

Tieteellinen artikkeli

Satu Pyörälä ja Merja Rantala

Makrolidien ja linkosamidien käyttö ja mikrobilääkeresistenssi naudoilla ja sioilla. Kirjallisuuskatsaus

Macrolides and lincosamides - use and antimicrobial resistance in cattle and swine.

Literature review

SAARI



► YHTEENVETO

Makrolidit ja linkosamidit ovat tärkeitä mikrobilääkkeitä nautojen ja sikojen infektioiden hoidossa. Rehuun sekoitettavat valmisteet, jotka usein sisältävät yhdistelmänä näiden lisäksi muitakin mikrobilääkkeitä, ovat yleisesti käytössä Euroopassa. Uusimmilla makrolideja sisältävillä injektiovalmisteilla on hyvin pitkät puoliintumisajat, mikä mahdollistaa lääkkeen annostelun yhtenä injektiona. Vertailevia tutkimuksia eripituisilla hoidoilla ei ole tehty. Pitkävaikutteiset injektiovalmisteet tuottavat pitkäaikaisia ja pieniä lääkeainepitoisuuksia, mikä saattaa edistää mikrobilääkeresistenssin kehittymistä. Tuotantoeläinten bakteereilla ilmenee yleisesti hankittua resistenssiä makrolideille ja linkosamideille. Joidenkin bakteerilajien kohdalla resistenssin esiintyvyyden tutkiminen on hankalaa, koska niiden herkkyydestä ei ole sovittuja menetelmiä. Eläinpatogeenien joukossa huomattavin resistenssin kehittyminen on havaittu *Brachyspira*-suvussa. Naudoilta ja sioilta eristetyillä stafylokokkeilla ja streptokokkeilla on havaittu lisääntyvää makrolidi- ja linkosamidiresistenssiä. Resistenssi kuitenkin vaihtelee alueittain huomattavasti. Tämä kirjallisuuskatsaus käsittelee makrolidien ja linkosamidien käyttöä ja resistenssin kehittymistä tuotantoeläinten tautia aiheuttavissa bakteereissa Euroopassa.

► SUMMARY

Macrolides and lincosamides are important antibacterials for the treatment of many common infections in cattle and pigs. Products for in-feed medication with these compounds in combination with other antimicrobials are commonly used in Europe. Most recently approved injectable macrolides have very long elimination half-lives in both pigs and cattle, which allows once-only dosing regimens. Comparative studies on treatments of different duration are not available. In-feed medication and use of long-acting injections result in low concentrations of the active substance for prolonged periods, which causes concerns related to development of antimicrobial resistance. Acquired resistance to macrolides and lincosamides among food animal pathogens has emerged. For some bacterial species there are methodological difficulties when determining resistance since no agreed standards for susceptibility testing are available. With animal pathogens, the most dramatic increase in resistance has been seen in the genus *Brachyspira*. Increasing resistance towards macrolides and lincosamides has been detected in staphylococci and streptococci isolated from pigs and streptococci from cattle. This article reviews the use of macrolides and lincosamides in cattle and pigs, as well as the development of resistance in target and some zoonotic pathogens in Europe.

JOHDANTO

Makrolidien perusrakenteena on laktoniringas, jossa on 12–16 atomia (taulukko 1).¹ Ensimmäinen tuotantoeläinten hoitoon tarkoitettu makrolidi oli spiramysiini, joka otettiin käyttöön 1960-luvulla. Sitä seurasivat erytromysiini ja tylosiini 1970-luvun alussa.² Uusin Euroopan unionissa (EU) tuotantoeläimille tarkoitettu makrolidi on tildipiroysiini, joka sai keskitetyn myyntiluvan vuonna 2011. Puolisyneteettiset atsalidit tulivat lääketieteelliseen käyttöön 1990-luvun alussa;^{3,4} ja ensimmäinen eläinkäyttöön tarkoitettu atsalidi, gamitromysiini, sai myyntiluvan vuonna 2008. Linkomysiini ja sen puolisynteettiset johdannaiset klindamysiini ja pirlimysiini

kuuluvat linkosamideihin. Streptogramiinitkin (A ja B) luokitellaan samaan ryhmään kuin makrolidit ja linkosamidit. Ainoa eläimille käytetty streptogramiini on virginiamysiini, jolla oli EU:ssa myyntilupa tuotantoeläinten kasvunestäjänä vuoteen 1998 saakka; Yhdysvalloissa aine on edelleen käytössä.

Vaikutustapa ja kirjo

Makrolidit, linkosamidit ja streptogramiini B-ryhmän lääkeaineet (MLS_B) estävät bakteerien proteiinisynteesiä sitoutumalla ribosomin 50S-alayksikön 23S rRNA-osaan. Samankaltaisesta vaikutusmekanismista johtuen niille esiintyy usein ristiresistenssiä. Nämä lääkeaineet

vaikuttavat bakteriostaattisesti ja vaikutus on enimmäkseen aikariippuvainen.^{5,6} Makrolidit ja linkosamidit (ML) tehoavat useisiin grampositiivisiin bakteereihin mukaan lukien *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* ja *Trueperella* (*Arcanobacterium*)-suvut. Gramnegatiivinen kirjo kattaa seuraavat suvut: *Actinobacillus*, *Haemophilus*, *Histophilus*, *Mannheimia*, *Pasteurella*, *Moraxella*, *Bordetella*, *Campylobacter* ja *Lawsonia*. Anaerobit, kuten *Fusobacterium*, *Clostridium* ja *Bacteroides* spp., ovat yleensä herkkiä. Lisäksi kirjo käsittää spirokeetat (*Leptospira*, *Brachyspira*) ja mykoplasmat. Enterobakteerit, kuten *Escherichia coli* ja *Salmonella*-lajit, eivät ole herkkiä makrolideille, jotka läpäisevät huonosti näiden

Gramnegatiivisten bakteerien solukalvon.⁷ Gramnegatiiviset, ei-fermentoivat sauvat, kuten *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter*-suku ovat luontaisesti resistenttejä.

