

Uhkana pula tehokkaista bakteeriantibiooteista

COVID-19-pandemia on muistuttanut, minkälaisista on elämä, kun leviää vakava tarttuva tauti, johon ei aluksi ollut rokotetta eikä muutakaan lääkettä. Muistutuksen on toivottu edistävän myös bakteerilääkkeiden kehittämistä ja infektiouhkien hallintaa. Huolena on erityisesti gram-negatiivisten suolistobakteerien antibioottiresistenssi.

EU:N TOIMET mikrobilääkeresistenssin (AMR) torjumiseksi ovat edistyneet vain vähän, ja tämä on vakava uhka kansanterveydelle (1), totesi Euroopan tilintarkastustuomioistuin vuonna 2019. On tunnistettu neljä keskeistä syytä, jotka uhkaavat johtaa pulaan tehokkaista antibiooteista.

Suomessa päivitetään parhaillaan mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallista toimintaohjelmaa vuosille 2017–2021 (2). COVID-19-pandemian on toivottu edistävän myös AMR-haasteen käsittelyä ja antibioottipulan torjuntaa (3).

Bakteeriantibioottien löytyminen ja käyttöönotto toisen maailmansodan jälkeen on mahdollistanut länsimaisen lääketieteen kehityksen. Antibiooteilla hoidetaan infektiosairauksia, niiden turvin kyetään tekemään leikkauksia ja toteuttamaan tehohoitoa, syöpähoitoja sekä monia muita immunosuppressiivisia hoitoja (1,2,4).

Jos antibioottien teho häviää, seurauksien on arvioitu olevan terveydelle ja hyvinvoinnille merkittävästi pahemmat kuin COVID-19-kriisi (3,4,5).

ESBL yleistyi 2000-luvun alussa

Bakteerin hankkima ominaisuus ESBL (extended spectrum beta-lactamase)

yleistyi 2000-luvun alkupuolella Suomessa (6), kuten muuallakin Euroopassa. Se tekee bakteerin vastustuskykyiseksi tavallisesti hoidossa käytetyille antibiooteille.

Esimerkiksi ulosteesta löytyvät *Escherichia coli* ja *Klebsiella pneumoniae* voivat olla ESBL-bakteereja, jotka tuottavat antibiootteja pilkkovia entsyymejä. Haastavaa on se, että ne aiheuttavat tavallisia infektioita, kuten virtsateiden infektioita (4,6,7). Virtsatieinfektio ilman tehokasta hoitoa voi edetä verenmyrkytyksen kautta tappavaksi ja on siten merkittävä kansanterveysuhka. ESBL ja mikrobilääkeresistenssi nimettiin merkittäviksi uhiksi terveydelle jo kaksi vuosikymmentä sitten sekä Suomessa, EU:ssa että globaalisti (2,4,6,7).

Uusimman tutkimustiedon perusteella gram-negatiivisten suolistobakteerien antibioottiresistenssi on yhä merkittävämpi kuolemanvaaran aiheuttaja (8).

WHO on jo vuosia pyrkinyt torjumaan mikrobilääkeresistenssiä ja on nostanut esiin OneHealth-periaatteen, jota korostetaan myös EU:n hallinnossa (2). Tämän periaatteen mukaan ihmisten ja eläinten terveys on sidoksissa toisiinsa ja ympäristöön, jossa ne elävät.

TAULUKKO 1.

Keskeiset tekijät, jotka uhkaavat aiheuttaa pulaa tehokkaista bakteeriantibiooteista (1,2,4,5)

Uudella vaikutusmekanismilla toimivien bakteeriantibioottien /uusien antibioottiluokkien tulo markkinoille on lopahtanut

