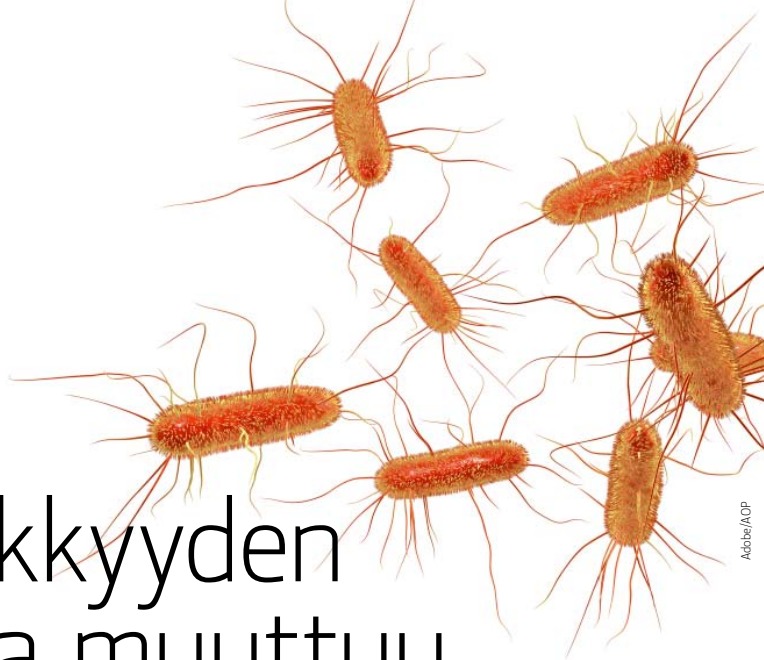


Bakteerien mikrobilääkeherkkyyden tuloksen tulkinta muuttuu



Adobe/ACF

Bakteerien mikrobilääkeherkkyyssääntelyissä herkän (S) ja resistentin (R) tuloksen määritelmät pysyvät ennallaan, mutta välimuotoisesti herkän (I) tuloksen tulkinta on muuttumassa. Jatkossa I-tulos tarkoittaa sitä, että bakteerin aiheuttama infektio on hoidettavissa kyseisellä lääkkeellä, mutta annostuksen on oltava riittävän suuri. Suomessa uusi määritelmä otetaan käyttöön asteittain vuoden 2021 aikana.

Suomessa, muualla Euroopassa ja suuressa osassa muutaakin maailmaa käytetään Eurooppalaisen mikrobilääkkeiden herkkyyssääntelykomitean EUCASTin suosittelamia herkkyyssääntelymenetelmiä ja tulkintataulukkoita mikrobilääkeherkkyyden määrittämiseen bakteereille (1).

Bakteerien mikrobilääkeherkkyyssääntelyjen tulkinnat (SIR) ovat tähän asti tarkoittaneet seuraavaa: herkkä (S), välimuotoisesti herkkä (I) ja resistentti (R) testatulle mikrobilääkkeelle. S:n ja R:n merkitykset ovat olleet yksiselitteisiä, mutta I:n määritelmä on sisältänyt useita merkityksiä. Tämä on aiheuttanut sen, että I-tuloksen saanutta mikrobilääkettä ei ole yleensä uskallettu käyttää.

Uudessa määritelmässä S ja R pysyvät ennallaan, mutta I muuttuu.

Selvyyttä tulkintaan

Tähän asti S-tulkinta on tarkoittanut sitä, että mikrobilääkettä on voinut käyttää kyseisen mikrobin aiheuttaman infektion hoidossa, kun taas R-tulkinnan saanutta ei ole voinut. I-tulkinnan määritelmä sen sijaan on sisältänyt useita merkityksiä, kuten epävarmuu-

den lääkkeen tehosta tai vaatimuksen siitä, että lääke konsentroituu hyvin infektiotokseen, esimerkiksi virtsateihin. Laboratorio on voinut käyttää I-tulosta myös mittausepävarmuuteen liittyvänä puskurialueena S- ja R-tulosten välillä.

