

Noora Hinkka

Mikrobilääkkeiden käyttöön liittyvät kustannukset porsastuotannossa



Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma
Helsingin yliopisto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen laitos
Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoito
2009

Tiedekunta - Fakultet – Faculty		Laitos - Institution – Department	
Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen laitos	
Tekijä - Författare – Author			
Noora Hinkka			
Työn nimi - Arbetets titel – Title			
Mikrobilääkkeiden käyttöön liittyvät kustannukset porsastuotannossa			
Oppiaine - Läroämne – Subject			
Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoito			
Työn laji - Arbetets art – Level	Aika - Datum – Month and year	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages	
Eläinlääketieteen liseniaatin tutkielma	Marraskuu 2009	35	
Tiivistelmä - Referat – Abstract			
<p>Tutkimuksen tavoitteena oli tarkastella mikrobilääkkeiden käyttöön liittyviä kustannuksia porsastuotannossa ja pohtia sikaloiden mikrobilääkehoidoista mahdollisesti aiheutuvaa resistenssiongelmaa. Aineistona käytettiin Helsingin yliopiston Mätsälässä sijaitsevan Saaren tuotantoeläinyksikön hoitoalueeseen kuuluvien viiden porsastuotantosikalan ja kahden muualla Etelä-Suomessa sijaitsevan porsastuotantosikalan lääkitystietoja ja porsastuotannon tietoja kolmen vuoden ajalta retrospektiivisesti.</p> <p>Kaikkien tutkimuksessa olleiden seitsemän sikalan mikrobilääkehoitotiedot koottiin tilakohtaisesti vuosilta 2006 – 2008. Kerättyjen lääkitys- ja tuotantotietojen sekä vakioitujen lääke- ja porsashintojen perusteella voitiin laskea tilakohtaiset vuotuiset lääkemenot per emakko ja pahnuekohtaisesti porsastuotannosta saatava bruttotulo ja kuolleisuudesta johtuva tulonmenetys.</p> <p>Tutkimus osoitti, että vuotuiset mikrobilääkehoitokustannukset sikalan keskimääräistä emakkolukua kohden vaihtelevat moninkertaisesti eri sikaloiden välillä. Mikrobilääkehoitojen kulut emakkoa kohti vuodessa oli Saaren alueen pienissä sikaloissa noin viisi euroa (keskiarvon vaihteluväli 3,45 – 6,13), kahdessa isossa yksikössä kulutus oli selvästi suurempi (keskiarvon vaihteluväli 14,68 – 38,17). Molemmissa isoissa sikaloissa porsastuotannon pahnuekohtaisen bruttotulon keskiarvo oli korkeampi (keskiarvo 510,84 €) pieniin Saaren alueen sikaloihin verrattuna (keskiarvo 465,67 €) ja pahnuekohtainen tulonmenetys oli keskimäärin pienempi (keskiarvo 68,50 €) Saaren alueen sikaloihin verrattuna (keskiarvo 79,90 €). Porsastuotannon bruttotulo ei huomioi mitään tuotantoon liittyviä menoja. Tulonmenetyksen osuus bruttotuloista vaihteli tilakohtaisesti 12 %:sta 23 %:iin mediaanin ollessa 15 %.</p> <p>Pienestä aineistosta johtuen saatuja seitsemän tilan tuloksia ei suoraan voida yleistää, vaan lisätutkimuksia tarvitaan. Tuloksia voitaneen kuitenkin pitää suuntaa antavina ja sitä humaanilääketieteessä olevaa käsitystä tukevina, että mikrobilääkeresistensillä on kannattavuutta heikentäviä vaikutuksia. Näin ollen erityisesti nykytilanteessa, jossa sikatalouden kannattavuus on heikko, olisikin taloudellisesti perusteltua seurata resistenssin kehittymistä ja pyrkiä estämään sen leviäminen sikaloissa. Lääkityskustannusten lisäksi olisi huomioitava tuottajien oma turvallisuus liittyen mikrobilääkkeiden annosteluun eläimille. Lisäksi olisi kiinnitettävä huomiota niihin hoitokäytäntöihin, jotka voivat vaikuttaa resistenssiongelman syntyyn ja laajuuteen.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
<i>E. coli</i> , mikrobilääke, resistenssi, kustannusvaikutus, porsastuotanto, vieroitusripuli, sika			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen laitos, Viikin tiedekirjasto			
Työn valvoja (professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s)			
Työn valvoja: Olli Peltoniemi Työn ohjaajat: Olli Peltoniemi ja Heikki Mäkinen			

Sisällysluettelo

1	ESIPUHE.....	1
2	KIRJALLISUUSKATSAUS.....	2
2.1	Keskeisiä käsitteitä.....	2
2.1.1	Mikrobilääkkeet.....	2
2.1.2	Resistenssi.....	2
2.1.3	Resistenssin leviäminen.....	3
2.1.4	Yhteisvalinta.....	3
2.1.5	Genotyyppi ja fenotyyppi.....	4
2.2	Mikrobilääkkeet - apu vai uhka?.....	4
2.3	Mikrobilääkeresistenssin kehittyminen.....	5
2.3.1	Resistenssigeenit osana verkostoitunutta mikrobiekosysteemiä.....	7
2.3.2	Eläinten resistenssiriskin arvioiminen ja ristiresistenssin vaikutus.....	8
2.4	Resistenssin leviämiseen vaikuttavat käytännön tekijät tuotantoeläintiloilla.....	10
2.4.1	Resistenssin ehkäisy sikalassa.....	12
2.5	Mikrobilääkkeiden käytön kansanterveydelliset ongelmat.....	13
2.5.1	Sikalan työntekijä osana resistenssiä.....	14
2.6	E. coli -ripuli porsastuotannossa.....	15
2.6.1	Vieroitusripulin taloudellinen merkitys.....	16
2.7	Mikrobilääkeresistenssin aiheuttamat taloudelliset kustannusvaikutukset.....	17
2.8	Käytännön näkökulmia mikrobilääkeresistenssiin.....	19
2.8.1	Kenen etu?.....	20
2.9	Yksilölääkitys vastaan ryhmälääkitys.....	21
3	TUTKIMUS SIKALOIDEN LÄÄKITYSKUSTANNUKSISTA.....	22
3.1	Aineisto ja menetelmät.....	22
3.2	Tulokset.....	24
3.3	Pohdinta.....	28
4	KIRJALLISUUSLUETTELO.....	32

1 ESIPUHE

Eläinlääketieteessä mikrobilääkeresistenssin taloudellisia vaikutuksia voidaan arvioida sekä kansallisesti että tilatasolla. Kansallisella tasolla riittämätön resistenssitilanteen seuranta johtaa pitkällä aikavälillä lisääntyviin kustannuksiin ja tulonmenetyksiin, kun erityisesti moniresistenssin vuoksi tehokkaita lääkkeitä ei enää ole saatavilla. Tilatasolla riittämätön tai puutteellinen resistenssitilanteen seuranta johtaa turhiin lääkityskustannuksiin silloin, kun mikrobilääke on valittu väärin. Vähitellen lisääntynyt laajakirjoisten mikrobilääkkeiden käyttö saattaa johtaa tilanteeseen, jossa tautia aiheuttavat bakteerit valikoituvat normaaliflooraan kuuluvien bakteerien kustannuksella. Tautiongelmia saattaa vähitellen johtaa noidankehään, jossa alati kasvava osa tilan eläimistä joudutaan hoitamaan laajakirjoisilla mikrobilääkkeillä.

Tilatasolla mikrobilääkkeiden käyttö on osa vuotuisia eläinlääkintähuoltoon liittyviä kustannuksia. Mitä enemmän tulehdussairauksia tilalla hoidetaan, sitä enemmän niihin liittyy suoria kustannuksia, jotka heikentävät tuotannon kannattavuutta. Erityisesti nykytilanteessa, kun sikatalouden kannattavuus on heikko, resistenssin aiheuttamat kasvavat lääkekustannukset ja porsaskuolleisuus saattavat koitua tilan menestymisen uhkiksi.

Tämän tutkielman tavoitteena on pohtia sikaloiden mikrobilääkehoidoista aiheutuvaa resistenssiongelmaa sekä arvioida mikrobilääkkeiden käyttöön liittyviä kustannuksia porsastuotannossa. Mikrobilääkkeiden käytöstä ja resistenssistä aiheutuvia tuotannollisia kustannuksia eläinyksiköissä ei juurikaan ole tutkittu. Syitä tähän lienee monia, muun muassa tuotantoyksiköiden täydellisten lääkitystietojen saatavuuden vaikeus, tuotannon seurannan puuttuminen ja resistenssiseurannan vähäisyys. Samoista syistä johtuen myös tähän tutkimukseen saatu materiaali jäi suunniteltua suppeammaksi ja alunperin aiotuista 17 sikatilasta vain seitsemästä saatiin kaikki tarvittavat tiedot.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Keskeisiä käsitteitä

Kirjallisuuskatsauksen aluksi tähän kappaleeseen on koottu keskeisiä käsitteitä selityksineen tutkielman lukemisen ymmärtämisen helpottamiseksi. Lähteinä ovat JETACAR 1999 ja Prescott ym. 2000.

2.1.1 Mikrobilääkkeet

Antibiootti on mikro-organismista peräisin oleva luonnollinen aine, joka matalana pitoisuutena estää tai tappaa toisia mikro-organismeja. Termillä antimikrobi on laajempi merkitys kuin antibiootilla. *Antimikrobi* tarkoittaa mitä tahansa luonnollista, puolisynteettistä tai synteettistä alkuperää olevaa ainetta, joka tappaa tai estää mikro-organismien kasvun, mutta ei aiheuta vauriota isännälle. Antimikrobia tai mikrobilääkettä käytetään usein synonyyminä antibiootille.

Mikrobilääkkeiden teho taudinaiheuttajiin perustuu joko bakteerien kasvun pysäyttävään vaikutukseen (*bakteeriosfaatit*) tai bakteerien tappamiseen (*bakteeriosidit*). Mikrobilääkkeet on jaettu eri ryhmiin (*mikrobilääkeryhmät*) niiden molekyyliarakenteiden perusteella. *Kapeakirjoiset mikrobilääkkeet* ovat tehokkaita vain pientä joukkoa tulehduksenaiheuttajia kohtaan, kun taas *laajakirjoiset mikrobilääkkeet* ovat tehokkaita laajempaa taudinaiheuttajajoukkoa kohtaan.

2.1.2 Resistenssi

Mikrobilääketasot, jotka normaalisti estävät tietyn bakteerin kasvun tai tappavat bakteerit, tulevat joskus tehottomiksi bakteerissa tapahtuvien muutosten tähden (*resistenssi*). Jos tämä tapahtuu tietyn mikrobilääkkeen annostelun aikana, lääkekuuri ei enää ole tehokas.

On olemassa kaksi erilaista vaihetta mikrobilääkeresistentin bakteerin synnyssä:

Geneettinen muutos – resistenssi syntyy joko bakteerin perimässä tapahtuvan sellaisen mutaation/mutaatioiden seurauksena, mikä vaikuttaa mikrobilääkkeen sisäänpääsyyn tai

toimintaan bakteerisolussa, tai bakteeriin siirtyy resistentiksi tekevää geenimateriaalia toiselta bakteerilta.

Valinnan seurauksena tapahtuva rikastuminen – kun resistenssigeeni tai mutaatio ilmentää resistenssiä, tällainen bakteerisoluu voi mikrobilääkkeen läsnäolosta huolimatta kasvaa ja lisääntyä toisin kuin mikrobilääkkeelle herkät bakteerit. Luonnollisesti resistentit bakteerit siten myös menestyvät erityisen hyvin tässä tilanteessa. Käytetyn mikrobilääkkeen kokonaismäärä on yleinen mittari valikoitumisepäsuoralle; jatkuva altistus mikrobilääkkeelle tarjoaa vahvimman valikoitumisepäsuoralle.

2.1.3 Resistenssin leviäminen

Bakteerien leviäminen - resistentit bakteerit liikkuvat suorassa kontaktissa (esim. eläimestä ihmiseen tai toisinpäin) tai epäsuorasti (esim. ruoan tai juoman välityksellä). Tällöin bakteeri itse on ”liikkunut”, jolloin bakteerikanta sekä mikrobilääkeresistenssitekijät ovat identtisiä.