Linkosamidien kirjo on samantapainen kuin makrolidien, mutta esimerkiksi *Enterococcus faecalis* on luontaisesti resistentti niille. *Pasteurella*-lajeihin linkosamidien teho on heikko.^{5,8,9} MLS_B-lääkeaineryhmän aineilla on keskenään hyvinkin erilainen teho eri taudinaiheuttajiin. Herkkyysmäärittämisvaikeutta se, että käytössä olevat menetelmät eivät kata läheskään kaikkia bakteerilajeja.¹⁰

Farmakologiaa

Makrolidit ovat luonteeltaan emäksisiä aineita (PKa > 7), joilla on suhteellisen pieni molekyylipaino ja korkea ionisoitumisaste plasman pH:ssa.^{6,11} Ne ovat lipofiilisiä aineita, joilla on tyypillisesti pienet pitoisuudet plasmassa ja laaja jakautumistilavuus. Makrolidit kertyvät keuhkoihin. Suuria pitoisuuksia on mitattu keuhkokudoksessa, bronko-alveolaarihuuhtelunesteessä, epiteelin pintanesteessä ja neutrofileissa.¹¹⁻¹³ Makrolidit kertyvät myös fagosytoiviin soluihin.^{11,14} Makrolidien tappavaa vaikutusta solujen sisällä oleviin bakteereihin ei kuitenkaan ole selkeästi todistettu.¹⁵⁻¹⁷ Ympäristön happamuus vähentää makrolidien aktiivisuutta.^{11,16}

Suun kautta annettaessa makrolidit imeytyvät epätäydellisesti. Linkosamidit imeytyvät hyvin yksimahaisilla. ML-antibiootit metaboloituvat maksassa ja osa erittyy sapessa alkuperäisenä molekyylinä tai sen metaboliitteina. Tämä johtaa enterohepaattiseen kiertoon ja pidentyneisiin puoliintumisaikoihin. Puolisyntheettisten makrolidien puhdistumat ovat hyvin pitkiä. Esimerkiksi tulatromysiinin puoliintumisaika naudalla ja sialla on lähes 4 ja gamitromysiinin naudalla yli 2 vuorokautta. Uusimman makrolidin, tildipirosiinin, puoliintumisaika on kaikkein pisin: naudalla noin 9 ja sialla yli 4 vuorokautta. Gamitromysiiniä ja tildipirosiinia on mitattavissa plasmassa yli 2 viikkoa ja keuhkoissa 3–4 viikkoa.^{9,12} Sioilla yhden tulatromysiiniannoksen (2,5 mg/kg lihaksensisäisesti) jälkeen lääkeaineen huippupitoisuus bronkoalveolaarinesteessä on noin 5 µg/ml (72 tuntia annosta) ja epiteelin pintanesteessä noin 8 µg/ml (6 tuntia annosta).¹⁴ Mitattavia pitoisuuksia löytyy vielä yli 2 viikon kuluttua. Nautoilla vastaavasti yhden tildipirosiiniannoksen (4 mg/kg nahanalaisesti) jälkeen suurin

YDINKOHDAT:

- Makrolidit ja linkosamidit estävät bakteerien proteiinisynteesiä sitoutumalla ribosomin 50S-alayksikköön.
- Vaikutus on bakteriostaattinen ja pääasiassa aikariippuvainen.
- Suurin osa makrolideista ja linkosamideista käytetään Euroopassa rehuun sekoitettavina valmisteina.
- Kerta-annoksena annettavien injektiovalmisteiden pitkäkestoiset ja pienet pitoisuudet saattavat edistää resistenssin kehittymistä. Näiden valmisteiden käytölle on Suomenn lainsäädännössä asetettu uusia rajoituksia.
- Naudan ja sian patogeneilla ilmenee resistenssiä makrolideille ja linkosamideille, erityisesti *Brachyspira*-suvulla.

Artikkeli tuli toimitukseen 31.8.2015.