Herkkyyssääntelyvastauksesta ei ole käynyt ilmi, mikä tilanne on milloinkin ollut kyseessä. Tämä on aiheuttanut sen, että I-tuloksen saanutta mikrobilääkettä ei ole uskallettu käyttää. Hoitava lääkäri on saattanut vaihtaa I-tulkinnan takia hoidoksi laajakirjoisemman lääkkeen, jolla on enemmän haittavaikutuksia.

SIR-järjestelmää muutettiin vuoden 2019 EUCAST-tulkintataulukkoissa. I-määritelmä ei enää sisällä laboratorioteknistä epävarmuutta eikä epävarmuutta lääkkeen tehosta kyseiseen bakteerin aiheuttamaan infektiin (2).

Uudet määritelmät oli tarkoitus ottaa Suomessa käyttöön asteittain vuoden 2020 aikana, mutta koronapandemia ja vanhojen laboratoriotietojärjestelmien jäykkyys ovat viivästyttäneet muutosta. Tänä vuonna muutos aloitetaan.

Esimerkiksi HUSLAB on siirtymässä uuteen viljelytutkimusten laboratoriotietojärjestelmään, ja uudet SIR-herkkyyssääntelymääräykset otetaan käyttöön

Esimerkkejä annostuksista, joilla bakteerikohtaiset herkkyyttulkintarajat (S ja I) on määritetty EUCASTin vuoden 2021 ohjeissa

Suuri annostus kuvastaa mikrobin lisääntyneitä altistumista lääkkeen vaikutukselle ja voidaan saada aikaan usealla eri tavalla.

Lääke	Normaaliannostus, johon S-määritelmä perustuu	Suuri annostus, johon I-määritelmä perustuu
Siprofloksasiini	500 mg x 2 p.o. tai 400 mg x 2 i.v.	750 mg x 2 p.o. tai 400 mg x 3 i.v.
Keftriaksoni	2 g x 1 i.v.	2 g x 2 i.v. tai 4 g x 1 i.v.
Meropeneemi	1 g x 3 i.v. 30 minuutin infuusiona	2 g x 3 i.v. 3 tunnin infuusiona
Kefuroksiimi i.v.	750 mg x 3 i.v.	1,5 g x 3 i.v.

samassa yhteydessä. Eksoten alueella uuteen järjestelmään siirryttiin jo helmikuun 2021 aikana ja muilla HUSLA-Bin palvelemilla alueilla kevään 2021 aikana.

Myös muissa sairaanhoitopiireissä uuteen tulkintaan siirtyminen pyritään tekemään tänä vuonna, mutta viivytyksiä voi tulla paikallisten olosuhteiden vuoksi.

I-tulos edellyttää riittävän suurta annosta

Uudessa määritelmässä S ja R pysyvät ennallaan. Sen sijaan I-tulkinta tarkoittaa jatkossa sitä, että bakteerin aiheuttama infektio on hoidettavissa kyseisellä lääkkeellä, mutta annostukseen on kiinnitettävä huomiota.

Tämä tarkoittaa sitä, että käytetään EUCAST-ohjeistuksen (3) suurta lääkeannostusta tai annostusta, jolla vastaava mikrobilääkkeen farmakokineettinen vaikutus saadaan aikaiseksi infektiofokuksessa. Tavoitteena on siis mikrobin isompi altistus lääkkeen vaikutukselle (increased exposure). Se saadaan aikaan eri lääkeaineilla eri tavoin.

Fluorokinoloneilla isompi altistus saadaan aikaan suurentamalla annosta, esimerkiksi siprofloksasiini 500 mg x 2 annostukseen 750 mg x 2, kun taas beetalaktaameilla isompi altistus saadaan yleisimmin aikaan tihentämällä annostusta. Esimerkiksi keftriaksonin annostus 2 g x 1 i.v. muutetaan annostukseen 2 g x 2 i.v. Joissain tapauksissa voidaan myös pidentää infuusiota ison altistuksen aikaansaamiseksi; esimerkiksi meropeneemin infuusioaika voidaan pidentää 3 tuntiin samalla annoksen grammamäärää lisäten (taulukko).

Osaa bakteereista pitää aina hoitaa suuremmalla annoksella. Niiden herkkyys ilmaistaan vastauksessa joko I tai R.

