC  $\geq 0.125$  mg/l) kantojen osuus on kasvanut merkittävästi niin kotimaisten kuin ulkomaalaistenkin kantojen joukossa. Fluor-

rokinoloniherkkyydeltään alentuneiden kantojen osuus on kasvanut eniten Kaakkois-Aasiasta tuotujen kantojen keskuudessa. Huolestuttavaksi tilanteen tekee se, että nämä fluorokinoloniherkkyydeltään alentuneet kannat ovat yhä useammin myös ESBL-positiivisia, mikä tekee vaikeiden salmonellainfektioiden hoitamisen entistä haastavammaksi.

Suomessa eristettyjen *Mycobacterium tuberculosis*-kantojen mikrobilääkeherkkyystilanne on pysynyt melko hyvänä. Suurin osa MDR-kannoista löydetään ulkomaalaissyntyisiltä potilailta heijastaen lisääntyntä maahanmuuttoa tuberkuloosin korkean ilmaantuvuuden maista. Resistenssi toisen hoitolinjan tuberkuloosi-lääkkeille on vielä harvinaista eikä lähes kaikille TB-lääkkeille resistenttejä XDR-kantoja ole vielä tavattu Suomessa.

Avainsanat: FiRe, Finres, mikrobilääkeresistenssi, herkkydeltään alentunut, bakteeri.

## Finres 1997–2010 raportin kirjoittajat

### **FiRen tarina**

Antti Hakanen (THL), Antti Nissinen (KSKS) ja Pentti Huovinen (TY, THL)

### **Finres-aineiston määrittely**

#### *FiRe-verkosto*

Marianne Gunell, Antti Hakanen (THL) ja Antti Nissinen (KSKS)

#### *Mikrobilääkeherkkyyismääritykset*

Monica Österblad, Antti Hakanen (THL) ja Antti Nissinen (KSKS)

#### *Finres-aineiston keräys*

Marianne Gunell (THL), Antti Nissinen (KSKS) ja Kerttu Saha (SeKS)

#### *Finres-raportin bakteerilajit ja näytetyypit*

Marianne Gunell (THL) ja Antti Nissinen (KSKS)

### **Kliinisesti merkittävien bakteerien mikrobilääkeresistenssi**

#### *Streptococcus pneumoniae*

Merja Rantala (HY) ja Jari Jalava (THL)

#### *Haemophilus influenzae*

Antti Nissinen (KSKS) ja Risto Vuento (Fimlab)

#### *Moraxella catarrhalis*

Antti Nissinen (KSKS) ja Risto Vuento (Fimlab)

#### *Streptococcus pyogenes*

Pentti Huovinen (TY, THL) ja Jari Jalava (THL)

#### *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ja Acinetobacter spp.*

Jari Jalava, Monica Österblad (THL), Martti Vaara, Juha Kirveskari (HUSLAB)  
ja Anne-Mari Rissanen (ISLAB/KYS)

#### *Staphylococcus aureus*

Kaisu Rantakokko-Jalava (TYKSLAB) ja Jaana Vuopio (THL, TY)

#### *Enterococcus spp.*

Kaisu Rantakokko-Jalava (TYKSLAB) ja Jaana Vuopio (THL, TY)

#### *Neisseria gonorrhoeae*

Antti Nissinen (KSKS) ja Antti Hakanen (THL)

### **Tutkimusprojekteihin ja muihin aineistoihin perustuva resistenssin seuranta**

#### *Salmonella*

Marianne Gunell, Anja Siitonen ja Antti Hakanen (THL)

#### *Mycobacterium tuberculosis*

Hanna Soini, Merja Marjamäki ja Marjo Haanperä-Heikkinen (THL)

## Sisällys

1. FiRen tarina.....	11
2. Finres-aineiston määrittely.....	16
2.1 FiRe-verkosto.....	16
2.1.1 FiRe-laboratorioiden nimittäjä tiedot .....	17
2.2 Mikrobilääkeherkkyysmääritykset.....	18
2.2.1 Agardiffuusiomenetelmä (“kiekkomenetelmä”) .....	18
2.2.2 MIC-menetelmät.....	19
2.3 Finres-aineiston keräys .....	20
2.3.1 Bakteerilöydökset .....	20
2.3.2 Bakteerikannan lääkeherkkyystulokset .....	20
2.3.3 Resistenssitiedostot – Finres-tietokanta .....	20
2.3.4 Finres-raportti .....	21
2.3.5 Laadunvarmistus.....	21
2.4 Finres-raportin bakteerilajit ja näytetyypit.....	23
3. Kliinisesti merkittävien bakteerien mikrobilääkeresistenssi.....	25
3.1 <i>Streptococcus pneumoniae</i> mikrobilääkeresistenssin kehitys 1988–2010 .....	25
3.2 <i>Haemophilus influenzae</i> mikrobilääkeresistenssin kehitys 1978–2010.....	29
3.3 <i>Moraxella catarrhalis</i> mikrobilääkeresistenssin kehitys 1978–2010 .....	31
3.4 A-streptokokin mikrobilääkeresistenssin kehitys 1991–2010 .....	33
3.5 Enterobakteerit, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ja <i>Acinetobacter</i> spp.....	34
3.5.1 Taustaa.....	34
3.5.2 <i>Escherichia coli</i> mikrobilääkeresistenssin kehitys 1997–2010 .....	34
3.5.3 <i>Klebsiella</i> -lajien mikrobilääkeresistenssin kehitys 1997–2010.....	38
3.5.4 Laajakirjoisia $\beta$ -laktamaaseja (ESBL) tuottavat bakteerit.....	41
3.5.5 Karbapeneemiresistenssi .....	43
3.6 <i>Staphylococcus aureus</i> mikrobilääkeresistenssi 1991–2010.....	46
3.7 Enterokokkien mikrobilääkeresistenssi 1991–2010 .....	49
3.8 <i>Neisseria gonorrhoeae</i> mikrobilääkeresistenssin kehitys 2000–2010.....	51
4. Tutkimusprojekteihin ja muihin aineistoihin perustuva resistenssin seuranta .....	53
4.1 Salmonellojen resistenssin kehitys 1995–2009 .....	53
4.2 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistenssin kehitys 1991–2010 .....	56
Liite 1. FiRe-verkoston tieteelliset julkaisut .....	57
Liite 2. Raportissa käytettyjen mikrobilääkkeiden SIR-rajat .....	60





### *Lista raportissa olevista taulukoista:*

- 1.1: FiRen hallinto
- 1.2: Finres-aineistoon perustuvat ja aineistoa käyttäneet väitöskirjatutkimukset
- 2.1: FiRe-laboratoriot vuonna 2010
- 2.2: FiRe-laboratorioiden nimittäjätiedot
- 2.3: Bakteerilajien vuosittainen (v.1997–2010) kantamäärä Finres-tietokannassa

### *Lista raportissa olevista kuvista:*

- 2.1: Finres-materiaalin keräys.
- 3.1: Mikrobilääkeresistenssin kehitys pneumokokkibakteerissa vuosina 1988–2010.
- 3.2: Veriviljelyistä eristettyjen pneumokokkien mikrobilääkeresistenssin kehitys Suomessa vuosina 2005–2010.
- 3.3: Alle 5-vuotiaiden lasten märkänäytteistä eristettyjen pneumokokkien resistenssin kehitys Suomessa vuosina 2005–2010.
- 3.4: *Haemophilus influenzae* beetalaktamaasivälitteisen ampisilliiniresistenssin kehitys Suomessa 1978–2010.
- 3.5: *Haemophilus influenzae* (muu kuin beetalaktamaasivälitteinen) resistenssikehitys 1995–2010.
- 3.6: *Moraxella catarrhalis*-bakteerin beetalaktamaasipositiivisuuden kehitys 1978–2010.
- 3.7: *Moraxella catarrhalis*-bakteerin resistenssikehitys erytromysiinille, tetrasykliinille ja sulfatrimetopriimille 1995–2010.
- 3.8: A-ryhmän streptokokin mikrobilääkeresistenssin kehitys 1991–2010.
- 3.9: *Escherichia coli* mikrobilääkeresistenssi 1997–2004 terveystieteiden keskuksissa eristetyissä kannoissa.
- 3.10: *Escherichia coli* mikrobilääkeresistenssi 1997–2004 sairaalapotilaista eristetyissä kannoissa.
- 3.11: *Escherichia coli* mikrobilääkeresistenssi 2005–2010 alle 75-vuotiaiden potilaiden virtsatieinfektioista eristetyissä kannoissa.
- 3.12: *Escherichia coli* mikrobilääkeresistenssi 2005–2010 75-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden virtsatieinfektioista eristetyissä kannoissa.
- 3.13: Verestä eristettyjen *Escherichia coli*-kantojen resistenssi tärkeimpiä sairaalassa käytettäviä mikrobilääkkeitä kohtaan.
- 3.14: *Klebsiella* -lajien mikrobilääkeresistenssi 1997–2004 sairaalapotilaista eristetyissä kannoissa.
- 3.15: *Klebsiella pneumoniae* mikrobilääkeresistenssi 2005–2010 virtsasta eristetyissä kannoissa.
- 3.16: *Klebsiella pneumoniae* mikrobilääkeresistenssi 2005–2010 verestä eristetyissä kannoissa.
- 3.17: ESBL:ää tuottavien *Escherichia coli* -kantojen osuuden muutos.
- 3.18: ESBL:ää tuottavien *Klebsiella pneumoniae* -kantojen osuuden muutos.
- 3.19: *Pseudomonas aeruginosa* resistenssi tärkeimpiä mikrobilääkkeitä kohtaan.
- 3.20: *Acinetobacter*-lajien resistenssi tärkeimpiä mikrobilääkkeitä kohtaan.
- 3.21: Sairaalassa otetuista näytteistä eristettyjen *Staphylococcus aureus*-kantojen mikrobilääkeresistenssi 1997–2004.
- 3.22: Terveystieteiden keskuksissa otetuista näytteistä eristettyjen *Staphylococcus aureus*-kantojen mikrobilääkeresistenssi 1997–2004.
- 3.23: Veriviljelyistä eristettyjen *Staphylococcus aureus*-kantojen mikrobilääkeresistenssi 2005–2010.
- 3.24: Märkänäytteistä eristettyjen *Staphylococcus aureus*-kantojen mikrobilääkeresistenssi 2005–2010.
- 3.25: Enterokokkien mikrobilääkeresistenssi 1997–2010.
- 3.26: VRE Suomessa.
- 3.27: *Neisseria gonorrhoeae* siprofloksasiini- ja keftriaksoniresistenssin kehitys 2000–2010.
- 3.28: *Neisseria gonorrhoeae* keftriaksoni MIC:t 2004 ja 2010.
- 4.1: Kotimaisten *Salmonella enterica* -kantojen fluorokinoloniresistenssi 1995–2009.
- 4.2: Ulkomailta tuotujen *Salmonella enterica* -kantojen fluorokinoloniresistenssi 1995–2009.
- 4.3: *Mycobacterium tuberculosis*-kantojen mikrobilääkeherkkyytilanne Suomessa vuosina 1991–2010.



# 1 FiRen tarina

Tutkijat ovat varoittaneet bakteerien lääkeresistenssin kehittymisestä lähes yhtä kauan kuin bakteerilääkkeet ovat olleet käytössä. Suomessa potilaista eristettyjen bakteerien lääkeherkkyttä on testattu kiekkoherkkyysmenetelmällä 1960-luvulta alkaen, jolloin ensimmäinen rutiiniin soveltuva laboratoriomenetelmä julkaistiin (1). Ensimmäisiä pidemmällä aikavälillä kerättyjä tuloksia on 1970- ja 1980-luvuilla julkaistu ainakin Helsingistä ja Turusta. Samaan aikaan havaittiin myös ensimmäiset merkit kliinisesti merkityksellisestä lääkeresistenssistä.

Ensimmäisiä usealla paikkakunnalla tehtyjä vertailututkimuksia oli 1987 KTL:n toimesta aloitettu otiitin ja tonsilliitin bakteeripatogeenien herkkyystutkimus. Tästä tutkimuksesta syntyi sairaalamikrobiologi Antti Nissisen väitöskirjan lisäksi A-streptokokkien (*Streptococcus pyogenes*) makrolidiresistenssiä kartoitava menestyksenkäs tutkimusprojekti. A-streptokokkeja tutkimukseen kerätessään KTL:n Turun aluelaitoksen erikoislääkäri Helinä Järvinen havaitsi, että Turun alueella Kaarinassa ja Pöytyällä resistenssitason olivat huomattavasti korkeat muihin kuntiin verrattuna (2). Tutkimusprojektin kokouksessa 1989 päätettiin laajentaa A-streptokokin erytromysiiniresistenssin vuoksi kartoitusta kattamaan koko maa ja mukaan kutsuttiin kaikki Suomen kliinisen mikrobiologian laboratoriot (3,4).

Ensimmäinen FiRen virallinen kokous pidettiin vuonna 1992. Käytännössä kaikki bakteerien mikrobiolääkeherkkyysmäärittäjiä tekevät kliinisen mikrobiologian laboratoriot ovat olleet FiRe-yhteistyössä mukana alusta alkaen (5). Ensimmäisen kokouksen jälkeen FiRe on kokoontunut säännöllisesti kahdesti vuodessa vuosikokoukseen ja koulutuspäiville, joissa on käsitelty ajankohtaisia mikrobiolääkeresistenssimäärittäjiä ja resistenssiseurantaan liittyviä asioita. Osanotto näihin kokouksiin on ollut aina runsasta.



FiRen 10-vuotisjuhlakokous



Puheenjohtaja Pentti Huovinen



FiRe-ryhmä vuonna 2011

### Hallinto

Ensimmäinen kokous asetti keskuudestaan hallituksen hoitamaan FiRen asioita ja sen puheenjohtajaksi ylilääkäri Pentti Huovisen (KTL). Sihteeriksi ja koordinaattoriksi tuli sairaalamikrobiologi Antti Nissinen (KSKS). Muut ensimmäisen hallituksen jäsenet olivat apulaisylilääkäri Marja-Leena Katila (KYS), erikoislääkäri Heikki Hiekkaniemi (PKKS) sekä ylilääkäri Martti Vaara (HYKS-laboratoriodiagnostiikka). Tämä hallitus valittiin kahdesti uudestaan ja se toimi FiRen ensimmäiset kymmenen vuotta. Vuonna 2002 Pentti Huovinen luovutti puheenjohtajuuden Martti Vaaralle ja uusiksi jäseniksi hallitukseen tulivat ylilääkäri Henrik Jägerroos (LKS), erikoislääkäri Ulla Kärkkäinen (KYS) ja apulaisylilääkäri Risto Vuento (TAYKS). Hallituksen jäsenenä jatkoivat Heikki Kaukoranta ja Antti Nissinen, joka jatkoi myös koordinaattorina. Alusta asti FiRe-hallituksissa on ollut edustajia ympäri maata sekä pienistä että suurista FiRe-laboratorioista sekä myös Kansanterveyslaitoksesta (KTL), sittemmin Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Vuosina 2005–2008 puheenjohtajana toimi ylilääkäri Risto Vuento ja hallituksena Antti Nissinen, Henrik Jägerroos, Ulla Kärkkäinen ja uusina jäseninä ylimikrobiologi Pauliina Kärpänoja (PHKS), sairaalamikrobiologi Eveliina Tarkka (HUSLAB) ja Jaana Vuopio-Varkila (KTL).

Vuonna 2007 Antti Nissisen luopui koordinaattorin tehtävistä ja ne siirtyivät ylilääkäri Antti Hakaselle (KTL). Vuodesta 2008 alkaen Antti Nissinen on toiminut FiRen puheenjohtajana. Vuosina 2008–2011 hallituksessa oli hänen lisäksi Henrik Jägerroos, Antti Hakanen, Ulla Kärkkäinen, Eveliina Tarkka, Risto Vuento ja uusina jäseninä erikoislääkäri Jaana Kauppila (OYS) sekä sairaalamikrobiologi Päivi Suomala (MKS). Vuodesta 2011 alkaen hallituksen jäseninä puheenjohtajan ja koordinaattorin lisäksi ovat olleet erikoislääkäri Janne Aittoniemi (Fimlab), Jaana Kauppila, erikoislääkäri Kaisu Rantakokko-Jalava (TYKS-LAB), erikoislääkäri Anne-Mari Rissanen (ISLAB/KYS), sairaalamikrobiologi Kerttu Saha (SeKS) ja Martti Vaara. Koordinaattorin apuna on vuodesta 2011 alkaen ollut sihteeri, ensin erikoistutkija Miika Bergman (THL) ja vuonna 2012 erikoistutkija Marianne Gunell (THL). FiRe-laboratorioverkoston ”isäntärenkinä” on alusta asti ollut KTL:n Mikrobilääkelaboratorio ja vuodesta 2009 alkaen THL:n Mikrobilääke-resistenssiyksikkö. FiRe-verkosto kokoontuu kaksi kertaa vuodessa kokoukseen ja koulutuspäiville. Uusi hallitus valitaan vuosikokouksessa kolmen vuoden välein.

**Taulukko 1.1: FiRen hallinto**

<b>FiRen puheenjohtajat:</b>	<b>Paikkakunta</b>	<b>Vuodet</b>
Pentti Huovinen	Turku	1992–2002
Martti Vaara	Helsinki	2002–2005
Risto Vuento	Tampere	2005–2008
Antti Nissinen	Jyväskylä	2008–
<b>FiRe-koordinaattorit:</b>		
Antti Nissinen	Jyväskylä	1992–2007
Antti Hakanen	Turku	2007–
<b>FiRen sihteerit:</b>		
Miika Bergman	Turku	2011
Marianne Gunell	Turku	2012

#### *Yhteistyökumppanit – FiRe:n toiminnan rahoitus*

Lääketeollisuusyhteistyökumppaneina on ollut mukana vuosien varrella yhteensä 17 yritystä. Näiden kanssa FiRe on neuvotellut yhteistyösopimuksen, joka on taannut FiRe:lle muutamaksi vuodeksi kerrallaan mahdollisuuden esimerkiksi FiRe-kokousten kulujen kattamiseen. Tällä hetkellä FiRe:llä on THL:n kautta yhteistyösopimus voimassa kolmen lääketeollisuusyrityksen kanssa (Astellas Pharma, Orion Pharma ja Pfizer). Yhteistyöhön on kuulunut yrityskumppaneille vuosittain toimitettu tärkeimpien kliinisten bakteerien resistenssikartta Suomesta. Resistenssikartan nimeksi tuli Finres, joka on kuvaava ja ymmärretään oikein sekä suomalaisessa että kansainvälisessä kielenkäytössä. Myöhemmin sille on hankittu oma verkkosoite, [www.finres.fi](http://www.finres.fi), jossa sijaitsevat nykyään FiRen verkkosivut. FiRe on saanut myös kehitysprojekti-rahaa vuosina 2009–2012 Sosiaali- ja terveysministeriön (STM) Tartuntatautien valvonnan määrärahasta. FiRe-laboratoriot eivät ole saaneet toimintaansa erillistä rahoitusta.

#### *FiRen verkkosivut*

FiRe:llä on omat verkkosivut, [www.finres.fi](http://www.finres.fi), sisäistä ja ulkoista tiedotusta varten. Verkkosivuilla on tietoa ajankohtaisista asioista kuten kokouksista ja käytössä olevien standardien päivityksistä. Sivujen tärkeintä sisältöä ovat kuitenkin laboratorioille suunnatut menetelmä- ja tulkintaohjeet ja viimeisimpien Finres-raporttien tuloksia kuvina. FiRen verkkosivuilla on linkki myös extranet-sivuille, jonne on tallennettuna mm. FiRe-kokousten materiaalit ja Finres-tietokantatyökalu. Extranet-sivuille on pääsy vain FiRe-verkostoon kuuluville henkilöille. Finres.fi-sivut ovat THL:n sivujen alaisuudessa ja niitä päivitetään THL:n Mikrobilääkeresistenssiyksikön toimesta.

### FiRe-standardi ja Finres-raportti

Kansallisen lääkeresistenssikartan koostaminen perustuen diagnostisten laboratorioden rutiiniaineistoon oli – näin jälkeensä tarkastellen – nerokas idea. Idean nerokkuus piilee siinä, että dataa lähdettiin keräämään ilman erityisehtoja, jolloin jokainen FiRe-laboratorio saattoi olla mukana alusta alkaen. Vastaavaa diagnostisten laboratorioden rutiinidataan perustuvaa kartoitusta ei tietyvästi vielääkään tehdä missään muussa maassa. Merkittävämpänä syynä tähän lienee epäluottamus herkkyysmääritysten laatuun. Toki FiResäkin tiedostettiin alusta alkaen menetelmien heikkoudet. Mutta jos olisi ensin lähdetty varmistamaan yksittäisten laboratorioden lääkeherkkyystulosten laatua ja vertailukelpoisuutta, oltaisiin työn raskauden ja niukan palkitsevuuden vuoksi luultavasti vieläkin lähtökuopissa. Lähtemällä rohkeasti keräämään dataa sellaisena kuin se on, saatiin aikaan kartta, jossa jokainen osallistuja saattoi nähdä oman datansa suhteessa muihin. Jo mukanaolo itsessään innoittaa tarkastelemaan omien herkkyystulosten laatua. Lisäksi koosteesta saattoi havaita, oliko omassa aineistossa yllättäviä poikkeamia jotka saattoivat johtua menetelmävirheestä ja joita ei ilman muiden laboratorioden datan muodostamaa taustaa olisi ehkä lainkaan havainnut.

Finres-raportin kokoaminen tuli mahdolliseksi vuonna 1997, kun FiRe-laboratoriot olivat siirtyneet käyttämään vuonna 1996 valmistunutta yhteistä herkkyysmäärittämissä standardia. FiRe-standardi pohjautui amerikkalaiseen CLSI:n (silloin NCCLS) julkaisemaan standardiin.

Aluksi Finres koottiin käsin. Tätä työtä teki Katrina Lager (KTL) Turussa. Vähitellen jo 1990-luvulta alkaen laboratoriot siirtyivät käyttämään WHO:n mikrobilääkeresistenssin analysointiin vapaasti tarjoamaa tietokoneohjelmaa (WHONET) Finres-tiedostojensa poiminnassa ja analysoinnissa. Tämä mahdollisti Excel-pohjaisen raportin teon. Näitä tehtiin vuosilta 2005 ja 2006. Pääasiassa käsityönä tehtävä raportti siirtyi historiaan, kun vuonna 2008 aloitettiin Finres-tiedonhallintaprojekti, jonka pohjalta syntyi Finres-tietokanta. Tämän tietokanta- ja analyysityökalun teki erikoissuunnittelija Piia Peltola ja tietohallintojohtaja Jaason Haapakosken ohjauksessa KTL:llä Helsingissä. Rahoitus tuli FiRe:ltä. Finres-tietokanta on ollut käytössä vuosien 2007–2011 raportoinnissa. Tänä vuonna aloitettiin Finres2-tietokantahanke, jonka tavoitteena on tiedonhallinnan parempi automatisointi sekä analyysi- ja raportointipuolen kehittäminen. Tämän hankkeen rahoitus tulee STM:n Tartuntatautien valvonnan määrärahasta.

Vaikka Fire-verkoston tärkein tehtävä on tuottaa seurantatietoa bakteerilääkkeiden kliinisen käytön tueksi, FiRe-aineistojen perusteella on tähän mennessä kirjoitettu yhdeksän näihin julkaisuihin perustunutta väitöskirjaa (taulukko 1.2) sekä kolmisenkymmentä tieteellistä julkaisua (Liite 1). Bakteerien lääkeherkyyksien lisäksi on tutkittu lääkekäytön ja resistenssin suhteita (6,7,8,9).

**Taulukko 1.2: Finres-aineistoon perustuvat ja aineistoa käyttäneet väitöskirjatutkimukset**

Vuosi	Kirjoittaja	Yliopisto	Otsikko
1994	Tuula Arstila	Turun yliopisto	Beta-lactam resistance among <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella species</i> .
1994	Helena Seppälä	Turun yliopisto	<i>Streptococcus pyogenes</i> ; erythromycin resistance and molecular typing.
1995	Antti Nissinen	Helsingin yliopisto	Antimicrobial resistance of four major respiratory bacterial pathogens, <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , and <i>Moraxella catarrhalis</i> .
1996	Tiina Leistevuo	Turun yliopisto	Antimicrobial agents in the elderly: resistance of fecal aerobic gram-negative bacilli in the geriatric hospital and the community.
1998	Raija Manninen	Turun yliopisto	Determination of antimicrobial resistance in five major clinical bacterial pathogens.
2000	Janne Kataja	Turun yliopisto	Molecular epidemiology and resistance genes of macrolide-resistant beta-hemolytic streptococci.
2002	Marja Pihlajamäki	Turun yliopisto	Antimicrobial resistance in <i>Streptococcus pneumoniae</i> , with special reference to macrolide resistance.
2009	Merja Rantala	Helsingin yliopisto	Antimicrobial resistance in <i>Streptococcus pneumoniae</i> in Finland with special reference to macrolides and telithromycin.
2009	Sofia Forssten	Turun yliopisto	Genetic basis and diagnostics of extended-spectrum beta-lactamases among <i>Enterobacteriaceae</i> in Finland.



### *EUCAST-standardi ja FiRe:n tulevaisuus*

Vuoden 2011 alussa kaikki FiRe-laboratoriot siirtyivät käyttämään eurooppalaista EUCAST-herkkyysmäärittämissuostandardia. Olemme tällä hetkellä kansainvälisten herkkyysmäärittämissuostandardien laaduntarkkailukierroskyselyjen mukaan ainoa maa, joka on kokonaan siirtynyt EUCAST:iin. Syynä siirtymiseen oli syntynyt käsitys siitä, että EUCAST on paremmin ajan tasalla oleva ja jatkuvammin päivitettävä standardi kuin CLSI. Siirtymistä helpotti FiRe:läisten yhteinen päätös ja pitkä kokemus herkkyysmäärittämissuostandardien harmonisoinnista. EUCAST on Euroopan tautiviraston ECDC:n ja ESCMID:n yhdessä rahoittama projekti, joka paitsi ylläpitää herkkyysmäärittämissuostandardia, toimii myös kansallisten herkkyysmäärittämissuostandardien verkostona. FiRe toimii tässä verkostossa Suomen kansallisena mikrobilääkeherkkyysmäärittämissuostandardin (NAC, National Antimicrobial Susceptibility Testing Committee).