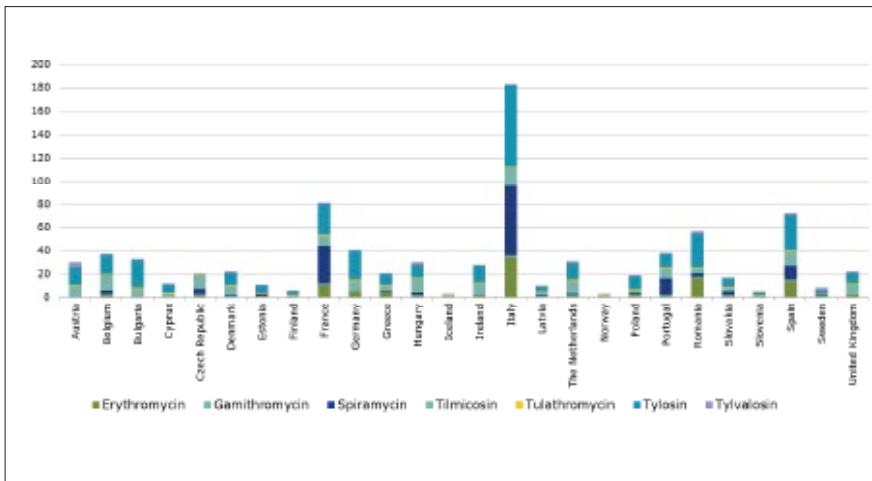
pitoisuus plasmassa on vain 0,7 µg/ml, mutta bronkoalveolaarinesteessä pitoisuus on 3,5 µg/g ja vielä 3 viikon kuluttua 1 µg/ml.¹² Yhden gamitromysiiniannoksen (6 mg/kg nahanalaisesti) jälkeen nautoilla huippupitoisuus bronkoalveolaarisoluissa on 17,8 µg/ml ja keuhkoepiteelinesteessä 4,6 µg/ml (24 h annosta). 2 viikon kuluttua pitoisuudet keuhkokudoksessa ja epiteelinesteessä ovat vielä yli 0,5 µg/ml.⁹ Näitä pitoisuuksia voi verrata herkkien bakteerilajien MIC₉₀-arvoihin, jotka ovat luokkaa 1–4 µg/ml: *Mycoplasma hyopneumoniaella* matalampi ja toisaalta *Actinobacillus pleuropneumoniaella* taas huomattavasti korkeampi.¹⁸ CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute) herkkyysmäärittämisstandardissa nautojen ja sikojen hengitystiepatogeneista luokitellaan tulatromysiinille herkäksi (tarkoittaa, että voi käyttää hoidossa) sellaiset bakteerikannat, joiden MIC on ≤ 16 µg/ml.¹⁹ Raja-arvo on niin korkea, ettei sellaisia pitoisuuksia naudalla tai sian keuhkokudoksessa voi saavuttaa.^{13,14} Kaikkien makrolidien yhteinen ongelma on kudosaerisyys, joka aiheuttaa kipua ja tulehdusta parenteraalisen annostelun jälkeen.⁶

ML-antibioottien käyttö nautoilla ja sioilla

Tärkein ML-antibioottien käyttöaihe nautoilla ja sioilla on hengitystieinfektioiden hoito ja sioilla myös ruuansulatuskanavan infektioiden hoito.²⁰ Vuoteen 2015 mennessä kahdeksalla makrolidilla ja kahdella linkosamidilla oli myyntilupa eläinlääkkeenä kaikissa tai osassa EU:n jäsenmaita (taulukko 1). Vanhemmilla valmisteilla on monenlaisia käyttöaiheita ja eri maissa erilaisia annostuksia. Käyttöaiheita ovat muun muassa hengitystieinfektiot, sukupuolielinten infektiot, utaretulehdus ja niveltulehdukset. Uudemmissa valmisteilla on rajatummalla käyttöaiheita ja kohdepatogeenit mainitaan valmisteyhteenvedossa. Uusien valmisteiden suurin käyttöalue on sikojen ja nautojen hengitystieinfektioiden hoito. Lypsylehmille niitä ei käytetä. Tulatromysiinia käytetään lisäksi naudalla sorkkavälitulehduksen ja tarttuvan silmätulehduksen (aiheuttaja *Moraxella bovis*) hoitoon. Tylvalosiinilla on keskitetty myyntilupa sikojen proliferatiivisen enteriitin (aiheuttaja *Lawsonia intracellularis*), sikadysenterian (aiheuttaja *Brachyspira hyodysenteriae*) sekä porsasyskän (aiheuttaja *M. hyopneumoniae*) hoitoon.

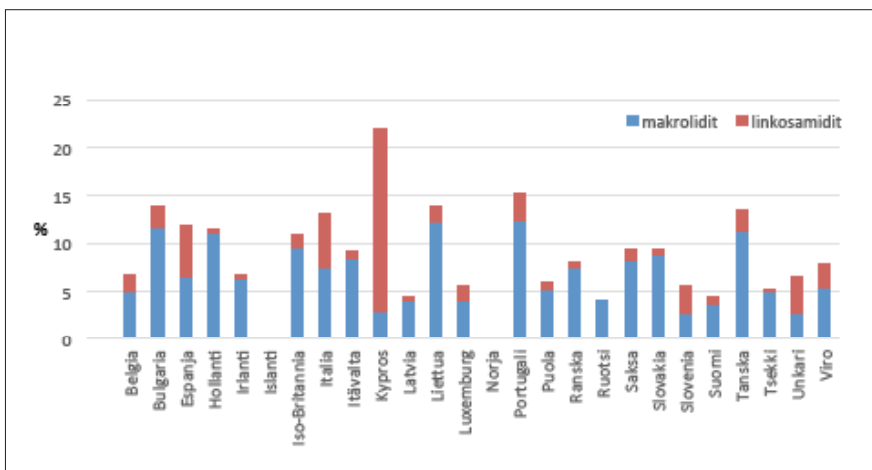
Makrolidien käyttö EU:ssä kasvunestäjinä alkoi samaan aikaan kuin niiden terapeuttinen käyttö. Spiramiini ja tylosiini käytettiin tähän tarkoitukseen vuoteen 1998 saakka, minkä jälkeen kaikkien mikrobilääkkeiden käyttö kasvunestämistarkoituksessa kiellettiin (EY 2821/98). Ensimmäinen kerta-annoksena annettava makrolidivalmiste oli tilmikosiini, jonka jälkeen tulivat käyttöön tulatromysiini, gamitromysiini ja tildipirosiini. Makrolidivalmisteiden määrä EU:n jäsenmaiden välillä vaihtelee viidestä 183:een (kuva 1) ja linkosamidivalmisteiden yhdestä 32:een. Yli 60 valmistetta sisältää makrolidin ja yhden tai useamman muun mikrobilääkeaineen yhdistelmän. Näiden lisäksi on lukuisia linkomysiiniä sisältäviä yhdistelmävalmisteita. Rehuun sekoitettavien valmisteiden käyttöajat ovat joskus erittäin pitkiä, jopa 4–5 viikkoa.