Mikä muuttuu Suomessa?

Suomessa kuumeisissa infektioiden, kuten pyelonefriitissä tai urosepsiksessä, empiirisenä aloituslääkkeenä käytetään yleisimmin kefuroksiimia 1,5 g x 3 i.v. EUCAST-taulukossa tämä vastaa suoraan suurta annostusta.

EUCAST on määritellyt joitain bakteereita sellaisiksi, että tietyn lääkkeen normaaliannostus ei ole riittävä hoitovasteen saavuttamiseksi. Escherichia colin ja kefuroksiimin osalta on juuri näin, joten herkkyystulkintavastauksen vaihtoehdot tässä tapauksessa ovat vain I tai R.

Kefuroksiimi I -tulkinta siis tarkoittaa jatkossa sitä, että bakteerikanta on kefuroksiimille herkkä käytettäessä EUCAST-taulukon suurempaa annostusta 1,5 g x 3 i.v., joka on Suomessa tavallinen eli normaaliannostus.

Tämä voi aiheuttaa sekanustusta siirtymävaiheessa, ja siksi laboratorio liittää vastaukseensa tulkintaa selventävän kommentin.

Myös pseudomonasinfektion hoidossa tarvitaan suurta annostusta useimmista mikrobilääkkeistä. Asia on voitu jo nyt ilmaista herkkyysmäärittelyssä erillisellä kommentilla.

I-tulkinnan saaneella lääkkeellä voidaan hoitaa infektio aivan yhtä hyvin kuin S-tulkinnan saaneella lääkkeellä, kunhan huolehditaan siitä, että mikrobilääkkeen pitoisuus infektiofokuksessa on varmistettu suurella annostuksella tai jollain muulla tavalla. Esimerkiksi tavallisen, herkän pseudomonaksen aiheuttamassa kystiitissä voidaan käyttää siprofloksasiinia, kunhan annostuksena on 750 mg x 2. Vaikka meropeneemi saa lähes ainoana lääkkeenä S-tulkinnan, hoidossa ei ole syytä siirtyä näin laajakirjoisen mikrobilääkkeen käyttöön, ellei potilaan hoito sitä muutoin vaadi.

Tilanteet, joissa käytetään suositeltua

Esimerkkejä uuden määritelmän mukaisista herkkyysvastauksista

Escherichia coli (virtsaviljely)	
Lääke	SIR-tulkinta
Kefaleksiini	S
Kefuroksiimi	I
Pivmesilliinaami	S
Nitrofurantoiini	S
Siprofloksasiini	S
Trimetopriimi/sulfametoksatsoli	S
Trimetopriimi	S
UUSI määritelmä I-tulkinnalle: herkkä suurella annostuksella.	
Kefuroksiimi I = S annostuksella 1,5 g x 3 i.v.	

Pseudomonas aeruginosa	
Lääke	SIR-tulkinta
Keftatsidiimi	I
Meropeneemi	S
Piperasilliini/tatsobaktaami	I
Siprofloksasiini	I
Tobramysiini	S
UUSI määritelmä I-tulkinnalle: herkkä suurella annostuksella.	
Keftatsidiimi I = S annostuksella 2 g x 3 tai 1 g x 6 i.v.	
Piperasilliini/tatsobaktaami I = S annostuksella 4 g x 4 i.v. 3 tunnin infusiona	
Siprofloksasiini I = S annostuksella 750 mg x 2 p.o. tai 400 mg x 3 i.v.	

pienempiä annostuksia erityisistä farmakokineettisistä syistä, tulee huomioda erikseen. Annostukset on aina sovittava kullekin potilaalle ottaen huomioon infektion tyyppi ja potilaan ominaisuudet, kuten munuaisten toiminta, poikkeava paino, muut lääkitykset, infektiopuolustukseen vaikuttavat sairaudet ja ikä.

Kansallinen annostustaulukko olisi tarpeen

EUCASTin herkkyystulkintojen (3) mukaiset annostussuosituks-

I-tuloksen antanutta mikrobilääkettä ei pidä automaattisesti vaihtaa toiseen.



set voivat olla erilaiset kuin Suomessa tavanomaisesti on käytetty. Maakohtaisissa käytännöissä on eroja, joten EUCAST on joutunut tekemään kompromisseja.