Mikrobilääkeresistenttien geenien ja geenimateriaalin siirtyminen – kaikilla bakteereilla on kyky vaihtaa geenejä tai geneettistä materiaalia muiden bakteerien kanssa, mikä edistää niiden selviytymistä epäsuotuisassa ympäristössä. Solukalvon puuttumisen vuoksi geenit ja geneettinen materiaali voivat helposti siirtyä solusta toiseen (bakteriofagien, plasmidi- tai transposonivälitteisen konjugaation kautta tai yksinkertaisen muuntumisen kautta) ja siten mikrobilääkeresistenssi voi siirtyä resistentistä bakteerista herkkään bakteeriin. Geenit voivat siirtyä *kommensaalista* (harmiton bakteeri) *patogeeniin* (tautia aiheuttava) bakteeriin ja toisinpäin. Vaihto voi tapahtua myös eri bakteerilajien välillä tai ilman mikrobilääkevalinnan aiheuttamaa painetta. Tällöin mikrobilääkeresistenssitekijät ovat samoja, mutta bakteerikannat tai -lajit erilaisia.

2.1.4 Yhteisvalinta

Altistuminen yhdelle mikrobilääkkeelle voi johtaa valikoitumiseen muita mikrobilääkkeitä kohtaan.

Ristiresistenssi – tunnetaan monia yksittäisiä mikrobilääkeresistenssigeenejä ja suurin osa niistä kattaa joko useita tai kaikki tietyn mikrobilääkeryhmän jäsenet. Osa geneeistä

ilmentää ristiresistenssiä myös muiden mikrobilääkeryhmien jäseniin.

Yhteissiirtyminen - bakteerien välillä siirtyvät mikrobilääkeresistenssitekijät koostuvat usein useammasta kuin yhdestä resistenssigeenistä, jolloin ne myös määräävät resistenssin ilmenemistä useampaa kuin yhtä mikrobilääkeryhmää kohden. Kun tämä geenimateriaali siirtyy bakteerien välillä, kaikki resistenssigeenit siirtyvät samalla.

2.1.5 Genotyyppi ja fenotyyppi

Genotyypillä tarkoitetaan perimää eli yksilön geenien kokonaisuutta, kun taas *fenotyyppi* eli ilmiasu on solun tai organismin havaittavat ominaisuudet.

2.2 Mikrobiläkkeit - apu vai uhka?

Ensimmäinen mikrobilääke löydettiin 80 vuotta sitten, minkä jälkeen uusia mikrobilääkeryhmiä on löydetty ja kehitelty lisää. Resistenssi on kuitenkin jossain vaiheessa tavoittanut patogeeneja bakteerit ja tehnyt uudet lääkkeet tehottomiksi. Vuosikymmenten ajan ihminen on silti pysynyt patogeeneiden edellä. 1990-luvulla uusia mikrobilääkkeitä ei enää pystytty kehittämään samaan tahtiin kuin aiemmin. Kun samaan aikaan mikrobilääkkeille resistenttien ihmispatogeeneiden määrä lähes kaikkia tunnettuja mikrobilääkkeitä kohtaan kasvoi, tilanne johti kriisiin ihmislääketieteessä (Prescott ym. 2000, WHO 2002). Vastaavaa kriisiä ei ole havaittu eläinlääketieteen puolella ehkä siksi, että tärkeimpiä eläinpatogeeneja kohtaan on säilynyt ainakin joidenkin mikrobilääkkeiden teho (McEwen 2006). Toisaalta moderneimpia, laajakirjoisia mikrobilääkkeitä on Suomessa käytetty tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoidossa maltillisesti (Peltoniemi ym. 2009).

Vaikka maailmanlaajuisesti mikrobilääkkeitä eniten käyttävä ryhmä on maatalous (Silbergeld ym. 2008), mikrobilääkeresistenssin riski eläinten terveydelle ei ole juurikaan saanut huomiota (McEwen 2006). Selvä mikrobilääkeresistenssi on kuitenkin olemassa tärkeitä eläinpatogeeneja kohtaan, kuten *E. colia* (koliripulin ja ödeemitauhin aiheuttaja), *Mannheimia haemolyticaa* (keuhkotulehduksen aiheuttaja), *Pasteurella multocidaa* (aivastustaudin aiheuttaja) ja salmonellaa. Näiden osalta resistenssin esiintyvyys vaihtelee laajasti (0-90 %) riippuen mikrobilääkkeestä, eläinlajista ja maasta. (Prescott ym. 2000.)

Tuotantoeläimillä mikrobilääkkeitä käytetään tautien hoitoon ja ennaltaehkäisyyn. EU:ssa mikrobilääkkeiden käyttö kasvunedistäjinä on kielletty. Tuotantoeläimillä lääkintä voidaan kohdentaa yksilöön, mutta monesti tehokkaampaa on hoitaa koko ryhmä kerralla ruoan tai juomaveden välityksellä (McEwen & Fedorka-Cray 2002, Peltoniemi ym. 2009). Massalääkinnällä tähdätään ennen kaikkea sairaiden eläinten hoitoon, kun taas muille lääkitys toimii taudin kliinisten oireiden esiintymisen ennaltaehkäisyssä (profylaksia). Muita profylaktisia mikrobilääkityksiä käytetään tyypillisesti suuririskisinä aikoina infektiosairauksien torjumiseen (McEwen & Fedorka-Cray 2002). Suomessa mikrobilääkkeitä ei kuitenkaan juuri käytetä ennaltaehkäisevästi, sillä eläintautitorjunnan pääpaino on hyvissä tuotanto- ja elinolosuhteissa. Nämä vaatimukset tulevat osittain myös kuluttajilta, jotka odottavat lihantuotannolta eläinten hyvinvoinnin huomioimista ja siten lääkkeiden vähäistä käyttöä. Nykyaikaiseen suomalaisen eläinten terveydenhuoltoajatteluun ei siten enää esimerkiksi kuulu saapuville lihasikaerille rutiinisti annettavat mikrobilääkitykset. (Peltoniemi ym. 2009.)

2.3 Mikrobilääkeresistenssin kehittyminen

Miljoonien vuosien ajan mikrobit ovat kehittäneet tehokkaita mekanismeja ympäristön painetta kohtaan, mukaanlukien antibiootit (Wright 2007). Vaikka mikrobilääkeresistenssi on vääjäämätön seuraus tästä mikrobien evolutionaarisesta sopeutumisesta, ihmiset ja mikrobilääkkeiden väärinkäyttö ovat nopeuttaneet tilannetta (Silbergeld ym. 2008).

Mikrobilääkeresistenssin valikoituminen tiettyyn eläinjoukkoon voi olla ohimenevää tai pitkäaikaista (McEwen 2006). Bergen tutkijaryhmä (2006) selvitti suun kautta annettavien mikrobilääkkeiden vaikutusta vasikoiden ulosteen *E. coli* -resistenssin kehittymiseen. Tutkimuksen mukaan yksittäisen vasikan hetkellinen terapeuttinen mikrobilääkkeen anto vaikuttaa ulosteen *E. coli* -resistenssiin ohimenevästi. Lisäksi kuitenkin havaittiin, että ulosteen *E. coli* -resistenssi nousee iän myötä (1-28 vuorokauteen) vasikoissa, jotka eivät ole saaneet mikrobilääkettä. (Berge ym. 2006.)

Resistenssin valikoituminen tapahtuu, jos bakteerit saavat sen ansiosta kasvuedun. Muut resistenssivalikoitumisen todennäköisyyteen ja leviämiseen vaikuttavat tekijät ovat

käytetty mikrobilääke, hoidon pituus, annos ja antotapa sekä hoidettujen eläinten lukumäärä (esim. yhden tai koko ryhmän lääkitseminen). (Prescott ym. 2000.) Tästä syystä pitkällä aikavälillä ja suurille eläinmäärille ruoan mukana annetut ei-tappavat pitoisuudet mikrobilääkettä tarjoavat hyvät edellytykset resistenssin kehittymiselle enterisissä eli ulosteperäisissä bakteereissa (JETACAR 1999, Prescott ym. 2000). Tämä on erittäin tehokas tapa valikoida kestäviä kantoja ja jatkuvan mikrobilääkepaineen alla resistentit kannat ovat etulyöntiasemassa lisääntymisessä ja leviämisessä. Bakteerien lisääntymisnopeudesta johtuen nämä muutokset voivat ilmetä todella tehokkaasti (Silbergeld ym. 2008.) Valikoituminen voi tapahtua myös kommensaaleissa bakteereissa, joiden kohde mikrobilääkitys ei ole, mutta joita on runsaasti esim. suolistossa (van den Bogaard & Stobberingh 2000, Agerso ym. 2005).

Jos resistenssitekijä heikentää bakteerin yleistä selviytymiskykyä, sen kilpailukyky vähenee normaalissa tilanteessa, jossa mikrobilääke ei ole läsnä. Näin ollen lääkkeen käytön vähentäminen odotettavasti vähentäisi myös resistenssin esiintyvyyttä (Stewart ym. 1998, McEwen 2006.) Näyttää kuitenkin siltä, että resistenssitekijä ei välttämättä heikennä bakteerin kilpailukykyä (Andersson & Levin 1999, Wright 2007). Samanlaisia resistenssimutaatioita tapahtuu myös bakteereissa, jotka eivät kohtaa mikrobilääkettä, kuten aiemmin todettiin (Berge ym. 2006), mutta altistuminen mikrobilääkkeelle lisää kuitenkin huomattavasti enemmän resistenssiriskiä (JETACAR 1999, WHO 2002). Lisäksi mikrobilääkkeen käytön aikainen resistenssitekijä, joka alussa heikentää bakteerin kuntoa, näyttää myöhemmässä vaiheessa mikrobilääkkeen vaikutuksen loputtua parantavan bakteerin selviytymiskykyä pikemminkin kuin muuttavan sitä kohden lääkeherkkyyttä. Näin ollen jopa pieni mikrobilääkkeen käyttö voisi olla riittävää pitkäaikaisen resistenssin kehittymiselle. (Stewart ym. 1998, Wright 2007.) Esimerkiksi Tanskassa kasvunestäjien käytön kieltäminen ennen vuosituhannen vaihdetta johti enterokokkiresistenssin laskuun tuotantoeläimillä ja siten bakteerien resistenssigeenivarastojen vähenemiseen useita ihmiselle kliinisesti tärkeitä mikrobilääkkeitä kohtaan. Resistenssi ei kuitenkaan hävinnyt kokonaan mikrobilääkkeen käytön loputtua, sillä osa resistenssistä johtui geneettisestä resistenssitekijöiden yhdistymisistä (yhteisvalinta) ja muista mekanismeista. (WHO 2003.)

2.3.1 Resistenssigeenit osana verkostoitunutta mikrobiekosysteemiä

Silbergeld ym. (2008) pitävät tällä hetkellä suurena ongelmana ihmisten pyrkimystä ainoastaan muodostaa käsitys jonkin kliinisesti tärkeän patogeenin herkkyydestä eri mikrobilääkkeitä kohtaan. Kuitenkin mikrobit ovat kautta aikojen selvinneet ympäristön asettamista vaatimuksista, joten fenotyypityksen sijaan pitäisikin keskittyä muodostamaan käsitys näistä läpi mikrobiekosysteemin liikkuvista resistenssigeeneistä. (Silbergeld ym. 2008.)

E. colille on tyypillistä kantaa liikkuvaa geenimateriaalia, johon liittyy mikrobilääkeresistenttejä geenejä. Yhteisvalinnan kautta mikrobilääkkeen käyttö saattaa valikoida geenejä, jotka eivät liity toisiinsa, mutta joissa on erilaisia resistenssi- tai virulenssitekijöitä. Kanadan Ontariossa tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin 151 terveen sian *E. coli* -näytteen mikrobilääkeresistenssin omaavien fenotyyppien ja genotyyppien suhdetta toisiinsa. Tutkimuksessa havaittiin tetrasykliinin saavan herkimmin aikaan mikrobilääkeresistenssiä. Vaikka tetrasykliinin resistenssiä koodaa ainakin 36 geeniä, vain kahden geenin toiminta riittää selittämään yli 90 prosenttia näytteiden resistenssistä. Puhtaiden resistenssigeenien olemassaolo ei kuitenkaan suoraan tarkoita geenin aktiivisena olemista ja siten resistenssin ilmenemistä. Geeni voi olla myös inaktiivinen. Toisaalta puhtaan resistenssigeenin puuttumisesta huolimatta bakteeri voi ilmentää resistenssiä. Tutkimuksessa joidenkin mikrobilääkkeiden, kuten kloramfenikolin, osalta resistenssi oli heikosti selitettävissä, sillä puhdasta resistenssigeeniä ei löydetty. Kloramfenikoli kiellettiin karjakäytössä Ontariossa vuonna 1985. Resistenssi onkin oletettavasti pysynyt kloramfenikoligeenien yhteisvalinnan kautta muissa resistenssi- ja virulenssigeeneissä. (Rosengren ym. 2009.)