Vanhoiden antibioottien saatavuuden ylläpitäminen on haastavaa

Globaali AMR-tilanne: uhkana mm. matkailijoiden mukana leviävä ESBL

Uusien lääkkeiden kehittäminen on hidasta

Kriisiytymisen välttämiseksi on tuettava tutkimus- ja kehitystyötä

AMR = mikrobilääkeresistenssi

ESBL = extended-spectrum beta-lactamase, laajakirjojen beeta-laktamaasi

Vaikka eläintuotannossa onkin tapahtunut edistystä antibioottiresistenssin torjunnassa EU-alueella (1), globaalisti eläintuotanto vaikuttaa yhä merkittävästi AMR-uhkaan (9). Euroopan unionissa tuli vuonna 2006 Pohjoismaiden aloitteesta voimaan kielto käyttää antibiootteja eläinten kasvun edistäjinä (4). Suomi oli yksi maailman ensimmäisistä maista, joka luopui antibioottien käytöstä tähän tarkoitukseen 1990-luvun lopulla. On kuitenkin

arvioitu, että lähes kolmannes maailman maista käyttää mikrobilääkkeitä yhä tuotantoeläinten kasvunestäjinä (9).

Lisäksi on arvioitu, että kehittyvien maiden maatalouden kehittyessä mikrobilääkkeiden käyttö eläimille lisääntyy 67 % nykyisestä vuoteen 2030 mennessä (9). Tämä on huomionarvoista, kun mikrobilääkkeille vastustuskykyiset bakteerit siirtyvät matkailevien ihmisten, eläinten ja tuontielintarvikkeiden mukana maasta toiseen (9).

Neljä syytä uhan taustalla

Uhkaavaan pulaan tehokkaista bakteeriantibiooteista on monia syitä (taulukko 1). EU:n tilintarkastustuomioistuimen mukaan uusia antibioottiluuksia ei ole tullut saataville yli 30 vuoteen (1). Useat ns. tutkivan lääketieteellisuuden suuryritykset ovat ilmoittaneet lopettaneensa uusien antibioottien tutkimus- ja kehittämistoimintonsa (1). Tähän on syynä se, että tutkimustyö kestää kauan, sen tulokset ovat epävarmoja ja tutkimus on kallista (1). On arvioitu, että uuden lääkkeen saattaminen markkinoille maksaisi noin miljardi euroa (1).

Toinen vaikuttava tekijä on nykyisten bakteeriantibioottien pitäminen markkinoilla (4,5). Suomessa on ollut ajoittain haasteellista turvata erityisesti vanhimpien kapeakirjoisten antibioottien, kuten kapeakirjoisten penisilliinien saatavuus. On tärkeää huomata, että tähän vaikuttaa monia tekijöitä, jotka ovat sidoksissa toisiinsa. Koska bakteerilääkkeet ovat vanhoja, niistä monien patenttisuojat ovat rauenneet. Globaalin talouden lainalaisuuksien vallitessa niitä tuotetaan siksi mahdollisimman halvan työvoiman maissa. Lääkkeiden saatavuuteen vaikuttaa sekin, että hintakilpailusäädökset ohjaavat lääkevalintoja eri maissa.

Käytännössä näistä tekijöistä johtuu se, että iso osa Euroopassa – myös Suomessa – käytössä olevista bakteeriantibiooteista valmistetaan Intiassa, osa Kiinassa (4,10). Siitä huolimatta, että ne saatetaan pakata EU-alueella. Lisäksi esimerkiksi Intiassa on mitattu päästöjen aiheuttamia suuria

antibioottipitoisuuksia lääketehaiden ympäristön vesistöissä. Lääketehaiden lähistöltä on löydetty myös mm. ESBL-bakteereita ja karbapenemaasia tuottavia suolistobakteereita.

Erityistä huolta aiheuttavat viitteet, joiden mukaan tuotantolaitoksilta peräisin olevat mikrobilääkkeiden päästöt edistävät mikrobilääkeresistenssin kehittymistä ja leviämistä maailmanlaajuisesti (10).

Antibioottien saatavuus on kriisin aikana tärkeää huoltovarmuuden turvaamiseksi, kuten COVID-19-pandemiassa on huomattu. Esimerkiksi merkittävä luonnonkatastrofi tai vaikea epideminen tilanne ovat riskejä, jos tuotanto keskittyy pienelle alueelle. Tarvitaan keinoja helpottaa ja varmistaa näiden tuotteiden, ja varsinkin kapeakirjoisten vanhempien antibioottien saatavuutta EU-alueella ja Suomessa (4), joka on varsin pieni markkina-alue.