Tuoreimmassa ESVAC-raportissa²¹ on esitetty 26 Euroopan maan vuonna 2013 tuotantoeläimille käytettyjen mikrobilääkkeiden myyntiluvut. Kuvassa 2 nähdään ML-antibioottien käyttömäärät eri maissa. ML-antibioottien osuus tuotantoeläimille käytettyjen mikrobilääkkeiden kokonaiskulutuksesta vaihtelee maiden välillä suuresti; pienin osuus (4 %) on Ruotsissa



KUVA 1 FIGURE

Makrolidivalmisteiden määrä 26 Euroopan maassa vuonna 2011. Aineiston on kerännyt Euroopan lääkevirasto. Number of macrolide products authorised for food animal use per antimicrobial substance in Europe (26 countries, data from 2011). Data collected in the European Medicines Agency.



KUVA 2 FIGURE

Makrolidien ja linkosamidien käyttö (prosentteina kokonaiskäytöstä) tuotantoeläimille, mukaan lukien hevosille, 26 Euroopan maassa vuonna 2013. 21 Use of macrolides and lincosamides (as percentages from total use) for food animal species, including horses, in 26 European countries in 2013.²¹

ja suurin (15 %) Portugalissa; Suomessa osuus on 5 %. Suurin osa ML-valmisteista käytetään sioille. Vain reilu 6 % makrolideista käytetään parenteraalisesti eli injektiovalmisteina.

Resistenssi ML-antibioteille Mekanismit

Tähän mennessä on tunnistettu yli 70 geeniä, jotka välittävät hankittua resistenssiä MLS-antibioteille.^{22,23} Yleisin resistenssimekanismi on rRNA-metylaasin (*erm*-geenit) aiheuttama muutos MLS-

antibiottien sitoutumiskohdassa. Metylaaseja koodaavia *erm*-geenejä on löydetty lukuilsilta tuotantoeläimille infektoita aiheuttavilta bakteereilta kuten *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Mannheimia*, *Pasteurella*, *Trueperella* ja *Listeria* -suvuilta.²⁴⁻³⁵ *erm*-geenit siirtyvät horisontaalisesti liikkuvien geneettisten elementtien, kuten transposonien, mukana.²² Toisen geenin (*cfr*-geeni) koodaama metylaasi saa aikaan laajan ristiresistenssin linkosamideille, streptogramiini A:lle, fenikoleille, pleuromutiliineille ja oksatsolidoneille.

Kyseistä geeniä esiintyy useilla tuotantoeläinten bakteereilla.³⁶⁻³⁹ Geeni sijaitsee usein plasmidissa, joka voi levitä myös bakteerisukujen välillä.⁴⁰

Toiseksi yleisin resistenssimekanismi on antibiootin aktiivinen siirtäminen ulos bakteerista eräänlaisen pumpun avulla. Tätä mekanismia koodaavat *mef*- ja *msr*-geenit. *Mef*-geeni saa aikaan resistenssin vain ML-antibioteille mutta *msr* myös streptogramiini B:lle.^{8,22} *msr*-geeniä esiintyy muun muassa naudan hengitysteistä eristetyiltä *Pasteurella multocida* ja *Mannheimia haemolytica* -lajeilla²⁶ ja *mef*-geeniä yleisesti streptokokeilla.²⁸ Kolmas pumppumekanismi koodaava geeni, vga, koodaa resistenssiä ML-antibioteille, pleuromutiliineille ja streptogramiini A:lle.²² Tätä geeniä on raportoitu CC398 MRSA-kannoilta.^{26,41,42} Neljäs pumppugeeni, *lsa*-geeni, on luontainen *E. faecalis*ella ja sitä on havaittu myös sikojen MRSA-kannoilla.⁴³

Kolmas resistenssimekanismi on entsyymaattinen inaktivointi fosforylaasin (*mph*-geenit), esteraasin (*ere*-geenit) tai lyaasin (*vgb*-geenit) toimesta.²² Kukin niistä aiheuttaa resistenssin yleensä vain tiettyä lääkeainetta kohtaan. Fosforylaaseja esiintyy monilla tuotantoeläimistä eristetyillä stafylokokkilajeilla, *Streptococcus uberis*ella sekä *P. multocida*lla.^{24,26,27,44,45} MLS-antibioteille esiintyy lisäksi mutaatioiden aiheuttamaa resistenssiä, joka siirtyy vain vertikaalisesti. Mutaatiot ovat yleisin tai ainoa resistenssimekanismi joillakin patogeeneilla, kuten brachyspirat, *M. hyopneumoniae*⁴⁶⁻⁴⁹ ja kampylobakteerit.^{50,51}

Resistenssin esiintyminen

Tilanteen arviointia vaikeuttaa tutkimusten puute: tuoreita aineistoja on vähän eivätkä MLS-antibiootit aina sisälly herkkyystudkimusten paneeliin. Makrolidiresistenssi nautoilta eristetyissä *P. multocida* -kannoissa näyttää olevan harvinaista EU:n alueella.⁵²⁻⁵⁴ Belgiassa 13 % nautojen *P. multocida* ja 38 % of *M. haemolytica* -kannoista on resistenttejä tilmikosiinille.⁵⁵ Hollannissa *M. haemolytica* -kantojen resistenssin tilmikosiinille ja tulatromysiinille on havaittu lisääntyvän nolasta 6,5 %:iin.⁵⁴

Tiedot porsasyskää aiheuttavasta *A. pleuropneumoniae*sta ovat niukkoja. Ranskassa 6 % isolaateista oli resistenttejä tilmikosiinille.⁵⁶ Espanjalaisessa tutkimuksessa *A. pleuropneumoniae* -löydösten MIC-arvot erytromysiinille ja spiramysiinille olivat varsin korkeita, vaikka hankitusta resistenssistä ei MIC-jakauman perusteella