Joidenkin patogeenien kohdalla resistenssin valikoitumisen on huomattu olevan yhteydessä suurentuneeseen viremiaan (viruksia veressä) (Travers & Barza 2002). Rosengrenin tutkijaryhmä (2009) tutki asiaa terveiden sikojen *E. coli* -bakteereista. Jos virulenssitekijät voisivat yleisesti olla yhteydessä mikrobilääkeresistenssigeeneihin, mikrobilääkkeen käyttö koliripulissa voisi valikoida myös virulenssigeenejä ja siten taudista tulisi vakavampi. Tämän tuoreen tutkimuksen mukaan mikrobilääkkeen käyttö ei kuitenkaan valikoi virulenssitekijöitä tällä tavalla (Rosengren ym. 2009.) Sen sijaan tiedetään, että mikrobilääkkeiden käyttö heikentää tilapäisesti suolen normaaliflooraa ja

siten lisää todennäköisyyttä, että patogeeni kolonisoii paikan. Jos mikrobilääkettä annostellaan samaan aikaan resistentialle patogeenille altistumisen kanssa, tapahtuu valikoituminen ja siten edesautetaan infektiota. (Barza & Travers 2002.)

2.3.2 Eläinten resistenssiriskien arvioiminen ja ristiresistenssin vaikutus

Rajatun bakteerijoukon resistenssin biologialla on huomattavat vaikutukset ihmisten ja eläinten resistenssiriskien arvioon ja hoitoon. Jotkut bakteerit ovat voimakkaasti resistenttejä tietyille mikrobilääkkeille, mutta huolestuttavampaa on bakteerien kyky hankkia resistenssitekijöitä geneettisen mutaation kautta tai vaihtamalla geenitekijöitä muiden bakteerien kanssa (Levy 2002). Teoriassa mikrobilääkkeidresistenssin aiheuttama terveysriski eläimille ja ihmisille on sama, mutta riskin suuruus on tuntematon. Kansainvälinen eläintautijärjestö OIE on jaotellut mikrobilääkkeet sen mukaan, miten tärkeitä ne ovat eläinten terveydelle ja tätä informaatiota voi olla hyödyllistä käyttää riskien arviointiin ja riskienhallintaan. (McEwen 2006.)

Japanilaiset tutkijat (Harada ym. 2008) ovat arvioineet resistenssin suhteellista riskiä selvittämällä tilatasolla useiden mikrobilääkkeiden terapeuttisen käytön vaikutusta resistentteihin kommensaaleihin *E. coli* -kantoihin (Taulukko 1). Tutkimuksessa selvitettiin kuuden kuukauden ajalta mikrobilääkkeiden käyttö lähes 300 sikatilalla ja tutkittiin 545 *E. coli* -näytettä. Vertailussa mikrobilääkkeille altistumattomaan karjaan nähden paljastui, että ampisilliinille resistentti *E. coli* lisääntyi karjassa, joka altistui penisilliinille, ja vielä enemmän, kun penisilliini oli yhdistetty streptomysiiniin. Penisilliini lisäsi myös trimetopriimi- ja tetrasykliiniresistenssiä. Tulokset osoittavat, että mikrobilääkkeen käyttö lisää resistenssiä, ristiresistenssiä ja yhteisvalintaa. (Harada ym. 2008.)

Haradan mukaan *E. coli* -resistenssi oli säännöllisempää niissä mikrobilääkeryhmissä, joita karjassa oli käytetty (Harada ym. 2008). Aiemmin tehdyssä kansallisessa tutkimuksessa Japanissa resistenssin taso joka mikrobilääkeryhmässä oli yhteydessä saman mikrobilääkeryhmän kokonaismyyntiin Japanissa (Asai ym. 2005). Näiden tutkimustulosten perusteella voidaan olettaa, että ristiresistenssi pystyy voimakkaasti edistämään resistenssin muodostumista populaatioon niin tilatasolla kuin kansallisesti.

Taulukko 1. Mikrobilääkityksen vaikutus muiden mikrobilääkkeiden resistenssin lisääntymiseen. Aineistona 297 sikatilaa ja 545 *E. coli* näytettä. Vertailu mikrobilääkkeille altistumattomaan karjaan, RR = riskisuhde, risk ratio. (Harada ym. 2008.)

lääkitys karjassa	resistenssin lisääntyminen	riskisuhde (RR)
penisilliini	ampisilliini	1,75
penisilliini-streptomysiini	ampisilliini	2,28
penisilliini-streptomysiini	dihydrostreptomysiini	1,75
metopriimisulfonamidi	trimetopriimi	2,1
tetrasykliini	dihydrostreptomysiini	1,58
tetrasykliini	ampisilliini	1,66
penisilliini	trimetopriimi	1,77
penisilliini-streptomysiini	oksitetrasykliini	1,28
penisilliini-streptomysiini	kanamysiini	2,22

Lisäksi yhteisvalinnan voimakkuus näyttäisi määräytyvän sen mukaan, miten vahva resistenssi populaatiolla on käytettyyn lääkkeeseen. Esimerkiksi penisilliini aiheutti pienemmän resistenssin muita käytettyjä mikrobilääkkeitä kohden verrattuna hyvin resistenttiin tetrasykliiniin. Voidaan siis ajatella, että tetrasykliini myös yhteisvalikoi suurimman resistenssin kommensaaleissa. (Harada ym. 2008.)

Mikrobilääkeresistenssiin johtavat syyt on tärkeää erottaa toisistaan: hiljattaisesta mikrobilääkinnästä johtuvat syyt ja muut syyt. Harada tutki sikoja, joita ei ollut lääkitty kuuteen kuukauteen, mutta *E. coli* -näytteissä oli silti havaittavissa resistenssi eri mikrobilääkkeille (Harada ym. 2008.) Langlois osoitti jo vuonna 1983 julkaistussa tutkimuksessa, että ampisilliinin, tetrasykliinin ja streptomysiinin resistenssit säilyivät ulostenäytteissä sioissa, joita ei ollut lääkitty yli 126 kuukauteen (10,5 vuotta) (Langlois ym.1983). Resistenssi säilyy siis mikrobilääkkeen käytön päätyttyäkin. Lisäksi resistenssin esiintyvyyteen voivat vaikuttaa muut tekijät (kts. Luku 2.4 Resistenssin leviämiseen vaikuttavat käytännön tekijät tuotantoeläintiloilla). Kanadalaistutkimuksessa (Rosengren ym. 2008) terveiltä sioilta otetuista 1439 näytteestä *E. coli* -resistenssiä esiintyi siten, että 21 % oli herkkiä kaikille tutkitulle 16 mikrobilääkkeelle, kun taas 57 % oli resistenttejä kahdelle tai useammalle mikrobilääkkeelle.

Suomessa eläimille käytettävien mikrobilääkkeiden kulutusta on seurattu vuodesta 1995 asti, mutta mikrobilääkeresistenssin seurantaohjelma (FINRES-Vet) käynnistettiin vasta vuonna 2002 (Taulukko 2). Mikrobilääkkeiden kulutus laski huomattavasti 90-luvun lopulla tarttuvien tautien saneerauksen lisääntymisen ja eläinterveydenhuollon tehostumisen myötä. (EVIRA 2009.) 2000-luvun alussa mikrobilääkkeiden kulutus pysyi melko vakiona ollen vuonna 2004 yhteensä 13300 kg (aktiivista lääkeainetta) (Myllyniemi ym. 2005). Vuodesta 2003 lähtien kokonaiskulutukseen on kuitenkin tullut hiljalleen nousua yli 15 prosenttia (EVIRA 2009).

Taulukko 2. *FINRES-Vet 2008 tutki 28 sian suolitulehduksesta eristetyn E. coli -bakteerin resistenssiä 13 mikrobilääkkeelle. Taulukossa resistenssin esiintymisprosentti (%R) mikrobilääkkeelle, joiden %R > 4,0. (EVIRA 2009)*

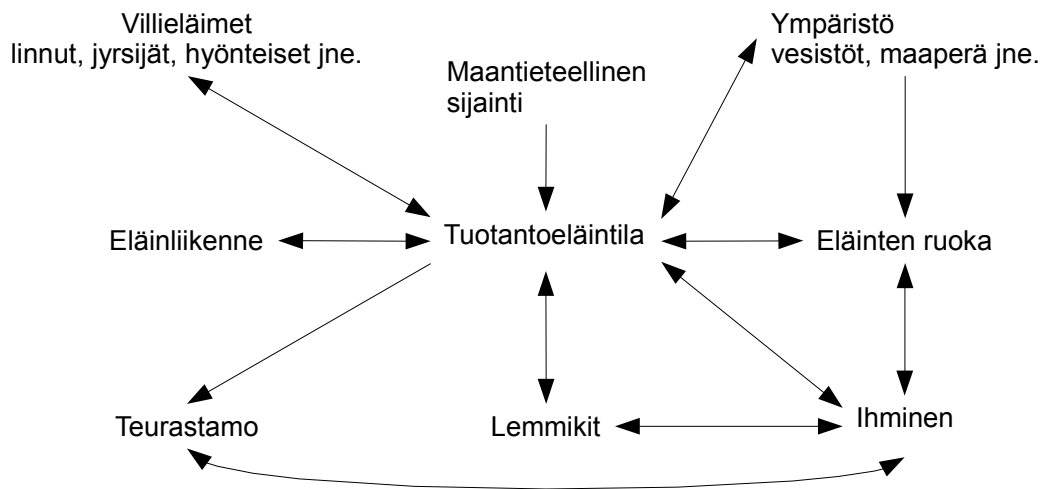
Mikrobilääke:	%R
Trimetopriimi	35,7
Tetrasykliini	35,7
Streptomysiini	35,7
Sulfametoksatsoli	28,6
Siprofloksasiini	28,6
Nalidiksiinihappo	28,6
Ampisilliini	17,9

2.4 Resistenssin leviämiseen vaikuttavat käytännön tekijät tuotantoeläintiloilla

Resistenteistä infektioista sairaaloissa 30-40 % saa alkunsa hoitohenkilökunnan ristikkäistartuntana kädestä käteen, 20-25 % mikrobilääkkeiden aiheuttamasta valintapaineesta johtuen, 20-25 % uusista patogeenien kohtaamisesta ja n. 20 % muista tai tuntemattomista syistä. (McGowan 2001.)

Kun arvioi eläinten mikrobilääkeresistenssin riskejä ja yrittää pienentää niitä, on tärkeää ottaa huomioon myös muut mahdolliset tekijät, jotka vaikuttavat resistenssin valikoitumiseen ja leviämiseen eläimillä (annos, hoidon pituus, hoidettujen eläinten määrä, eläinten hoitokäytäntö ((animal husbandry practices)), eläinliikenne karjatilojen

ja maidon välillä, karjatiheys sekä ympäristö). Harvoin ajatellaan, että riskin pystyy aiheuttamaan satojen eläinten pelloille ja laitumille levitetty uloste. Pohjavesi, virtaukset ja muut vesireittien saastumiset näillä ulosteilla voivat myös edesauttaa resistenssitekijöiden leviämistä ympäristöön. Lisäksi tuhoeläimet, hyönteiset ja linnut toimivat vektoreina levittäen resistenssitekijöitä tuotantoeläinpaikoissa ja luonnossa. (McEwen & Fedorka-Cray 2002.)