Ruotsissa ja Norjassa on siirretty jo suurimmaksi osaksi uuteen käytäntöön jo vuoden 2020 aikana, ja lisäksi molemmista maista on myös kansallinen annostustaulukko tavanomaisimpien infektioiden hoitoon (4). Meilläkin tällainen kansallinen, säännöllisesti päivittyvä suositus varmistaisi, että vähintäänkin EUCASTin mukainen normaaliannostus toteutuu potilaan hoidossa. Tämä vähentäisi riskiä hoidon epäonnistumisesta riittämättömän lääkepiteosuuden vuoksi.

Tietoisuuden lisääminen uuden I-määritelmän käytöstä on tärkeää. EUCASTin verkkosivuilla on aiheesta hyvää materiaalia sekä selkeitä webinaaritallenteita SIR-tulkintojen muutoksesta ja sen taustoista (1). Sairaanhoidotierien infektiolääkäreiltä ja kliinisen mikrobiologian erikoislääkäreiltä saa asiasta lisätietoa.

Mikrobilääkkeiden käytössä tulee, potilaan tilan niin salliessa, suosia kapeakirjoisia vaihtoehtoja. Herkkyysmäärittämisessä I-tuloksen antanutta mikrobilääkettä ei pidä automaattisesti vaihtaa toiseen, S-tuloksen antaneeseen lääkkeeseen. Huolehtimalla potilaskohtaisesti lääkkeen riittävästä annostuksesta voi infektion useimmiten hoitaa I-tuloksen antaneella lääkkeellä turvallisesti. Vaikeiden infektioiden hoidossa on syytä keskustella annostuksesta infektiolääkärin kanssa. ●

➤ Lue myös pääkirjoitus s. 529.

ANU PÄTÄRI-SAMPO

LT, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, va. osastonylilääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, HUSLAB

KAISU RANTAKOKKO-JALAVA

LT, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri, vastuualuejohtaja
TYKS Laboratoriot

TAPIO SEISKARI

LT, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, erikoisalojohtaja
Fimlab Laboratoriot Oy

HANNU SARKKINEN

LT, professori, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, ylilääkäri (eläkkeellä)

NATHALIE FRIBERG

LL, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, HUSLAB

JARI KAURANEN

LL, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri
Nordlab

HANNE-LEENA HYYRYLÄINEN

FM, erikoistutkija
THL, Asiantuntijamikrobiologiayksikkö

HEIKKI ILMAVIRTA

LL, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, vs. kliininen opettaja, erikoislääkäri
Itä-Suomen yliopisto, ISLAB

PÄIVI MÄHÖNEN

FT, sairaalamikrobiologi
Viita Laboratoriot Oy

ANTTI NISSINEN

FT, dosentti, sairaalamikrobiologi, laboratorion johtaja (eläkkeellä)

ANTTI HAKANEN

LT, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, ylilääkäri, toimialuejohtaja
TYKS Laboratoriot

Kirjoittajat ovat Suomalaisen Mikrobilääkeresistenssin Tutkimusryhmän FiRen (The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance) hallituksen jäseniä.

KIRJALLISUUTTA

- 1 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. <https://eucast.org/>
- 2 Kahlmeter G; EUCAST Steering Committee. EUCAST proposes to change the definition and usefulness of the susceptibility category “Intermediate”. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:894–5.
- 3 EUCAST:n annostustaulukko. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf
- 4 Ruotsin RAF:n annostustaulukko. <https://www.sls.se/globalassets/raf/resistensbestamning/raf-doseringstabell-normal-hog-dos.pdf>

SIDONNAISUUDET

Anu Pätäri-Sampo, Kaisu Rantakokko-Jalava, Tapio Seiskari, Hannu Sarkkinen, Nathalie Friberg, Jari Kauranen, Hanneleena Hyyryläinen, Heikki Ilmavirta, Päivi Mähönen, Antti Nissinen, Antti Hakanen: Ei sidonnoisuuksia.