Keskustelu ja pyrkimys yhteisiin päämääriin ovat aina olleet FiRe-ryhmälle ominaisia asioita. Ei siis ihme, että FiRe-kokoukset ovat 20 vuoden ajan olleet suosittuja. Niissä käsitellään Finres-raportin esille tuomia havaintoja ja ajankohtaisia resistenssikysymyksiä mutta paneudutaan myös systemaattisesti bakteerien lääkeherkkyysmäärittämissuostandardien laadun ja vertailukelpoisuuden kehittämiseen. Toisin sanoen asioihin, jotka koskettavat kaikkia. Eipä ole sellaista FiRe-kokousta, josta ei osanottaja olisi palannut laboratorioonsa uutta oppineena ja entistä vakuuttuneempana yhteisen työn tärkeydestä. Tälle yhteistyölle on hyvä rakentaa FiRe:n tulevaisuutta myös tulevina vuosina ja vuosikymmeninä.

#### Viitteet:

- (1) Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol.* 1966;45:493-6.
- (2) Järvinen H, Nissinen A, Huovinen P. Erythromycin resistance in group A streptococci. *Lancet* 1989;i:1022-1023 (original letter).
- (3) Seppälä H, Nissinen A, Järvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E, Holm SE, Jahkola M, Katila M-L, Klaukka T, Kontiainen S, Liimatainen O, Oinonen S, Passi-Metsomaa L, and Huovinen P. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992;326:292-297.
- (4) Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. The effects of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997;337:441-446.
- (5) Nissinen A, Huovinen P. FiRe works - the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe). *Eurosurveillance* 2000;5:133-135.
- (6) Seppälä H, Klaukka T, Lehtonen R, Nenonen E, Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, Huovinen P. Outpatient erythromycin use - link to increased erythromycin resistance in group A streptococci. *Clin Infect Dis* 1995;21:1378-1385.
- (7) Bergman M, Huikko S, Pihlajamäki M, Laippala P, Palva E, Huovinen P, Seppälä H and The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe-network). The Effect of Macrolide Consumption on Erythromycin Resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997–2001. *Clin Infect Dis* 2004;38:1251-6.
- (8) Kärpänoja P, Nyberg ST, Bergman M, Voipio T, Paakkari P, Huovinen P, Sarkkinen H and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, FiRe network. The Connection between Trimethoprim-sulfamethoxazole Use and Resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2480-5
- (9) Bergman M, Nyberg ST, Huovinen P, Paakkari P, Hakanen AJ and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Association between Antimicrobial Consumption and Resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:912-7.



## 2 Finres-aineiston määrittely

### 2.1 FiRe-verkosto

FiRe:n toiminnassa ovat alusta alkaen olleet mukana kaikki maamme klinisen mikrobiologian laboratoriot, jotka tekevät bakteerien lääkeherkkyysmääryksiä. Tällä hetkellä FiRen muodostavat 24 laboratoriota (Taulukko 2.1) sekä Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen bakteereita tutkivat yksiköt. Enimmillään FiRe-laboratorioita on ollut 27, mutta fuusioiden (Jorvin sairaala yhdistyi HUS:iin vuonna 2006, Medix Oy ja Yhtyneet laboratoriot Oy yhdistyivät Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy:ksi vuonna 2010) ja laboratorioskentän muutoksen takia (Oulun Diakonissalaitos on lopettanut herkkyysmääryksiä vaativien laboratoriotutkimusten tekemisen) laboratorioden määrä oli 24 vuonna 2010. Suurimman ryhmän muodostavat sairaanhoitopiirejä palvelevat keskussairaaloiden (15) ja yliopistosairaaloiden (5) laboratoriot. Lisäksi FiRe:en kuuluu yksi yliopiston laboratorio (Turun yliopisto) sekä kolme yksityistä laboratoriota. Kaikki veren bakteeriviljelytutkimusta tekevät 20 yliopisto- ja keskussairaaloiden laboratoriota ovat osallistuneet myös Euroopan tautiviraston ECDC:n koordinoimaan veriviljelylöydösten resistenssiseurantaan (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network – EARS-Net) seurannan perustamisesta alkaen v. 2010. Tätä ennen 17 FiRe-laboratoriota osallistui jo EU:n rahoittamaan, Alankomaiden kansanterveyslaitoksen (RIVM) koordinoimaan vastaavaan seurantaan (European Antimicrobial Resistance Surveillance System – EARSS) vuosina 1999–2009.

**Taulukko 2.1: FiRe-laboratoriot vuonna 2010**

FiRe-Laboratorio	Kaupunki	Sairaanhoitopiiri
HUSLAB	Helsinki	Helsinki ja Uusimaa
Fimlab	Tampere	Pirkanmaa
TYKSLAB	Turku	Varsinais-Suomi
OYSLAB	Oulu	Pohjois-Pohjanmaa
KESLAB/Keski-Suomen keskussairaala	Jyväskylä	Keski-Suomi
ISLAB/KYS	Kuopio	Pohjois-Savo
SataDiag/Satakunnan keskussairaala	Pori	Satakunta
Päijät-Hämeen Sosiaali- ja terveysyhtymä	Lahti	Päijät-Häme
Seinäjoen keskussairaala	Seinäjoki	Etelä-Pohjanmaa
Carea/Kymenlaakson keskussairaala	Kotka	Kymenlaakso
Kanta-Hämeen keskussairaala	Hämeenlinna	Kanta-Häme
Vaasan keskussairaala	Vaasa	Vaasa
ISLAB/Pohjois-Karjalan keskussairaala	Joensuu	Pohjois-Karjala
Eksote/Etelä-Karjalan keskussairaala	Lappeenranta	Etelä-Karjala
Lapin keskussairaala	Rovaniemi	Lappi
ISLAB/Mikkelin keskussairaala	Mikkeli	Etelä-Savo
Keski-Pohjanmaan keskussairaala	Kokkola	Keski-Pohjanmaa
Länsi-Pohjan keskussairaala	Kemi	Länsi-Pohja
ISLAB/Savonlinnan keskussairaala	Savonlinna	Itä-Savo
Kainuun keskussairaala	Kajaani	Kainuu
Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy*	Espoo	
UTULab, Turun yo*	Turku	
ÄVita-terveyspalvelut Oy*	Helsinki	...
Lääkäriasema Pulssi/Terveystalo*	Turku	

\*Eivät mukana EARS-Net keräyksessä

### 2.1.1 FiRe-laboratorioiden nimittäjätiedot

FiRen puitteissa ei ole toistaiseksi kerätty säännöllisesti tietoja, joiden avulla resistenssin esiintyvyyttä voitaisiin kuvata esim. väestömäärään suhteutettuna. Sen sijaan jo EARSS ja sen seuraaja EARS-Net ovat keränneet vuosittain tällaisia nimittäjätietoja resistenssinseurantaan osallistuvista laboratorioista. Nimittäjätiedoista selviää, miten kattavasti eri laboratoriot potilasnäytteitä saavat, palvelevatko laboratoriot yhtä vai useampaa sairaalaa ja paljonko veriviljelynäytteitä laboratoriot käsittelevät vuosittain. Taulukossa 2.2. on tätä raporttia varten kootut laboratoriokohtaiset nimittäjätiedot vuodelta 2010 (tai 2011, jos 2010 vuoden tietoja ei ollut saatavilla).

**Taulukko 2.2: FiRe-laboratorioiden nimittäjätiedot**

Kliinisen mikrobiologian laboratorio	Alue, jota palvelee	Kuinka suurta populaatiota palvelee	Laboratorion kokonais näytemäärä	Laboratorion veriviljelyiden määrä
HUSLAB	Helsingin ja Uudenmaan shp	1 500 000	1 160 000	91 000
Fimlab	Pirkanmaan shp	489 000	477 600	33 381
TYKSLAB	Varsinais-Suomen shp	470 000	187 000	25 419
OYSLAB	Pohjois-Pohjanmaan shp	400 000	114 000	21 100
KESLAB/ Keski-Suomen keskussairaala	Keski-Suomen shp	273 000	130 251	15 085
ISLAB/ KYS	Pohjois-Savon shp	248 000	217 855	20 277
SataDiag/ Satakunnan keskussairaala	Satakunnan shp	225 000	128 495	14 844
Päijät-Hämeen sosiaali- ja terveysyhtymä	Päijät-Hämeen shp	210 000	127 334	10 000
Seinäjoen keskussairaala	Etelä-Pohjanmaan shp	198 671	106 171	8 868
Carea/ Kymenlaakson keskussairaala	Kymenlaakson shp	175 000	111 107	11 242
Kanta-Hämeen ks	Kanta-Hämeen shp	170 000	71 000	11 500
Vaasan keskussairaala	Vaasan shp	166 500	100 000	5 600
ISLAB/ Pohjois-Karjalan keskussairaala	Pohjois-Karjalan shp	160 000	110 000	9 500
Eksote/ Etelä-Karjalan keskussairaala	Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveyspiiri ja Imatran kaupunki	130 000	100 353	9585
Lapin keskussairaala	Lapin shp	118 000	77 443	9 955
ISLAB/ Mikkelin keskussairaala	Etelä-Savon shp	105 952	46 141	6 090
Keski-Pohjanmaan keskussairaala	Keski-Pohjanmaan shp	100 000	50 600	5 389
Kainuun keskussairaala	Kainuun maakunta	78 000	48 900	5 000
Länsi-Pohjan keskussairaala	Länsi-Pohjan shp	65 000	26 361	4 636
ISLAB/ Savonlinnan keskussairaala	Itä-Savon shp	45 000	15 902	3 437
Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy	Koko Suomi		128 500	-
UTULab, Turun yliopisto	Koko Suomi, ml Ahvenanmaa		120 000	-
Vita-terveyspalvelut Oy	Koko Suomi		72 000	-
Lääkäriasema Pulssi/ Terveystalo	Turku		9 000	-

## 2.2 Mikrobilääkeherkkyysmääritykset

Mikrobilääkkeet joko tappavat bakteerin tai estävät sen kasvua. Kaikki mikrobilääkkeet eivät kliinisesti saavutettavina pitoisuuksina tehoa kaikkiin bakteereihin. Jos kaikki tai lähes kaikki bakteerilajin edustajat ovat tällä tavoin vastustuskykyisiä jollekin mikrobilääkkeelle, puhutaan luontaisesta resistenssistä. Jos bakteerilaji yleensä on herkkä kyseiselle mikrobilääkkeelle, mutta yksittäiset kannat kehittävät resistenssiä, puhutaan hankitusta resistenssistä. Sitä voidaan mitata eri tavoin. Fenotyypisillä menetelmillä katsotaan, pystyvätkö bakteerit kasvamaan lääkkeen läsnäolossa.

Vuonna 1996 FiRe päätti ottaa käyttöön yhteisen herkkyysmääritysstandardin, jonka pohjaksi valittiin amerikkalainen CLSI:n (silloin NCCLS) julkaisema ja ylläpitämä standardi. Standardi kirjoitettiin suomeksi ja sitä muokattiin jonkin verran kansallisten tarpeiden mukaisesti. Tämä standardi, joka oli käytössä vuosina 1997–2010, nimettiin FiRe-standardiksi. Fire-standardia päivitettiin suhteessa CLSI:n standardiin 1–2 vuoden välein. CLSI:n standardi oli aikanaan parhaiten määritelty ja ylläpidetty standardi ja sitä käytetään edelleen laajalti myös Euroopassa. Vuonna 2010 valmistui vastaava eurooppalainen standardi, EUCAST-standardi, johon FiRe-laboratorioiden yhteisellä päätöksellä siirryttiin vuoden 2011 alussa.

Herkkyysmääritysstandardi määrittelee herkkyysmäärityksille tarkat olosuhteet (käytettävä elatusaine, kiekkojen lääkepitoisuus, bakteerikasvuston tiheys, inkubaatioaika ja -atmosfääri) sekä estovyöhykkeiden tulkintarajat. Tulkintarajat, joiden mukaan bakteerin kliininen herkkyys mikrobilääkkeelle määrittyy, ovat laji-, mikrobilääke- ja menetelmäkohtaisia, ja löytyvät julkaistuista taulukoista. FiRe-standardin taulukot löytyvät FiRe:n verkkosivuilta ([www.finres.fi](http://www.finres.fi)). EUCAST-taulukot ovat vapaasti saatavilla EUCAST:n kotisivuilta ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)).

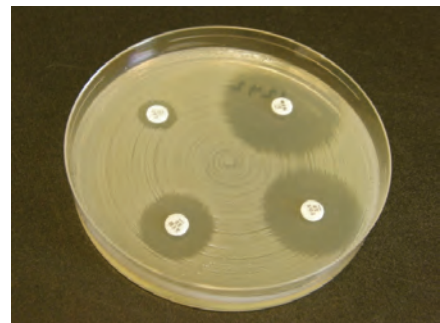
Tulkintarajojen määrittelyssä (EUCAST-standardi), on huomioitava seuraavat seikat:

1. Missä muodossa mikrobilääke annetaan
2. Tavallisimmin käytetyt lääkeannokset
3. Kliiniset indikaatiot sekä kohdeorganismi
4. Bakteerilajikohtaiset, villityypille luontaiset herkkyysmittaustulosten jakaumat ns. epidemiologiset raja-arvot (Epidemiological Cut-OFF, ECOFF)
5. Farmakokinetiikka ja -dynamiikka
6. Mallinnustulokset (esim. Monte Carlo-simulaatiot riittävän lääkepitoisuuden saavuttamiseksi)
7. Hoitovaste
8. Tunnetut resistenssimekanismit: miten varmistetaan että ne löytyvät

Tulosten perusteella bakteerikannat jaetaan tutkittavalle lääkkeelle vastustuskykyisiin (R, resistant), herkkydeltään alentuneisiin (I, intermediate), ja herkkiin (S, susceptible).

### 2.2.1 Agardiffuusiomenetelmä (“kiekkomenetelmä”)

Kiekkomenetelmässä pääsääntöisesti tiheydeltään McFarland 0.5 – turbiditeettistandardia vastaava bakteerisuspensio (noin  $10^{8.8}$  bakteeria/ml 0,9 % NaCl-liuoksessa) levitetään tasaiseksi kasvustoksi elatusainemaljalle. Maljalle asetetaan imupaperiekot, jotka sisältävät kukin tietyn määrän tutkittavaa mikrobilääkettä. Kiekosta elatusaineeseen leviävä mikrobilääke muodostaa kiekon ympärille gradientin, joka stabiloituu parin tunnin kuluessa. Maljat asetetaan lämpökaappiin, bakteerin kasvu alkaa ja maljalle muodostuu vähitellen silmällä havaittava kasvusto. Kiekkojen ympärille jää useimmiten tyhjä alue, missä bakteeri ei pysty kasvamaan. Tämän niin sanotun estovyöhykkeen eli estorenkään, pinta-ala on kääntäen verrannollinen kyseisen lääkkeen pienimpään bakteerin kasvua estävään pitoisuuteen eli MIC-arvoon (MIC, Minimum Inhibitory Concentration). Joidenkin mikrobilääkkeiden kohdalla menetelmä ei toimi kunnolla, koska mikrobilääke liukenee huonosti elatusaineeseen tai suuren molekyylikokonsa vuoksi leviää siihen huonosti. Tällöin pitää käyttää muita menetelmiä.



FiRe- ja EUCAST-standardin mukainen mikrobilääkekiekko on halkaisijaltaan 6 mm, ja tavalliselle 90 mm elatusainemaljalle mahtuu enintään 6 kiekkoa. Inkubaation jälkeen (yleensä 18±2 h, 35±2 °C:ssa) mitataan estorenkään halkaisija<sup>1</sup> millimetreissä ja verrataan tulosta tulkintataulukkoon.

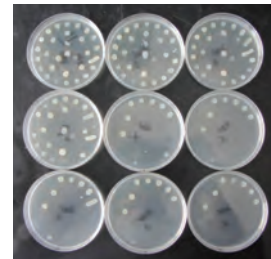
Kiekkomenetelmän ehkä kriittisin vaihe on estorenkään reunan määrittäminen; mihin tarkkaan ottaen bakteerin kasvu loppuu kiekkoa lähestyttäessä. Tulkinta on useimmiten helppoa, mutta tavan takaa törmätään tilanteisiin joissa estorenkään reuna on epätarkka tai eston sisällä on erillispesäkkeitä. Tällöin on erityisen tärkeää noudattaa yhteisiä tulkintasääntöjä. Yleisimmistä tapauksista EUCAST on julkaissut hyvän oppaan (Reading Guide) ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)).

### 2.2.2 MIC-menetelmät

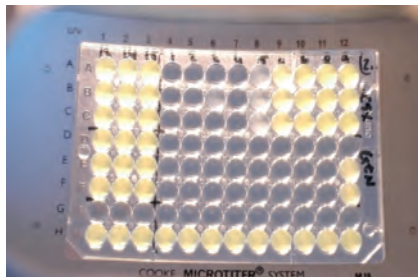
Lääkkeen pienin estävä pitoisuus (MIC, Minimum Inhibitory Concentration) tutkittavalle bakteerikannalle määritetään altistamalla bakteerikasvusto portaittain kasvavalle lääkepitoisuudelle. Yli yön (18±2 h) kasvatuksen jälkeen katsotaan, mikä on matalin pitoisuus missä kanta ei enää kasva: tämä on lääkkeen MIC-arvo kyseiselle bakteerikannalle.

#### Agarlaimennusmenetelmä

Menetelmässä tehdään agarmaljasarja jossa agarin mikrobilääkepitoisuus puolittuu maljasta toiseen (esim. 64-32-16-8-4-2-1 mg/l). Bakteerista tehdään ympisuspensio samalla tavalla kuin kiekkomenetelmää käytettäessä. Jokaiselle sarjan maljoista siirrostetaan 1-3 µl suspensiota pieneksi täpläksi ja maljoja inkuboidaan yli yön. Menetelmällä on kätevä tutkia useita kantoja, 30–96 kantaa, kerralla (riippuen maljasta ja siirrostajasta).



#### Liemilaimennusmenetelmä

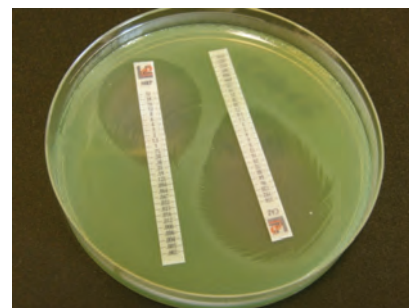


Mikrobilääkkeestä tehdään laimennussarja kuten maljalaimennusmenetelmässä, mutta maljojen tilalla on kasvatuslientä. Perinteisen putkilaimennusmenetelmän (”makrodiluutio”) sijasta nykyään käytetään kuoppalevyjä koeputkien tilalla. Jokaiseen kuoppasarjaan siirrostetaan yksi kanta. Tämä ns. mikrodiluutiomenetelmä on mikrobilääkeherkkyysmääritysten ISO-standardoitu referenssimenetelmä, ”gold standard” (ISO 20776).

#### Gradienttiliuskamenetelmä (esim. E-testi)

Kaupallisesti on saatavissa testejä, joissa muovi- tai paperiliuskaan on laitettu mikrobilääkettä sillä tavalla, että syntyy lääkegradientti, kun liuska laitetaan agarmaljalle. Liuskaan on painettu MIC-asteikko. MIC-arvo luetaan asteikolta siitä kohdasta, missä estovyöhykkeen reuna leikkaa liuskaa.

Gradienttiliuskatesti toimii hyvin siltä osin kuin valmistajalla on ollut mahdollisuus kalibroida liuskaa referenssimenetelmää vastaan. Toisin sanoen: jos esim. hyvin korkean MIC-arvon omaavia kantoja ei ole ollut saatavilla kun kalibrointi on tehty, liuskan korkeat arvot saattavat poiketa paljonkin referenssimenetelmällä saaduista arvoista. Vaikka liuskatestit perustuvat agardiffuusion kuten kiekkomenetelmäkin,



<sup>1</sup> Estorenkään pinta-alaa on rutiinityöskentelyssä vaikea mitata ja siksi tyydytään mittaamaan sen halkaisija, joka on kääntäen verrannollinen MIC-arvon luonnolliseen logaritmiin.

liuskojen sisäänrakennetun gradientin ansiosta joidenkin lääkkeiden kohdalla kiekkoilla esiintyvää diffuusio-ongelmaa ei varsinaisesti ole.

### *Automaatit*

Bakteerien tunnistus- ja herkkyysmäärittäjäautomaatit ovat vallanneet alaa kliinisen mikrobiologian laboratorioissa 2000-luvulla. Osa laitteista tekee herkkyysmäärittäksen mikrodiluutioperiaatteella ja ne vastaavat siten kliinisen mikrobiologian laboratorioissa käytetyistä menetelmistä eniten referenssimenetelmää. Kustannussäästösyistä automaattien laimennossarjat ovat kuitenkin joskus varsin lyhyitä ja siksi varsinkin matala-asteinen resistenssi voi jäädä huomaamatta jos esim. sarjan matalin pitoisuus on liian korkea. Automaatti voi myös mitata bakteerin kasvun dynamiikkaa eri lääkepitoisuuksissa verrattuna lääkkeettömään kontrolliin. Tämä mahdollistaa kaksinkertaista laimennusta harvemmat pitoisuusvälit, koska dynamiikan avulla voidaan MIC-arvoja ekstrapoloida. Tällainen menetelmä on kuitenkin täydelliseen laimennussarjaan perustuvaa menetelmää alttiimpi häiriöille.

## **2.3 Finres-aineiston keräys**

### **2.3.1 Bakteerilöydökset**

FiRe-laboratoriot tutkivat valtaosan maamme klinismikrobiologisista näytteistä, joista eristetyt bakteerikannat muodostavat Finres-tietokannan. Ulkopuolelle jäävät ne kliiniset bakteerilöydökset, jotka tutkitaan ja vastataan aluesairaaloiden, terveyskeskusten ja lääkäriasemien omissa laboratorioissa. Näistä bakteerikannoista valtaosa on virtsasta eritettyjä. Merkittäviä alueellisia tai infektiotyypikohtaisia aukkoja tämä ei Finres-tietokantaan kuitenkaan aiheuta. Laboratoriot tekevät näytteistä näytetyypikohtaiset, Kuntaliiton tutkimusnimikkeistön mukaiset viljelytutkimukset. Merkitseviksi katsotut bakteerit tunnistetaan ja niille tehdään tarpeen mukaan standardin mukainen (ks. kappale 2.2) lääkeherkkyysmäärittäminen.

### **2.3.2 Bakteerikannan lääkeherkkyystulokset**

Herkkyysmäärittäksen tulos, estorenkään halkaisija (mm) tai MIC-tulos (mg/l) syötetään kunkin bakteerilöydöksen ominaisuudeksi laboratoriotietojärjestelmään (esim. Effica Mikrobiologia, SAMBA). Osassa laboratorioista estorenkään halkaisijaa ei mitata silloin, kun se silmämääräisesti arvioiden on niin suuri/pieni että sen voi tulkita turvallisesti suoraan S:ksi/R:ksi. Tällöin tulokseksi kirjataan millimetrien sijasta S tai R. Tätä tulostustapaa käytetään myös rinnakkaislöydösten (veriviljely) suhteen. Mikäli herkkyysmäärittäminen tehdään automaattilla (esim. Vitek 2), MIC-arvot siirtyvät siitä automaattisesti laboratoriotietojärjestelmään. Kiekkomenetelmällä ja E-testeillä saadut tulokset luetaan pääsääntöisesti aistinvaraisesti ja kirjataan laboratoriotietojärjestelmään käsin. Herkkyysmäärittäksen tulkinta (S=herkkä, I=herkkydeltään alentunut, R=resistentti), joka raportoidaan hoitoyksikköön, tapahtuu laboratoriotietojärjestelmään määriteltujen standardin mukaisten rajojen mukaan (ks. kappale 2.2).

### **2.3.3 Resistenssitiedostot – Finres-tietokanta**

FiRe-laboratoriot poimivat omasta laboratoriotietojärjestelmästä WHONET-yhteensopivan, dBASE-muotoisen tiedoston, joka yleensä sisältää kaikki laboratorion kannalta mielenkiintoiset mikrobilöydökset lääkeherkkyystuloksineen (Huom! Vain tulokset, eivät tulkinnat, tulevat tähän tiedostoon) sekä potilas- ja näytetietoineen. Bakteerien resistenssianalytiikkaan suunniteltu, WHO:n sponsoroima ilmainen WHONET-ohjelma ([www.whonet.org](http://www.whonet.org)) on käytössä jokaisessa FiRe-laboratoriossa. Poimimastaan datatiedostosta laboratorio poimii edelleen tiedoston, joka sisältää vain Finres-tietokantaan haluttavat bakteerilöydökset ja jossa potilaan tunnistetiedot on sokotettu. Nämä, joko kuukausittain tai vuosittain poimitut tiedostot ladataan verkossa Finres-tietojärjestelmään (Kuva 2.1). Finres-tietojärjestelmä yhdistää laboratorioden lähettämät mikrobilääkeresistenssitiedot kansalliseksi tiedostoksi. Finres-tietokantaan herkkyysmäärittäysten tulokset kirjataan siinä muodossa, kuin ne ovat laboratorion lähettämässä WHONET-tiedostossa (ks. Finres-tietokannan kuvaus, [www.finres.fi](http://www.finres.fi)).

### 2.3.4 Finres-raportti

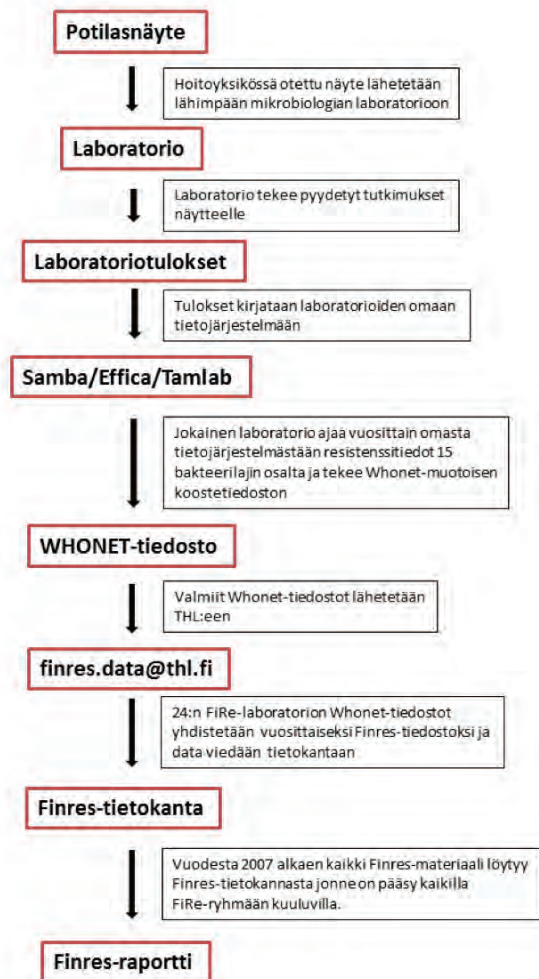
Kansainvälisen tavan mukaan (1) Finres-raporttiin huomioidaan vain potilaan ensimmäiset bakteerilöydökset tietystä näytetyypistä tietyn ajanjakson sisällä (yleensä vuosi). FiRe-laboratoriot käyttävät potilaan tunnistetietojen kryptaamiseen erilaisia menetelmiä, joten saman potilaan kryptattu tunniste voi olla erilainen eri laboratorioden lähettämässä tiedostossa. Siksi on sovittu, että potilaan ensimmäiset löydökset huomioidaan vain laboratorioittain. Finres-raportissa näytetään testattujen kantojen kokonaismäärä, resistenttien kantojen määrä, resistenssiprosentti ja sen 95 %:n luottamusväli. Finres-raportin kokonaisresistenssilukuihin laboratorion tulos huomioidaan vain siinä tapauksessa, että tietylle bakteerilääkkeelle testattuja kantoja on vähintään puolet kantojen kokonaismäärästä.