TAULUKKO 1 TABLE

Makrolidit ja niiden sukuiset yhdisteet sekä myyntiluvat eläinlääkkeinä Euroopan unionissa
Macrolides and related compounds and their approval for animal use in the EU

Makrolidit			Linkosamidit	Streptogramiinit (A,B)
14-jäseninen rengas	15-jäseninen rengas	16-jäseninen rengas		
Klaritromysiini	Atsitromysiini	Josamysiini	Klindamysiini **	Pristinamysiini
Erytromysiini*	Gamitromysiini*	Midekamysiini	Linkomysiini *	Quinupristiini/ dalfopris-tiini
Oleandomysiini	Tulatromysiini*	Miokamysiini	Pirlimysiini *	Virginiamysiini***
Roksitromysiini		Rokitamysiini		
Telitromysiini*		Spiramysiini		
		Tildipirosiini		
		Tilmikosiini		
		Tylosiini		
		Tylvalosiini		

* Aineet, joilla on myyntilupa eläinlääkkeenä yhdessä tai useammassa EU-maassa

* Substances approved for veterinary use in one or more Member States in the EU (having marketing authorization, MA)

** Hyväksytty käytettäväksi vain pieneläimille

** Only approved for small animal use

*** Ei enää myyntilupaa EU:ssä

*** Not any longer approved in the EU

ole viitteitä.⁵⁷ Sikojen *P. multocida*t ovat EU:ssa vain harvoin olleet makrolidiresistenttejä.^{52,53} Tosin herkkyys eri makrolideille vaihtelee: esimerkiksi Ranskassa vuonna 2008 86 % isolaateista oli tylosiiniresistenttejä, mutta kaikki herkkiä tilmikosiinille.⁵⁶

Stafylokokkien resistenssi ML-antibiooteille vaihtelee lajeittain ja alueittain. ML-resistenssi on nautojen *S. aureuksilla* yleensä harvinaista.⁵⁸ Virossa kuitenkin 5 % utaretulehduksesta eristetyistä *S. aureuksista* oli erytromysiini- ja peräti 18 % klindamysiiniresistenttejä.⁵⁹ Useissa Euroopan maissa mastiitista eristetyt koagulaasinegatiiviset stafylokokit (KNS) ovat kehittäneet resistenssiä linkosamideille ja erytromysiinille.^{54,56,60} Pohjoismaissa KNS-kantojen resistenssi on harvinaisempaa.^{61,62} Tanskassa sikojen *S. hyicusien* resistenssi on seurailut tylosiinin käyttöä kasvunestäjänä. Erytromysiiniresistenttien *S. hyicusten* osuus oli 62 % vuonna 1997 ja alkoi sitten pienentyä vakiintuen 2000-luvulla noin 35 %:iin.^{63,64} Tylosiinia käytetään edelleen sikojen sairauksien hoidossa, mikä todennäköisesti pitää yllä resistenssiä. Tiukan antibioottipolitiikan Ruotsissa *S. hyicukset* ovat koko ajan olleet herkempiä; vain 12 % on resistenttejä erytromysiinille.⁶⁵

Streptokokeilla on enemmän ML-resistenssiä. Joissakin Euroopan maissa peräti 22 % *S. uberis* ja 17 % of *S. dysgalactiae* -kannoista on erytromysiiniresistenttejä.⁵⁸ Ranskassa 16–19 % *S. uberis* ja 10–15 % of *S. dysgalactiae* -kannoista oli resistenttejä ML-antibiooteille; Ruotsissa mastiittistireptokokit olivat täysin herkkiä.^{56,65} Suomessa 11 % *S. uberiksista* oli erytromysiiniresistenttejä, vaikkakin herkkiä klindamysiinille, kun taas *S. dysgalactiae*t olivat herkkiä molemmille.⁶⁶ *S. suis* -lajilla makrolidiresistenssi on yleisempää. Esimerkiksi Ranskassa jopa 71 % kannoista oli resistenttejä erytromysiinille, 75 % tylosiinille ja 76 % linkomysiinille.⁵⁶

Mykoplasmojen herkkyystestaus on hankalaa hitaan kasvun ja kasvualustavaatimusten vuoksi. Nautojen *M. bovisilla* on raportoitu hankittua resistenssiä makrolideille.^{67,68} Ranskassa on todettu että *M. bovis* -löydösten MIC-arvot tylosiinille, tilmikosiinille ja tulatromysiinille ovat nousseet huomattavan korkeiksi viimeisen kolmen vuosikymmenen aikana.⁶⁹ Kirjoittajat päättävät, että makrolidien teho on *M. bovis* -tartunnassa kyseenalainen. *M. hyopneumoniae* on luontaisesti resistentti 14-atomisille makrolideille. Belgiassa on havaittu *M. hyopneumoniae*en resistenssiä

15- ja 16-atomisille makrolideille sekä linkosamideille.^{49,70} Tanskassa 1968–1971 kaikki sikojen *M. hyosynoviae* -kannat olivat herkkiä linkomysiinille ja tylosiinille, mutta 20 vuotta myöhemmin 12 % oli tylosiinille resistenttejä.⁷¹