Kuva 1. Resistenssin leviämiseen vaikuttavia tekijöitä. (Mukailtu McEwen & Fedorka-Cray 2002)

Vaikka tilojen määrä vähenee, eläinmäärät tiloilla lisääntyvät. Suuret lähekkäin sijaitsevat eläinryhmät edesauttavat resistenssitekijöiden leviämistä. Parannukset eläintauteiden kontrollissa ja eliminointiohjelmissa ("bioturvallisuus") auttavat rajoittamaan joitakin eläintauteja. Nämä ohjelmat eivät kuitenkaan yleensä torju kommensaaleja bakteereja; ne ovat pikemminkin suunniteltu kontrolloimaan yksittäistä tai tiettyä patogeenia kuten Salmonellan serotyyppi enteritidistä. Parantunut eläinten pito ja bioturvallisuus kuitenkin edesauttavat vähentämään muiden patogeenien tasoa ja parantavat yleistä karjan terveyttä (McEwen & Fedorka-Cray 2002.)

Hyötyeläinten tuotanto ei toki yksin ole vastuussa ongelmasta, vaan yhtälailla ihmisten

mikrobijätteet päätyvät vesistöihin ja muuhun ympäristöön (McEwen & Fedorka-Cray 2002). Lääkejäämiä on muunmuassa havaittu matalissa tasoissa läpi koko Euroopan vesijärjestelmän (Roloff 1998). On vielä tuntematonta, miten nämä vaikuttavat resistenssin kehittymiseen mikro-organismeissa.

2.4.1 Resistenssin ehkäisy sikalassa

Mikrobilääkkeiden käyttö eläimillä edesauttaa resistenssin valikoitumista ja leviämistä bakteerien keskuudessa (Prescott ym. 2000, McEwen & Fedorka-Cray 2002). Niin kauan kuin mikrobilääkeresistenssi on isäntäeläimessä, se ilmenee joka kerta lääkettä annostellessa (Austin ym. 1997). Mikrobilääkkeen valinta tulee siten perustua mahdollisimman tarkkaan diagnoosiin, johon kuuluu mahdollisuuksien mukaan sairauden aiheuttaman patogeenin tunnistus ja herkkyysmäärittäminen (Peltoniemi ym. 2009).

Abatih (2008) tutki matemaattisen mallinnuksen avulla mikrobilääkkeen käytöstä aiheutuvaa mikrobilääkeresistenssin kehittymistä ja siirtymistä lihasioissa. Mitä enemmän sikoja sairastuu ja lääkitään, sitä suurempi todennäköisyys resistenssin kehittymiselle on ja sitä suurempi osa sioista kantaa resistenttejä bakteereita teurastamolle mennessään. Sen sijaan varhain hoidetut sairaudet estävät tautipaineen leviämistä ja siten nopeuttavat toipumista. (Abatih ym. 2008.)

Siat infektoituvat yleensä sekä resistentillä että herkillä bakteereilla samanaikaisesti. Täten eläimen tautitila saattaa muuttua nopeasti, mikäli toinen kanta voittaa toisen. Ensimmäisellä hoitokerralla, jos sioissa ei ilmene resistenssiä, nopealla toipumisella (eli korkeammalla annoksella jos lääke pitoisuusriippuvainen) saavutetaan pitempiäkestoisempi kesto ennen tauti alkua ilmetä uudelleen. Tällöin sioissa esiintyy vain vähän sairautta ennen teurastamolle viemistä. Jos osalla sioista on resistenssiä jo ennen hoidon aloittamista, resistenssilinja voi kuitenkin kadota, mikäli sairastuneet siat eivät levitä tautia toisiin sikoihin eli eivät ole kosketuksissa terveisiin yksilöihin. Jos kosketusta on paljon, resistenssi leviää herkästi. Näin ollen sairaskarsinat toimivat tehokkaana esteenä sekä tautipaineen että resistenssin leviämiselle. Tämän lisäksi jos taudinaiheuttajan (resistentti tai herkkä) määrä eläinryhmässä on vielä vähäinen, tehokkaan hoidon ja sikojen oman immuunipuolustuksen ansiosta voidaan saavuttaa ryhmään tautivapaa, resistenssitön tila. (Abatih ym. 2008.)

Tarttuvien tautien leviämistä koko sikalaan voidaan tehokkaasti estää myös osastojaolla. Kertatäyttöiset osastot muodostetaan eläinryhmien ja tuotantovaiheiden mukaan. Porsasyskä, aivastustauti, dysenteria ja kapi pyritään Suomessa kuitenkin ensisijaisesti saneeraamaan pois tuotantoyksiköstä. (Peltoniemi ym. 2009.) Osastojako helpottaa myös ympäristötekijöiden, kuten sopivan lämpötilan, säätämistä kullekin ryhmälle sopivaksi.

2.5 Mikrobilääkkeiden käytön kansanterveydelliset ongelmat

Mikrobilääkeresistenssi on merkittävä kansanterveydellinen uhka. Se uhkaa palauttaa takaisin hoitamattomat infektiot suuressa mittakaavassa, sillä hoidollisesti tärkeät bakteerit ovat enenevässä määrin muuttumassa multiresistenteiksi. (Levy & Marshall 2004.)

Mikrobilääkeresistenssi muodostaa selvimmän ongelman silloin, kun se johtaa hoidon epäonnistumiseen, vaarallisempien lääkkeiden tai kalliimpien lääkkeiden käyttöönottoon. Se on ongelma myös silloin, kun se lisää tartuntojen tiheyttä, kestoja tai vakavuutta. (Barza 2002.) Ihmiset voivat altistua myös eläinten normaalisti harmittomille bakteereille, kuten enterokokeille tai tietyn kannan *E. coli* -bakteereille. Osa näistä altistuksista johtaa vähäoireiseen infektiin, joka voi olla ohimenevä, mutta riittävän pitkä voidakseen siirtää geneettistä materiaalia muille ihmisen suoliston bakteereille. Siten resistenssi sekä patogeeneille että ei-patogeeneille bakteereille voi olla merkittävää. (Prescott ym. 2000, Akwar ym. 2007.)

Rosengren ym. (2009) tekivät oletuksen, että mikrobilääkkeen käyttö tilalla valikoisi pahempia ruokaperäisiä tauteja. Verotoksiinia tuottava *E. coli* voi aiheuttaa ihmisillä ripulia ja pahemmissa tapauksissa hemolyyttis-ureemista oireyhtymää ja veristä ripulia. Enteropatogeeninen *E. coli* sen sijaan aiheuttaa vastasyntyneiden ja pikkulasten ripulia. Terveet siat voivat kantaa suolistossaan näitä virulenssigeenejä, jolloin epähygieenisen teurastuksen johdosta elintarvikkeeksi päätyvä liha voi saastua ja siten aiheuttaa tautia ihmisillä. Tutkimus vertaili terveiden sikojen *E. coli* mikrobitoleranssigeenien ja virulenssigeenien yhteyttä. Tässä terveiden sikojen *E. coli* -näytteisiin perustuvassa tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu yhteyttä testattujen mikrobilääkeresistenttien

geenien ja näiden ihmisvirulenssitekijöiden välillä. Jos resistenssi- ja virulenssigeenit olisivat olleet yleisesti yhteydessä, se olisi tarkoittanut, että mikrobilääkkeen käyttö tiloilla loisi ruoan terveystarpeen jäämä- ja mikrobilääkeresistenssiriskien lisäksi. (Rosengren ym. 2009.)

2.5.1 Sikalan työntekijä osana resistenssiä

Kanadalainen tutkimus selvitti tuottajien *E. coli* -suolistobakteerien mikrobilääkeresistenssiä (Akwar ym. 2007). Lisäksi tavoite oli tunnistaa resistenssiin liittyvät riskit ja arvioida ihmisten *E. coli* -resistenssin eroa mikrobilääkettä ruokinnassa kasvunestämiseen tai sairauksien ennaltaehkäisyyn käyttävien tilojen ja ei-mikrobilääkettä ruokinnassa käyttävien tilojen välillä. Tutkimukseen osallistui 115 ihmistä 43 sikatuotantotilalta, joissa oli vähintään viisikymmentä emakkoa ja kasvatusmuoto porsastuotannosta lihasikaan asti. *E. colin* herkkyyttä tutkittiin 21 eri mikrobilääkkeelle. (Akwar ym. 2007.)

Tulokset osoittavat, että sikaloiden mikrobilääkkeiden kulutus on huomattava riski resistenssin kehittymiselle. Mikrobilääkkeiden käyttö sikalassa, porsaiden kanssa vietetty tuntimäärä, sairaiden eläinten käsittely ja altistuminen mikrobilääkkeille lisäävät työntekijöiden ulosteen *E. coli* -mikrobilääkeresistenssiä. Ammatista johtuva altistuminen resistenteille bakteereille ja mikrobilääkkeiden käyttö sikalassa saattavat siis muodostaa resistenssilähteen ihmisiin, vaikka sen terveysvaikutuksista ihmisiin ei vielä tunneta. Työntekijöiden *E. coli* -resistenssi saattaa myös toimia resistenssigeenien varastona eläimille tai ihmispatogeeneille. (Akwar ym. 2007.)

Tuottajat, jotka lääkitsivät kolmen kuukauden aikana ennen tutkimusta sairaita eläimiä, olivat moninkertaisesti suuremmassa riskissä saada *E. coli* -resistenssi käytettyä mikrobilääkettä kohtaan (Akwar ym. 2007). Sairaiden eläinten käsittely voi siis altistaa ihmisen niille patogeeneille ja resistenteille *E. coli* -kannoille, jotka aiheuttavat eläimen sairastumisen (Prescott ym. 2000, Akwar ym. 2007). Toisaalta lääketta on voinut joutua tuottajan elimistöön hoidon yhteydessä (Akwar ym. 2007).

Porsaiden hoitoon käytetty aika on positiivisesti yhteydessä resistenssiin. Tämä viittaisi suoran kontaktin välityksellä tapahtuvaan resistenssin siirtymiseen; joko suoraan siasta

tai sen ympäristöstä. Havainto voi johtua myös tilapäisestä altistumisesta lääkejäämille työntekijän sekoittaessa tai käsitellessä lääkeruokaa tai oleskelusta lääkeruoan annostelun aikana sikalassa, jolloin jäämät voivat siirtyä pölyn kautta hengitykseen. Tutkimuksessa suurimmat tuottajien ulosteen *E. coli* -resistenssit havaittiin tetrasykliinillä, sulfametaksonilla ja ampisilliinilla, jotka kaikki kuuluvat tärkeisiin mikrobilääkeryhmiin sekä eläin- että ihmislääkinnässä. (Akwar ym. 2007.)

E. coli -mikrobilääkeresistenssin suoraan yhteyttä tuottajien ja sikojen välillä ei todettu muuta kuin yhden mikrobilääkkeen osalta. Työntekijöiden ulosteen *E. coli* -resistenssin perusteella ei siis voida suoraan vetää johtopäätöstä tilalla olevien sikojen resistenssitilanteesta - ainakaan tämän tutkimuksen perusteella. (Akwar ym. 2007.) Resistenttien bakteerien siirtyminen eläimistä ihmiseen on kuitenkin raportoitu useissa tutkimuksissa (van den Bogaard & Stobberingh 2000, Prescott ym. 2000).

2.6 *E. coli* -ripuli porsastuotannossa

Vieroitusripuli on porsailta merkittävä ruoansulatuskanavan sairaus. Se on monisyysairaus, johon liittyy suolistossa tapahtuva enterotoksisen *E. coli* lisääntyminen. Suomalaistutkimus selvitti vieroitusripulin esiintymiseen johtavia syitä. Tutkimuksen kohteena oli 39 tekijää, jotka liittyivät karjan tunnuspiirteisiin, vieroitettujen porsaiden hoitoon ja sikojen terveyteen. Tulosten mukaan lisääntyneeseen vieroitusripuliriskiä johtaa vieroitettujen porsaiden kahdesti päivässä tapahtuva ruokinta yhdistettynä ruokamäärän rajoitukseen ($p=0,02$) verrattuna kolmeen tai useampaan ruokintakertaan tai vapaaseen ruokintaan. Lisäksi taudin riski tilalla suurenee emakoiden lukumäärän noustessa ($p=0,02$, emakkojen keskiluku alle 60). Automaattinen lämpötilakontrolli puolestaan näyttää olevan yhteydessä alentuneeseen vieroitusripuliriskiä ($p=0,03$). (Laine ym. 2008.)