### 2.3.5 Laadunvarmistus

Laadunvarmistuksella on tärkeä rooli herkkyytulosten oikeellisuudessa ja vertailtavuudessa. Hyvän laboratoriokäytännön mukaan kliinisen mikrobiologian laboratorioissa jokainen uusi reagenssierä (elatusaine-, mikrobilääkekiekko/ -liuska- ja automaatin MIC-kortti/-kuoppalevy) testataan CLSI:n (vuodesta 2011 eteenpäin EUCAST:n) suosittelemilla kontrollikannoilla.

Laboratorion tulosten keskinäinen vertautuvuus varmistetaan parhaiten ulkoisen laadunarvioinnin avulla. Ulkoista laadunarviointipalvelua tarjoavat kotimainen Labquality Oy ja brittiläinen UKNEQAS. Laboratoriot osallistuvat vuosittain myös EARS-Net:n järjestämään External Quality Assessment exercise (EQA)-kierrokseen, jossa laboratorioden tulee määrittää kuuden EARS-Net patogeenin (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ja *E. faecium*) antibioottiherkkyudet.





**Kuva 2.1: Finres-materiaalin keräys**

Viitteet:

- (1) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 2002. Analysis and presentation of cumulative susceptibility test data; approved guideline. NCCLS document M39-A. NCCLS, Wayne, Pa.

## 2.4 Finres-raportin bakteerilajit ja näytetyypit

Finres-raportteihin on koottu 15 kliinisesti tärkeimmän bakteerin vuosittaiset lääkeherkkyystiedot Suomessa vuodesta 1997 alkaen. Tiedot on kerätty kliinisistä näytteistä eristetyistä bakteerikannoista ja herkkyystulokset on tuotettu laboratorioden rutiinimenetelmillä. Koko maan kattava resistenssitiedon kerääminen käynnistyi vuonna 1997, jolloin FiRe-laboratoriot olivat valtaosin omaksuneet edellisenä vuonna yhteisesti hyväksytyyn herkkyysmäärittämissä standardin. Alun perin Finres-raportissa bakteerit jaoteltiin sairaala- ja terveyskeskuslöydöksiin. Tämä jako osoittautui kuitenkin käytännön kannalta liian epämääräiseksi ja siksi vuonna 2005 FiRen hallituksen päätöksellä tästä jaottelusta luovuttiin. Päätökseen vaikutti myös se, että lähes kaikki laboratoriot toimittivat nyt tiedot WHONET-tiedostoina, joiden tarkempi ja luotettavampi jaottelu muilla perusteilla (esim. näytetyyppi, potilaan ikä) oli tullut mahdolliseksi. Finres-tiedoston sisältämä bakteerikantojen määrä on kasvanut vuosi vuodelta; v. 2010 se sisältää yli 400 000 bakteerikantaa ja yli 3 miljoonaa mikrobilääkeherkkyystulosta. Bakteerilajikohtaiset kantamäärät löytyvät taulukosta 2.4.

Tähän Finres 1997–2010 raporttiin on koottu resistenssitiedot seuraavista bakteeri–bakteerilääkeyhdistelmistä (Finres-bakteereista tässä raportissa eivät ole mukana *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* ja *Neisseria meningitidis*):

***Streptococcus pneumoniae***. Vuoteen 2004 asti Finres:ssä on yhdistettynä tiedot kaikista kliinisistä *S. pneumoniae*-löydöksistä. Vuodesta 2005 eteenpäin resistenssitiedot on esitetty erikseen veriviljelykannoista sekä  $\geq 5$ -vuotiaiden ja  $< 5$ -vuotiaiden märkänäytekannoista. Mikrobilääkeherkkyystuloksista mukana ovat oksasilliini- (penisilliiniresistenssin seulontatesti), erytromysiini-, klindamysiini-, tetrasykliini- ja sulfatrimetopriimiherkkydet. Oksasilliinille herkät kannat tulkitaan herkiksi penisilliinille, mutta oksasilliiniresistenteiltä kannoilta testataan penisilliini-MIC-tulos.

***Haemophilus influenzae***. Vuodesta 1997 alkaen Finres sisältää tiedot kaikista kliinisistä *H. influenzae* -löydöksistä ja seuraavista mikrobilääkkeistä: ampisilliini, amoksisilliini-klavulaanihappo, tetrasykliini ja sulfatrimetopriimi. Lisäksi huomioidaan kantojen beetalaktamaasin tuotto. Beetalaktamaasipositiivinen kanta tulkitaan aina resistentiksi ampisilliinille. Mikäli kanta on ampisilliiniresistentti, mutta beetalaktamaasinegatiivinen, kannan ampisilliiniherkkyys määrytyy ampisilliini-MIC-tuloksen perusteella. Tällöin ampisilliinille resistentti kanta tulkitaan resistentiksi myös amoksisilliini-klavulaanihappo-yhdistelmälle.

***Moraxella catarrhalis***. Vuodesta 1997 alkaen Finres sisältää tiedot kaikista kliinisistä *M. catarrhalis*-löydöksistä, ja seuraavista mikrobilääkkeistä: ampisilliini, amoksisilliini-klavulaanihappo, erytromysiini, tetrasykliini ja sulfatrimetopriimi. Lisäksi huomioidaan kantojen beetalaktamaasin tuotto. Beetalaktamaasipositiivinen kanta tulkitaan aina resistentiksi ampisilliinille.

***Streptococcus pyogenes***. Vuoteen 2004 asti Finres sisältää tiedot kaikista kliinisistä *S. pyogenes*-löydöksistä ja vuodesta 2005 eteenpäin resistenssitiedot on esitetty erikseen nielu- ja märkänäytteistä eristetyille kannoille. Mikrobilääkkeistä mukana ovat erytromysiini ja klindamysiini.

***Escherichia coli***. Vuoteen 2004 asti Finres jaotteli kaikki kliiniset *E. coli* -löydökset sairaala- ja terveyskeskuslöydöksiin. Vuodesta 2005 eteenpäin kannat on luokiteltu veriviljelylöydöksiin ja  $< 75$ -vuotiaiden ja  $\geq 75$ -vuotiaiden virtsalöydöksiin.

***Klebsiella*-lajit**. Vuoteen 2004 asti Finres sisältää resistenssitiedot kaikista sairaaloissa eristetyistä *Klebsiella*-löydöksistä. Vuodesta 2005 eteenpäin mukana ovat kaikki *Klebsiella pneumoniae*-löydökset, joiden resistenssitiedot on esitetty erikseen virtsa- ja veriviljelystä eristetyille kannoille.

*K. pneumoniae*- ja *E. coli*-kannoilla huomioidaan seuraavat lääkeherkkydet: veriviljelylöydöksillä ampisilliini (*E. coli*), piperasilliini-tatsobaktaami, kefuroksiimi, kefotaksiimi/keftriaksoni, keftatsidiimi, imi-



peneemi/meropeneemi, tobramysiini, netilmysiini, norfloksasiini/ofloksasiini/siprofloksasiini/ levofloksasiini ja sulfatrimetopriimi. Virtsaviljelylöydöksillä mesillinaami, kefaleksiini, kefuroksiimi, norfloksasiini/ofloksasiini/siprofloksasiini, nitrofurantoiini, trimetopriimi ja sulfatrimetopriimi. Jos laboratorio on tunnistanut kannan ESBL-positiiviseksi, muuttaa ominaisuus mahdolliset 3. polven kefalosporiini-S- tai I-tulkinnat R-tulkinnaksi. Tähän käytäntöön on tullut muutos vuodesta 2011 alkaen.

***Pseudomonas aeruginosa***. Vuoteen 2004 asti Finres sisältää resistenssitiedot kaikista sairaaloissa eristetyistä *P. aeruginosa* -löydöksistä. Vuodesta 2005 eteenpäin resistenssitiedot on esitetty veriviljelystä eristetyille kannoille ja seuraaville mikrobilääkkeille: piperasilliini-tatsobaktaami, keftatsidiimi, imipeneemi/meropeneemi, tobramysiini ja siprofloksasiini.

***Acinetobacter*-lajit**. Vuoteen 2004 asti Finres sisältää resistenssitiedot kaikista sairaaloissa eristetyistä *Acinetobacter* spp. löydöksistä. Vuodesta 2005 eteenpäin resistenssitiedot on koottu muista kuin virtsanäyteistä eristetyistä *Acinetobacter* sp. ja *Acinetobacter baumannii* kannoista ja seuraavista mikrobilääkkeistä: imipeneemi/meropeneemi, tobramysiini, netilmysiini, siprofloksasiini/levofloksasiini ja sulfatrimetopriimi.

***Staphylococcus aureus***. Vuoteen 2004 asti Finres sisältää resistenssitiedot kaikista kliinisistä *S. aureus* -löydöksistä jaoteltuna sairaala- ja terveyskeskuslöydöksiin. Vuodesta 2005 eteenpäin resistenssitiedot on jaoteltu veriviljely- ja märkänäytteistä eristettyihin kantoihin. Mikrobilääkeherkkyystuloksista mukana ovat oksasilliini-, erytromysiini-, klindamysiini-, tetrasykliini-, sulfatrimetopriimi-, tobramysiini-, netilmysiini- (veriviljelykannat), vankomysiini-, rifampisiini- ja fusidiinihappo-tulokset. Jos laboratorio tulkitsee kannan MRSaksi, tulkitaan se resistentiksi kaikille betalaktaameille.

***Enterococcus*-lajit**. Vuoteen 2004 asti Finres sisältää tiedot kaikista sairaaloissa eristetyistä *E. faecalis*- ja *E. faecium* -löydöksistä. Vuodesta 2005 eteenpäin lajeja ei ole enää eroteltu ja resistenssitiedot sisältävät kaikki kliiniset enterokokki-löydökset raportoituna *Enterococcus*-sukuna. Enterokokeilla huomioidaan seuraavat bakteerilääkkeet: ampisilliini, vankomysiini, teikoplaniini ja nitrofurantoiini.

***Neisseria gonorrhoeae***. Vuodesta 1997 alkaen Finres sisältää tiedot kaikista kliinisistä *N. gonorrhoeae*-löydöksistä ja niiden herkyydestä seuraaville mikrobilääkkeille: siprofloksasiini ja kefotaksiimi/keftriaksoni.

**Taulukko 2.3: Bakteerilajien vuosittainen (v. 1997–2010) kantamäärä Finres-tietokannassa**

Patogeeni	Mediaani	Keskiarvo	Vaihteluväli
<i>S. pneumoniae</i>	4 703	4 742	4 217–5 845
<i>H. influenzae</i>	4 039	4 001	2 491–5 388
<i>M. catarrhalis</i>	1 936	2 058	1 559–2 731
<i>S. pyogenes</i>	11 962	13 088	8 007–21 058
<i>E. coli</i>	106 165	105 587	68 733–128 883
<i>Klebsiella</i> -lajit	10 297	9 863	4 249–15 126
<i>P. aeruginosa</i>	8 166	9 120	7 091–13 455
<i>Acinetobacter</i> -lajit	1 568	1 758	1 525–2 535
<i>S. aureus</i>	32 747	32 963	30 478–37 084
Enterokokit	27 479	27 239	14 510–39 670
<i>N. gonorrhoeae</i>	163	155	100–219

# 3 Kliinisesti merkittävien bakteerien mikrobilääkeresistenssi

## 3.1 *Streptococcus pneumoniae* mikrobilääkeresistenssin kehitys 1988–2010

### **Pneumokokki**

#### Tyypilliset infektiot:

- Keuhkokuume, välikorvatulehdus, poskiontelotulehdus, invasiiviset infektiot (sepsis ja aivokalvontulehdus)

#### Resistenssitilanteen vaikutus lääkevalintaan:

- Penisilliinejä tulee annostella riittävän suurina annoksina ja tiheästi
- Makrolideja ei suositella pneumokokki-infektioihin ilman herkkyysmäärittystä

*Streptococcus pneumoniae* eli pneumokokki on yksi yleisimmistä ja merkittävimmistä taudinaiheuttajista maassamme. Suomessa esiintyy vuosittain arviolta 500 000 välikorvantulehdusta (1), joista pneumokokki aiheuttaa 26–60 % (2). Kotiperäisen keuhkokuumeen ilmaantuvuus eri tutkimuksissa on 700–2000 tapausta / 100 000 asukasta / vuosi; näissä pneumokokki on yleisin aiheuttaja (3). Invasiivisen pneumokokkitaudin ilmaantuvuus 2000-luvun ensimmäisellä vuosikymmenellä on ollut Suomessa 14–17 tapausta/100 000 asukasta/vuosi (4). Suurin tautitaakka kohdistuu pieniin lapsiin ja vanhusväestöön. Vakavia pneumokokki-infektioita voidaan ehkäistä rokottamalla.

FiRe-verkosto on seurannut pneumokokin resistenssitilannetta vuodesta 1988 lähtien penisilliinille, erytromysiinille, klindamysiinille, tetrasykliinille ja sulfatrimetopriimille. Parina ensimmäisenä vuotena resistenssi näille lääkkeille oli käytännössä olematonta. Sen jälkeen resistenssi on lisääntynyt kaikille lääkeaineryhmille eksponentiaalisesti. Toistaiseksi ei ole viitteitä valoisammasta kehityksestä.

### *Penisilliini*

Penisilliinit ovat tärkein pneumokokki-infektioiden hoitoon käytetyistä lääkeryhmistä. Tilastoissa on raportoitu erikseen penisilliinille korkeasti resistenttien (PEN R) pneumokokkien osuus ja kaikkien herkkydel-tään alentuneiden (PEN I+R) osuus. Vuonna 1995 PEN I+R pneumokokkien osuus oli 6 %. Osuus säilyi tasaisena aina vuoteen 2000 saakka, jonka jälkeen PEN I+R pneumokokkien osuus lisääntyi keskimäärin 1,3 prosenttiyksiköllä vuosittain. Vuonna 2010 jo lähes 20 % pneumokokeista oli penisilliiniherkkydel-tään alentuneita (Kuva 3.1).

Penisilliinille täysin resistenttien pneumokokkien määrä on ollut hienoisessa nousussa vuodesta 2003 lähtien. PEN R pneumokokkien osuus on kuitenkin pysynyt vajaassa kolmessa prosentissa lukuun ottamatta vuotta 2010, jolloin tämä rajapyykki ylitettiin. PEN R-pneumokokkien osuus verestä ja aivo-selkäydinnesteestä eristetyissä pneumokokeista on ollut seurantajakson aikana koko ajan alle 2 % (Kuva 3.2).

### *Makrolidit ja linkosamidit*

Erytromysiiniresistenssi on lisääntynyt vuosikymmenen aikana tasaiseen jyrkkään tahtiin: vuosina 1988–90 erytromysiinille resistenttejä kantoja oli alle 1 %, mutta vuonna 2009 jo yli 25 % (Kuva 3.1). Pienten lasten märkänäytteissä erytromysiiniresistenttien pneumokokkien osuus on tätäkin suurempi (Kuva 3.3). Pneumo-kokit, jotka ovat makrolideille resistenttejä, ovat usein penisilliiniherkkydeltään alentuneita ja yleensä herkkiä telitromysiinille (5).

Klindamysiiniresistenssi on pneumokokeissa harvinaisempaa kuin erytromysiiniresistenssi. Vuosina 2000–2007 klindamysiinille resistenttien pneumokokkien osuus oli 6 – 11 % ja vuonna 2010 noin 13 %. Karkeasti voidaan sanoa, että klindamysiiniresistenssiä esiintyy noin joka kolmannessa erytromysiiniresis-tentissä pneumokokissa. Tämä korreloi Suomessa vallalla olevaan makrolidiresistenssimekanismiin (5),

joka aiheuttaa resistenssin 14- ja 15-renkaisille makrolideille (esim. erytromysiini, roksitromysiini, klaritromysiini, atsitromysiini), mutta ei muille makrolideille, klindamysiinille tai streptogramiineille.

#### *Resistenssi muille lääkaineille ja moniresistenssi*

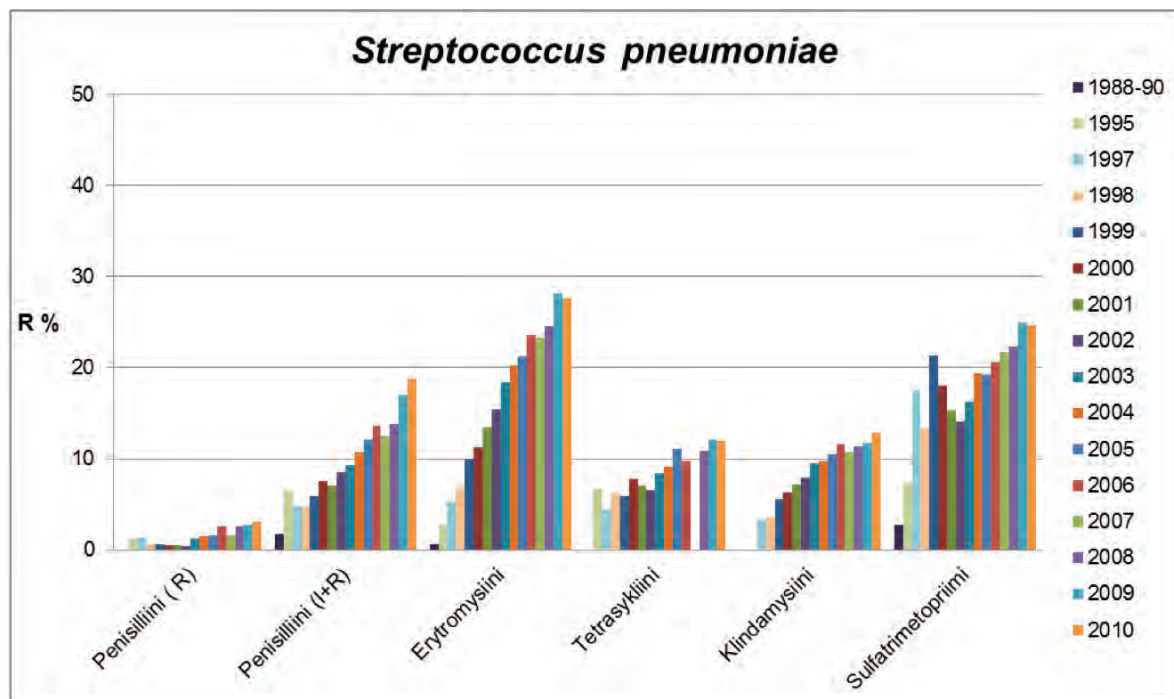
Tetrasykliiniresistenssi on pneumokokeissa yhtä yleistä kuin klindamysiiniresistenssi. Sulfatrimetopriimille resistenssi on hieman alhaisempaa kuin erytromysiinille (Kuva 3.1). Resistenssi fluorokinoloneille (levofloksasiini, moksifloksasiini) on vielä harvinaista. Vuonna 2002 FiRe-laboratorioista kerätyssä aineistossa fluorokinoloneille resistenttejä kantoja oli alle 2 % (5), mutta invasiivissa pneumokokeissa fluorokinoloniresistenssiä on tavattu vain yksittäisistä kannoista (6).

Moniresistenssillä tässä yhteydessä tarkoitetaan alentunutta herkkyttä penisilliinille, erytromysiinille ja tetrasykliinille. Veri- ja aivo-selkäydinnestenyhteistä eristetyistä pneumokokeissa moniresistenssi oli vielä tuntematon ilmiö 1990-luvun loppupuolella, mutta tämän jälkeen niiden osuus on vaihdellut 1,4 – 5,4 % välillä (4). Märkänäytteissä moniresistenttien pneumokokkien osuus on jonkin verran suurempi (5). Moniresistentit kannat ovat toistaiseksi olleet vielä hyvin herkkiä fluorokinoloneille ja keftriaksonille (5, 6).

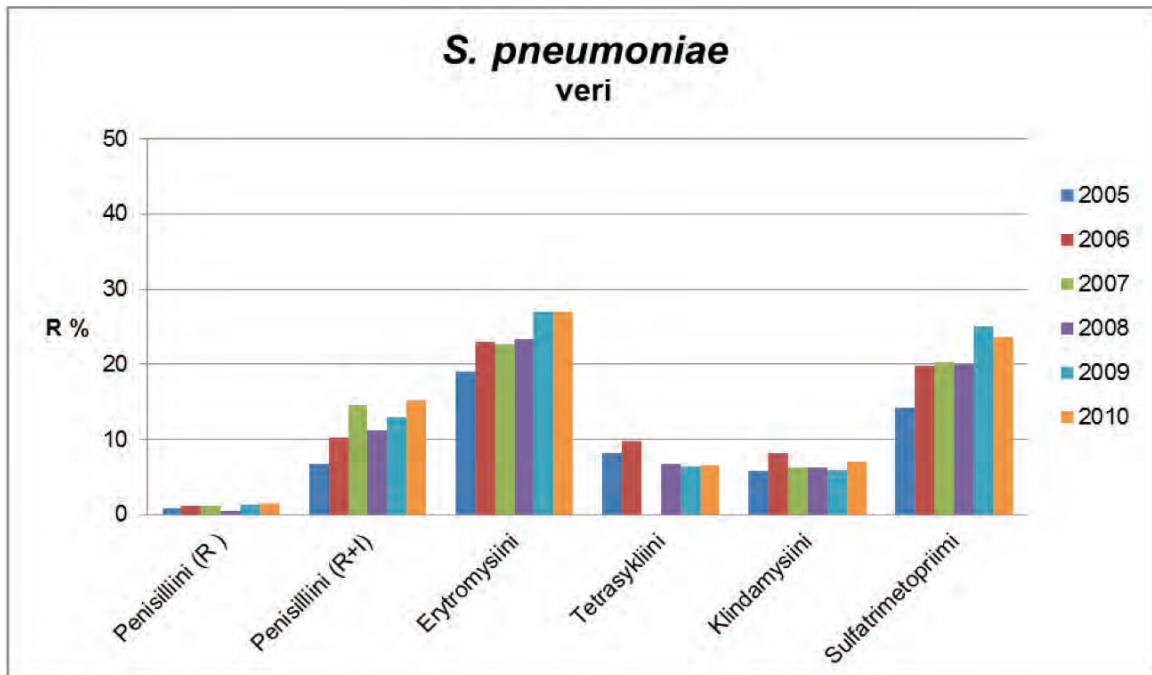
#### *Lopuksi*

Pneumokokin resistenssitilanne on tasaisesti huonontunut viimeisen vuosikymmenen aikana. Makrolidiresistenssi on niin yleistä, että niitä ei suositella ensisijaisvaihtoehdoksi pneumokokki-infektioiden hoitoon. Positiivinen seikka on se, että penisilliinille korkeasti resistenttien pneumokokkien osuus on pysynyt pienänä, minkä vuoksi penisilliiniä ja sen johdoksia voidaan yhä käyttää tavanomaisten, ei-vakavien pneumokokki-infektioiden hoidossa kunhan annokseen ja annostiheyteen kiinnitetään huomiota.

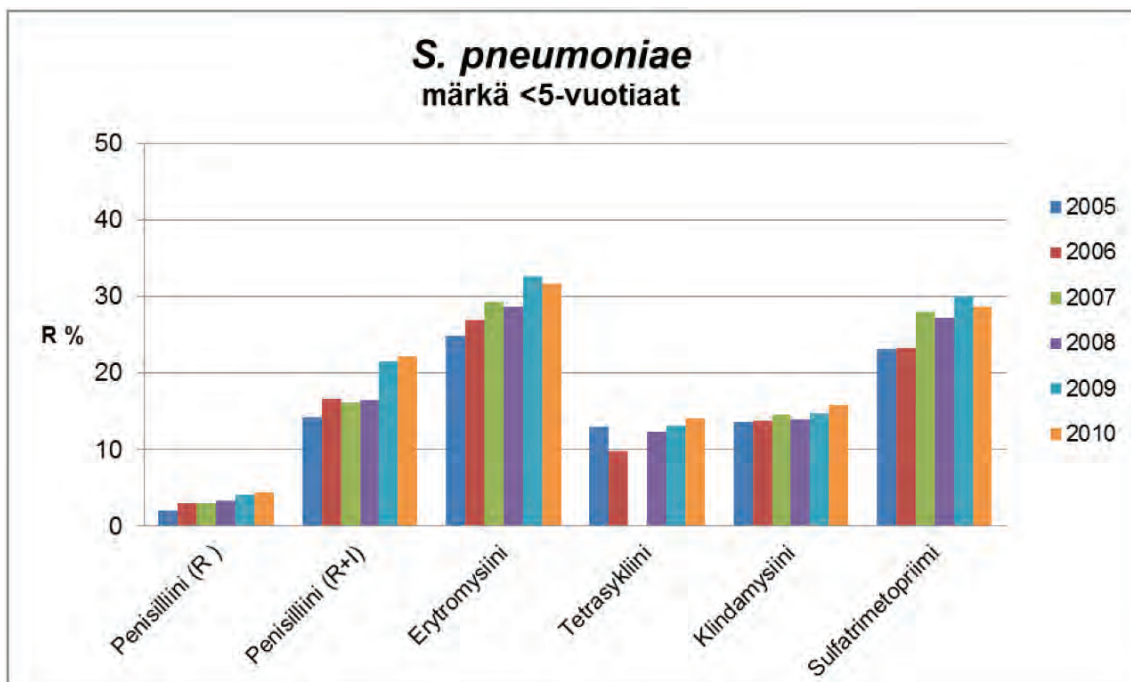
Resistenssi pneumokokeissa vaihtelee niin näytetyypin, alueen, kuin kloonien ja vallitsevien serotyypin mukaan (5, 6). Pneumokokkikonjugaattirokote otettiin yleiseen rokotusohjelmaan syksyllä 2010. Tutkimuksen mukaan seitsenvaleentinen konjugaattirokote kattaisi noin 80 % erytromysiinille resistenteistä sekä penisilliini herkkydeltään alentuneista pneumokokeista (6). Konjugaattirokotteen odotetaan vähentävän vakavia pneumokokki-infektioita huomattavasti. Alustavien tietojen mukaan pienten lasten vakavien pneumokokki-infektioiden ilmaantuvuudessa näkyikin jo selvää laskusuhdannetta. Nähtäväksi jää, mikä vaikutus rokotteen käyttöönotolla on pneumokokkien mikrobilääkeresistenssiin.