Useimmissa EU-maissa lähes kaikki sikojen *Brachyspira*-kannat ovat resistenttejä tylosiinille.^{46,54,65,72,73} *B. hyodysenteriae*en resistenssi ML-antibiooteille kehittyi nopeasti, koska yksi mutaatio tiettyssä 23S rRNA -geenin kohdassa riittää.^{47,48,74} Tiedot *Brachyspiran* herkyydestä tylvalosiinille ovat vähäisiä, mutta kannoilla, joilla on korkeat MIC-arvot tylosiinille, on yleensä korkeammat MIC-arvot myös tylvalosiinille.^{46,74,75} *B. hyodysenteriae* kannoissa on myös havaittu ristiresistenssiä linkomysiinille, tylosiinille, tylvalosiinille sekä tiamuliinille.⁷⁶ *B. pilosicolin* resistenssi tylosiinille on ollut eurooppalaisissa tutkimuksissa 50–100 %; joissakin on myös havaittu korkeita MIC-arvoja tylvalosiinille.^{65,74,75,77} *L. intracellulariksen* herkkyystestaukselle ei ole hyväksyttyjä menetelmiä eikä herkkyystietoja ole saatavilla. Eräissä tutkimuksissa testattiin 10 *L. intracellularis* -isolaatin herkkyys tylosiinille ja linkomysiinille; tulokset osoittivat laajaa hajontaa MIC-arvoissa.⁷⁸

Resistenssi indikaattoribakteereilla

Tuotantoelämistä eristettyjen kampylobakteerien makrolidiherkkyys vaihtelee EU:n jäsenvaltioiden välillä.^{79,80} Makrolidiresistenssi on *Campylobacter jejuni* -lajilla selvästi vähäisempää kuin *C. colilla*.^{81,82} Kuudessa EU-maassa keskimäärin 25 % sikojen *C. coleista* oli resistenttejä erytromysiinille vaihdellen Ruotsin 0 %:sta Espanjan 63 %:iin.⁸⁰ Enterokokkien makrolidiresistenssi on monessa maassa erittäin tavallista ja vaihtelee 15 %:sta 61 %:iin lajin ja maan mukaan.⁸³ Pohjoismaissa, joissa ML-antibiootteja käytetään vähemmän, se on vähäisempää.^{65,66}

POHDINTA

EU:ssa on markkinoilla lukuisia ML-valmisteita. Vanhojen, kansallisilla myyntiluvilla olevien makrolidivalmisteiden käyttöaiheet ja annokset vaihtelevat huomattavasti. Niiden tehotutkimukset joko puuttuvat tai ovat hyvin rajalliset. Joidenkin rehuun sekoitettavien valmisteiden hyväksytyt hoitoajat ovat pitkiä, jopa 4–5 viikkoa, vaikkei pitkille hoitoajoille ole tieteellistä näyttöä. Valmis-

teita saatetaan osin käyttää kasvunedistä-mistarkoituksessa. Keskitetyn myyntiluvan saaneet makrolidivalmisteet annetaan kerta-annoksena. Niiden vaikuttava aine poistuu elimistöstä erittäin hitaasti, useiden viikkojen aikana. Yhden piikin annostelu on ilmeisen kätevä ja houkutteleva tehokkuuteen pyrkivissä nautakasvattamoissa. Se, onko pitkä hoitoaika melko matalalla lääkeainepitoisuudella optimaalinen, on kyseenalaista.^{9,12} Kohdebakteerien lisäksi eläimen koko mikrobisto altistuu vaikuttavalle aineelle pitkään. Kaikki mikrobilääkekäyttö ja varsinkin pitkäkestoinen hoito ja pieni lääkeainepitoisuus valikoivat resistenssiä.⁸⁴ Toinen kerta-annoksena annettavien makrolidivalmisteiden ongelma liittyy eläinten hyvinvointiin: valmisteyhteenvedojen mukaan kipu ja tulehdusreaktiot injektioalueella ovat yleisiä ja voivat kestää viikkoja. Tarvittaisiinkin lisää tutkimuksia, joissa verrattaisiin lyhyt- ja pitkävaikutteisten makrolidihoidojen tehoa ja turvallisuutta.

ML-antibiootit ovat nautojen ja sikojen infektioiden hoidossa tärkeitä mutta harvoin ainoa vaihtoehto. Niillä on eräitä edullisia farmakokineettisiä ominaisuuksia, kuten hyvä läpäisevyys kudoksiin ja suuret pitoisuudet solujen sisällä. Makrolideja suositellaan bentsyylipenisilliinin, oksitetrasykliinin ja fenikolien ohella nautojen hengitystietulehdusten hoitoon.^{20,85} Mykoplasmoilla on usein osuutta taudin syntyyn, mikä rajoittaa betalaktaamien käyttökelpoisuutta hoidossa. Enemmistö nautojen hengitysteistä eristetyistä patogeeneista on edelleen herkkiä ML-antibiooteille huolimatta näiden molekyylien vuosikymmeniä jatkuneesta käytöstä. Uudempien makrolidivalmisteiden tehoeroista nautojen hengitystietulehdusten hoidossa on niukasti tietoa. Makrolidit ovat nautojen hengitystietulehduksen hoidossa parempi vaihtoehto kuin fluorokinolonit tai laajakirjoiset kefalosporiinit. Suomessa vuoden 2015 alusta voimaan tullut eläinlääkintölainsäädäntö asettaa rajoituksia kaikkien kriittisen tärkeiden mikrobilääkkeiden käytölle, joihin luetaan uudet, elimistöstä hitaasti poistuvat makrolidit.⁹⁰ Niitä saa käyttää vain, jos ”luotettavan mikrobiologisen diagnoosin ja herkkyysmäärityksen perusteella, epidemiologisen tiedon tai muiden eläinlääketieteellisesti perusteltujen syiden mukaan muuta tehokasta lääkettä ei ole käytettävissä tai muu hoito ei olisi riittävän tehokas”.