Kanadalainen tutkimus (Amezcuca ym. 2002) selvitti *E. coli* -vieroitusripulin vaikutusta tuotantoon. Tutkimukseen osallistui 25 toistuvasti porsasripulista kärsivää tilaa (20 - 4400 porsasta / tila) ja 25 kontrollitilaa (60 - 3000 porsasta / tila). Ongelmatiloista 23:lla ripuli ja kuolleisuuden kasvu alkoi viikon sisällä vieroituksesta, kun taas kontrollitiloista vain yksi ilmoitti ongelmista samalla aikavälillä ($p < 0,001$). Kolmella ongelmatilalla oli pahin ripulijakso viikolla 2 ja 3 vieroituksesta ja neljä tilaa raportoi ripuliongelmista jo

imeväiskaudella. Ennen vieroitusta tilojen välillä ei havaittu eroa porsaiden kasvussa. Vieroituksen jälkeen ennen ripulin alkua kasvunopeus oli hieman parempi kontrollitiloilla (452 g / pv) verrattuna ongelmatiloihin (414 g / pv), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,07$). Eroa porsaskuolleisuuteen ennen taudin oireita alkua ei myöskään havaittu, mutta taudin puhkeamisen jälkeen kuolleisuusero oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$): ongelmatiloilla porsaskuolleisuus 7,7 % ja kontrollitiloilla 1,8 %. (Amezcuca ym. 2002.)

Koliripulin kliiniset oireet taudin puhkeamisessa olivat äkillinen kuolema (85 %), kuivuminen (77 %), vetinen ripuli (73 %), laiha tai huononäköinen porsas (50 %) ja oksentelu (19 %). Muita tilallisten havaintoja oli muun muassa, että porsaat olivat väriltään violetinpunaisia ennen kuolemaa ja että tietyt karsinat sairastuivat muita säännöllisemmin. (Amezcuca ym. 2002.)

Ongelmatiloilla ripuliongelmia pyrittiin hallitsemaan hoidon ja ruokinnan muutoksilla kontrollitiloihin verrattuna. Yleisimmät hoidon muutokset olivat vieroitusiän nostaminen, parempi lämpötilan ja tuuletuksen kontrollointi, sairaskarsinoiden teko, karsinoiden eläntiheyden pienentäminen ja vähentynyt pahnueiden sekoittelu. Mikrobilääkkeiden käyttötapaeroja ei ongelma- ja kontrollitilojen välillä havaittu. (Amezcuca ym. 2002)

2.6.1 Vieroitusripulin taloudellinen merkitys

Vieroitusripulin taloudellisesta merkityksestä löytyy yksi tutkimus (Amezcuca ym. 2002). Siinä osoitetaan *E. colin* aiheuttaman vieroitusripulin olevan taloudellisesti tärkeä sairaus sioilla. Kuolleisuus nousi keskimäärin kahdesta prosentista seitsemään ripulista johtuen ja osalla tiloista oli ollut ongelmia jo yli vuoden ajan. Vieroitetun porsaan arvoksi arvioidaan noin 40 dollaria (tutkimus suoritettu 1999, julkaistu 2002), joten kuolleisuuden nousu koliripulin johdosta 500 emakon sikalassa aiheuttaa noin 20 000 dollarin vuotuisen menetyksen (noin 40 euroa / emakko / vuosi). Osalla tiloista kuolleisuus oli jopa 20-30 % 1-2 kuukauden aikana. Lisäksi vieroitettujen porsaiden kasvunopeus oli hieman heikompi ongelmatiloilla (ei kuitenkaan tilastollista merkitsevyyttä). Ongelmatilat myös käyttivät enemmän mikrobilääkkeitä ja muita hoitoja kuten probiootteja ja korkeita sinkkioksididiannoksia, jotka heijastavat kohonneita

tuotanto- ja työkuksannuksia. (Amezcua ym. 2002.)

E. colin aiheuttamat ripuliongelmat raportoidaan usein yksittäisesti. Välillä tilat ovat muutamien viikkojen ajan ilman kliinisen sairauden merkkejä ja näytteet ovat puhtaita, sitten tauti jälleen purkautuu. (Amezcua ym. 2002).

Tutkimuksen ongelmatiloja yhdisti sekä mikrobilääkkeiden runsaampi kulutus että monien eri mikrobilääkkeiden käyttö verrattuna kontrollitiloihin. Tutkitut *E. coli* -näytteet, jotka aiheuttivat sairautta, olivat resistenttejä monille mikrobilääkkeille, joten ripuliongelmatiloilla oli myös enemmän resistenssiongelmia. Mikrobilääkkeet ovatkin vain lyhytaikainen ratkaisu ongelmaan ja siirryttäessä yhdestä mikrobilääkkeestä toiseen resistenssin kehittyminen on todennäköistä. (Amezcua ym. 2002.)

2.7 Mikrobilääkeresistenssin aiheuttamat taloudelliset kustannusvaikutukset

Resistenssin aiheuttamia taloudellisia kustannuksia on vaikea arvioida, sillä moni tekijä vaikuttaa asiaan. Mikä on suhteellinen hyöty siitä, että pystyy käyttämään jotakin lääkettä verrattuna vaihtoehtoihin, jolloin tätä lääkettä ei pysty käyttämään? Esimerkkinä voidaan verrata potilaita 1 ja 2. Potilaalle 1 käytetään lääkettä X. Potilas 2:lla on kuitenkin tulehdus, joka on resistentti lääkelle X. Tällöin potilasta 2 hoidetaan yhdellä tai useammalla muulla lääkkeellä (Y,Z), jolloin lääkevalinnan suorittaa potilaan hoitaja. Jos potilaalla on sairaus tai syy, joka määrää lääkkeeksi käytettävän vain lääkettä Y tai Z, se johtaa samaan lopputulokseen olipa potilaalla sitten resistentti tulehdus tai ei. Tästä syystä potilasryhmien vertaaminen on vaikeaa, kun on otettava huomioon erilaiset syyt lääkevalinnalle. (McGowan 2001.)

Ihmislääketieteen puolella McGowan (2001) kuvaa mikrobilääkeresistenssin aiheuttamaa lisäkustannusta seuraavasti: resistenssin talouden nettotulo on resistenssin aiheuttaman tulehdussairauden kulut vähennettynä samanlaisen ei-resistentin sairauden synnyttämät kulut. Tämä ajattelu voidaan viedä myös eläinlääketieteen puolelle (Taulukko 3). Resistenssi voi muuttaa hoito- ja varoaikoja pidemmiksi ja nostaa lääkehoidon kuluja, jolloin resistenssin aiheuttama lopullinen seuraus ei-resistenttiin tulehdukseen verrattuna on suurempi tuotannon kannattavuuden heikkeneminen.

On kuitenkin huomioitavaa, että diagnoosin muodostaminen eläinlääketieteessä on monesti ihmispuolta haastavampaa ja että tuotantoeläimillä käytettävä lääkevalikoima on rajatumpi. Tämä johtaa käytännössä monesti siihen, että varsinkin yksittäisiä eläimiä hoidettaessa tarkan diagnoosiin pääsyn yrityksen sijaan aloitetaan lääkehoito todennäköisyyksien perusteella tai tehdään hoitokokeilu. Mikäli näin valittu hoito ei osu oikeaan tai taudinaiheuttaja on resistentti käytetylle mikrobilääkkeelle, voi eläimen hoidosta lopulta aiheutua huomattavasti enemmän kustannuksia kuin mitä olisi aiheutunut, jos diagnoosiin pääsyyn (näytteenotto, mikrobilääkeherkkyysmääritys yms.) olisi alunperin panostettu. Tällöin resistenssi voi nostaa lisää paitsi hoito- ja varoaikoja ja lääkehoidon kuluja, myös diagnoosi- ja hoitokuluja, sairastumista ja kuolemaa. Toisaalta eläinlääketieteessä tuotantoeläimillä käytetään enemmän ryhmähoitoja, joilla voi olla populaatiotason haittavaikutuksia. Lisäksi tuotantoyksikön resistenssitilanne saattaa pahentua ja levitä. Alkujaan ajateltu säästö saattaa siis osoittautua hyvin huonoksi sijoitukseksi.

Taulukko 3. Mikrobilääkeresistenssin taloudellinen vaikutus potilashoidossa. *R - S = resistenssin lisähinta tavalliseen infektiin nähden. R = potilas, jolla resistentti patogeeni, S = potilas, jolla ei resistentti patogeeni. (mukaeltu McGowan 2001)*

ilmiöt	mittaustavat
sairastuminen	R ja S: tuottavuuden heikentyminen, kliiniset oireet (yksittäinen vai tarttuva tautitapaus)
diagnoosikulut	R ja S: diagnoosiin pääsyn kustannukset (eläinlääkäri, näytteet yms.)
hoitokulut	R ja S: hoidon muutokset: lisätilan tarve (sairaskarsina), erityistarkkailu ja -hoito
hoito- ja varoajat	R: pitkittynyt, monimutkaisempi hoito (mahd. useampi lääke), S: normaali hoito
lääkehoidon kulut	R: lääkekulut (lisälääkkeet ja -hoidot, kalliimmat lääkkeet), S: lääkekulut
vaikutukset ei-hoidettuihin kuolema	R ja S: nostaa resistenssiä R ja S: epäonnistuneen hoidon kulut ja mahdollisesti kuolinsyyn selvitys

2.8 Käytännön näkökulmia mikrobilääkeresistenssiin

McGowan (2001) pohtii artikkelissaan useita näkökulmia mikrobilääkeresistenssiin ja sen vaikutuksiin ihmislääketieteen puolella. Ajatusta voidaan soveltaa myös eläinlääketieteeseen seuraavasti:

- 1) Eläinlääkäri keskittyy yksittäisten potilaiden hoitoon, kun nämä ovat useimmiten jo sairaita. Tavoitteena on poistaa sairaus. Eläinlääkärin näkökulmasta resistenssin aiheuttama ongelma on hoidon tehottomuus. Annetun lääkkeen tai lääkkeiden heikentyneen tehon aiheuttama taloudellinen vaikutus riippuu muiden lääkkeiden saatavuudesta, maksajana on kuitenkin eläimen omistaja.
- 2) Eläimen omistajan näkökulmasta resistenssi aiheuttaa lisääntyneitä lääke- ja tutkimuskuluja. Taloudellista vaikutusta lasketaan myös eläimen sairastumisen (heikentynyt kasvunopeus, lääkevarojat, lisätyö ym.) ja kuoleman seurauksista.
- 3) Eläinten terveydenhuollon (esim. SIKAVA) näkökulma on vähentää tuotantoeläinten sairastumista ja kuolleisuutta niin tilatasolla kuin kansallisestikin. Mikrobilääkeresistenssin kehittyminen tuottaa monin eri tavoin lisätyötä ja siten myös lisäkustannuksia.
- 4) Eläinlääketeollisuus toivoo tuotteidensa pysyvän tehokkaina, sillä silloin lääkkeille on kysyntää, mikä tietää tuloja. Tällöin resistenssin kehittyminen koetaan uhkana. Toisaalta resistenssi voi heikentää kilpailijan tuotteen menekkiä, jolloin avautuu uusi markkinarako tuotteelle, joka on ehkä ollut vähemmän markkinakelpoinen johtuen korkeasta hinnasta, heikommasta tehosta tai huonommasta turvallisuudesta. Lisäksi resistenssi voi avata markkinapaikan uudelle mikrobilääkkeelle.
- 5) Kansanterveyden tavoite on maksimoida hyvä terveys koko kansalle, joten kansanterveystyö on pitkällä aikavälillä tapahtuvaa toimintaa. Yhteiskunta pitää mikrobilääkkeitä merkittävänä voimavarana, koska mikrobilääkkeet parantavat sekä sairauksien ennaltaehkäisyä että hoitoa. Koska resistenssi uhkaa tätä voimavaraa, yhteiskunnan tavoite on minimoida resistenssi ja siten pienentää tekijöitä, jotka tuottavat resistenssiä. Mikä tahansa mikrobilääkkeen käyttö lisää resistenssin todennäköisyyttä.