**Kuva 3.1: Mikrobilääkeresistenssin kehitys pneumokokkibakteerissa vuosina 1988–2010. Penisilliini R: penisilliinille resistentit pneumokokit, I+R: herkkydeltään alentuneet pneumokokit (7,8).**



Kuva 3.2: Veriviljelyistä eristettyjen pneumokokkien mikrobilääkeresistenssin kehitys Suomessa vuosina 2005–2010.



Kuva 3.3: Alle 5-vuotiaiden lasten märkänäytteistä eristettyjen pneumokokkien resistenssin kehitys Suomessa vuosina 2005–2010.

Viitteet:

- (1) Niemelä M, Uhari M, Möttönen M and Pokka T. Costs arising from otitis media. *Acta Paediatr* 1999, 88, 553-556.
- (2) Kilpi T, Herva E, Kaijalainen T, Syrjänen R and Takala AK. Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis*, 2001, 20, 654-662.
- (3) Keuhkokuumeen hoito [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenlääkäriyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2008 [päivitetty 28.8.2008]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
- (4) Tartuntataudit Suomessa 2010. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Raportti 17/2011. <http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/1d73f597-8188-4ff5-b33c-101d7e1c3e90>
- (5) Rantala M. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Finland with special reference to macrolides and telithromycin. Doctoral Thesis. 118 s. Publications of the National Institute for Health and Welfare, Research 8/2009. Yliopistopaino, Helsinki: THL, 2009, <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-245-058-6>
- (6) Siira L, Rantala M, Jalava J, Hakanen A, Huovinen P, Kaijanen T, Lyytikäinen O and Virolainen A. Temporal Trends of Antimicrobial Resistance and Clonality of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Finland, 2002 to 2006. *AAC*, 2009, 53, 2066-2073.
- (7) Nissinen A, Leinonen M, Huovinen P, Herva E, Katila M-L, Kontiainen S, Liimatainen O, Oinonen S, Takala AK, Mäkelä PH. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Finland, 1987-1990. *Clin Infect Dis* 1995;20:1275-1280.
- (8) Manninen R, Huovinen P, Nissinen A and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe). Increasing antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Finland. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:387-392.

### 3.2 *Haemophilus influenzae* mikrobilääkeresistenssin kehitys 1978–2010

#### **Hemofilus**

##### Tyypilliset infektiot:

- Välikorvatulehdus, sivuontelotulehdus, keuhkoastumataudin (COPD) pahenemisvaihe

##### Resistenssitilanteen vaikutus lääkevalintaan:

- Ei vaikutusta tällä hetkellä

*Haemophilus influenzae* (hemofilus) on pneumokokin ja *Moraxella catarrhalis*-bakteerin ohella tärkein pikkulasten akuutin välikorvatulehduksen ja akuutin sivuontelotulehduksen aiheuttaja. Serotyypit b:n (Hib) aiheuttamat pikkulasten septiset infektiot ja meningiitit ovat harvinaistuneet Hib-rokotteen tultua kansalliseen rokotosohjelmaan 1980-luvun puolivälissä.

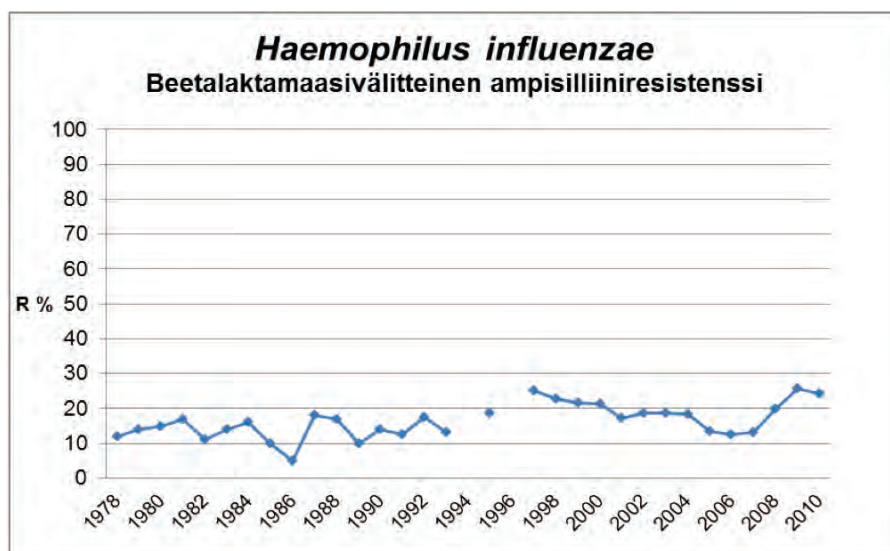
Tärkein ja edelleen yleisin lääkeresistenssi hemofiluksella on beetalaktamaasivälitteinen ampicilliini-resistenssi. Resistenssi kuvattiin maailmalla ensimmäisen kerran 1970-luvun alussa ja Suomessa ensi kerran v. 1976 (1). Resistenssin aiheuttaa sama beetalaktamaasi, TEM-1 tai sen harvinaisempi muunnos, TEM-2, joka on vastuussa *E. coli*n ampicilliiniresistenssistä. Hemofiluksella resistenssi yleistyi nopeasti saavuttaen suurin piirtein nykyisen tasonsa (20 %, kuva 3.4) 1980-luvulle tultaessa (2, 3). Tällä tasolla ampicilliiniresistenssi on muuallakin läntisissä teollisuusmaissa (6). Tärykalvopistosta pidättäytyvä hoitokäytäntö pikkulapsen akuutissa otitissa yleistyi Suomessa 1990-luvulle tultaessa, mikä saattoi johtaa siihen, että bakteeriviljelynäytteitä otettiin enimmäkseen vain komplisoituneissa tapauksissa, joihin mahdollisten mikrobilääkehoitojen seurauksena oli valikoitunut resistentti bakteerikanta. Tämä on saattanut viivästyttää löydösmateriaalia. Vuosina 1994–1995 tutkittiin Pirkanmaalla pneumokokkirokotetutkimusta edeltävästi 174 hemofiluskantaa valikoitumattomasta otiittiaineistosta ja tässä ampicilliiniresistenssin esiintyvyyttä oli 10 % ensimmäisen neljän infektion yhteydessä ja 30 % mikäli infektiota oli ollut enemmän (4).

Hemofiluksella esiintyy beetalaktamaasivälitteisen ampicilliiniresistenssin lisäksi solukalvon penisilliiniä sitovien proteiinien (penicillin-binding proteins, PBP) muuntumisesta johtuvaa ampicilliiniresistenssiä. Tällaiset, ns. BLNAR- (Beta-Lactamase-Negative Ampicillin-Resistant) kannat ovat ampicilliinin lisäksi resistenttejä myös amoksisilliini-klavulaanihappokombinaatiolle ja lisäksi 2. polven kefalosporiineille. Suun kautta nautittavat 2. polven kefalosporiinit (kefaklori ja kefuroksiimiaksetiili) eivät ole muutenkaan kovin tehokkaita hemofiluksen eradikaatiossa (5). BLNAR-kantojen esiintyvyydestä on vaikea saada luotettavaa tietoa sillä resistenssiä on vaikea havaita sen matala-asteisuudesta johtuen (BLNAR-kannan ampicilliinin sietokyky on vain noin kymmenkertainen herkkään kantaan verrattuna). Meillä, kuten muuallakin läntisissä teollisuusmaissa BLNAR-kantojen osuus on pysynyt matalana, 1–2 % tasolla (6).

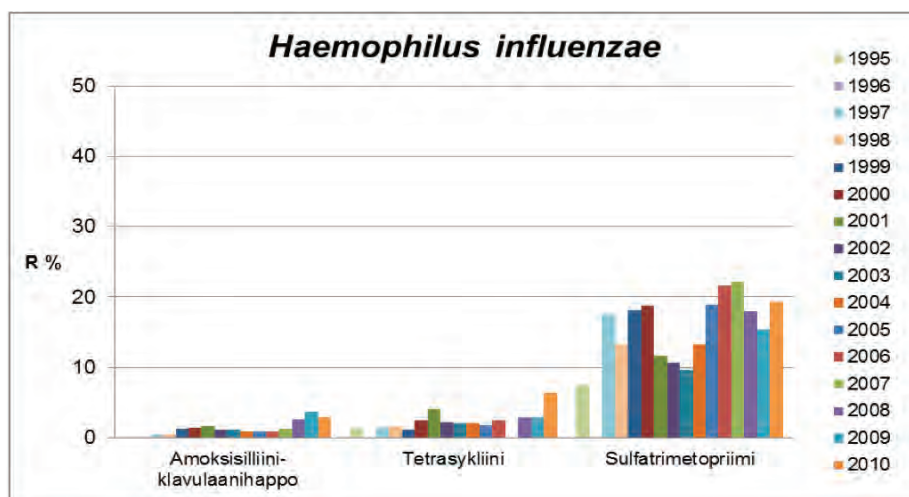
Beetalaktaamien lisäksi hemofilusinfektioissa käytetään per os doksisykliiniä ja sulfatrimetopriimiä. Makrolidien teho sen sijaan on kyseenalainen (5) ja EUCAST:n mukaan MIC-arvon ja kliinisen vasteen korrelaatio on heikko. Tetrasykliiniresistenssi on edelleen harvinaista, mutta resistenssi sulfatrimetopriimille on ollut viime vuodet 15–20 % tasolla (kuva 3.5), missä se on muuallakin läntisissä teollisuusmaissa (6).

Sekä äkillisen välikorva- että sivuontelotulehduksen Käypä hoito -suosituksessa ensisijaiseksi bakteerilääkkeeksi esitetään amoksisilliiniä. Tämä suositus pätee hyvin hemofilukseen nykyisessä resistenssitilanteessa.





Kuva 3.4: *Haemophilus influenzae*en beetalaktamaasivälitteisen ampisilliiniresistenssin kehitys Suomessa 1978–2010 (2,3).



Kuva 3.5: *Haemophilus influenzae*en (muu kuin beetalaktamaasivälitteinen) resistenssinkehitys 1995–2010 (3).  
A

Viitteet:

- (1) Siitonen A, Klossner M-L, Niemi E, Rantanen P. Meningitis caused by ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b. [in Finnish] Finnish Medical Journal 1977;32:2282-2285.
- (2) Nissinen A, Grönroos P, Huovinen P, Herva E, Katila M-L, Klaukka T, Kontiainen S, Liimatainen O, Oinonen S, Mäkelä PH. Developmet of beta-lactamase-mediated penicillin resistance in pediatric isolates of *Moraxella catarrhalis* in Finland, 1978-1993. Clin Infect Dis 1995;21:1193-6.
- (3) Manninen R, Huovinen P, Nissinen A, and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Increasing antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Finland. J Antimicrob Chemother. 1997;40:387-92.
- (4) Kilpi T, Herva E, Kaijalainen T, Syrjänen R, Takala AK. Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20: 654-62.
- (5) Dagan R, Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. Lancet Infect Dis 2002; 2: 593-604
- (6) Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. Clin Microbiol Rev 2007;20:368-89.

### 3.3 *Moraxella catarrhalis*in mikrobilääkeresistenssin kehitys 1978–2010

#### **Moraksella**

Tyypilliset infektiot:

- Välikorvatulehdus, sivuontelotulehdus, keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaihe

Resistenssitilanteen vaikutus lääkevalintaan:

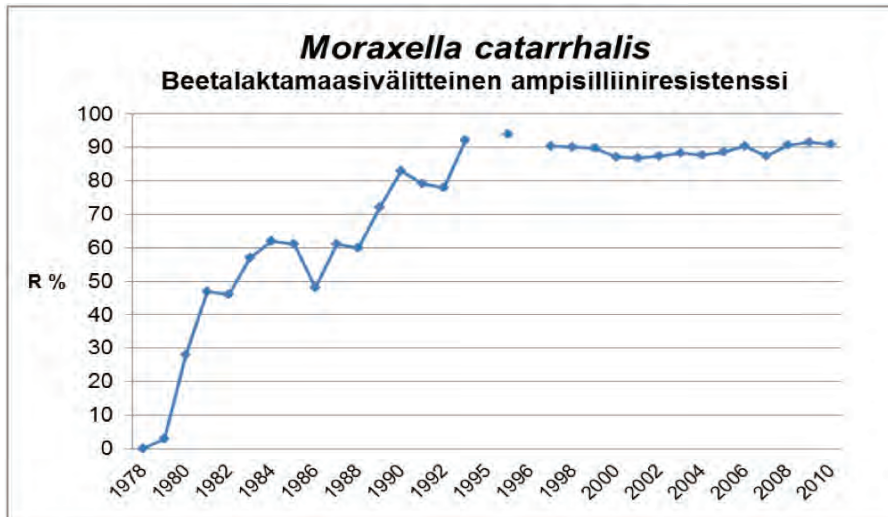
- Ei vaikutusta tällä hetkellä

*Moraxella catarrhalis* (moraksella) on yleisimpiä pikkulasten akuutin välikorvatulehduksen, akuutin sivuontelotulehduksen ja keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaiheen aiheuttajia (1).

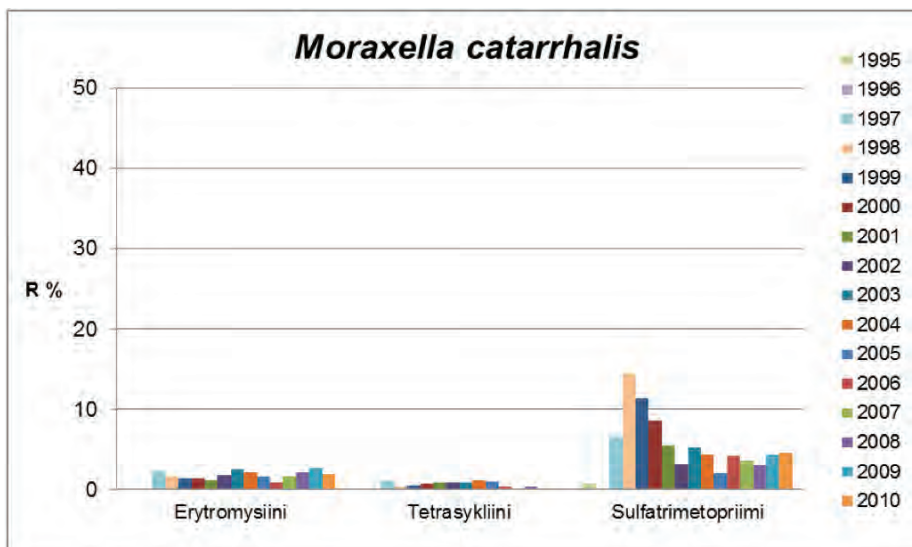
Lähes kaikki *M. catarrhalis*-kannat ovat resistenttejä ampisilliinille. Resistenssi johtuu bakteerin tuottamasta beetalaktamaasista, joka penisilliinien lisäksi hajottaa jossain määrin myös 2. polven kefalosporiineja (kefuroksiimi, kefaklori) heikentäen myös näiden tehoa. *M. catarrhalis* (aiemmin: *Branhamella catarrhalis*) tunnistettiin patogeeniksi vasta muutama vuosikymmen sitten. Aluksi suomalaisetkin kannat olivat herkkiä penisilliineille, mutta 1970-luvun lopulla ilmenivät ensimmäiset beetalaktamaasia tuottavat kannat, jotka sitten yleistyivät nopeasti (2, 3) ja nykyinen n. 90 % -taso saavutettiin 1990-luvun alussa (kuva 3.6). Kaikki kannat ovat kuitenkin herkkiä amoksisilliini-klavulaanilahapelle.

Beetalaktaameille vaihtoehtoisille peroraalisille lääkkeille (makrolidit, tetrasykliinit, sulfatrimetopriimi) *M. catarrhalis* on edelleen lähes aina herkkä (kuva 3.7).





Kuva 3.6: *Moraxella catarrhalis*-bakteerin beetalaktamaasipositiivisuuden kehitys 1978–2010 (2,3).



Kuva 3.7: *Moraxella catarrhalis*-bakteerin resistenssikehitys erytromysiinille, tetrasykliinille ja sulfatrimetopriimille 1995–2010 (3).

Viitteet:

- (1) Murphy TF, Parameswaran GI. *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 124-31.
- (2) Nissinen A, Grönroos P, Huovinen P, Herva E, Katila M-L, Klaukka T, Kontiainen S, Liimatainen O, Oinonen S, Mäkelä PH. Development of beta-lactamase-mediated penicillin resistance in pediatric isolates of *Moraxella catarrhalis* in Finland, 1978-1993. *Clin Infect Dis* 1995;21:1193-6.
- (3) Manninen R, Huovinen P, Nissinen A, and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Increasing antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Finland. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:387-92.

### 3.4 A-streptokokin mikrobilääkeresistenssin kehitys 1991–2010

#### A-streptokokki

Tyypilliset infektiot:

- Nielurisatulehdus, iho- ja pehmytkudosinfektiot, vakavat infektiot (sepsis, toksinen sokki)

Resistenssitilanteen vaikutus lääkevalintaan:

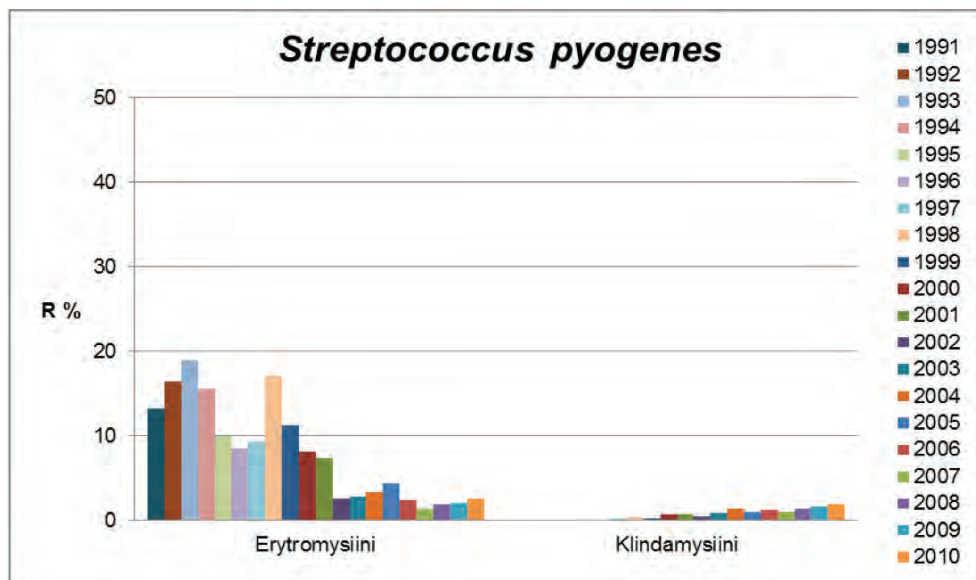
- Ei vaikutusta tällä hetkellä

*Streptococcus pyogenes* eli A-streptokokki aiheuttaa nielun ja ihon infektiota sekä joskus myös septisiä infektiota. Penisilliiniä on käytetty A-streptokokki-infektioiden hoidossa ensisijaislääkkeenä lähes 70 vuoden ajan. Tänä aikana ei ole löydetty penisilliinille eikä kefalosporiineille resistenttejä A-streptokokkikantoja. A-streptokokki on siis aina herkkä penisilliinille ja kefalosporiineille.

Vaikka A-ryhmän streptokokki on säilynyt penisilliinille herkkänä, resistenssiä muita mikrobilääkkeitä kohtaan esiintyy. Tärkeimmät penisilliinin ja 1. polven kefalosporiinien ohella käytettävät lääkkeet ovat makrolidit sekä klindamysiini. Makrolidien (atsitromysiini, klaritromysiini, roksitromysiini) herkkyysmäärittäminen tehdään käyttäen erytromysiiniä.

1990-luvun alkupuolella A-streptokokkien makrolidiresistenssi oli alueellisesti korkeimmillaan yli 40 %. Koska makrolidiresistenttien A-streptokokki-infektioiden hoito makrolideilla aiheutti hoidon epäonnistumisia ja jopa vakavia sairaalahoitoon johtavia komplikaatioita, annettiin suositus välttää makrolidien käyttöä nielu- ja ihoinfektioiden hoidossa (1). Avohoidossa penisilliiniallergisten ensisijaislääkkeeksi suositeltiin 1. polven kefalosporiineja, ellei potilas ollut saanut jostain penisilliinijohdannaisesta anafylaktista reaktiota. Suosituksen seurauksena makrolidiresistenssi laski muutamassa vuodessa 5-10 %:n tasolle. 2000-luvulla resistenssi laski edelleen ja on vuosina 2002–2010 pysynyt 2-4 %:n tasolla (kuva 3.8).

Klindamysiiniresistenssi on vuosina 2000–2010 pysynyt matalalla 0-2 %:n tasolla, mutta siinä on havaittavissa hienoinen nousutrendi. Klindamysiiniresistenssillä voi olla merkitystä vakavien A-streptokokki-infektioiden hoidossa ja toisaalta penisilliinille allergisten potilaiden hoidossa. Vaikka klindamysiini ja makrolidit ovat vaikutusmekanismeiltaan sukulaisaineita, klindamysiiniresistenssi on selvästi vähäisempää kuin makrolidiresistenssi. Tämä selittyy A-streptokokkikantojen erilaisella resistenssimekanismeilla makrolideja ja klindamysiiniä kohtaan.



Kuva 3.8: A-ryhmän streptokokin mikrobilääkeresistenssin kehitys 1991–2010.

Viitteet:

- (1) Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. The effects of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. N Engl J Med 1997;337:441-446.

### 3.5 Enterobakteerit, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter* spp.

#### 3.5.1 Taustaa

Gramnegatiivisten bakteerien soluseinä muodostuu kahdesta lipidikalvosta ja niiden välissä olevasta peptidoglykaanikerroksesta. Ulommainen lipidikalvo muodostuu lipopolysakkaridikerroksesta, joka muodostaa merkittävän esteen mikrobilääkkeen tunkeutumiselle solun sisään. Uusien mikrobilääkkeiden kehittäminen gramnegatiivisten sauvabakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon on tästä syystä vaikeaa. Koska uusia mikrobilääkkeitä ei ole näköpiirissä, on käytössä olevia mikrobilääkkeitä kohtaan kehittyvän resistenssin seuranta erityisen tärkeää.

Finres-aineistoa on kerätty jo vuodesta 1991 alkaen. Varhaisimmissa materiaaleissa ampicilliiniresistenssi on silmiinpistävä poikkeus muuten hyvin herkkien bakteerien joukossa. Sen aiheuttaja,  $\beta$ -laktamaasi TEM-1, oli yleinen jo tuolloin. Myös trimetopriimiresistenssi oli melko korkealla tasolla. Tilanteessa on tapahtunut huonontumista 2000-luvulla. Tärkein muutos on laajakirjoisia  $\beta$ -laktamaaseja (ESBL) tuottavien bakteerikantojen yleistyminen. Niitä oli löydettävissä jo 1990-luvulla, mutta lähinnä *K. pneumoniae* -isolaateista ja suhteellisen vähän. Finres-aineisto tuo hyvin esille *E. coli* resistenssissä tapahtuneen muutoksen. ESBL:ää tuottavat bakteerikannat ovat yleistyneet ja näyttävät lisääntyvän tasaisesti kliinisistä infektiosta eristettyjen kantojen joukossa.

Karbapeneemeille resistentit *Enterobacteriaceae* -heimon kannat ovat yleistyneet maailmalla huolestuttavalla vauhdilla. Toistaiseksi Suomessa ei ole havaittu kuin yksittäisiä karbapenemaasia tuottavia *E. coli*-, *Klebsiella* spp.- ja *Enterobacter cloacae* -kantoja. Tilanne on toinen non-fermentatiivisten sauvojen, *P. aeruginosan* ja *Acinetobacter* spp.:n kohdalla. Karbapeneemeille resistentin kannan löytyminen ei ole yllätys ja pieniä toistuvia epidemioita on jo havaittu. Karbapenemaaseja tuottavat kannat ovat kuitenkin vielä vähemmistönä. Suurimpaan osaan näiden kantojen aiheuttamista infektiosta löytyy edelleen tehokkaita mikrobilääkkeitä, mutta täysin resistenttien kantojen aiheuttamia infektiota on kuvattu pääasiassa HUS-piirin alueella ja yksittäisiä tapauksia on todettu myös muualla Suomessa. Finres-aineistosta on selvästi nähtävissä, että Suomessa eristetyt bakteerikannat ovat valtaosaltaan edelleen herkkiä useimmille mikrobilääkkeille.

#### 3.5.2 *Escherichia coli* mikrobilääkeresistenssin kehitys 1997–2010

##### *E. coli*

##### Tyypilliset infektiot:

- Virtsatieinfektio, pyelonefriitti, urosepsis, elintarvikevälikkeiset suolistoinfektiot

##### Resistenssitilanteen vaikutus lääkemaalintaan:

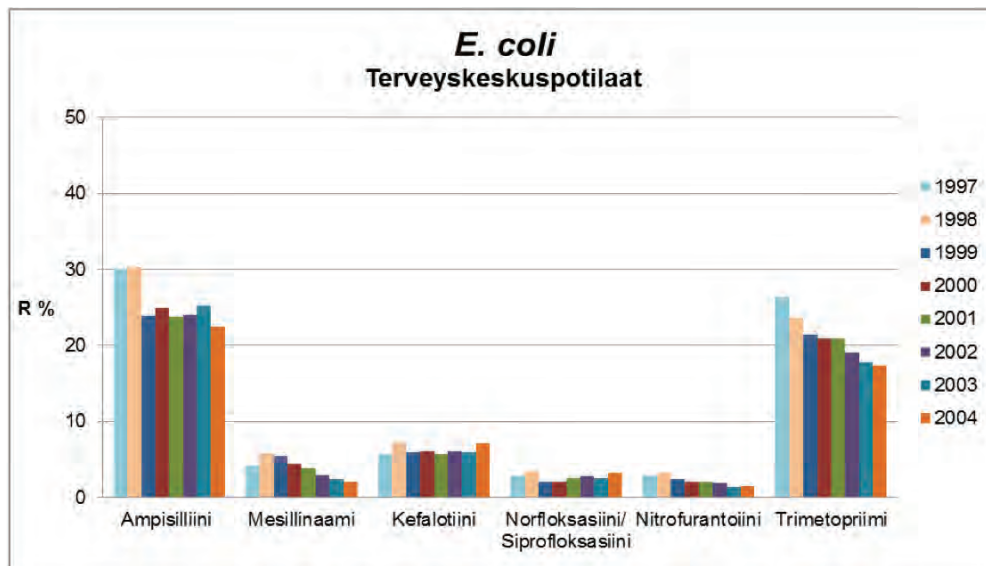
- Virtsatieinfektioiden ensilinjan lääkkeiden, erityisesti mesillinaamin ja nitrofurantoiinin herkkyys-tilanne on säilynyt hyvänä. Sen sijaan resistenssi fluorokinoloneille on lisääntynyt.
- ESBL:ää tuottavat moniresistentit bakteerikannat lisääntyvät huolestuttavalla vauhdilla, mikä vähentää tehokkaiden mikrobilääkkeiden valikoimaa.