ML-antibiootteja käytetään EU:ssa

myös nautan streptokokki- ja stafylokokkimastiitin hoitoon. Utaretulehdusta aiheuttavat streptokokit ovat edelleen täysin herkkiä bentsyylipenisilliinille,^{58,65,86} joten ML-antibioottien käytölle streptokokkimastiitin hoidossa ei ole perusteita. Penisilliiniresistenttien stafylokokkien aiheuttamassa utaretulehduksessa makrolideja on suositeltu, mutta *S. aureus*-mastiitissa hoitotulokset spiramysiinillä tai pirlimysiinillä ovat olleet hyvin huonoja. Lehmän karsiminen tai neljänneksen umpeuttaminen on antibioottihoitoa parempi vaihtoehto, mikä myös estää tartunnan leviämistä.⁹¹

Sikojen tärkeimpien suolistosairauksiensa hoitoon käytettävien mikrobilääkkeiden valikoima on suppea. Niiden käytössä sikatiloilla tulisikin olla erittäin tarkka, jotta resistenssin kehittymistä hidastettaisiin. *B. hyodysenteriae*n aiheuttaman sikadysenterian hoidossa makrolidit ovat tiamuliinin ja valnemuliinin ohella olleet suositellut lääkkeet.²⁰ *B. hyodysenteriae*n herkkyys myös tiamuliinille saattaa olla vähenemässä.⁸⁷⁻⁸⁹

*M. hyopneumoniae*n aiheuttamassa porsasyskässä sekä sikojen mykoplasmaniveltulehduksessa makrolidit, linkomysiini ja pleuromutiliinit ovat suositellut lääkevaihtoehdot. Tyloosiinia, tiamuliinia tai linkomysiiniä käytetään penisilliinien ohella *C. perfringens*n aiheuttamaan porsasripuliiniin. Sikojen *A. pleuropneumoniae* ja *P. multocida* ovat edelleen herkkiä penisilliinille, mutta myös makrolideja käytetään hengitystietulehdusten hoidossa.²⁰ Makrolidien käyttö *A. pleuropneumoniae*n aiheuttamissa infektioissa on kyseenalaista, koska laji ei luontaisesti ole kovin herkkä makrolideille.

Maailman terveysjärjestö WHO luokittelee makrolidit kriittisen tärkeiksi lääkeaineiksi. Ihmisten hoidossa makrolideja käytetään pääasiassa muiden kuin elintarvikeväälitteisten patogeeneiden aiheuttamien sairauksien hoidossa. Elintarvikeperäiset ja muut patogeenit voivat kuitenkin saada resistenssitekijöitä tuotantoeläinten bakteereilta. Mikrobilääkkeiden käytön ja resistenssin lisääntymisen välillä on riippuvuussuhde. Kaikella mikrobilääkkeiden tuotantoeläinikäytöllä on aina myös kansanterveydellistä merkitystä.

Kirjoitus on muokattu ja lyhennetty seuraavasta julkaisusta: Pyörälä S, Baptiste KE, Catry B, van Duijkeren E, Greko C, Moreno MA, Pomba MC, Rantala M, Ružauskas M, Sanders P, Threlfall E, Torren Edo J, Törneke K. Macrolides and lincosamides in cattle and pigs: use and development of antimicrobial resistance. *Vet J.* 2014;200:230–9.

LÄHTEET

1. Yao J, Moellering CJ. Antibacterial agents. Kirjassa: Murray PR, Baron E, Jorgensen JH, Landry M, Pfaller M, toim. *Manual of clinical microbiology*. 9. painos. Washington DC: ASM Press; 2007, 1077–113.
2. Prescott F. History of antimicrobial usage in agriculture: an overview. Kirjassa: Guardabassi L, Jensen LB, Kruse H, toim. *Guide to antimicrobial use in animals*. Oxford: Blackwell; 2008, 19–28.
3. Ballow CH, Amsden GW. Azithromycin: the first azalide antibiotic. *Ann Pharmacother.* 1992;10:1253–61.
4. Bryskier A, Butzler J-P. Macrolides. Kirjassa: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, toim. *Antibiotic and chemotherapy: Anti-infective agents and their use in therapy*. 8. painos. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003.
5. Giguère S. Lincosamides, Pleuromutilin, and Streptogramins. Kirjassa: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM., toim. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5. painos. Oxford: Wiley Blackwell; 2013, 199–210.
6. Giguère S. Macrolides, Azalides, and Ketolides. Kirjassa: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, toim. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5. painos. Oxford: Wiley Blackwell; 2013, 211–32.
7. Vaara M. Outer membrane permeability barrier to azithromycin, clarithromycin, and roxithromycin in gram-negative enteric bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:354–6.
8. Roberts MC. Update on macrolide-lincosamide-streptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance genes. *FEMS Microbiol Lett.* 2008;282:147–59.
9. Giguère S, Huang R, Malinski TJ, Dorr PM, Tessman RK, Somerville BA. Disposition of gamithromycin in plasma, pulmonary epithelial lining fluid, bronchoalveolar cells, and lung tissue in cattle. *Am J Vet Res.* 2011;72:326–30.
10. Schwarz S, Silley P, Simjee S, Woodford N, van Duijkeren E, Johnson AP ym. Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. *Vet Microbiol.* 2010;141:1–4.
11. Rose M, Menge M, Bohland C, Zschiesche E, Wilhelm C, Kilp S ym. Pharmacokinetics of tildipirosin in porcine plasma, lung tissue, and bronchial fluid and effects of test conditions on in vitro activity against reference strains and field isolates of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J Vet Pharm Therap.* 2013;36:140–53.
12. Menge M, Rose M, Bohland C, Zschiesche E, Kilp S, Metz W ym. Pharmacokinetics of tildipirosin in bovine plasma, lung tissue, and bronchial fluid (from live, nonanesthetized cattle). *J Vet Pharm Therap.* 2012;35:550–9.
13. Villarino N, Brown SA, Martin-Jimenez T. Understanding the pharmacokinetics of tulathromycin: a pulmonary perspective. *J Vet Pharm Therap.* 2014;37:211–21.
14. Villarino N, Lesman S, Fielder A, Garcia-Tapia D,