2.8.1 Kenen etu?

Koska resistenssiasiaa voi katsoa ainakin viideltä eri kannalta, kuten edellä esitettiin, taloudelliset kustannukset ja hyödyt muuttuvat katsojan mukaan. Esimerkiksi liiketalouden näkökulmasta saataisi olla arvokasta, jos halvan mikrobilääkkeen teho katoaisi ja se johtaisi kalliimman lääkkeen käyttöön potilaita hoidettaessa (Taulukko 4). Lääketieteen (praktikon) näkökulmasta tehonsa menettäneen halvemmän lääkkeen poistumisella ei myöskään olisi merkitystä, niin kauan kuin markkinoilta löytyisi muita tehokkaita lääkkeitä. Sen sijaan tilatasolla pysyvä siirtyminen kalliimman lääkkeen käyttöön johtaisi nopeasti tuotantokustannusten nousuun. Mikrobilääkkeen teholla on siten arvo, jonka pääpaino joissain ryhmissä eroaa taloudellisesti pikemminkin kuin lääketieteellisesti.

Kansanterveys ja eläinten terveydenhuolto arvioivat mikrobilääkkeiden käyttöä laajemmassa mittakaavassa, jolloin pääpaino muuttuu ekonomisuudesta lääketieteeseen. Kansanterveys arvioi mikrobilääkkeiden käyttöä esimerkiksi eläinten kasvunedistämisessä ja siitä saatavaa suhteellista hyötyä ruoan tuotannossa verrataan siihen heikentyneeseen potentiaaliin ihmisten tulehdussairauksien ennaltaehkäisyssä ja hoidossa, minkä kasvunedistäjät aiheuttavat. Sen sijaan praktikon näkökulma mikrobilääkkeiden käytöstä eläimillä perustuisi lääkkeen tehon arvioon spesifisenä lääketieteellisenä hoitona. Suuremmissa mittakaavassa praktikon näkökulma toki edustaa myös tilatason tai jopa koko hoitamansa alueen tuotantotilojen mikrobilääkkeiden käytön hyödyn ja tehon arviota. Praktikkohan yleensä vastaa alueensa eläinten terveydenhuollosta, esimerkiksi SIKAVA-käynneistä ja tuotantotilojen terveydenhoitosuunnitelmista. Näin ollen eläinlääkintäsektorilla, erityisesti tilatasolla tehdyt lääkintäratkaisut edustavat samalla sekä praktikon että eläinten terveydenhuollosta vastaavan henkilön näkökulmaa eikä ratkaisu siten välttämättä ole yksiselitteinen. (apuna ajattelussa McGowan 2001.)

Taulukko 4. Halvan mikrobilääkkeen tehottomaksi käymisen merkitys yksilö-, tila- ja kansallisella tasolla, kun näkökulma on lääketieteellisyydellä, sikatilallisella, praktiikkaa tekevällä eläinlääkärillä, eläinten terveydenhuollolla ja kansanterveydellä. Markkinoille oletetaan jäävän tehokas, mutta kalliimpi lääke. Värikoodit edustavat joko ekonomista tai lääketieteellistä merkitystä.

	yksilötaso	tilataso	kansallinen taso
lääketeollisuus	merkityksetön	merkityksetön	merkityksetön
sikatila	merkityksetön	merkityksetön	merkityksetön
praktikko	merkityksetön	vähämerkityksellinen	merkityksellinen
eläinten terveydenhuolto	merkityksetön	merkityksetön	merkityksetön
kansanterveys	merkityksetön	vähämerkityksellinen	merkityksellinen

värikoodit: merkityksetön vähämerkityksellinen merkityksellinen

2.9 Yksilölääkitys vastaan ryhmälääkitys

Sikojen lääkityksen tulisi olla taloudellisesti kannattavaa. Yksilölääkitykseen verrattuna ryhmälääkinnän etuna pidetään sen helppoutta ja mahdollisesti myös edullisuutta työmäärän vähetessä (Taulukko 5). Lisäksi oikea pistotekniikka lihakseen on yksilölääkityksen onnistumisen edellytys, sillä lääkeaineiden imeytyminen täysikasvuisen sian paksusta ihonalaisesta rasvakudoksesta on arvaamatonta. Ryhmälääkinnässä olevat sairaat ja syömättömät tai huonosyöntiset eläimet on kuitenkin yksilölääkittävä riittävän lääkkeensaannin varmistamiseksi. Ryhmälääkinnässä on myös huomioitava, että eteenkin vastasyntyneille porsaille lääkkeen yliannostus saattaa muodostaa henkeä uhkaavan riskin. Sairaskarsinat helpottavat niin yksilö- kuin ryhmälääkityksen toteuttamista ja kohdentamista vain sairaisiin eläimiin. (Peltoniemi ym. 2009.)

Taulukko 5. Yksilölääkityksen ja ryhmälääkityksen edut ja haitat toisiinsa verrattuna. Yksilölääkitys annetaan eläimelle yleensä pistoksena, kun taas ryhmälääkityksessä lääke on ruoan tai juomaveden mukana. (Peltoniemi ym. 2009.)

	Edut	Haitat
Yksilölääkitys	-hoidon kohdistuminen sairaisiin -annostus tarkka	-työläs -hoitotoimenpide stressaava -vain oikealla tekniikalla annetun pistoksen lääkeaine imeytyy varmasti
Ryhmälääkitys	-helppoa -hoitotoimenpide stressitön	-terveiden eläinten turha lääkitys -annostus epätarkka -vain normaalisti syövä ja juova eläin saa lääkkeen

3 TUTKIMUS SIKALOIDEN LÄÄKITYSKUSTANNUKSISTA

3.1 Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksen tavoitteena oli tarkastella mikrobilääkkeiden käyttöön liittyviä kustannuksia porsastuotannossa ja pohtia sikaloiden mikrobilääkehoidoista mahdollisesti aiheutuvaa resistenssiongelmaa. Aineistona käytettiin Helsingin yliopiston Mätsälässä sijaitsevan Saaren tuotantoeläinyksikön hoitoalueeseen kuuluvien porsastuotantosikaloiden ja kahden muualla Etelä-Suomessa sijaitsevan porsastuotantosikalan lääkitystietoja ja porsastuotannon tietoja kolmen vuoden ajalta retrospektiivisesti. Riittävän kattavat lääkitys- ja tuotosseurantatiedot saatiin kuitenkin vain viideltä Saaren hoitoalueeseen kuuluvalla sikalalla, sillä muiden tilojen osalta tuotosseurannan tietoja ei ollut saatavilla tai lääkityshistoria oli puutteellinen.

Kaikkien tutkimuksessa olleiden seitsemän sikalan mikrobilääkitystiedot koottiin

tilakohtaisesti vuosilta 2006-2008. Saaren alueen sikaloiden lääkitystiedot kerättiin yliopiston käytössä olevasta potilasohjelmasta (Provet), kun taas kahden muualla sijaitsevan sikalan lääkityshistoriat saatiin sikaloita kyseisenä ajanjaksona hoitaneilta eläinlääkäreiltä. Käytetyt lääkkeet hinnoiteltiin vuoden 2008 Pharmaca Fennica Veterinarian mukaan lukuunottamatta yhtä aiemmin myynnistä poistunutta mikrobilääkettä (Bivatop 200 mg/ml vet 100 ml inj.), joka hinnoiteltiin vuoden 2006 Suomen Eläinlääkkeet -kirjan mukaan. Lisäksi tiloilta kerättiin seuraavat tuotantoon liittyvät tiedot samoilta vuosilta: keskiemakkoluku, syntyneet elävät porsaat / pahnue, syntyneet kuolleet porsaat / pahnue ja vieroitettujen porsaiden lukumäärä / pahnue.

Vastasyntyneen porsaan sekä ennen vieroitusta kuolleen porsaan arvoksi vakioitiin 30 euroa ja vieroitetun porsaan arvoksi 50 euroa. Näin menetellen ei tiloja verrattaessa tarvitse huomioida sikalakohtaisia, tuloihin vaikuttavien tekijöiden eroja, kuten hintavaihtelua markkinatilanteen mukaan, mahdollisten sopimusten vaikutusta hintoihin tai porsaiden koon vaihtelun merkitystä. Kerättyjen lääkitys- ja tuotantotietojen sekä vakioitujen lääke- ja porsashintojen perusteella voitiin laskea tilakohtaiset vuotuiset lääkemenot per emakko ja pahnuekohtaisesti porsastuotannosta saatava bruttotulo ja kuolleisuudesta johtuva tulonmenetys (Taulukko 6). Kummassakin isossa sikalassa tiedettiin ennalta olevan vieroitusripuliongelmaa.

Taulukko 6. Laskentakaavat tuotantotietojen muuttamiseen euroiksi kustannusten tarkastelua varten. Vastasyntyneen ja ennen vieroitusta kuolleen porsaan arvo on vakioitu 30 euroksi, kun taas vieroitetun porsaan arvo on 50 euroa.

Kaava 1:	mikrobilääkekustannukset / emakko / vuosi =	$\frac{\text{vuoden mikrobilääkekulut}}{\text{keskiemakkoluku}}$
Kaava 2:	kuolleena syntyneiden menetys / pahnue =	$30 \times \text{kuolleena syntyneet} / \text{pahnue}$
Kaava 3:	vieroitusta ennen kuolleiden tulonementys / pahnue =	$\frac{30 \times (\text{elävänä syntyneet} - \text{vieroitetut})}{\text{pahnue}}$
Kaava 4:	kuolleisuudesta johtuva tulonmenetys / pahnue =	kaava 2 + kaava 3
Kaava 5:	porsastuotannon bruttotulo / pahnue =	$50 \times \text{vieroitetut} / \text{pahnue}$

3.2 Tulokset

Saaren alueen sikalat (tilat 1-5, keskiemakkoluvun vaihteluväli 57,6-121,4; keskiarvo 93,1) olivat kooltaan huomattavasti kahta muuta muualla sijaitsevaa sikalaa (tilat 6-7, keskiemakkoluvun vaihteluväli 928-1020; keskiarvo 981,2) pienempiä. Taulukossa 7 on esitetty tiloilla käytetyimmät mikrobilääkkeet.

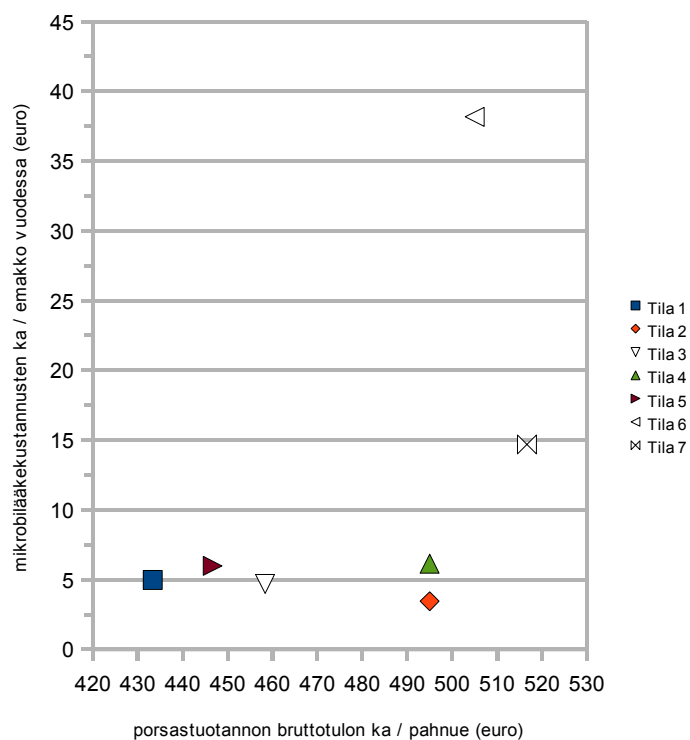
Mikrobilääkehoitojen kulut emakkoa kohti vuodessa oli Saaren alueen sikaloissa noin viisi euroa (keskiarvon vaihteluväli 3,45-6,13), kahdessa isossa yksikössä kulutus oli selvästi suurempi (keskiarvon vaihteluväli 14,68-38,17)(Taulukko 8 ja kuva 2). Molemmissa isoissa sikaloissa porsastuotannon pahnuekohtaisen bruttotulon keskiarvo oli korkeampi (tilan 6 ja 7 keskiarvo 510,84 €) pieniin sikaloihin verrattuna (tilojen 1-5 keskiarvo 465,67 €) ja pahnuekohtainen tulonmenetykset oli keskimäärin pienempi (tilan 6 ja 7 keskiarvo 68,50 €) Saaren alueen sikaloihin verrattuna (tilojen 1-5 keskiarvo 79,90 €). Porsastuotannon bruttotulo ei huomioi mitään tuotantoon liittyviä menoja. Tulonmenetyksen osuus bruttotulosta nähdään tilakohtaisesti taulukosta 9 ja kuvasta 3. Suhteessa pienin tulonmenetykset bruttotuloon nähden oli tiloilla 2 ja 7 (12 %). Tulonmenetyksen osuus bruttotuloista vaihteli tilakohtaisesti 12 %:sta 23 %:iin mediaanin ollessa 15 %.