*Escherichia coli* on kliinisesti tärkein *Enterobacteriaceae* -heimon lajeista. Se on yleisin rakkotasaisen virtsatieinfektion aiheuttaja. Se aiheuttaa myös vakavampia infektiota, joista tärkeimmät ovat pyelonefriitti ja siitä kehittyvä urosepsis. Myös intra-abdominaalisissa sekainfektioissa kuten perforoituneen appendisiitin seurauksena kehittyvässä peritoniitissa sillä on keskeinen merkitys anaerobibakteerien ohella. Lisäksi eräät kolikannat aiheuttavat elintarvikevälikkeisiä suolistoinfektioita.

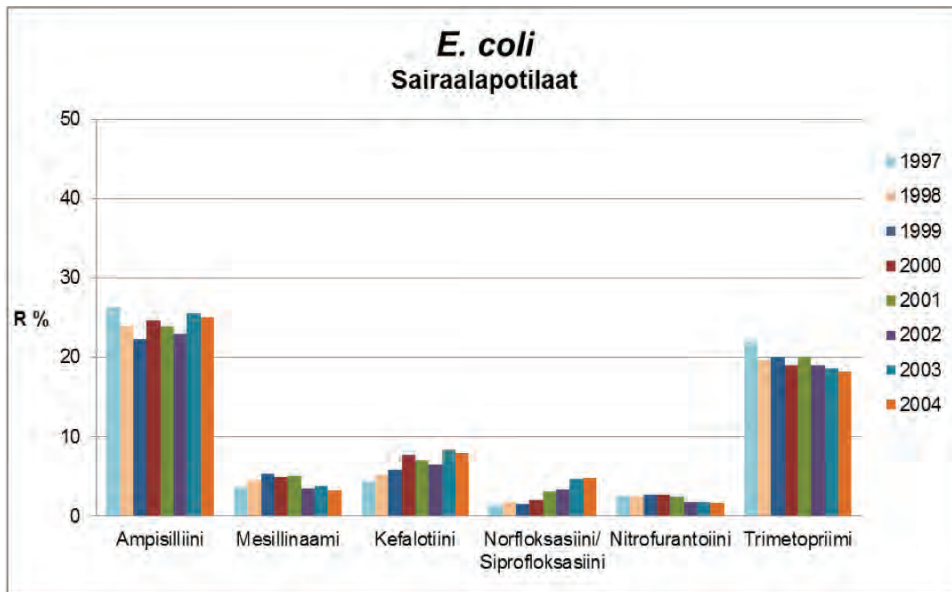
*E. coli* mikrobilääkeresistenssin kehittymisen kannalta laajakirjoista  $\beta$ -laktamaasia eli ESBL:ää tuottavien kantojen yleistyminen on merkittävä tekijä, sillä nämä kannat ovat yleensä resistenttejä  $\beta$ -laktaamien lisäksi useille eri mikrobilääkeryhmille (fluorokinolonit, trimetopriimi, aminoglykosidit ja tetrasykliinit). Moniresistenssillä on tärkeitä kliinisiä seurauksia. Erityisesti vakavasti sairaiden potilaiden kohdalla moniresistentit *E. coli* -kannat lisäävät kuolleisuutta, pidentävät hoitoaikoja ja nostavat hoidon kustannuksia (1).

ESBL:ää käsitellään erillisessä kappaleessa (kappale 3.5.4). *E. coli* resistenssi karbapeneemiryhmän antibiootteja kohtaan on toistaiseksi hyvin harvinaista (kappale 3.5.5 ja kuva 3.13).

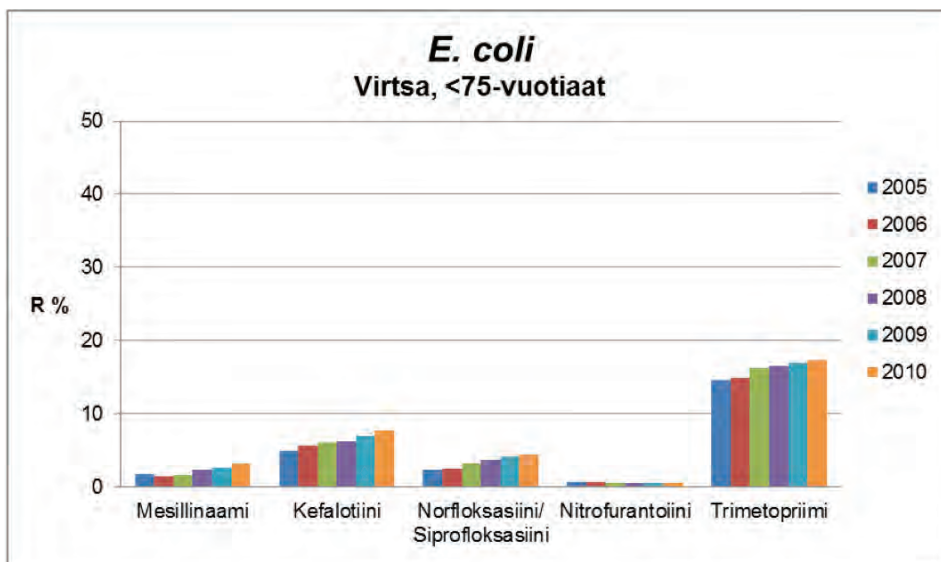
Finres-aineistoon kerätyt *E. coli* herkkyystiedot eri mikrobilääkkeille on ryhmitelty joko terveyskeskus- tai sairaalapotilaista eristettyjen *E. coli* -kantojen mukaan (vuodet 1997–2004, kuva 3.9 ja 3.10) tai virtsasta ja verestä eristettyjen *E. coli* -kantojen mukaan (vuodet 2005–2010, kuva 3.11, 3.12 ja 3.13). Lisäksi vuosien 2005–2010 aineisto on jaettu alle ja yli 75-vuotiaista potilaista eristettyjen kantojen mukaan (kuvat 3.11 ja 3.12). Kuten näistä kuvista on havaittavissa, resistenssi ampisilliiniä kohtaan on yleistä (20–30 %). Vuonna 2010 se oli verestä eristettyjen kantojen kohdalla 34 %. Tämä selittyy ampisilliinia hajottavien entsyymien, erityisesti TEM-1 yleisyydellä. Kefalotiini edustaa Finres-aineistossa 1. polven kefalosporiineja, ja resistenssi sitä kohtaan on tässä aineistossa 8–10 %. ESBL-geenien yleistymisen 2000-luvulla on vaikuttanut myös ampisilliini- ja kefalotiiniresistenssiin. Mesillinaami (jota käytetään yleensä oraalisesti imeytyvänä pivmesillinaamina) on myös  $\beta$ -laktaamiryhmän mikrobilääke, mutta nykyisen käsityksen mukaan TEM-1-entsyymi ei pysty sitä hajottamaan eikä siis aiheuttamaan resistenssiä. Suurin osa (>96 %) Finres-aineiston *E. coli* -kannoista on herkkiä mesillinaamille. ESBL-ongelman lisääntymisen takia kiinnostus mesillinaamiin rakkotasaisen virtsatieinfektion hoidossa on lisääntynyt ja todennäköisesti uusia tutkimustuloksia mesillinaamin tehosta saadaan lähiaikoina. Nitrofurantoiini on mesillinaamin tavoin säilyttänyt hyvin tehonsa *E. coli* -kantoihin, ja vain muutama prosentti kannoista on sille resistenttejä. Nitrofurantoiini onkin hyvä lääke virtsatieinfektioiden hoitoon, mikäli potilas sietää sitä muuten. Nitrofurantoiinia ei saa käyttää esimerkiksi silloin kun munuaisten toiminta on häiriintynyt. Fluorokinoloneille (norfloksasiini, levofloksasiini tai siprofloksasiini) resistenttejä kantoja on Finres-aineistossa alle 10 %. Erittäin huolestuttavaa on kuitenkin fluorokinoloniresistenssin kehityksessä havaittava selvä nouseva trendi. ESBL:ää tuottavat bakteerit ovat hyvin yleisesti resistenttejä myös fluorokinoloneille eli ESBL:ää tuottavien bakteerikantojen lisääntyminen saattaa osaltaan selittää myös fluorokinoloniresistenssin nousua. Trimetopriimi-resistenssissä oli havaittavissa laskeva trendi ennen vuotta 2004. Laskusuunta näyttää kuitenkin pysähtyneen ja kääntyneen jopa nousuksi alle 75-vuotiaista potilaista eristettyjen kantojen joukossa. Kokonaisuutena trimetopriimiresistenssi on nykyään melko korkea, 17–19 %.



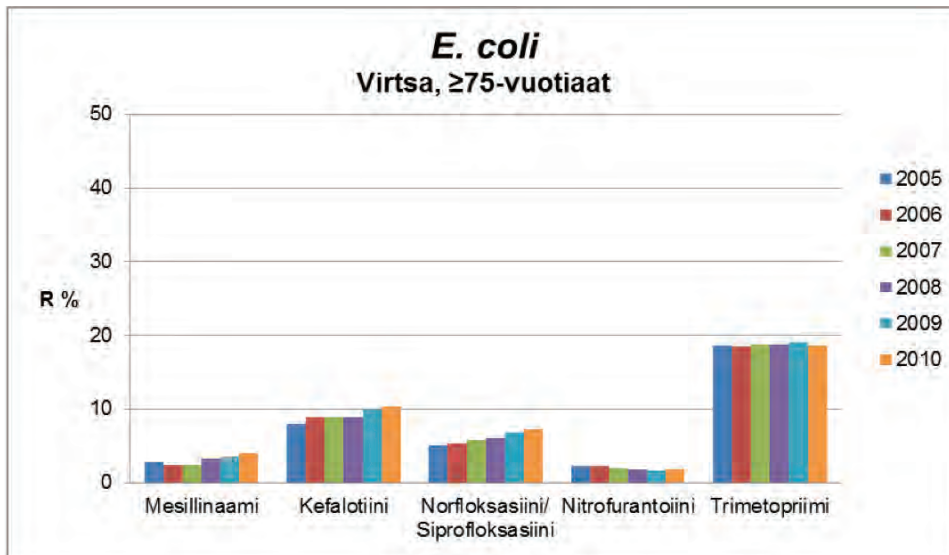
Kuva 3.9: *Escherichia coli* mikrobilääkeresistenssi 1997–2004 terveyskeskuspotilaista eristetyissä kannoissa.



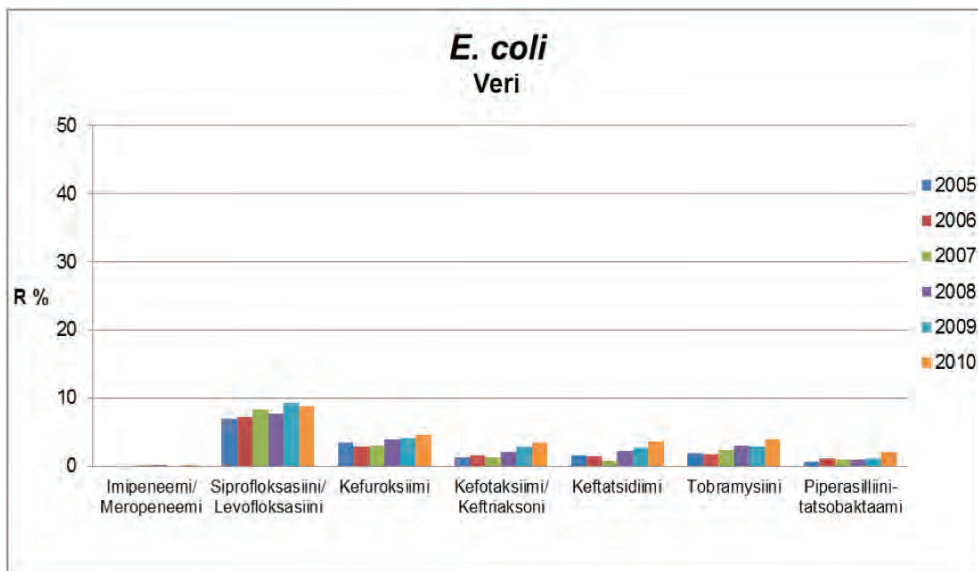
Kuva 3.10: *Escherichia coli* mikrobilääkeresistenssi 1997–2004 sairaalapotilaista eristetyissä kannoissa.



Kuva 3.11: *Escherichia coli* mikrobilääkeresistenssi 2005–2010 alle 75-vuotiaiden potilaiden virtsatieinfektioista eristetyissä kannoissa.



Kuva 3.12: *Escherichia coli* mikrobilääkeresistenssi 2005–2010 75-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden virtsatieinfektioista eristetyissä kannoissa.



Kuva 3.13: Verestä eristettyjen *Escherichia coli*-kantojen resistenssi tärkeimpiä sairaalassa käytettäviä mikrobilääkkeitä kohtaan.

Viitteet:

- (1) Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007 Nov;60(5):913-920.



### 3.5.3 *Klebsiella*-lajien mikrobilääkeresistenssin kehitys 1997–2010

#### **Klebsiella**

##### Tyypilliset infektiot:

- Virtsatieinfektiot, sairaalalähtöiset keuhkokuumeet ja septiset infektiot

##### Resistenssitilanteen vaikutus lääkevalintaan:

- Ei vaikutusta tällä hetkellä
- Yksittäisiä lähes panresistentejä bakteerikantoja saattaa esiintyä

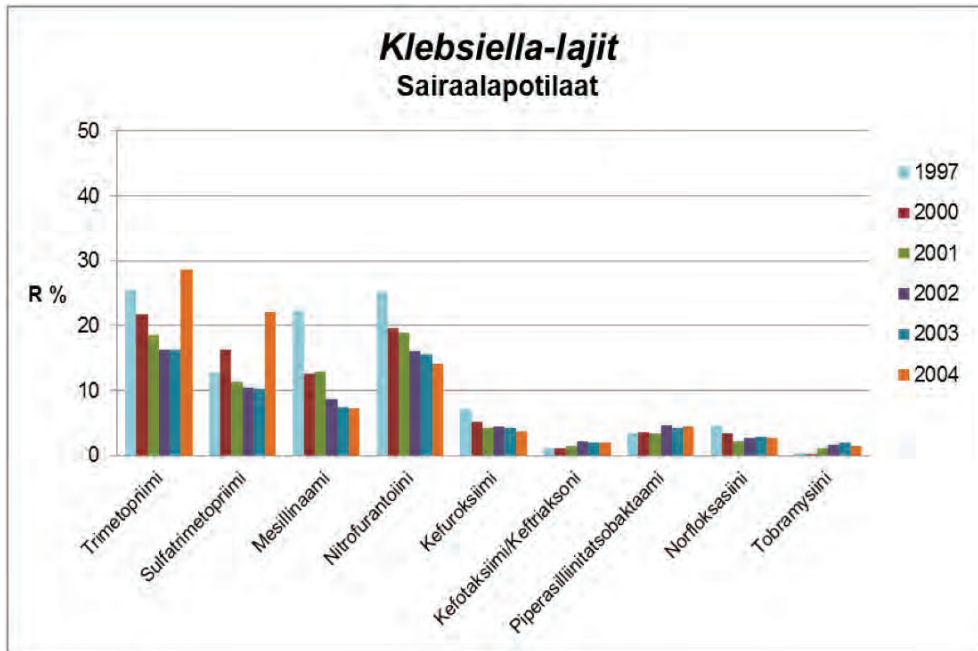
Klebsiellat kuuluvat ihmisen suoliston ja nenänielun normaalimikrobistoon. Kolmasosalla ihmisistä *Klebsiella* -lajeja löytyy suoliston mikrobistosta, ja esiintyvyys lisääntyy sairaalahoidon ja mikrobilääkehoidon yhteydessä (1). Klebsiellat aiheuttavat mm. virtsatieinfektioita, sairaalalähtöisiä keuhkokuumeita ja septisiä infektioita. Tavallisimmin infektiokanta on lähtöisin potilaan suolistosta, mutta klebsiellat säilyvät hengissä erilaisissa ympäristöissä kuten hoitohenkilökunnan käsissä, pesualltaissa ja hengityskoneissa. Mahdollisia tartuntareittejä on siis useita (2). Myös ruoka, maaperä ja vesi voivat olla *Klebsiella*-lajien aiheuttamien infektioiden lähteitä (1), tosin taudinaiheuttamiskyky, ja ilmeisesti myös mikrobilääkeresistenssi, vaihtelee eri kantojen välillä. Patogeeniset kannat eroavat yleensä maaperässä elävistä kannoista (3).

*K. pneumoniae* on yleisin kliinisistä infektionäytteistä löytyvä *Klebsiella*-laji. Entiset *Klebsiella*-lajit *Raoultella terrigena* ja *Raoultella planticola* muistuttavat *K. pneumoniae* niin läheisesti, että lajien biokemiallinen erottaminen on vaikeaa. Raoultellat ehdotettiin kuuluvan omaan sukuunsa vuonna 2001 (4), joten vanhempi Finres-materiaali sisältää myös näitä lajeja. *Raoultella*-lajit näyttäisivät olevan yleisempiä Euroopassa verrattuna Yhdysvaltoihin ja Brasiliaan (3). *K. oxytoca* on myös yleinen infektiolöydös. Sen biokemiallinen erottaminen *K. pneumoniae*sta on helppoa ja tärkeää, koska lajien luontaisessa mikrobilääkeresistenssissä on eroavuutta.

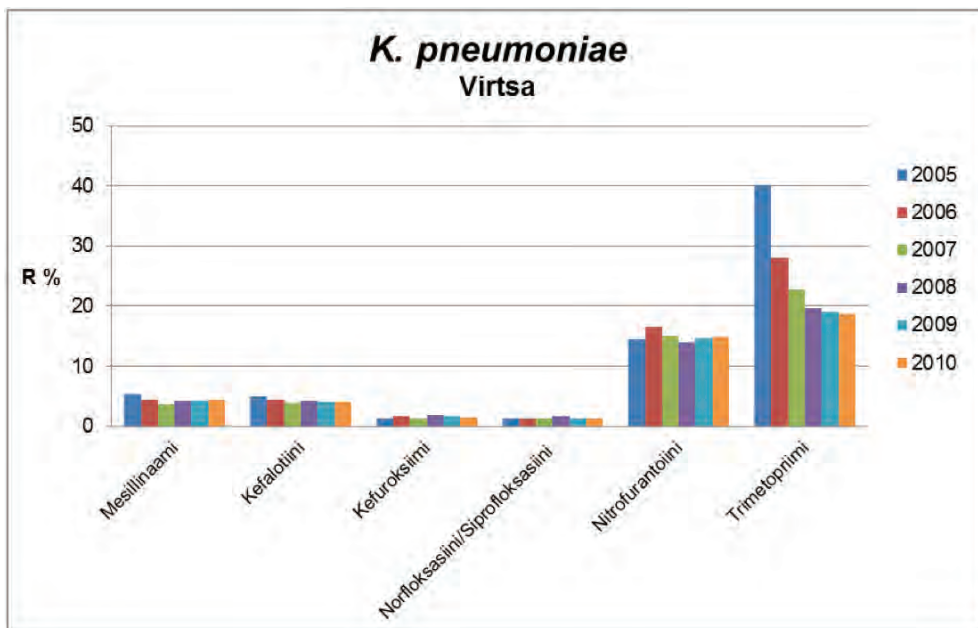
*Mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosien 1997–2004 ja 2005–2010 Finres-aineistojen perusteella*  
Vuosina 1997–2004 Finres-tietokantaan kerättiin herkkyystietoa kaikista *Klebsiella*-lajeista. Mukana olivat sairaalapotilaiden löydökset sekä aineisto terveyskeskuksista (kuva 3.14). Vuodesta 2005 lähtien Finres-aineistoon on kerätty *K. pneumoniae*en herkkyytulokset, jotka on jaoteltu virtsa- (sisältäen sairaala- ja avohoitolöydökset) ja veriviljelykantoihin (kuvat 3.15 ja 3.16). Siten ajanjaksot 1997–2004 ja 2005–2010 eivät vastaa täysin sisällöllisesti toisiaan.

Kefalosporiineille, fluorokinoloneille, aminoglykosideille ja karbapeneemeille resistenssi on pysynyt alhaisena kaikki nämä vuodet, alle 5 %, ja mitään selvää muutossuuntaa ei ole havaittavissa. Nitrofurantoiini ja mesillinaami ovat mielenkiintoisia, koska ensimmäisen seurantajakson aikana (1997–2004) resistenssissä on selvä laskeva suunta. Testattujen kantojen lukumäärä on iso, joten sattuma tuskin selittää havaittua laskua. Esimerkiksi mesillinaamin kohdalla tutkittujen kantojen lukumäärä on 5188 vuonna 1997 ja vaihtelee välillä 3879 – 6802 vuosina 2000–2004. Resistenssin lasku näiden mikrobilääkkeiden kohdalla ei kuitenkaan näytä jatkuvan vuoden 2005 jälkeen.

Trimetopriimin ja sulfatrimetopriimin kohdalla on havaittavissa resistenssiipiikki vuosina 2004–06. Ilmiö näkyi sekä veriviljely- että virtsalöydöksissä ja resistenssi jakautui tuolloin melko tasaisesti koko maahan. Havainnolle ei ole hyvää selitystä. Eräs mahdollisuus on, että näille antibiooteille resistentti bakteerikloni olisi tuolloin levinnyt useisiin eri sairaaloihin. Pelkän Finres-aineiston perusteella tätä ei kuitenkaan voida todistaa.

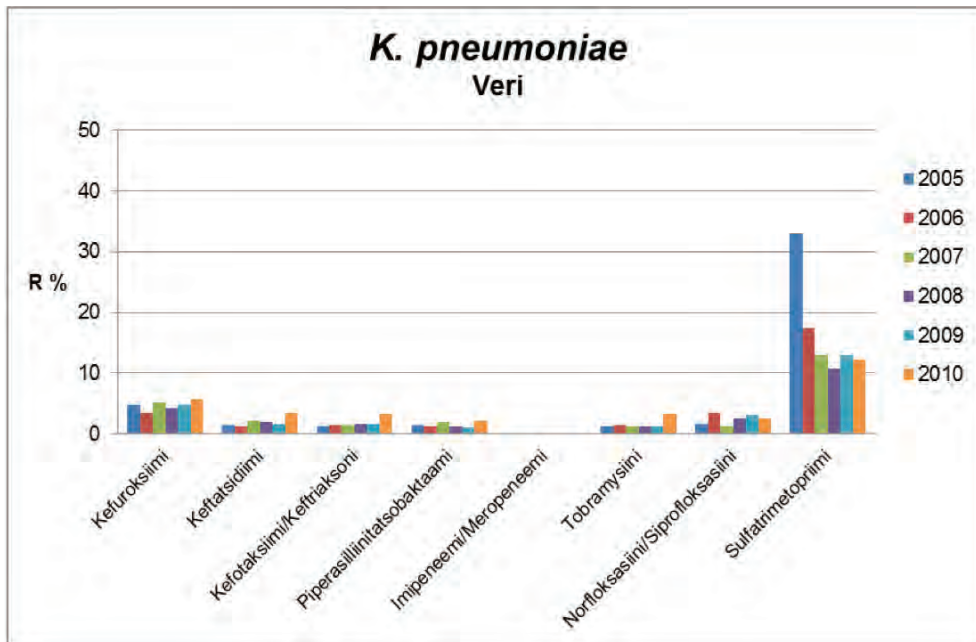


Kuva 3.14: *Klebsiella*-lajien mikrobilääkeresistenssi 1997–2004 sairaalapotilaista eristetyissä kannoissa.



Kuva 3.15: *Klebsiella pneumoniae* mikrobilääkeresistenssi 2005–2010 virtsasta eristetyissä kannoissa.





**Kuva 3.16: *Klebsiella pneumoniae* mikrobilääkeresistenssi 2005–2010 verestä eristetyissä kannoissa.**

Viitteet:

- (1) Janda JM. The Enterobacteria. 2nd ed. Washington D.C.: ASM Press; 2006.
- (2) Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, Stock F, NISC Comparative Sequencing Program, Henderson DK, et al. Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Whole-Genome Sequencing. *Sci Transl Med* 2012 Aug 22;4(148):148ra116.
- (3) Versalovic J editor. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington D.C.: ASM Press; 2011.
- (4) Phylogenetic analyses of *Klebsiella* species delineate *Klebsiella* and *Raoultella* gen. nov., with description of *Raoultella ornithinolytica* comb. nov., *Raoultella terrigena* comb. nov. and *Raoultella planticola* comb. nov. Drancourt M, Bollet C, Carta A, Rous-selier P. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001 May;51(Pt 3):925-32.