Uusien lääkkeiden kehittäminen kestää vuosikymmeniä.

Kolmas syy pulaan tehokkaista mikrobilääkkeistä on mikrobilääkeresistenssi. Se on globaali uhka (8), joka liittyy vahvasti matkailuun (taulukko 1). Merkittävä osa hankalimmista lääkkeille resistentteistä bakteereista, kuten ESBL- ja CPE-bakteerit, kulkeutuu Suomeen matkailijoiden mukana erityisesti EU-alueen ulkopuolelta, esimerkiksi Aasiasta (2,4). CPE-bakteereiksi kutsutaan enterobakteereja, jotka tuottavat karbapenemaaseja. Karbapenemaasi on bakteerin hankkima ominaisuus, joka tekee bakteerin vastustuskykyiseksi tavallisesti hoidossa käytetyille antibiooteille.

Mikrobilääkeresistenssi liittyy siis monin tavoin myös globaaliin elintarviketuotantoon (9). Globaali ratkaisu tulisi löytää myös ympäristökysymyksiin, jotka liittyvät etenkin antibioottien valmistukseen EU:n ulkopuolella (10). Aasian tehtaiden ympäristöstä on löydetty mm. ESBL-bakteereja. Koska tuotteet valmistetaan varsin keskite-

tysti EU:n ulkopuolella, tähän ei ole kyetty vaikuttamaan EU:ssa säädetyillä ympäristötoimilla (10).

Myös antibioottien vastuulliseen käyttöön ihmisille on kiinnitetty huomiota. Esimerkiksi lasten virusinfektoiden hoitoa bakteerilääkkein on pyritty suitsimaan valistuksella ja koulutuksella. Suomessa tässä on onnistuttukin. Väestötason tutkimus osoittaa, että antibioottien käyttö avohoidossa lapsille ja nuorille on vähentynyt edeltävän noin vuosikymmenen aikana (11). Käytön vähenemisestä avohoidossa on saatu vastaava myönteinen jatkolöydös tutkittaessa aikuisväestölle kirjoitetun reseptien tietoja samana ajanjaksona Suomessa (12).

Uusien lääkkeiden kehittäminen on hidasta. Se kestää tavallisesti vuosikymmeniä. Tämä on neljäs tekijä, joka aiheuttaa uhkaavaa pulaa tehokkaista bakteeriantibiooteista. Koska lääkekehitys on hidasta, uhkaan on reagoitava nopeasti, ennen kuin se kriisiytyy. COVID-19-kriisi on osoittanut, että kun lääketutkimukseen ja -kehitykseen panostetaan taloudellisesti, myönteistä tulosta on mahdollista saada aiempaa nopeammin.

Mitä pitäisi tehdä mahdollisimman pian?

Mikrobilääkeresistenssin uhka on osuvasti rinnastettu ilmastonmuutoksen uhkaan. Kummastakin on puhuttu jo noin 20 vuotta, ja asia on tiedostettu tärkeäksi. Konkreettinen edistyminen on kuitenkin ollut varsin haasteellista (1,7).

Työtä mikrobilääkeresistenssin uhan hallitsemiseksi on jatkettava yhä pontevammin. Uusien ratkaisujen löytäminen edellyttää yhteiskunnalta laajaa taloudellista panostusta (4,5). EU:ssa on kiinnitetty huomiota rajat ylittäviin terveysuhkiin. Hallintoa ja lainsäädäntöä tulee uudistaa, ja näin on COVID-19-kriisin herättämänä jo tehtykin. Tästä ovat esimerkkejä muun muassa EU:n terveyshätätilanteiden valmiusviranomaisen (HERA) sekä Euroopan lääkeviraston toimivallan laajennus kansanterveysuhkiin, kriiseihin ja lääkepulan hallintaan (5,13).