Taulukko 7. Tiloilla vuosina 2006 – 2008 runsaimmin käytetyt mikrobilääkkeet, yksikkönä grammaa aktiivista lääkeainetta. Näiden lisäksi erityisesti tiloilla 6 ja 7 käytettiin trimetopriimisulfadiatsiinia ja linkomysiiniä.

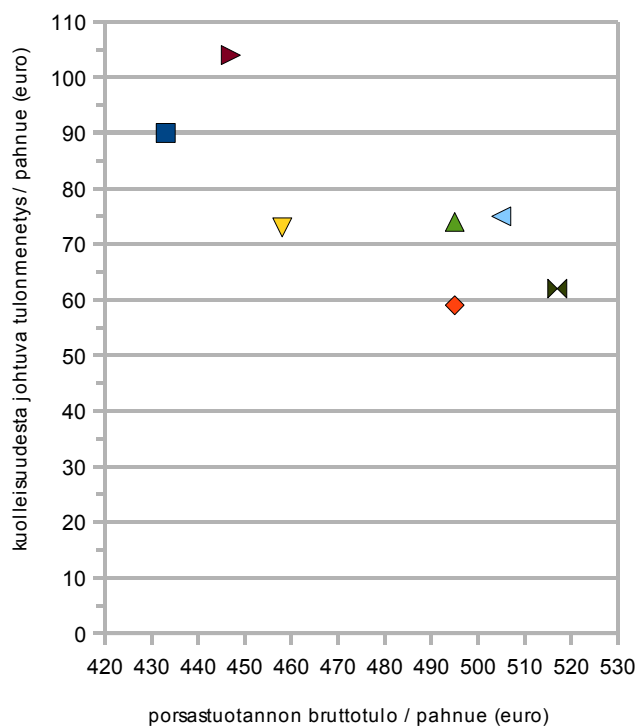
	Tila 1	Tila 2	Tila 3	Tila 4	Tila 5	Tila 6	Tila 7
Vuosi 2006							
amoksisilliini	-	45	-	-	15	17820	3360
bentsyylipenisilliiniprokaiini	481	411	303	1209	642	300	4200
oksitetrasykliini	-	-	52	-	-	4130	1500
tolratsuriili	-	-	-	88	63	913	975
tylosiini	240	-	-	120	-	-	4000
Vuosi 2007							
amoksisilliini	-	180	-	-	-	30585	4112
bentsyylipenisilliiniprokaiini	365	622	280	1191	915	-	4950
oksitetrasykliini	-	-	50	-	10	5100	2200
tolratsuriili	-	-	113	13	113	1038	1225
tylosiini	140	-	-	140	-	2500	2200
Vuosi 2008							
amoksisilliini	-	90	-	-	-	29550	2550
bentsyylipenisilliiniprokaiini	489	548	279	1526	900	-	4650
oksitetrasykliini	-	-	20	-	-	3560	2100
tolratsuriili	-	-	113	-	75	1013	1125
tylosiini	420	-	-	260	-	8000	6400

Taulukko 8. Tutkimuksessa mukana olleiden seitsemän sikalan mikrobilääkekustannukset, porsastuotannon bruttotulot ja kuolleisuudesta johtuva tulonmenetys euroissa vuosina 2006 – 2008 sekä näiden keskiarvot. Tilat on jaettu kolmeen ryhmään emakoiden lukumäärän mukaan vertailun helpottamiseksi.

	2006	2007	2008	keskiarvo
Keskiemakkoluku välillä 45 – 84				
<i>Tila 1:</i>				
mikrobilääkekustannukset / emakko / vuosi	5,22	4,31	5,39	4,97
porsastuotannon bruttotulo / pahnue	445,00	425,00	430,00	433,33
kuolleisuudesta johtuva tulonmenetys / pahnue	78,00	105,00	87,00	90,00
<i>Tila 2:</i>				
mikrobilääkekustannukset / emakko / vuosi	2,94	3,95	-	3,45
porsastuotannon bruttotulo / pahnue	515,00	475,00	-	495,00
kuolleisuudesta johtuva tulonmenetys / pahnue	51,00	66,00	-	58,50
Keskiemakkoluku välillä 85 – 124				
<i>Tila 3:</i>				
mikrobilääkekustannukset / emakko / vuosi	2,04	6,22	5,77	4,68
porsastuotannon bruttotulo / pahnue	440,00	465,00	470,00	458,33
kuolleisuudesta johtuva tulonmenetys / pahnue	84,00	63,00	72,00	73,00
<i>Tila 4:</i>				
mikrobilääkekustannukset / emakko / vuosi	-	5,66	6,59	6,13
porsastuotannon bruttotulo / pahnue	495,00	500,00	490,00	495,00
kuolleisuudesta johtuva tulonmenetys / pahnue	90,00	72,00	60,00	74,00
<i>Tila 5:</i>				
mikrobilääkekustannukset / emakko / vuosi	3,92	7,74	6,29	5,98
porsastuotannon bruttotulo / pahnue	470,00	440,00	430,00	446,67
kuolleisuudesta johtuva tulonmenetys / pahnue	93,00	111,00	108,00	104,00
Keskiemakkoluku välillä 928 – 1020				
<i>Tila 6:</i>				
mikrobilääkekustannukset / emakko / vuosi	27,41	42,83	44,26	38,17
porsastuotannon bruttotulo / pahnue	515,00	505,00	495,00	505,00
kuolleisuudesta johtuva tulonmenetys / pahnue	81,00	84,00	60,00	75,00
<i>Tila 7:</i>				
mikrobilääkekustannukset / emakko / vuosi	15,45	13,89	14,71	14,68
porsastuotannon bruttotulo / pahnue	495,00	510,00	545,00	516,67
kuolleisuudesta johtuva tulonmenetys / pahnue	75,00	54,00	57,00	62,00



Kuva 2. Sikaloiden mikrobilääkekustannusten ja bruttotulon kolmen vuoden keskiarvot tilakohtaisesti.



Kuva 3. Sikaloiden tulonmenetyksen ja bruttotulon kolmen vuoden keskiarvot tilakohtaisesti.

Taulukko 9. Tulonmenetyksen suhteellinen osuus bruttotulosta keskimäärin vuosilta 2006 – 2008 tilakohtaisesti laskettuna.

	Tila 1	Tila 2	Tila 3	Tila 4	Tila 5	Tila 6	Tila 7
kuolleisuudesta johtuva tulonmenetyks / pahnue (euroa)	90,00	58,50	73,00	74,00	104,00	75,00	62,00
porsastuotannon bruttotulo / pahnue (euroa)	433,33	495,00	458,33	495,00	446,67	505,00	516,67
tulonmenetyksen suhteellinen osuus bruttotulosta	21%	12%	16%	15%	23%	15%	12%

3.3 Pohdinta

Tutkimus osoitti, että vuotuiset mikrobilääkehoitokustannukset sikalan keskimääräistä emakkolukua kohden vaihtelevat moninkertaisesti eri sikaloitten välillä. Lasketut vuotuiset keskimääräiset mikrobilääkekustannukset emakkoa kohden kertovat epäsuorasti sikalan tautipaineesta ja resistenssilanteesta. Tutkimuksessa ei selvitetty, mille ryhmälle erityisesti tai minkälaisiin sairauksiin mikrobilääkkeitä oli sikalassa käytetty. Suuret lääkityskustannukset kuitenkin viittaavat siihen, että sikalassa käytetään joko kalliita laajakirjoisia mikrobilääkkeitä tai määrällisesti paljon edullisempia perusmikrobilääkkeitä. Nimittäin mitä pahempi tautipaine sikalassa on, sitä suurempi on mikrobilääkkeiden kokonaiskulutus, mistä puolestaan seuraa lisääntyvä todennäköisyys resistenssin kehittymiselle (JETACAR 1999, Prescott ym. 2000, McEwen & Fedorka-Cray 2002, Abatih ym. 2008). Lisääntynyt resistenssi johtaa sikalassa käytettyjen mikrobilääkkeiden tehon laskuun, jolloin joudutaan turvautumaan laajakirjoisempiin, kalliimpiin lääkkeisiin. Mikäli tautipainetta ei vieläkään saada kuriin, johtaa laajakirjoisempien mikrobilääkkeiden käyttö yhä nopeammin laajenevaan resistenssiin (Harada ym. 2008).

Tutkimuksessa mukana olleita tiloja vertailtiin kolmen vuoden osalta, jotta mahdolliset vuotuiset vaihtelut lääkitystarpeissa tai eläinten määrissä saatiin tasattua. Lisäksi haluttiin nähdä, voisiko resistenssin kehittymistä havaita nousevina vuotuisina

mikrobilääkehoitokuluina. Toisaalta mahdollisen resistenssin muodostumiseen kuluva aika ei pystytä määrittämään, sillä resistenssin kehittyminen on riippuvainen olosuhteista (Prescott ym. 2000, McEwen & Fedorka-Cray 2002). Näin ollen kolmen vuoden seurantajakso voi olla aikana liian lyhyt, jotta yksin resistenssistä johtuva lisääntyneen lääkinnän tarve saataisiin näkyviin.

Saaren alueen sikalat (tilat 1-5) olivat kooltaan huomattavasti kahta muuta muualla sijaitsevaa sikalaa (tilat 6 ja 7) pienempiä. Vertailemalla näitä pieniä sikaloita kahteen suureen yksikköön voidaan havaita selvä ero emakkokohtaisissa lääkityskuluissa (Taulukko 8). Saaren alueen sikaloissa mikrobilääkityksen kulut emakkoa kohti vuodessa oli keskimäärin noin viisi euroa, kun taas kahdessa isossa yksikössä kulutus oli tähän verrattuna moninkertainen. Tämä voisi antaa viitettä siitä, että pienemmissä sikaloissa tautipaine olisi paremmin hallittavissa (Laine ym. 2008, Abatih ym. 2008) ja siten myös mikrobilääkkeiden tarve olisi pienempi. Sen sijaan molemmissa suurissa sikaloissa porsastuotannon bruttotulo pahnuetta kohden oli kolmen vuoden keskiarvoina yli 500 euroa, kun taas Saaren alueen tilojen vastaavat keskiarvot jäivät alle 500 euron. Laskettu porsastuotannon bruttotulo ei kuitenkaan ole kovin hyvä tilojen keskinäisen vertailun mittari, sillä se ei ota huomioon työvoima-, ruokinta-, siemennys-, kiinteistö- ja eläinlääkärikuluja eikä rokotteisiin, loishäätöön ja muihin ei-mikrobilääkehoitoihin kuluvia menoeriä. Nämä tuotantoon liittyvät kulut, jotka lopulta määräävät porsastuotannon nettotulon ja siten todellisen kannattavuuden, voivat vaihdella runsaasti tilojen välillä.

Bruttotulo kuitenkin kertoo sikalan teoreettisen mahdollisuuden saavuttaa hyvä myyntikate, sillä se laskee vieroitukseen asti eloonjääneiden porsaiden myynnistä saatavan keskimääräisen tulon pahnuetta kohden. Tulonmenetykset puolestaan kertoo menetettyjen (kuolleena syntyneiden ja ennen vieroitusta kuolleiden) porsaiden keskimääräisen rahallisen pahnuekohtaisen menetyksen. Mitä korkeampi porsaskuolleisuus, sen suurempi tulonmenetykset. Korkea porsaskuolleisuus voi johtua joko suuresta tautipaineesta ja siihen liittyvästä mahdollisesta resistenssistä tai ongelmista eläinten hoitokäytännössä (management) ja ympäristöolosuhteissa (esim. porsitusosaston kylmyys, porsitushäkit, huonojalkaiset emakot, ei-valvottu porsiminen).