### 3.5.4 Laajakirjoisia $\beta$ -laktamaaseja (ESBL) tuottavat bakteerit

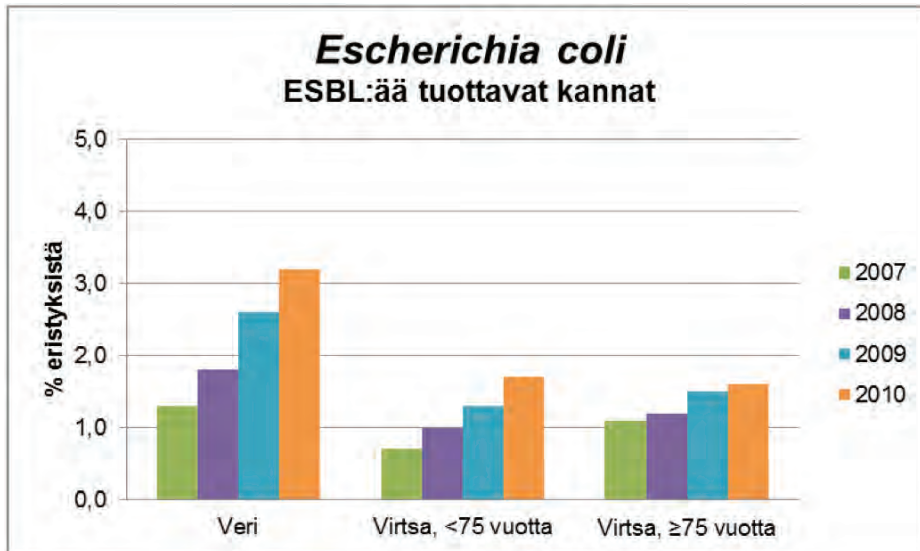
Bakteerien tuottamat beetalaktamaasit ( $\beta$ -laktamaasit) ovat entsyymejä, jotka voivat hajottaa  $\beta$ -laktaamirenkään omaavia mikrobilääkkeitä, kuten penisilliinejä ja siten aiheuttaa bakteerin resistenssin kyseisiä mikrobilääkkeitä kohtaan. Laajakirjoiset  $\beta$ -laktamaasit (ESBL, extended-spectrum  $\beta$ -lactamases) pystyvät hajottamaan kefalosporiineja (esimerkiksi keftriaksoni) ja monobaktaameja (atstreonaami), mutta eivät karbapeneemejä (imipeneemi, meropeneemi, ertapeneemi). ESBL-geenejä esiintyy gramnegatiivisissa *Enterobacteriaceae* -heimon sauvabakteereissa. Kliinisesti merkittävimpiä ovat ESBL:ää tuottavat *E. coli*- ja *K. pneumoniae* -kannat. ESBL:ää tuottavat bakteerikannat ovat resistenttejä penisilliinien ja kefalosporiinien lisäksi usein fluorokinoloneille, aminoglykosideille, trimetopriimille, ja tetrasykliineille (1), mikä vaikeuttaa mikrobilääkehoitoa.

#### *Epidemiologisen tilanteen muuttuminen Suomessa*

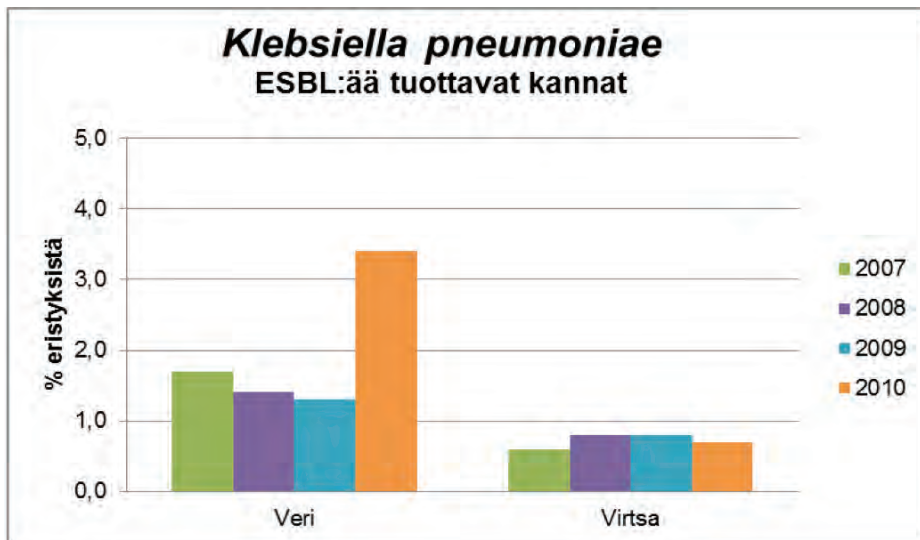
ESBL:ää tuottavien bakteerien kohdalla on havaittavissa maailmanlaajuinen muutos sekä ESBL-geenien että bakteerilajien kohdalla. Ensimmäiset ESBL-geenit löydettiin jo 1980-luvun alkupuolella (2). Tällöin kyse oli yleensä *K. pneumoniae*-kannasta, joka oli hankkinut TEM- tai SHV-ryhmän ESBL-geenin (3). 2000-luvun alussa Iso-Britanniassa havaittiin ESBL:ää tuottavien bakteerien nopea lisääntyminen. Kyse oli CTX-M-ryhmän ESBL-geenejä kantavien *E. coli*-kantojen yleistymisestä (1).

Suomessa on havaittu sama kehitys ESBL:ää tuottavien bakteerien kohdalla kuin mitä muuallakin. 1990-luvulla ESBL:ää tuottavat bakteerikannat olivat harvinaisia ja ESBL-geenit olivat samoja mitä tuolin raportoitiin maailmalla. Vuonna 1997 julkaistussa suomalaisessa FiRe-tutkimuksessa 0,6 % *E. coli*-kannoista ja 2,3 % *K. pneumoniae*-kannoista oli resistenttejä 3. polven kefalosporiineille (4). Näistä kannoista löydettiin TEM- ja SHV-tyyppisiä geenejä. 2000-luvulla tilanne on muuttunut ja ESBL-ongelma pahentunut. Vuosien 2002–2004 välillä kerätystä koko maan kattavasta materiaalista voidaan todeta, että CTX-M-ryhmän ESBL-geeni löytyy nyt yli 90 % ESBL:ää tuottavista *E. coli*-kannoista. Myös *K. pneumoniae* kohdalla CTX-M-geenit olivat yleisimpiä löydettyistä ESBL-geeneistä (5). ESBL-positiiviset kannat on ilmoitettu Finres-aineistossa erikseen vuodesta 2007 lähtien. Näiden ESBL:ää tuottavien bakteerikantojen osuus on kasvussa (kuvat 3.17 ja 3.18). Vuonna 2011 verestä eristetyistä *E. coli*-kannoista 4,6 % ja virtsasta eristetyistä kannoista yli 2 % oli ESBL:ää tuottavia. Vastaavat luvut *K. pneumoniae*-kannoille ovat 1,7 % ja 1,0 %. ESBL:ää tuottavien *E. coli*-kantojen kohdalla on havaittavissa selvä nouseva suunta. Vastaavaa nousua ei havaita *K. pneumoniae* kohdalla. Tällä hetkellä ei ole tietoa siitä kuinka suuri osa suomalaisista kantaa ESBL:ää tuottavaa *E. coli*-kantaa suolistossaan, mutta esimerkiksi matkailun tiedetään altistavan kolonisoitumiselle. *E. coli* on tärkeä avohoitolähtöisten virtsatieinfektioiden aiheuttaja ja on mahdollista, että Finres-aineistossa havaittava nousu selittyy väestön lisääntyvällä kolonisoitumisella ESBL:ää tuottavilla *E. coli*-kannoilla. ESBL:ää tuottavat *K. pneumoniae*-kannat liittyvät edelleen enemmän sairaalainfektioihin ja vaihtelu niiden esiintymisessä voi liittyä ajallisesti ja paikallisesti rajoittuneisiin sairaalaepidemioihin. Veriviljelykantojen lukumäärä on pieni, joten pienetkin vaihtelut näkyvät suurina muutoksina prosenttiosuuksissa, esimerkiksi vuoden 2010 piikki koostuu 15:sta kannasta (kuva 3.18). *K. pneumoniae* ESBL-kantojen osuudessa ei voi havaita samaa nousevaa suuntaa kuin *E. coli* kohdalla.

*E. coli* ja *K. pneumoniae* resistenssi tärkeimpiä sairaalassa käytettäviä mikrobilääkkeitä kohtaan on edelleen suhteellisen vähäistä (kappale 3.5.2 kuva 3.13 ja kappale 3.5.3 kuva 3.14). ESBL:ää tuottavat bakteerikannat ovat kuitenkin moniresistenttejä, joten niiden yleistymisen vaikuttaa myös muiden mikrobilääkkeiden tehokkuuteen.



Kuva 3.17: ESBL:ää tuottavien *Escherichia coli*-kantojen osuuden muutos.



Kuva 3.18: ESBL:ää tuottavien *Klebsiella pneumoniae*-kantojen osuuden muutos.

Viitteet:

- (1) Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME, Turton J, Fagan EJ, James D, et al. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2004 Oct;54(4):735-743.
- (2) Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983 Nov-Dec;11(6):315-317.
- (3) Peirano G, Sang JH, Pitondo-Silva A, Laupland KB, Pitout JD. Molecular epidemiology of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* over a 10 year period in Calgary, Canada. *J Antimicrob Chemother* 2012 May;67(5):1114-1120.
- (4) Manninen R, Auvinen H, Huovinen P, The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe). Resistance to second- and third-generation cephalosporins among *Escherichia coli* and *Klebsiella* species is rare in Finland. *Clin Microbiol Infect* 1997 Aug;3(4):408-413.
- (5) Nyberg SD, Osterblad M, Hakanen AJ, Huovinen P, Jalava J, Resistance TF. Detection and molecular genetics of extended-spectrum beta-lactamases among cefuroxime-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. isolates from Finland, 2002-2004. *Scand J Infect Dis* 2007;39(5):417-424.

### 3.5.5 Karbapeneemiresistenssi

#### ***P. aeruginosa***

Tyypilliset infektiot:

- Opportunistiset sairaalainfektiot, iho- ja pehmytkudosinfektiot

Resistenssitilanteen vaikutus lääkevalintaan:

- Pääsääntöisesti ei vaikutusta tällä hetkellä
- Lähes, tai kokonaan panresistenttejä kantoja saattaa esiintyä sairaaloissa

#### **Akinetobakteeri**

Tyypilliset infektiot:

- U]] [ | č } ä c ä ^ o ä - \ | ä d ä } ^ { [ ] ä z ä @ ä h ä C ä c ä ä - \ | ä o ä t ä o ä ä ä ä - \ | ä c

Resistenssitilanteen vaikutus lääkevalintaan:

- Pääsääntöisesti ei vaikutusta tällä hetkellä
- Lähes, tai kokonaan panresistenttejä kantoja saattaa esiintyä sairaaloissa

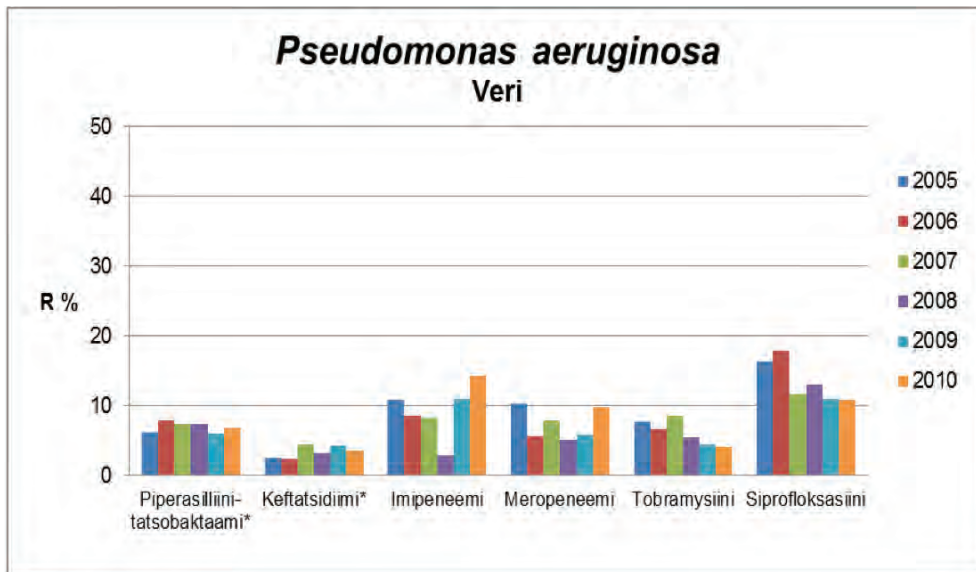
Karbapeneemejä (imipeneemi, meropeneemi, ertapeneemi) pidetään viimeisenä lääkeryhmänä, joka on laajasti säilyttänyt tehonsa gramnegatiivisia bakteereja kohtaan. Ne kuuluvat  $\beta$ -laktaameihin ja ovat siten yleensä hyvin siedettyjä ja tehokkaita lääkkeitä. Gramnegatiivisten sauvabakteerien resistenssi karbapeneemejä kohtaan kuitenkin lisääntyy maailmalla huolestuttavalla nopeudella. Erityisesti tämä koskee *Enterobacteriaceae*-heimon lajeja kuten *E. coli* ja *K. pneumoniae*, mutta myös non-fermentatiivisia sauvabakteereja *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter baumannii* (1, 2). Hyvin usein karbapeneemeille resistentit gramnegatiiviset bakteerit ovat resistenttejä myös useille muille mikrobilääkeryhmille, tai jopa kaikille käytössä oleville mikrobilääkkeille, mikä aiheuttaa merkittäviä hoidollisia ongelmia (3). Resistenssi karbapeneemeja vastaan voi syntyä usealla eri mekanismilla, ja niitä hajottavat entsyymit, karbapenemaasit ovat tärkein seurattava resistenssitekijä. Tämä on syytä muistaa varsinkin non-fermentatiivisten lajien kohdalla, sillä niiden joukossa muut tekijät kuin karbapenemaasit ovat yleisiä. Karbapenemaaseja tuottavia bakteerikantoja esiintyy erityisesti sairaalaympäristössä, mutta viimeaikaisimpien tutkimusten valossa niitä löytyy myös avohoitolähtöisten infektioiden yhteydessä tilanteissa, missä potilaalla on ollut kontakti sellaiseen maahan (esimerkiksi Intiaan), jossa näitä bakteereja esiintyy endeemisenä.

Karbapeneemiresistenssin seurannan kannalta on mielekästä erottaa *Enterobacteriaceae* -heimon lajit non-fermentatiivisista lajeista, sekä niiden taudinaiheuttamiskyvyn, että edellä mainitun resistenssimekanismieron takia. Kappaleissa 3.5.2 ja 3.5.3 on esitettyä *E. coli* ja *K. pneumoniae* karbapeneemiresistenssin kehitys vuosien 2005–2010 välillä. Kuten kuvista 3.13 ja 3.16 ilmenee, ei karbapeneemeille resistenttejä kantoja juurikaan esiinny. Tällä hetkellä Suomessa eristetään keskimäärin yksi karbapenemaasia tuottava *Enterobacteriaceae*-heimon laji kuukaudessa (4). Suurimmalla osalla karbapenemaasi-positiivisista potilaista on kontakti ulkomaille. Yleisimmät löydetty karbapenemaasigeenit ovat OXA-48/181, KPC, VIM ja NDM (4).

Non-fermentatiivisten gramnegatiivisten lajien kohdalla karbapeneemit ovat tärkeä mikrobilääkeryhmä myös siitä syystä, että nämä bakteerilajit ovat luonnostaan resistenttejä useille muille mikrobilääkeryhmille. Kuvissa 3.19 ja 3.20 on esitettyä *P. aeruginosa* ja *Acinetobacter*-lajien (*A. baumannii* tärkeimpänä) resistenssin kehittyminen tärkeimmille käytössä oleville mikrobilääkkeille. *P. aeruginosa* ja *Acinetobacter*-lajien kohdalla karbapeneemeille resistenttejä bakteerikantoja esiintyy enemmän kuin *Enterobacteriaceae*-heimon kohdalla. Karbapeneemiresistenssin taso vaihtelee, eikä selvää suuntaa ole havaittavissa ainakaan *Acinetobacter*-lajien kohdalla. *P. aeruginosa* karbapeneemiresistenssi saattaa olla hienoisessa nousussa ja vaatii seurantaa. Todennäköisesti paikalliset pienet epidemiat vaikuttavat lukuihin. Karbapenemaaseja tuottavia bakteerikantoja löydetään harvakseltaan ja suurin osa karbapeneemiresistenssistä selittyy *P. aeruginosa* kohdalla muilla mekanismeilla kuin karbapenemaaseilla (THL:n ja HUSLAB:n julkaisemat aineisto). Laajaa karbapenemaasia tuottavien bakteerikantojen aiheuttamaa epidemiaa ei toistaiseksi ole havaittu, mutta vastustuskyvyltään alentuneilla potilailla on *Enterobacteriaceae*-lajeista poiketen havaittu jo pitempään endeemistä, klonaalista leviämistä sekä *Acinetobacter*-lajeilla että *P. aeruginosa* kohdalla

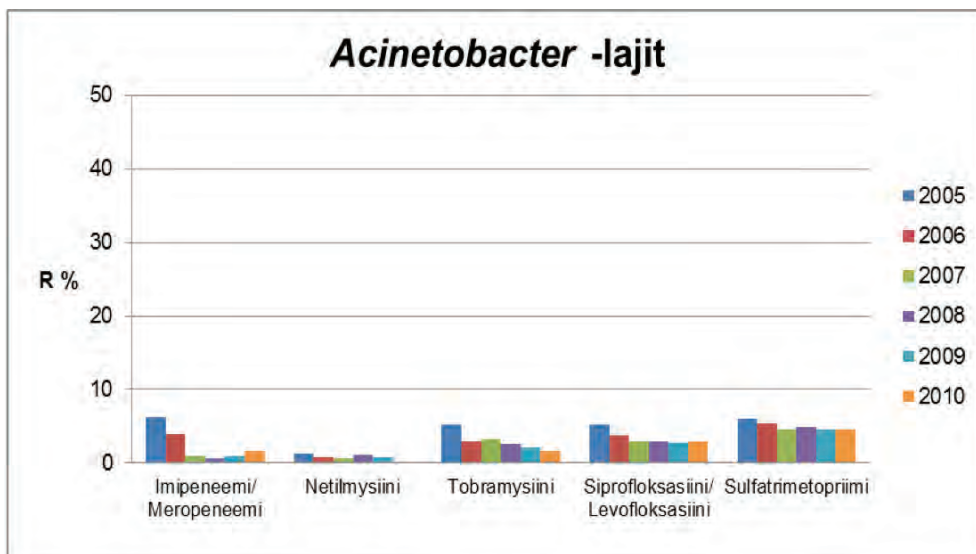
(HUSLAB:n julkaisematon aineisto). *P. aeruginosa* kohdalla VIM- ja IMP-karbapenemaasigeenit ovat yleisimmät löydetyistä karbapenemaaseista. *A. baumannilla* esiintyy OXA-ryhmän karbapenemaaseja (THL:n ja HUSLAB:n julkaisematon aineisto).

Kuten kuvista 3.19 ja 3.20, sekä kappaleiden 3.5.2 ja 3.5.3 kuvista on todettavissa, suurin osa käytössä olevista mikrobilääkkeistä on edelleen suhteellisen tehokkaita non-fermentatiivisia sauvoja sekä *Enterobacteriaceae* -heimon lajeja kohtaan. Suomessa ei toistaiseksi ole esiintynyt kuin yksittäisinä isolaatteina tai pieniä ryvastyminä lähes kaikille mikrobilääkkeille resistenttejä bakteerikantoja. Näissäkin tapauksissa polymyksiiniryhmän antibiootit (esimerkiksi kolistiini) saattavat edelleen olla käyttökelpoisia lääkkeitä. Kolistiinin herkkyystietoja ei toistaiseksi kerätä Finres-aineistoon.



\*FiRe-standardin/CLSI:n mukainen herkkyystulkinta aliarvioi resistenssiä. EUCAST:n tulkinnan mukainen resistenssiprosentti vuonna 2011 on kaksinkertainen edellisiin vuosiin verrattuna.

**Kuva 3.19: *Pseudomonas aeruginosa* resistenssi tärkeimpiä mikrobilääkkeitä kohtaan.**



**Kuva 3.20: *Acinetobacter*-lajien resistenssi tärkeimpiä mikrobilääkkeitä kohtaan.**

Viitteet:

- (1) Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012 May;18(5):413-431.
- (2) Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill* 2010 Nov 18;15(46):19711.
- (3) Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 Mar;52(3):1028-1033.
- (4) Österblad M, Kirveskari J, Hakanen AJ, Tissari P, Vaara M, Jalava J. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Finland: the first years (2008-11). *J Antimicrob Chemother* 2012 Jul 31.



### 3.6 *Staphylococcus aureuksen* mikrobilääkeresistenssi 1991–2010

#### Stafylokokki

Tyypilliset infektiot:

- Ihoinfektiot, selluliitti, sepsis, endokardiitti

Resistenssitilanteen vaikutus lääkevalintaan:

- Ei vaikutusta tällä hetkellä koko maan tasolla. Alueellisesti MRSA-tilanne pitää ottaa huomioon.

Ainakin puolet ihmisistä kantaa *Staphylococcus aureusta* nenässään joko pysyvästi tai ohimenevästi. Kolonisaatiota esiintyy myös nielussa ja kosteilla ihoalueilla. *S. aureus* -infektion aiheuttaja on useimmiten lähtöisin potilaan omasta bakteeristosta, mutta stafylokokit voivat myös siirtyä henkilöstä toiseen suoraan kosketuksen kautta tai välillisesti ympäristöstä.

*S. aureus* on tärkein märkäisten ihoinfektioiden aiheuttaja. Joillakin *S. aureuksen* nenäkantajilla voi esiintyä toistuvia ihopaiseita. Paikallinen infektio voi levitä ihonalaiskudokseen selluliitiksi ja edelleen bakteremiaksi. Bakteremiaa voi seurata vakava septinen shokki ja/tai metastaattiset infektiopesäkkeet sisäelimiin. *S. aureus* on nykyään myös yksi yleisimmistä endokardiitin aiheuttajista, erityisesti huumeidenkäyttäjillä. *S. aureus* -infektioiden kirjoon kuuluvat myös septinen artriitti ja osteomyeliitti.

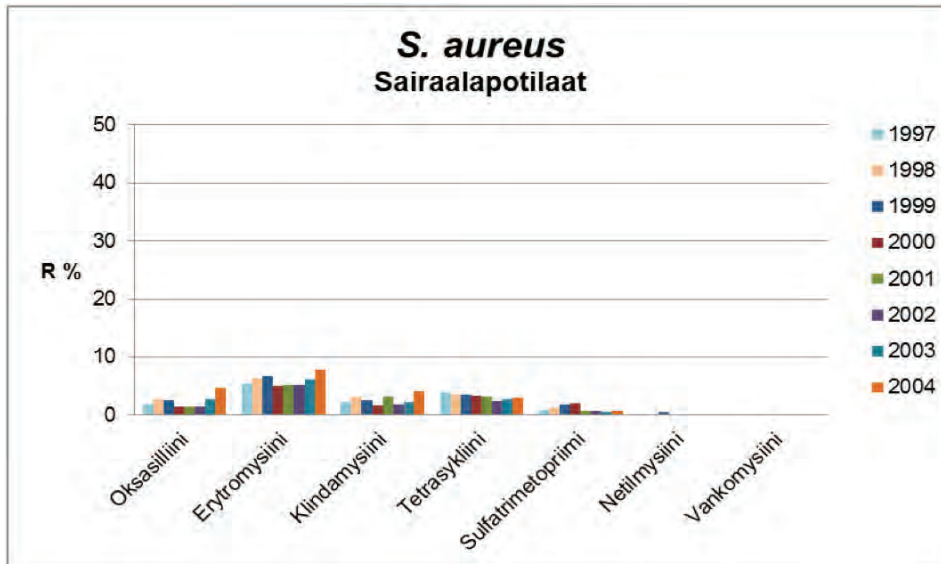
*S. aureus* oli mikrobilääkeaikakauden alussa herkkä jopa tavalliselle penisilliinille, mutta kyky hajottaa sitä levisi *S. aureus* -kannoissa nopeasti. Penisillinaasia kestävä ns. stafylokokkipenisilliini (mm. metisilliini, kloksasilliini ja oksasilliini) kehitettiin tämän ongelman ratkaisuksi. Ensimmäiset metisilliinille resistentit *S. aureus*-kannat (MRSA) todettiin kuitenkin jo 1960-luvun alussa vain parin vuoden kuluttua lääkkeen tulosta markkinoille. Resistenssi johtuu bakteerin hankkimasta uudesta soluseinän rakentamiseen osallistuvasta proteiinista, johon metisilliini (ja muut beetalaktaamit) eivät sitoudu ja siten kykene estämään sen toimintaa. Resistenssiä välittää *mecA* -geeni (sekä uusimman tiedon mukaan jotkut sen variantit), jonka oletetaan pystyvän myös siirtymään stafylokokkikannasta toiseen.

MRSA-kannat yleistyivät maailman sairaaloissa etenkin 1980-luvulta alkaen. Suomen ensimmäiset sairaalaepidemioiden koettiin 1991 ja 1990-luvun puoliväliin asti Suomessa todettiin noin 100 MRSA-tapausta vuodessa (1). MRSA-löydökset lisääntyivät melko jyrkästi vuodesta 1997 vuoteen 2004: sairaaloissa oksasilliiniresistenttien *S. aureusten* osuus lisääntyi 2,6-kertaiseksi vajaasta kahdesta lähelle viittä prosenttia (kuva 3.21). Samanlainen nousu näkyy terveyskeskusnäytteissä; oksasilliiniresistenttien kantojen osuus kasvoi vajaasta yhdestä neljään prosenttiin (kuva 3.22). Nousun takana oli kahden maailmanlaajuisesti levinneen MRSA-kloonin yleistyminen Suomessa, mutta myös ns. avohoidon MRSA-kantojen esiinmarssi (2). Siinä missä maailman sairaaloita pitkään kiertäneet MRSA-kannat ovat usein keränneet resistenssiä useille mikrobilääkeryhmille, avohoidon kannat ovat resistenttejä vain beetalaktaameille. Näiden kantojen osuuden lisääntymiseen vaikutti todennäköisesti myös laboratoriomenetelmien kehittyminen entistä herkemiksi.