- Cox S, Lucas M ym. Pulmonary pharmacokinetics of tulathromycin in swine. Part 2: Intra-airways compartments. *J Vet Pharm Therap.* 2013;36:340-9.
15. Barcia-Macay M, Seral C, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Van Bambeke F. Pharmacodynamic evaluation of the intracellular activities of antibiotics against *Staphylococcus aureus* in a model of THP-1 macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:841-51.
 16. Seral C, Van Bambeke F, Tulkens PM. Quantitative analysis of gentamicin, azithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, moxifloxacin, and oritavancin (LY333328) activities against intracellular *Staphylococcus aureus* in mouse J774 macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2283-92.
 17. Madgwick L, Mayer S, Keen P. Penetration of antibiotics into bovine neutrophils and their activity against intracellular *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1989;24:709-18.
 18. Godinho KS. Susceptibility testing of tulathromycin: interpretative breakpoints and susceptibility of field isolates. *Vet Microbiol.* 2008;129:426-32.
 19. VET01-S2. Performance standards for Antimicrobial disk and dilution susceptibility test for bacteria isolated from animals. Second Informational Supplement. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI; 2013.
 20. Evira. Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin. 3/2009. Helsinki: 2009.
 21. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013. Fifth ESVAC report. EMA/387934/2015. London: European Medicines Agency; 2015.
 22. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. *Front Microbiol.* 2011;2:40.
 23. van Hoek AH, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts AP, Aarts HJ. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front Microbiol.* 2011;2:203.
 24. Haenni M, Saras E, Chaussiere S, Treilles M, Madec JY. ermB-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus uberis* from bovine mastitis. *Vet J.* 2011;189:356-8.
 25. Jensen LB, Frimodt-Moller N, Aarestrup FM. Presence of erm gene classes in gram-positive bacteria of animal and human origin in Denmark. *FEMS Microbiol Lett.* 1999;170:151-8.
 26. Kadlec K, Brenner Michael G, Sweeney MT, Brzuszkiewicz E, Liesegang H, Daniel R ym. Molecular basis of macrolide, triamitide, and lincosamide resistance in *Pasteurella multocida* from bovine respiratory disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:2475-7.
 27. Luthje P, Schwarz S. Molecular basis of resistance to macrolides and lincosamides among staphylococci and streptococci from various animal sources collected in the resistance monitoring program BfT-GermVet. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:528-35.
 28. Martel A, Devriese LA, Decostere A, Haesebrouck F. Presence of macrolide resistance genes in streptococci and enterococci isolated from pigs and pork carcasses. *Int J Food Microbiol.* 2003;84:27-32.
 29. Palmieri C, Ratsch IM, Princivalli MS, Candelaresi C, Magi G, Spinaci C ym. erm(A)-mediated macrolide resistance and ability to invade human respiratory cells in a *Streptococcus dysgalactiae* subspecies equisimilis pharyngeal isolate. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:1405-6.
 30. Wendlandt S, Kadlec K, Fessler AT, Schwarz S. Identification of ABC transporter genes conferring combined pleuromutilin-lincosamide-streptogramin A resistance in bovine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *Vet Microbiol.* 2015;177:353-8.
 31. Culebras E, Rodriguez-Avial I, Betriu C, Picazo JJ. Differences in the DNA sequence of the translational attenuator of several constitutively expressed erm(A) genes from clinical isolates of *Streptococcus agalactiae*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:836-40.
 32. Desmolaize B, Rose S, Warrass R, Douthwaite S. A novel erm monomethyltransferase in antibiotic-resistant isolates of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. *Molecular Microb.* 2011;80:184-94.
 33. Jost BH, Field AC, Trinh HT, Songer JG, Billington SJ. Tylosin resistance in *Arcanobacterium pyogenes* is encoded by an ermX determinant. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3519-24.
 34. Entorf M, Fessler AT, Kaspar H, Kadlec K, Peters T, Schwarz S. Comparative erythromycin and tylosin susceptibility testing of streptococci from bovine mastitis. *Vet Microbiol.* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.12.003>.
 35. Zastempowska E, Lassa H. Genotypic characterization and evaluation of an antibiotic resistance of *Trueperella pyogenes* (*Arcanobacterium pyogenes*) isolated from milk of dairy cows with clinical mastitis. *Vet Microbiol.* 2012;161:153-8.
 36. Liu J, Keelan P, Bennett PM, Enne VI. Characterization of a novel macrolide efflux gene, mef(B), found linked to sul3 in porcine *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:423-6.
 37. Schwarz S, Kehrenberg C, Ojo KK. *Staphylococcus sciuri* gene erm(33), encoding inducible resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B antibiotics, is a product of recombination between erm(C) and erm(A). *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3621-3.
 38. Witte W, Cuny C. Emergence and spread of cfr-mediated multiresistance in staphylococci: an interdisciplinary challenge. *Future Microbiol.* 2011;6:925-31.
 39. Zhang WJ, Xu XR, Schwarz S, Wang XM, Dai L, Zheng HJ ym. Characterization of the IncA/C plasmid pSCEC2 from *Escherichia coli* of swine origin that harbours the multiresistance gene cfr. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:385-9.
 40. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene cfr in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1697-706.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Satu Pyörälä, professori
Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto, Paroninkuja 20, 04920 Saarentaus
satu.pyorala@helsinki.fi
Merja Rantala, ELT, kliininen opettaja (kliininen mikrobiologia)
Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, kliinisen hevös- ja pieneläinlääketieteen osasto