Pahnuekohtainen tulonmenetys oli keskimäärin pienempi suurilla tiloilla (tilan 6 ja 7 keskiarvo 68,50 €) Saaren alueen sikaloihin verrattuna (keskiarvo 79,90 €). Tulonmenetyksen osuus bruttotulosta nähdään tilakohtaisesti taulukosta 9. Suhteessa pienin tulonmenetys bruttotuloon nähden oli tiloilla 2 ja 7 (12 %) ja myös toisen suuren tilan (tila 6) tulos oli hyvä (15 %). Näin ollen tässä tutkimuksessa suuret yksiköt (keskiemakkoluku 928–1020) ripuliongelmaastaan huolimatta näyttävät pystyvän taloudellisesti tehokkaampaan tuotantoon kuin pienet (keskiemakkoluku 45–124). Ero saattaa kuitenkin lopulta tasoittua tai muuttua jopa päinvastaiseksi, jos suurten yksiköiden keskimääräiset pahnuekohtaiset tuotantokustannukset (mukaanlukien suuret mikrobilääkekustannukset) ylittävät pienten yksiköiden vastaavat kustannukset. Tässä työssä ei arvioitu porsastuotannon kustannuksia eikä siten voida ottaa kantaa siihen, miten tilakoko vaikuttaa porsastuotannon kannattavuuteen.

Kummassakin suuressa sikalassa tiedettiin siis olevan vieroitusripuliongelmaa, jonka tiedetään johtavan mikrobilääkekulutuksen kasvuun (Amezcuca ym. 2002). Tämä voi osaltaan vääristää tuloksia näyttämään siltä, että isojen sikaloitten keskimääräiset emakkokohtaiset lääkityskustannukset olisivat aina suurempia. Näin ei kuitenkaan välttämättä ole, jos eläinten ympäristöolosuhteet ja hoito ovat hyvin toteutettuja (McEwen & Fedorka-Cray 2002). Toisaalta tulokset voivat viitata siihen, että kovassa tautipaineessa olevan ison sikalan ei ole helppo päästä eroon taudinaiheuttajista, mikä johtaa mikrobilääkekäyttökierteeseen.

Esimerkinomaisesti voidaan tarkastella tiloja 6 ja 7. Molemmat ovat noin 1000 emakon tiloja, mutta vuotuisissa lääkekustannuksissa on 23,48 euron ero emakkoa kohden. Tila 6 maksaa siis jostain syystä eläinten lääkinnästä 160 % enemmän kuin tila 7. Tämä tekee vuodessa 23483 euroa 1000 emakkoa kohden. Vastaavasti verrattaessa tilan 7 lääkintäkuluja (14,68 euroa / emakko) Saaren alueen tilojen lääkintäkulujen keskiarvoon (5,04 euroa / emakko) havaitaan, että tila 7 maksaa vuodessa 9,64 euroa / emakko enemmän kuin Saaren alueen tilat keskimäärin. Tuhannen emakon yksikössä tämä merkitsee 9643 euroa vuodessa. Saaren alueen tiloilla käytetään pääasiassa bentsyyliipenisilliiniprokaiinia, joka on paitsi kapeakirjainen, myös edullinen

mikrobilääke (Taulukko 7). Sen sijaan tiloilla 6 ja 7 on käytetty määrällisesti enemmän kalliimpia ja laajakirjoisempia lääkkeitä, mm. pitkävaikutteista oksitetrasykliinia.

Kun tiedetään, että tilat 6 ja 7 kärsivät vieroitusripuriongelma, voidaan lääkintäkustannusten tavoitetasoksi ajatella Saaren alueen keskiarvoa. Näin ollen tila 6 voisi teoriassa alentaa lääkintäkustannuksia 38,17 eurosta 5,04 euroon emakkoa kohti vuodessa. Erotus on 33,13 euroa / emakko eli tuhannen emakon yksikössä yhteensä 33130 euroa vuodessa. Kun verrataan tätä lukemaa kanadalaiseen tutkimukseen (Amezcuca ym. 2002), jossa arvioitiin *E. coli* -vieroitusripurin vuotuisen tuotantomentyksen olevan euroiksi muutettuna noin 40000 € 1000 emakkoa kohden, huomataan lukujen olevan samaa suuruusluokkaa.

Tilojen välisiä mikrobilääkekustannuseroja ja porsastuotannon eroja vertailtaessa on kuitenkin huomioitava, että tässä tutkimuksessa tarkasteltiin ainoastaan näiden aiheuttamia suoria kustannusvaikutuksia. Sen sijaan lääkitystarpeen aiheuttamista kustannustekijöistä eroon pääseminen tai hyvien tuotantotulosten saavuttaminen todennäköisesti aiheuttaa tulonmenetyksiä jossakin muussa muodossa eli ns. vaihtoehtoiskustannuksia. Tappioiden tarkastelu voi siis johtaa harhaan ellei samalla huomioida ongelmasta eroon pääsemiseen tarvittavia muutoksia.

Pienestä aineistosta johtuen saatuja seitsemän tilan tuloksia ei suoraan voida yleistää, vaan lisätutkimuksia tarvitaan. Tuloksia voitaneen kuitenkin pitää suuntaa antavina ja sitä humaanilääketieteessä olevaa käsitystä tukevin, että mikrobilääkeresistenssillä on kannattavuutta heikentäviä vaikutuksia (McGowan 2001, Barza & Travers 2002). Näin ollen erityisesti nykytilanteessa, jossa sikatalouden kannattavuus on heikko (MTT 2009), olisikin taloudellisesti perusteltua seurata resistenssin kehittymistä ja pyrkiä estämään sen leviäminen sikaloissa. Lääkityskustannusten lisäksi olisi huomioitava tuottajien oma turvallisuus liittyen mikrobilääkkeiden annosteluun eläimille (Akwar ym. 2007). Lisäksi olisi kiinnitettävä huomiota niihin hoitokäytäntöihin, jotka voivat vaikuttaa resistenssiongelman syntyyn ja laajuuteen.

4 KIRJALLISUUSLUETTELO

Abatich Emmanuel N, Alban Lis, Ersbøll Annette K, Lo Fo Wong Danilo M. Impact of antimicrobial usage on the transmission dynamics of antimicrobial resistant bacteria among pigs. *J Theor Biol* 2008;256:561-573.

Akwar TH, Poppe C, Wilson J, Reid-Smith RJ, Dyck M, Waddington J, Shang D, Dassie N, McEwen SA. Risk Factors for Antimicrobial Resistance Among Fecal *Escherichia coli* from Residents on Forty-Three Swine Farms. *Microb drug resist* 2007;13:69-76.

Amezcuca R, Friendship RM, Dewey CE, Gyles C, Fairbrother JM. Presentation of postweaning *Escherichia coli* diarrhea in southern Ontario, prevalence of hemolytic *E. coli* serogroups involved and their antimicrobial resistance patterns. *Can Vet Res* 2002;66:73-78.

Andersson Dan I, Levin Bruce R. The biological cost of antibiotic resistance. *Cur Opin Microbiol* 1999;2:489-493.

Asai T, Kojima A, Harada K, Ishihara K, Takahashi T, Tamura Y. Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan. 2005. *Jpn J. Infect. Dis.* 58:369-372.

Austin DJ, Kakeshashi M, Anderson M. The transmission dynamics of antibiotic-resistant bacteria: the relationship between resistance in commensal organisms and antibiotic consumption. *Proc R Soc Lond* 1997; B 264:1629-1638.

Barza M. Potential mechanisms of increased disease in humans from antimicrobial resistance in food animals. *Clin Infect Dis* 2002;34(Suppl. 3):123-125.

Barza M, Travers K. Excess Infections Due to Antimicrobial Resistance: The "Attributable Fraction". *Clin Infect Dis* 2002;34(Suppl. 3):126-130

Berge AC, Moore DA, Sisco WM. Field trial evaluating the influence of prophylactic and therapeutic antimicrobial administration on antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* in dairy calves. *Appl Environ Microbiol* 2006;72(6):3872-3878.

Elintarviketurvallisuusvirasto EVIRA. Antibioottiresistenssin seuranta.

<[http://www.evira.fi/portal/fi/el_aintauti-
ja_elintarviketutkimus/zoonosit/antibioottiresistenssin_seuranta/](http://www.evira.fi/portal/fi/el_aintauti-ja_elintarviketutkimus/zoonosit/antibioottiresistenssin_seuranta/)>, haettu 8.9.2009.

Harada K, Asai T, Ozawa M, Kojima A, Takahashi T. Farm-Level Impact of Therapeutic Antimicrobial Use on Antimicrobial-Resistant Populations of *Escherichia coli* Isolates from Pigs. *Vet Microb* 2008;14:239-244.

Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR). The Use of Antibiotic in Food-Producing Animals: Antibiotic-Resistant Bacteria in Animals and Humans. Commonwealth of Australia, Canberra, Australia, 1999.

Laine Taina M, Lyytikäinen T, Yliaho M, Anttila M. Risk factors for post-weaning diarrhoea on piglet producing farms in Finland. *Acta Vet Scan* 2008;50:1-11.

Langlois BE, Cromwell GL, Stahly TS, Dawson KA, Hays VW. Antibiotic resistance of fecal coliforms after long-term withdrawal of therapeutic and subtherapeutic antibiotic use in a swine herd. *Appl Environ Microbiol* 1983;46:1433-1434.

Levy SB. *The Antibiotic Paradox* (2nd ed.). Perseus Publishing, Cambridge, MA, 2002.

Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med* 2004;10:S112-29.

McEwen Scott A. Antibiotic Use in Animal Agriculture: What Have We Learned And Where Are We Going? *Anim Biotec* 2006;17:239-250.

McEwen Scott A, Fedorka-Cray Paula J. Antimicrobial Use and Resistance in Animals. *Clin Infect Dis* 2002;34(Suppl 3):S93-106.

McGowan John E Jr. Economic Impact of Antimicrobial Resistance. *Emerg Infect Dis* 2001;7:286-293.

Maa- ja elintarviketalouden tutkimuskeskus MTT. Uutiset 5.5.2009. Sikatalous kustannusten puristuksessa.

<<https://portal.mtt.fi/portal/page/portal/mtt/mtt/ajankohtaista/uutiset/Sikatalous%20kustannusten%20puristuksessa>>, haettu 1.10.2009

Myllyniemi A-L, Pitkälä A, Heiska H, Gindonis V, Nykäsenoja S, Koppinen J. Finres-Vet 2004 Finnish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring and Consumption of Antimicrobial Agents. Eelan julkaisu 08/2005.

Peltoniemi O, Räsänen L, Pyörälä S, Laitinen-Vapaavuori O, Thomson K, Myllyniemi A-L, Kivilahti-Mäntylä K, Niinistö K, Rantala M, Koort J, Hälli O, Martikainen S, Helin-Soilevaara H. Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin. Eviran julkaisuja 3/2009, Elintarviketurvallisuusvirasto Evira 2009.

Prescott JF, Baggot JD, Walker RD. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* (3rd ed.). Iowa State University Press, Ames, IA, 2000.

Roloff J. Drugged waters. *Science News* 1998;153:187-9.

Rosengren LB, Waldner CL, Reid-Smith RJ, Checkley SL, McFall ME, Rajic A. Antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* isolated from grow-finish pigs in 20 herds in Alberta and Saskatchewan, Canada. *Can J Vet Res* 2008;72:160-167.

Rosengren LB, Waldner CL, Reid-Smith RJ. Association between Antimicrobial Resistance Phenotypes, Antibacterial Resistance Genes, and Virulence Genes of Fecal *Escherichia coli* Isolates from Healthy Grow-Finish Pigs. *Appl Environ Microbiol* March 2009;1373-1380.

Silbergeld Ellen K., Graham Jay, Price Lance B. Industrial Food Animal Production, Antimicrobial Resistance, and Human Health. *Ann Rev Pub Health* 2008;29:151-169.

Stewart FM, Antia R, Levin BR, Lipsitch M, Mittler JE. The Population Genetics of Antibiotic Resistance II: Analytic Theory for Sustained Populations of Bacteria in a Community of Hosts. *Theor Popul Biol* 1998;53:152-165.

Travers K, Barza M. Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria. *Clin. Infect. Dis.* 2002;34(Suppl.):S131-S134

van den Bogaard Anthony E, Stobberingh Ellen E. Epidemiology of Resistance to Antibiotics: Links between animals and humans. *Journal of Antimicrobial Agents* 2000;14:327-335.

World Health Organization. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, Geneva, Sveitsi, 2002.

World Health Organisation. International Review Panel's Evaluation of the Termination of the Use of Antimicrobial Growth Promoters in Denmark; Geneva, Sveitsi, WHO 2003.

Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:175-86.