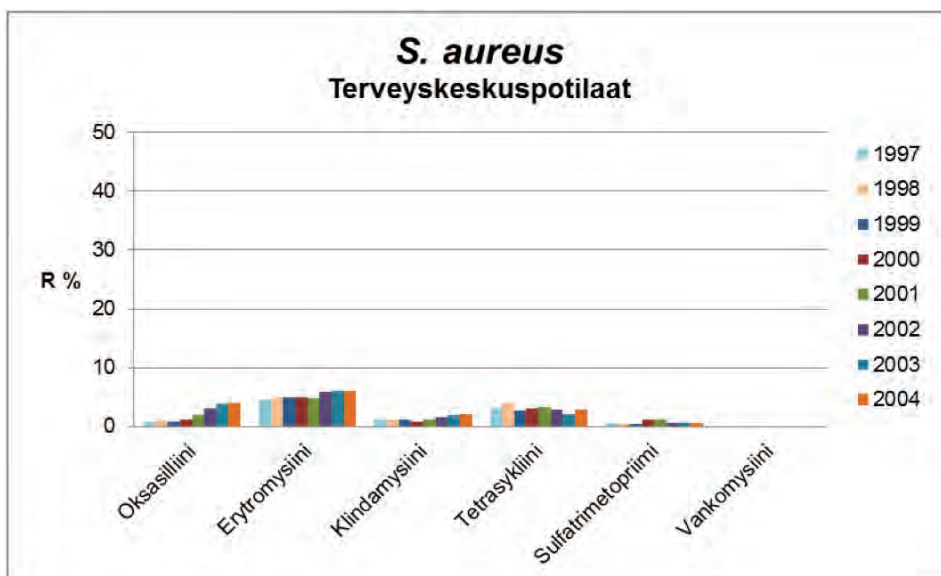
MRSA-löydösten jyrkkä nousu ei onneksi jatkunut vuodesta 2005 vuoteen 2010. MRSA:n osuus niin veri- kuin märkäviljelyistä eristetyistä *S. aureuksista* vakiintui 2-3 %:iin (kuvat 3.23 ja 3.24). Alueellinen vaihtelu on suurta, ja useimmissa sairaaloissa invasiiviset MRSA-infektiot ovat edelleen harvinaisia. Suomessa invasiivisia MRSA-infektioita esiintyy siis jonkin verran enemmän kuin Ruotsissa ja Norjassa, missä MRSA:n osuus invasiivisista *S. aureus*-infektioista on alle 1 %, mutta selvästi vähemmän kuin Keski- ja Etelä-Euroopassa (3).

Vakavien MRSA-infektioiden perinteiselle ensisijaislääkkeelle vankomysiinille resistenttejä *S. aureus* -kantoja Suomessa ei ole todettu. Myös rifampisiinia voidaan lähes aina käyttää muiden lääkkeiden lisänä niin MRSA:n kuin ”tavallisen” *S. aureuksen* aiheuttamien syvien infektioiden hoitoon. *S. aureus* -kannat ovat lähes aina herkkiä myös aminoglykosideille.

Myös lievempien *S. aureus* -infektioiden hoitoon käytettyjen lääkkeiden herkkyystilanne on hyvä: vain noin 5 % kaikista *S. aureus*-kannoista on resistenttejä makrolideille ja 3-4 % klindamysiinille. Resistenssi tetrasykliineille (1-2 %) ja trimetopriimi-sulfalle (<1 %) on vielä harvinaisempaa. Paikallislääke fusidiinihappo tehoaa sekin yli 95 %:iin *S. aureus*-kannoista.

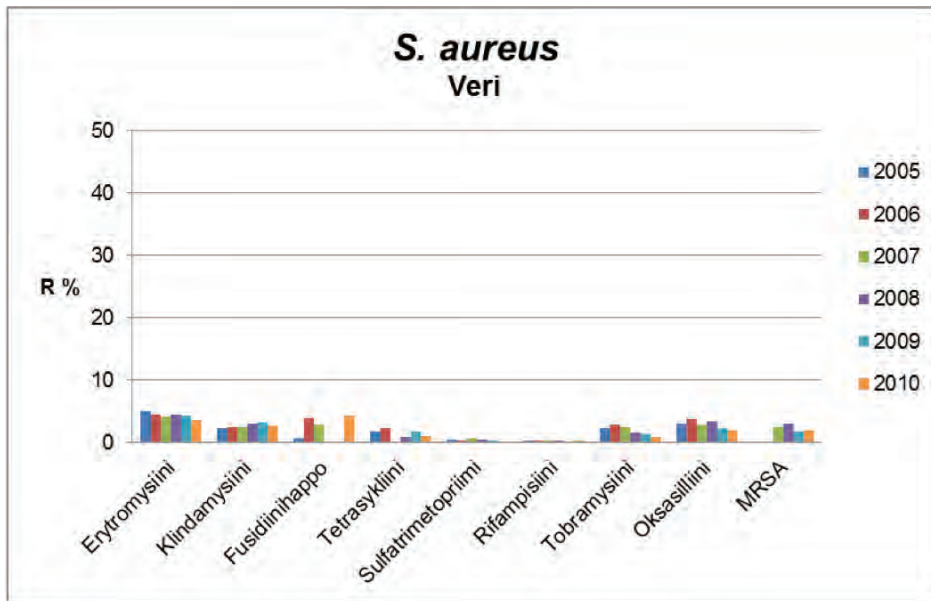


Kuva 3.21: Sairaalassa otetuista näytteistä eristettyjen *Staphylococcus aureus*-kantojen mikrobilääke-resistenssi 1997–2004.

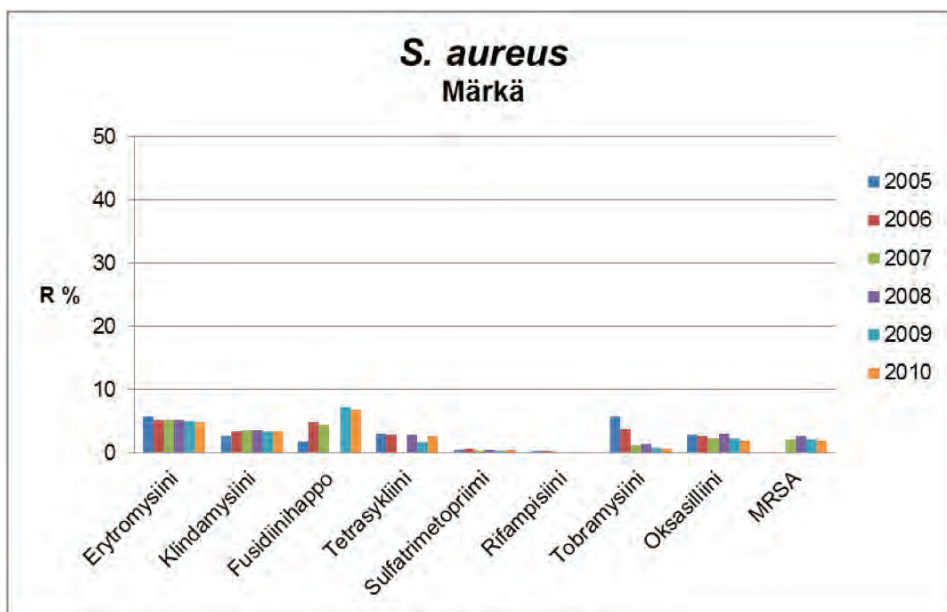


3.22: Terveyskeskuksissa otetuista näytteistä eristettyjen *Staphylococcus aureus*-kantojen mikrobilääke-resistenssi 1997–2004.





3.23: Veriviljelyistä eristettyjen *Staphylococcus aureus*-kantojen mikrobilääkeresistenssi 2005–2010.



3.24: Märkänäytteistä eristettyjen *Staphylococcus aureus*-kantojen mikrobilääkeresistenssi 2005–2010.

Viitteet:

- (1) Vuopio-Varkila J, Kotilainen P. Valtaako moniresistentti *Staphylococcus aureus* Suomenkin sairaalat? *Duodecim* 1996;112(10):851
- (2) Kerttula A-M, Lyytikäinen O, Karden-Lilja M, Ibrahim S, Salmenlinna S, Virolainen A, Vuopio-Varkila J. Mationwide trends in molecular epidemiology of methicillin-resistant *S. aureus*, Finland, 1997-2004. *BMC Infectious Diseases* 2007, 7:94.
- (3) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECEC;2011:30-32.

### 3.7 Enterokokkien mikrobilääkeresistenssi 1991–2010

#### Enterokokki

##### Tyypilliset infektiot:

- Virtsatieinfektiot (erityisesti katetri-infektiot), selluliitti, vatsan tai lantion alueen syvät infektiot, sepsis, endokardiitti

##### Resistenssitilanteen vaikutus lääkevalintaan:

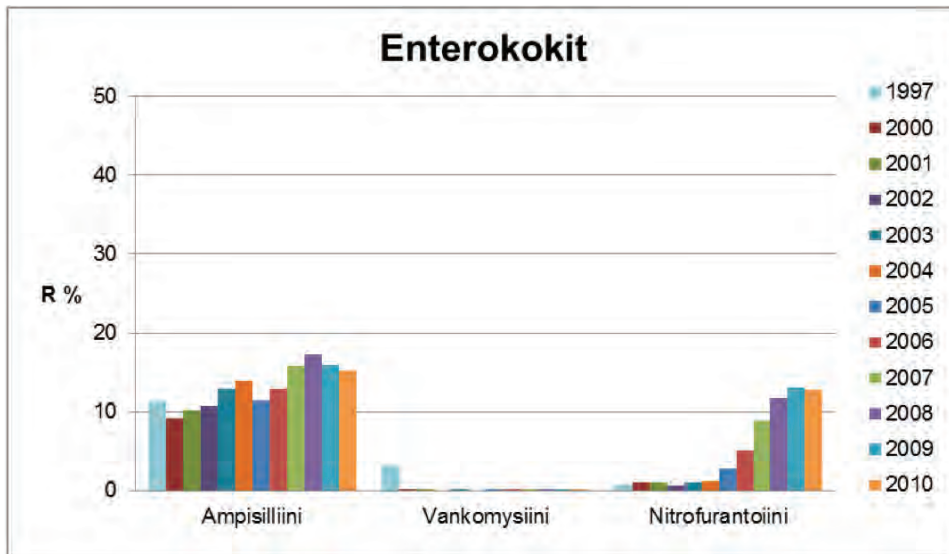
- Ei vaikutusta tällä hetkellä

Enterokokit ovat tärkeä osa ihmisen ja monien eläinten suoliston mikrobistoa. Ne ovat kasvuvaatimuksiltaan hyvin joustavia ja luonnostaan resistenttejä monille antibiooteille. Enterokokkien taudinaiheuttamiskykyä on totuttu pitämään vähäisenä, ja infektiot syntyä edesauttaakin usein elimistön puolustuskyvyn heikkeneminen, elimistön luonnolliset estemekanismit ohittava toimenpide tai mikrobilääkehoito, joka vähentää kilpailevaa bakteeristoa. Enterokokkien aiheuttamat virtsatieinfektiot liittyvät usein katetrisaatioon tai muihin virtsateiden toimenpiteisiin. Ne aiheuttavat myös sairaala-alkuisia bakteremioita ja huomattavan osan bakteeriendokardiiteista. Enterokokkeja esiintyy muiden bakteerien lisänä myös vatsan ja lantion alueen abskessesissa sekä kroonisissa haavoissa. Kliinisesti tärkein laji *E. faecalis* aiheuttaa noin 80 % infektiosta, toiseksi tärkein *E. faecium* valtaosan lopusta. *E. faeciumin* merkitys erityisesti sairaalainfektioiden aiheuttajana on lisääntynyt 1990-luvulta alkaen. Modernein molekyyli tekniikoin on selvitetty, että ilmiön takana on erityisesti sairaalaympäristöön sopeutunut *E. faecium* -linja (CC17), jolla on poikkeuksellisen kehittynyt virulenssi- ja resistenssivarustelu (1).

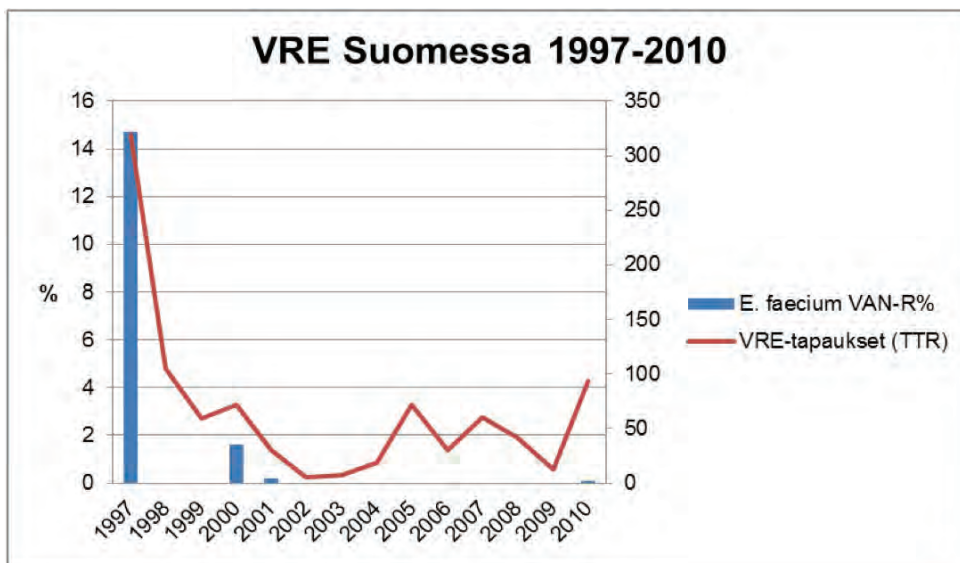
Enterokokkien soluseinän ns. penisilliiniä sitovat proteiinit ovat luonnostaankin tyyppiä, johon useimmat beetalaktaamit sitoutuvat heikosti. Beetalaktaameista vain ampicilliini, piperasilliini ja karbapeneemit tehoavat hyvin enterokokkeihin. *E. faecalis* on lähes aina herkkä kaikille näille, kun taas yli 80 % kliinisistä näytteistä eristetyistä *E. faecium* -kannoista on resistenttejä ampicilliinille. Koska varsinkaan virtsanäytteistä eristettyjä enterokokkeja ei kaikissa laboratorioissa tunnusteta lajitasolle, ei ole selvää mikä osuus 2000-luvulla lisääntyneessä ampicilliiniresistenssissä on *E. faeciumin* yleistymisellä taudinaiheuttajana ja mikä taas ampicilliiniresistenssin yleistymisellä *E. faecium* -lajin sisällä (kuva 3.25).

Beetalaktaamiresistenssin yleisyyden takia vankomysiini on tärkein vakavien *E. faecium*-infektioiden hoitoon käytettävä lääke. Vankomysiinille resistentit *E. faecium* -kannat yleistyivät voimakkaasti erityisesti yhdysvaltalaisissa sairaaloissa 1990-luvulla, ja siellä VRE on yksi tärkeimmistä sairaalainfektioiden aiheuttajista. Suomessa ensimmäiset VRE:t todettiin 1992 (2). Tartuntatautirekisterin mukaan tähän asti suurin löydösmäärä, yli 300 VRE-tapausta on vuodelta 1997 (kuva 3.26). 1990-luvun suuret VRE-epidemiat koskivat pääkaupunkiseudun sairaaloita sekä vuosituuhannen vaihteessa Vaasan seutua; 2000-luvulla VRE-rypäitä on todettu myös Pohjois- Pohjanmaalla ja Varsinais-Suomessa. Tartuntatautirekisteriin ilmoitetaan kuitenkin myös oireettomien kantajien seulontalöydökset, eikä sieltä pystytä saamaan todellisten VRE-infektioiden määrää. Finres-aineistosta seulontanäytteet on poistettu ja mukaan otetaan vain yksi löydös *per* näytetyyppi *per* potilas *per* vuosi. Tässä materiaalissa huippuvuonna 1997 jopa 15 % (lajilleen määritetyistä) *E. faecium*-kannoista (n=1974) oli vankomysiinille resistenttejä. Sen jälkeen VRE-kantojen osuus on ylittänyt 1 % vain vuonna 2000, jolloin 1,6 % noin 2700 *E. faecium* -kannasta oli VRE:tä (kuva 3.26). Kaikki enterokokit yhdistävässä tilastossa sekin näkyy kuvassa vain hyvin pienenä pylväänä (kuva 3.25). Valtaosa VRE:stä on niin Suomessa kuin muuallakin *E. faeciumia*, mutta myös vankomysiinille resistenttiä *E. faecalista* esiintyy.

Enterokokkien nitrofurantoiiniresistenssi on lisääntynyt voimakkaasti vuodesta 2005 alkaen (kuva 3.25). Tämäkin ilmiö on tapahtunut nimenomaan *E. faecium*:ssa, mutta sen taustaa ei tunneta. Tosin *E. faeciumin* nitrofurantoiiniherkkyysmääritys on osoittautunut hyvin epäluotettavaksi, joten resistenssin esiintyvyydestä on vaikea sanoa mitään varmaa. Koska *E. faecium* on yleisesti resistentti myös fluorokinoloneille, sen aiheuttaman virtsatieinfektion hoitoon ei aina ole käytettävissä ainuttakaan suun kautta otettavaa mikrobilääkettä.



Kuva 3.25: Enterokokkien mikrobilääkeresistenssi 1997–2010.



Kuva 3.26: VRE Suomessa: Vankomysiinille resistentin *E. faeciumin* osuus pylväänä (vasen asteikko) ja Tartuntatautirekisteriin (TTR) ilmoitettujen VRE-tapausten lukumäärä viivana (oikeanpuoleinen asteikko).

Viitteet:

- (1) Top J, Willems R, Bonten M. Emergence of CC17 *Enterococcus faecium*: from commensal to hospital-adapted pathogen. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;52:297–308
- (2) Vuopio-Varkila J, Suppola J, Klinger R, Tarkka E, Kolho E. Increase of the number of vancomycin resistant enterococci (VRE) isolated in Helsinki, Finland. *Eurosurveillance* 1997; 2:12

### 3.8 *Neisseria gonorrhoeae* mikrobilääkeresistenssin kehitys 2000–2010

#### Gonokokki

##### Taudinaiheuttaja:

- Tippuri: märkäinen (osalla oireeton) virtsaputkitulehdus, lisäkivestulehdus, munanjohdintulehdus, nielutippuri, silmätippuri, peräsuolitulehdus

##### Resistenssitilanteen vaikutus lääkevalintaan:

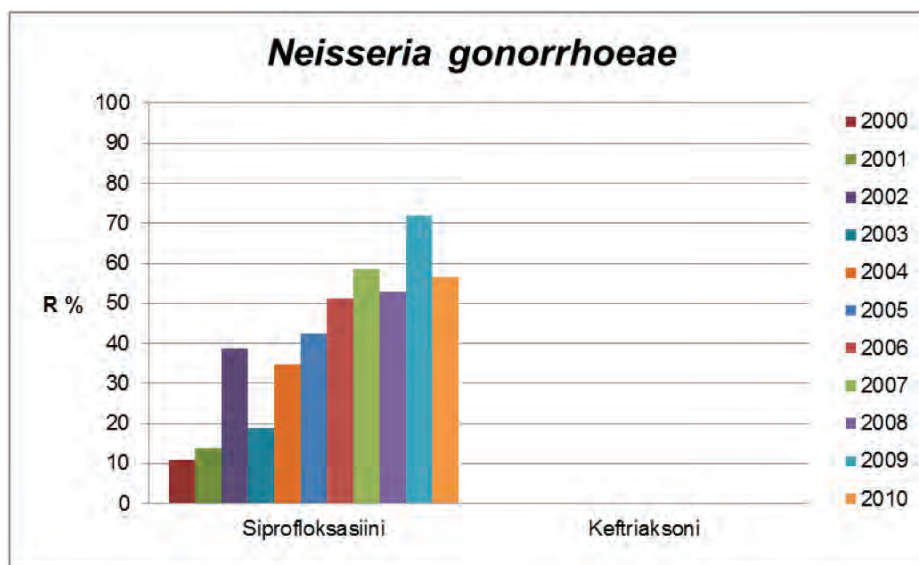
- Fluorokinoloneja ei voi enää käyttää tippurin hoitoon
- 3. polven kefalosporiineja tulee annostella riittävän suurina annoksina

*Neisseria gonorrhoeae* (gonokokki) on edelleen yleisimpiä sukupuoliteitse tarttuvan taudin aiheuttajia maailmassa. Vaikka Suomessa endeeminen tippuri käytännössä hävitettiin 1990-luvulla, tautitapauksia on koko 2000-luvun raportoitu tasaiseen tahtiin n. 240 per vuosi (1). Valtaosa infektioista on ulkomaan tuliasia ja pieni osa näiden sekundaaritapauksia. Niinpä kotimaisin keinon on lähes mahdoton vaikuttaa bakteerin lääkeresistenssin kehittymiseen.

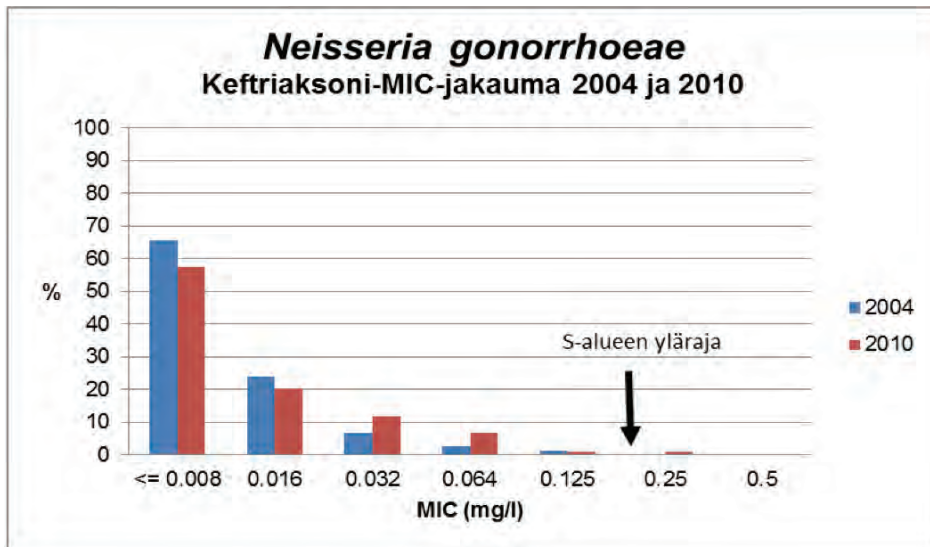
Gonokokin penisilliiniresistenssin yleistymisen myötä 1980-luvun lopulla markkinoille tullut siprofloksasiini korvasi penisilliinin tippurin ensisijaishoitolääkkeenä kaikkialla maailmassa. Niinpä silloin tuore, yhä penisilliiniä ensisijaishoitona suosittava suomalainen hoitosuositus vuodelta 1986 (2) joutui vain muutaman vuoden ikäisenä väistymään uuden tieltä, jossa siprofloksasiini korvasi penisilliinin vuonna 1989 (3). Ensimmäiset siprofloksasiiniresistentit kannat kuvattiin Suomessa vuonna 1995 (4) ja kymmenen vuotta myöhemmin niiden osuus ylitti jo 50 % (kuva 3.27). Kahdenkymmenen vuoden käytön jälkeen siprofloksasiinihoito oli Suomessa tullut tiensä päähän.

Gonokokin penisilliiniresistenssi johtuu yleisimmin bakteerin penisilliiniä sitovien proteiinien mutaatioista, jotka vähittäin nostavat bakteerin lääkkeensietokykyä. Tippurin hoidossa penisilliinin kanssa sinnettiin pitkään nostamalla hoitoannosta resistenssin kehittymisen myötä. Penisilliinin alkuaikoina 1940-luvun lopulla tippuri hoitui 60 000 yksikön annoksella, 1980-luvun lopulla annoskoko oli jouduttu nostamaan jo 40-kertaiseksi (2). Keftriaksoni on toistaiseksi säilyttänyt kliinisen tehonsa tippurin hoidossa. Resistenssi kuitenkin tällekin lääkkeelle vähitellen kehittyä (5) ja vuonna 2011 kuvattiin Japanissa ensimmäinen täysin keftriaksonille resistentti gonokokkikanta (6). Viime aikoina tällaisia kantoja on raportoitu myös Euroopan maista.

Suomessa toistaiseksi tutkitut potilaskannat ovat olleet herkkiä keftriaksonille. Herkkyydeltään alentuneita kantoja on kuitenkin meilläkin alkanut esiintyä (kuva 3.28). Keftriaksonihoitoannosta nostamalla (vrt. penisilliini!) näiden kanssa pärjätään jonkin aikaa.



Kuva 3.27: *Neisseria gonorrhoeae* siprofloksasiini- ja keftriaksoniresistenssin kehitys 2000–2010.



**Kuva 3.28: *Neisseria gonorrhoeae*en keftriaksoni-MIC:t 2004 ja 2010.**

Viitteet:

- (1) Tartuntatautirekisteri ([www.thl.fi](http://www.thl.fi))
- (2) Grönroos P, Jahkola M, Järvinen H et al. Suomen gonokokkien mikrobilääkeresistenssi ja komplisoitumattoman tippurin hoito vuonna 1985. Suomen lääkirilehti 1986;8:731-
- (3) Lassus A, Karppinen L, Ingervo L et al. Ciprofloxacin versus amoxicillin and probenecid in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. Scand J Inf Dis 1989;Suppl 60:58-61.
- (4) Nissinen A, Järvinen, H, Liimatainen O, Jahkola M, Huovinen P and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Finland, 1976 to 1995. Sex Transm Dis 1997;24:576–581.
- (5) Whiley DM, Limnios EA, Ray S et al. Diversity of penA alterations and subtypes in *Neisseria gonorrhoeae* strains from Sydney, Australia, that are less susceptible to ceftriaxone. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3111-3116.

# 4 Tutkimusprojekteihin ja muihin aineistoihin perustuva resistenssin seuranta

## 4.1 Salmonellojen resistenssin kehitys 1995–2009

### Salmonella

Tyypilliset infektiot:

- Enteriitit, vakavat septiset yleisinfektiot

Resistenssitilanteen vaikutus lääkevalintaan:

- Lieväoireista enteriittiä perusterveellä potilaalla ei pidä hoitaa mikrobilääkkeellä.
- Erityisesti Kaakkois-Aasiasta palaavan matkustajan voimakasoireista tautia pitää hoitaa herkkyymääritysten mukaan ja empiirisessä hoidossa tulee muistaa fluorokinoloniherkkyydeltään alentuneiden kantojen suuri osuus sekä 3. polven kefalosporiiniresistenssin (ESBL/AmpC) mahdollisuus.

*Salmonella enterica* on *Enterobacteriaceae*-heimoon kuuluva gramnegatiivinen suolistobakteeri, joka on yksi yleisistä turistitripulien aiheuttajista. Normaalin turistitripulien hoitoon ei tarvita mikrobilääkkeitä, mutta vakavampien salmonellainfektioiden ja lavantaudin hoitoon käytetään yleisimmin fluorokinoloneja ja 3. polven kefalosporiineja. Salmonellojen resistenssin kehitystä on seurattu THL:n Mikrobilääkeresistenssiyksikössä yhteistyössä Bakteriologian yksikön kanssa vuodesta 1995 alkaen, keräämällä vuosittain 100 ensimmäistä ulkomailta tuotua ja 100 ensimmäistä kotimaista salmonellaa. Tänä aikana on havaittu kolme tärkeää ilmiötä: 1) fluorokinoloniherkkyydeltään alentuneiden kantojen lisääntyminen, 2) uudentyyppistä siirtyvää fluorokinoloniherkkyydeltään alentuneiden kantojen välittävän *qnr*-fenotyypin ilmetyminen sekä 3) ESBL-tuottavien salmonellojen ilmaantuminen. Näitä kaikki ilmiöitä yhdistää erityisesti se, että ne on havaittu ensimmäisenä Kaakkois-Aasiasta tulleista kannoista.

### Fluorokinoloniherkkyyden alentuminen

Vaikka siprofloksasiinille korkeasti resistenttien (CIP  $\geq 4$  mg/l) kantojen määrä on pysynyt matalana (0–3%), on siprofloksasiiniherkkyydeltään alentuneiden (CIP  $\geq 0.125$  mg/l) kantojen osuus kasvanut niin kotimaisten kuin ulkomaalaistenkin kantojen joukossa huolestuttavasti (kuva 4.1 ja 4.2). Vuodesta 1995 vuoteen 2003, siprofloksasiiniherkkyydeltään alentuneiden ulkomaalaisten kantojen määrä nousi tasaisesti 4 %:sta 47 %:iin, kun taas kotimaisissa salmonellakannoissa nousua oli nollassa 15 %:iin. Thaimaasta tulleista kannoista fluorokinoloniherkkyydeltään alentuneiden määrä kasvoi kaikkein eniten, 6 %:sta 66 %:iin. 90-luvulta aina vuoteen 2002 asti kaikki fluorokinoloniherkkyydeltään alentuneet salmonellat olivat korkeasti resistenttejä nalidiksiinihapolle ( $\geq 64$  mg/l) ja kinoloniherkkyydeltään oli seurausta mutaatiosta *gyrA*-geenissä (1,2).

### *Qnr*-fenotyyppi

Vuodesta 2003 alkaen siprofloksasiiniherkkyydeltään alentuneiden kantojen määrä on vähentynyt kaikissa tutkimusryhmissä ja 2009 enää 10 % kotimaisista ja 36 % ulkomailta tuoduista kannoista oli siprofloksasiiniherkkyydeltään alentuneita (kuva 4.1 ja 4.2). Tärkein muutos on ollut kuitenkin uuden resistenssimekanismin ilmaantuminen: vuodesta 2003 alkaen on löydetty siprofloksasiiniherkkyydeltään alentuneita kantoja, jotka ovat herkkiä tai vain matala-asteisesti resistenttejä nalidiksiinihapolle (NAL  $\leq 32$  mg/l) (3). Tämä uusi resistenssifenotyyppi on plasmidivälitteisten *qnr*-geenien aiheuttamaa ja liikkuvana resistenssimekanismina se siirtyy helposti bakteerilta toiselle. *Qnr*-fenotyyppi on yleistynyt etenkin ulkomailta tuotujen salmonellojen keskuudessa: Nalidiksiinihapon resistenssi on laskenut 40 %:sta (2003) 26 %:iin (2009) samalla kun n. 7 % ulkomailta tuoduista salmonelloista edustaa *qnr*-fenotyyppiä (kuva 4.2). Sen sijaan kotimaisissa kannoissa *qnr*-fenotyyppi on harvinaisempaa, ja nalidiksiinihapon resistenssi on pysynyt noin



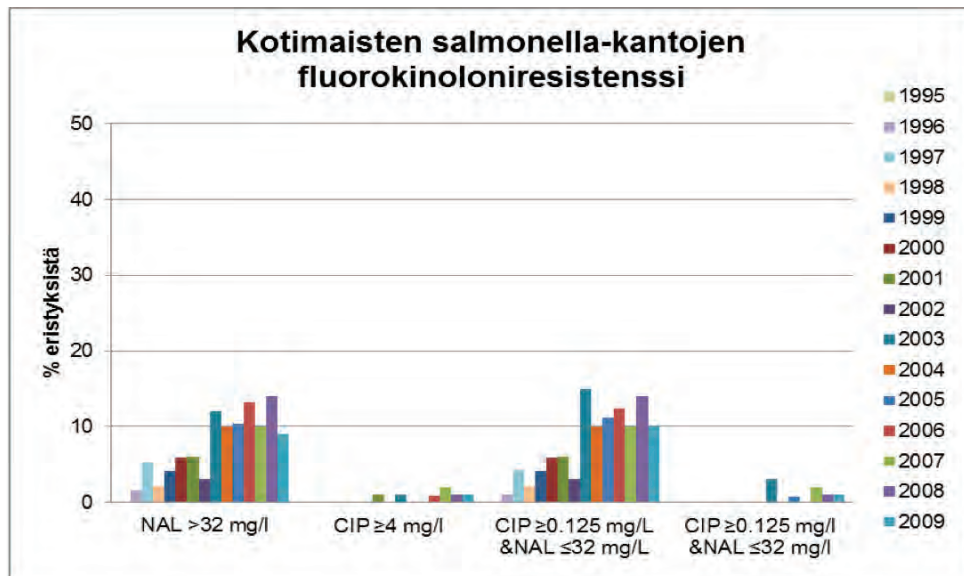
11 %:ssa (kuva 4.1). Lähes kaikki *qnr*-positiiviset salmonellakannat ovat peräisin Kaakkois-Aasiasta, etenkin Thaimaasta ja Malesiasta (4).

#### ESBL:ia tuottavat Salmonellat

Kefotaksiimiherkkyydeltään alentuneita salmonellakantoja on löydetty harvakseltaan 90-luvulta lähtien, mutta 2000-luvulla ja etenkin 2005 eteenpäin kefotaksiimiherkkyydeltään alentuneiden kantojen määrä on noussut huomattavasti, ollen 2009 jo yli 1 %. Näistä yli puolet on ESBL-fenotyyppiä, kun taas lopuilla resistenssin selittää AmpC-fenotyyppi. Yllättävintä salmonellojen kefalosporiiniresistenssissä on ilmiön keskittyminen jälleen Kaakkois-Aasiasta tulleisiin bakteerikantoihin. (M. Gunell ym., julkaisematon havainto).

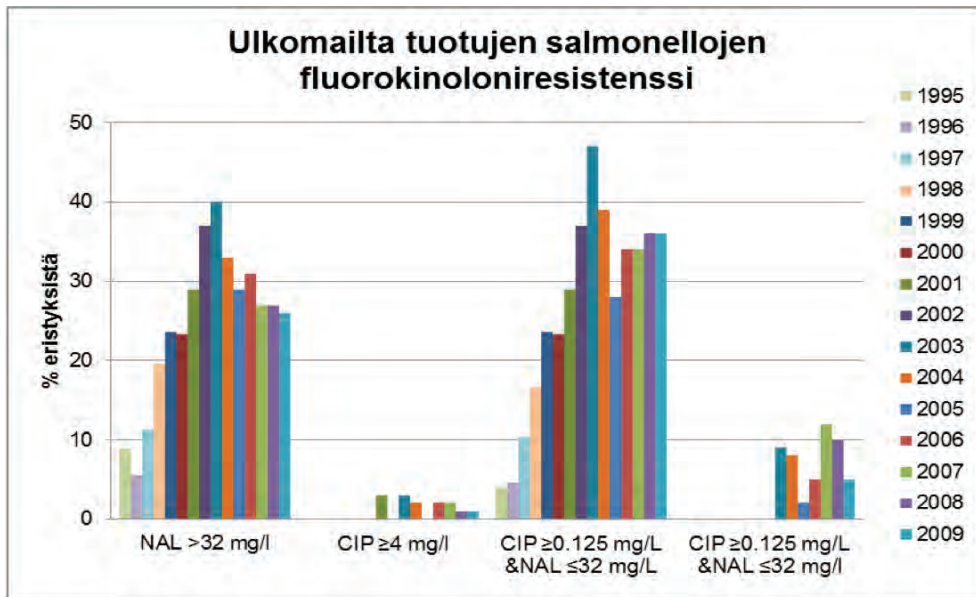
#### Atsitromysiiniresistenssi

Salmonellojen fluorokinoloni- ja kefalosporiiniresistenssin lisääntyessä, on turistiritulin ja jopa varmistettujen salmonellainfektioiden hoitoon alettu maailmalla käyttää myös muita lääkkeitä, kuten atsitromysiiniä. Vaikka salmonellat ovat luonnostaan resistenttejä erytromysiinille, makrolidijohdannaisista atsitromysiiniä pidetään tehokkaana lääkkeenä salmonelloja kohtaan. Vahva tieteellinen näyttö asiasta puuttuu. Alle 2 % testatuista salmonelloista vuosina 2003–2008 oli atsitromysiiniresistentejä (AZM  $\geq 32$  mg/l). Sen sijaan fluorokinoloniherkkyydeltään alentuneiden salmonellojen atsitromysiiniresistenssi oli  $> 5$  % (5).



Kuva 4.1: Kotimaisten *Salmonella enterica*-kantojen fluorokinoloniresistenssi 1995–2009.





**Kuva 4.2: Ulkomailta tuotujen *Salmonella enterica*-kantojen fluorokinoloniresistenssi 1995–2009.**

**Viitteet:**

- (1) Hakanen A, Siitonen A, Kotilainen P, Huovinen P. Increasing fluoroquinolone resistance in salmonella serotypes in Finland during 1995-1997. *J Antimicrob Chemother* 1999 Jan;43(1):145-148.
- (2) Hakanen A, Kotilainen P, Huovinen P, Helenius H, Siitonen A. Reduced fluoroquinolone susceptibility in *Salmonella enterica* serotypes in travelers returning from Southeast Asia. *Emerg Infect Dis* 2001 Nov-Dec;7(6):996-1003.
- (3) Hakanen AJ, Lindgren M, Huovinen P, Jalava J, Siitonen A, Kotilainen P. New quinolone resistance phenomenon in *Salmonella enterica*: nalidixic acid-susceptible isolates with reduced fluoroquinolone susceptibility. *J Clin Microbiol* 2005 Nov;43(11):5775-5778.
- (4) Lindgren MM, Kotilainen P, Huovinen P, Hurme S, Lukinmaa S, Webber MA, et al. Reduced fluoroquinolone susceptibility in *Salmonella enterica* isolates from travelers, Finland. *Emerg Infect Dis* 2009 May;15(5):809-812.
- (5) Gunell M, Kotilainen P, Jalava J, Huovinen P, Siitonen A, Hakanen AJ. In vitro activity of azithromycin against nontyphoidal *Salmonella enterica*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Aug;54(8):3498-3501.

## 4.2 *Mycobacterium tuberculosis* resistenssin kehitys 1991–2010

### *Mycobacterium tuberculosis*

Tyypilliset infektiot:

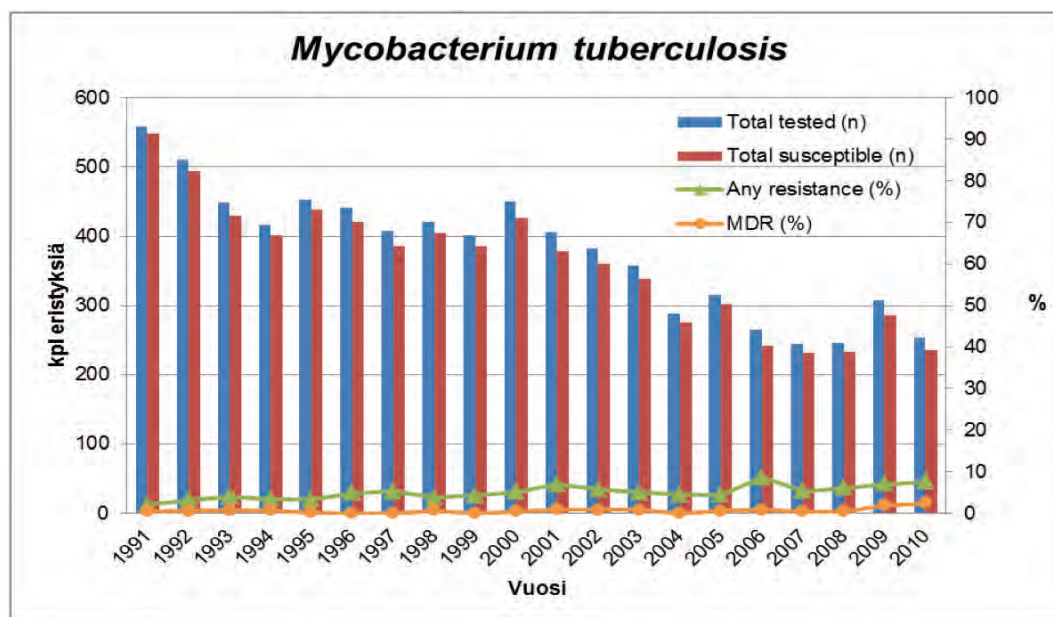
- Tuberkuloosi

Resistenssitilanteen vaikutus lääkevalintaan:

- MDR-kantoja lähdetään hoitamaan viiden lääkkeen yhdistelmällä

Suomessa eristettyjen *Mycobacterium tuberculosis*-kantojen mikrobilääkeherkkyystilanne on pysynyt melko hyvänä, vaikka tärkeimmille TB-lääkkeille, isoniatsidille ja rifampisiinille, resistenttejä MDR-kantoja esiintyy yleisesti naapurimaissamme Venäjällä ja Virossa. Resistenttien kantojen määrä on kuitenkin lisääntynyt tasaisesti. Vuonna 1991 yhdelle tai useammalle ensimmäisen hoitolinjan TB-lääkkeelle resistenttien (any resistance) kantojen osuus oli 2,0 %, kun vuonna 2010 se oli jo 7,5 %. MDR-löydösten määrä on vaihdellut vuosittain 0–6 tapauksen välillä (0–2,4 % tutkituista kannoista). Suurin osa MDR-kannoista löydetään ulkomaalaissyntyisiltä potilailta heijastaen lisääntynyttä maahanmuuttoa tuberkuloosin korkean ilmaantuvuuden maista. Resistenssi toisen hoitolinjan TB-lääkkeille on vielä harvinaista eikä lähes kaikille TB-lääkkeille resistenttejä XDR-kantoja tavattu Suomessa vuosina 1991–2010 (1, 2).

THL:n mykobakteerilaboratorio tutkii vuosittain kaikki Suomessa eristetyt *M. tuberculosis*-kannat. Menetelmänä on käytetty sekä tuberkuloosin herkkyysmäärittäykseen tarkoitettua maljamenetelmää (agar proportion method) että WHO:n suositusten mukaista MD Bactec MGIT 960-menetelmää.



Kuva 4.3: *Mycobacterium tuberculosis* -kantojen mikrobilääkeherkkyystilanne Suomessa 1991–2010.

Viitteet:

- (1) Marttila HJ, Mäkinen J, Marjamäki M, Ruutu P, Soini H. Molecular genetics of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Finland, 1995–2004. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008, 12(3):338–343.
- (2) Vasankari T, Soini H, Liippo K, Ruutu P. MDR-TB in Finland--still rare despite the situation in our neighbouring countries. *Clin. Respir. J.* 2012, 6:35–39.

# Liite 1. FiRe-verkoston tieteelliset julkaisut

- 1993: Huovinen P ja Suomalainen bakteeriresistenssin tutkimusryhmä. Gramnegatiivisten sauvabakteerien mikrobilääkeherkkyys Suomessa. SaHTi 1993;11:15-18.
- 1994: Manninen R, Lager K, Huovinen P, Suomalainen mikrobilääkeresistenssin tutkimusryhmä. Virtsan *E.colin* ja märkänäytteiden *Staphylococcus aureuksen* mikrobilääkeresistenssi 1986-93. Suom Lääkäril 1994;49:3147-3152.
- Arstila T, Auvinen H, Huovinen P and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe). Beta-lactam resistance among *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. blood culture isolates in Finnish hospitals. Eur J Infect Dis Clin Microbiol 1994;13:468-474.
- 1995: Nissinen A, Seppälä H, Huovinen P, and The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe). Detecting erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*: reliability of the disk diffusion method and the breakpoint susceptibility testing method. Scand J Infect Dis 1995;27:52-56.
- Nissinen A, Leinonen M, Huovinen P, Herva E, Katila M-L, Kontiainen S, Liimatainen O, Oinonen S, Takala AK, Mäkelä PH. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Finland, 1987-1990. Clin Infect Dis 1995;20:1275-1280.
- Seppälä H, Klaukka T, Lehtonen R, Nenonen E, Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, Huovinen P. Outpatient erythromycin use - link to increased erythromycin resistance in group A streptococci. Clin Infect Dis 1995;21:1378-1385.
- Hyvärinen J, Huovinen P, Järvinen H, Kotilainen P and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Multiresistance in *Staphylococcus* spp. blood culture isolates in Finland with special reference to the distribution of the *mecA* gene among the *Staphylococcus epidermidis* isolates. APMS 1995;103:885-891.
- 1996: Manninen R, Huovinen P, Nissinen A, Suomalainen mikrobilääkeresistenssin tutkimusryhmä. Pneumokokit ovat vielä herkkiä penisilliinille. Kansanterveys 1996;6:9-10.
- 1997: Manninen R, Auvinen H, Huovinen P, and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe). Resistance to second- and third-generation cephalosporins among *Escherichia coli* and *Klebsiella* species is rare in Finland. Clin Microb Infect 1997;3:408-413.
- Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. The effects of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. New Engl J Med 1997;337:441-446.
- Manninen R, Huovinen P, Nissinen A and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe). Increasing antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Finland. J Antimicrob Chemother 1997;40:387-392.
- Huovinen P, Seppälä H, Kataja J, Klaukka T and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. The relationship between erythromycin consumption and resistance in Finland. Pp. 36-46. In: Antibiotic resistance: origins, evolution, selection and spread. Wiley, Chichester, Ciba Foundation Symposium 207, 1997.
- Nissinen A, Järvinen H, Liimatainen O, Jahkola M, Huovinen P and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe). Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Finland, 1976 to 1995. Sex Transm Dis 1997;24:576-581.
- 1998: Manninen R, Leinonen M, Huovinen P, Nissinen A and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Reliability of disk diffusion susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae* and adjustment of laboratory-specific breakpoints. J Antimicrob Chemother 1998;41:19-26.
- Kataja J, Huovinen P, Muotiala A, Vuopio-Varkila J, Efstratiou A, Hallas G, the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, Seppälä H. Clonal spread of group A streptococcus (*Streptococcus pyogenes*) with the new type of erythromycin resistance. J Infect Dis 1998;177:786-789.

- Manninen R, Huovinen P, Nissinen A and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe). Clinical microbiology laboratories do not always detected resistance of *Haemophilus influenzae* with disk or tablet diffusion methods. APMIS 1998;106:434-440.
- 1999: Kataja J, Huovinen P, Skurnik M, The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, Seppälä H. Erythromycin resistance genes in group A streptococci in Finland. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:48-52.
- 2001: Pihlajamäki M, Kotilainen P, Kaurila T, Klaukka T, Palva E, Huovinen P and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and antimicrobial consumption. Clin Infect Dis 2001;33:483-8.
- Huovinen P and FiRe - Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Hengitystiepatogeenien resistenssitilanne. Kansanterveys 2001;1:10-11.
- Huovinen P and FiRe - Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Virtsan *E.coli* -bakteerien resistenssitilanne. Kansanterveys 2001;2:2-3.
- 2002: Huovinen P, Kaukoranta H, Katila M-L, Nissinen A, Vaara M ja FiRe-verkosto (Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance). FINRES 2001; avohoidon bakteerien lääkeresistenssi Suomessa 1997-2000. Suom Lääkäril 2002;57:21-6.
- Pihlajamäki M, Kaijalainen T, Huovinen P, Jalava J and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Rapid increase in macrolide resistance among penicillin non-susceptible pneumococci in Finland, 1996-2000. J Antimicrob Chemother 2002;49:785-92.
- 2003: Pihlajamäki M, Jalava J, Huovinen P, Kotilainen O and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Antimicrobial resistance of invasive pneumococci in Finland in 1999-2000. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1832-5.
- 2004: Bergman M, Huikko S, Pihlajamäki M, Laippala P, Palva E, Huovinen P, Seppälä H and The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe-network). The Effect of Macrolide Consumption on Erythromycin Resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997–2001. Clin Infect Dis 2004;38:1251-6.
- Kärpänoja P, Nissinen A, Huovinen P, Sarkkinen H and the Finnish Study Group for Antimicrobial Research (FiRe –network). Disc diffusion susceptibility testing of *Haemophilus influenzae* for ampicillin and co-amoxiclav with low concentration antibiotic discs compared to E –test MIC –values). J Antimicrob Chemother 2004;53:660-663.
- 2005: Rantala M, Huovinen P, Huikko S, Jalava J and the Finnish Study Group for Antimicrobial Research (FiRe –network). Prevalence and molecular genetics of macrolide resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* strains in Finland. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 4180-4184.
- 2006: Rantala M, Haanperä M, Lindgren M, Seppälä H, Huovinen P, Jalava J, and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *Streptococcus pneumoniae* isolates resistant to telithromycin. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1855-8.
- Bergman M, Huikko S, Huovinen P, Paakkari P, Seppala H, and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3646-50.
- 2007: Nyberg SD, Österblad M, Hakanen AJ, Huovinen P, Jalava J and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Detection and molecular genetics of extended-spectrum beta-lactamases among cefuroxime- resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. isolates from Finland, 2002-2004. Scand J Infect Dis 2007;39:417-24.
- 2008: Kärpänoja P, Nyberg ST, Bergman M, Voipio T, Paakkari P, Huovinen P, Sarkkinen H and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, FiRe network. The Connection between Trimethoprim-sulfamethoxazole Use and Resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2480-5
- Hakanen A, Bergman M, Huovinen P, FiRe-ryhmä (Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance). Bakteerien lääkeherkkyytilanne Suomessa vuonna 2007. Kansanterveys-lehti 2008, nro 9, 22-3.

2009: Bergman M, Nyberg ST, Huovinen P, Paakkari P, Hakanen AJ and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Association between Antimicrobial Consumption and Resistance in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:912-7.

## Liite 2. Raportissa käytettyjen mikrobi- lääkkeiden SIR-rajat

Bakteeri	Lyhenne	MIC (mg/l)		kiekon pitoisuus (µg)	Kiekkokerkkyys (mm)	
		S ≤	R >		S ≥	R <
<i>S. pneumoniae</i>	Penisilliini (PEN)	0,064	2	10	6	0
	Erytromysiini (ERY)	0,25	1	15	21	15
	Klindamysiini (CLI)	0,25	1	2	19	15
	Tetrasykliini (TCY)	2	8	30	23	18
	Sulfatrimetopriimi (SXT)	0,5	4	1-2	19	15
<i>H. influenzae</i>	Ampisilliini (AMP)	1	4	10	17	13
	Amoksisilliini-klavulaanihappo (AMC)	4	8	2	17	13
	Tetrasykliini (TCY)	2	8	30	29	25
	Sulfatrimetopriimi (SXT)	0,5	4	1-2	16	10
<i>M. catarrhalis</i>	Ampisilliini (AMP)	8	32	10	17	13
	Amoksisilliini-klavulaanihappo (AMC)	8	32	20	18	13
	Erytromysiini (ERY)	0,5	8	15	23	13
	Tetrasykliini (TCY)	4	16	30	19	14
	Sulfatrimetopriimi (SXT)	2	4	1-2	16	10
<i>S. pyogenes</i>	Erytromysiini (ERY)	0,25	1	15	21	15
	Klindamysiini (CLI)	0,25	1	2	19	15
<i>E. coli</i>	Ampisilliini (AMP)	8	32	10	17	13
<i>K. pneumoniae</i>	Piperasilliini-tatsobaktaami (TZP)	16	128	100	21	17
<i>Acinetobacter</i> spp.	Kefalotiini (CEP)	8	32	30	18	14
	Kefuroksiimi (CXM)	8	32	30	18	14
	Kefotaksiimi (CTX)	8	64	30	23	14
	Keftriaksoni (CRO)	8	64	30	21	13
	Keftatsidiimi (CAZ)	8	32	30	18	14
	Imipeneemi (IPM)	4	16	10	16	13
	Meropeneemi (MEM)	4	16	10	16	13
	Tobramysiini (TOB)	4	16	10	15	12
	Netilmysiini (NET)	8	32	30	15	12
	Norfloksasiini (NOR)	4	16	10	17	12
	Siprofloksasiini (CIP)	1	4	5	21	15
	Levofloksasiini (LVX)	2	8	5	17	13
	Sulfatrimetopriimi (SXT)	2	4	1-2	16	10
	Mesillinaami (MEC)	8	32	10	15	11
	Nitrofurantoiini (NIT)	32	128	300	17	14
Trimetopriimi (TMP)	8	16	5	16	10	
<i>P. Aeruginosa</i>	Piperasilliini-tatsobaktaami (TZP)	64	128	100	18	17
	Keftatsidiimi (CAZ)	8	32	30	18	14

	Imipeneemi (IPM)	4	16	10	16	13
	Meropeneemi (MEM)	4	16	10	16	13
	Tobramysiini (TOB)	4	16	10	15	12
	Siprofloksasiini (CIP)	1	4	5	21	15
<i>S. aureus</i>	Oksasilliini (OXA)	2	4	1	13	10
	Erytromysiini (ERY)	0,5	8	15	23	13
	Klindamysiini (CLI)	0,5	4	2	21	14
	Tetrasykliini (TCY)	4	16	30	19	14
	Sulfatrimetopriimi (SXT)	2	4	1-2	16	10
	Tobramysiini (TOB)	4	16	10	15	12
	Netilmysiini (NET)	8	32	30	15	12
	Vankomysiini (VAN)	2	16	30	15	0
	Rifampisiini (RIF)	1	4	5	20	16
	Fusidiinihappo (FUS)	0,5	2	-	-	-
<i>Enterococcus spp.</i>	Ampisilliini (AMP)	8	16	10	17	16
	Vankomysiini (VAN)	4	32	30	17	14
	Teikoplaniini (TEC)	8	32	30	14	10
	Nitrofurantoiini (NIT)	32	128	300	17	14
<i>N. gonorrhoeae</i>	Siprofloksasiini (CIP)	0,064	1	5	41	27
	Kefotaksiimi (CTX)	0	0,5	30	31	0
	Keftriaksoni (CRO)	0	0,25	30	35	0
<i>Salmonella spp.</i>	Siprofloksasiini (CIP)	0,125	4	5	21	15
	Nalidiksiinihappo (NAL)	16	32	30	19	13