Ensiarvoisen tärkeää olisi käynnistää bakteeri-infektion uusien hoito-

muotojen tutkimus ja kehitys mahdollisimman nopeasti (5). Tämä edellyttää yhteiskunnalta merkittävää taloudellista panostusta: tarvitaan akateemisen tutkimuksen rahoitusta, mutta myös kannustimia lääketeollisuudelle. Lisäksi tarvitaan riittäviä resursseja lääkevirastojen myyntiläpätöyöhön, johon liittyy tieteellinen neuvonta (ns. lääkeregulatorinen toiminta). On tärkeää saada käyttöön bakteeriantibiootteja, joilla on uusi vaikutusmekanismi. Tervetulleita olisivat kuitenkin myös myös uudet innovaatiot bakteeri-infektioiden hallintaan. ●

Anneli Lauhio

dosentti, ylilääkäri, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri

Fimea, Myla, kliinifarmakologinen yksikkö

KIRJALLISUUTTA

- 1 Euroopan tilintarkastustuomioistuin. Mikrobilääke-resistenssin torjunta: eläinlallalla on edistytty, mutta mikrobilääkeresistenssin aiheuttama terveysuhka on edelleen haaste EU:lle. Erytykset Nro 21, 2019:1–58 ja sitä koskeva lehdistötiedote 15.11.2019. EU:n toimet mikrobilääkeresistenssin torjunnaksi: vain vähäistä edistystä tähän mennessä.
- 2 Hakkanen A, Jalava J, Kaartinen L. Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallinen toimintaohjelma 2017–2021. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2017:4.
- 3 Saloheimo P, Lauhio A. COVID-19-pandemia on vakava muistutus. Pääkirjoitus. Suom Lääkäril 2020;75:1181.
- 4 Lauhio A, Muhonen T-M, Kivelahti-Mäntylä K. Antibioottiresistenssi – uhka ihmisten ja eläinten terveydelle. Sic! 4/2020. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2020111189971>
- 5 Pelkonen E. Antibioottiresistenssi on meidän kaikkien yhteinen haaste. Pääkirjoitus. Sic! 4/2020. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2020111189969>
- 6 Forsten SD, Kolho E, Lauhio A ym. Emergence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* during the years 2000 and 2004 in Helsinki, Finland. Clin Microbiol Infect 2010;16:1158–61. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03068.x>
- 7 Jansson M. Moniresistentit ESBL-bakteerikannat tuovat hankalia haasteita. Suom Lääkäril 2004;59:3480.
- 8 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399:629–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
- 9 Heikinheimo A, Peltoniemi O. Elintarviketurvallisuus ja antibioottiresistenssi. Sic! 4/2020. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2020111189973>
- 10 Jantunen S, Suvanto S, Kukkonen M. Lääketeollisuuden valvonnasta apua antibioottiresistenssin torjuntaan? Sic! 4/2020. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2020111290026>
- 11 Parviainen S, Saastamoinen L, Lauhio A, Sepponen K. Outpatient antibacterial use and costs in children and adolescents: a nationwide register-based study in Finland, 2008–16. J Antimicrob Chemother 2019;74:2426–33.
- 12 Jormakka E. Aikuisten antibioottien käyttö ja kustannukset avohoidossa. Pro gradu -tutkielma, 2021. Proviisorin koulutusohjelma, Farmasian laitos, Itä-Suomen yliopisto.
- 13 Regulation on EMA's extended mandate becomes applicable. News 01/03/2022. [ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/en/news/regulation-emas-extended-mandate-becomes-applicable)

SIDONNAISUODET

Anneli Lauhio: Virkasuhde (Fimea), Mikrobilääkeresistenssin torjunnan asiantuntijajäsenen (THL) jäsen.

Amgevita 40 mg, liuos, esitötetty ruisku tai kynä (SureClick®). Amgevita 20 mg, liuos, esitötetty ruisku.

Vaikuttava aine: Adalimumabi. **Käyttöaiheet:** Nivelreuma, yhdistelmän metotreksaatin kanssa: keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista nivelreumaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun varsinaisilla taudin kulkuun vaikuttavilla reumalääkkeillä, kuten metotreksaattilla, ei ole saatu riittävää vastetta; vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet metotreksaattihoidoa. Yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista. Idiopaattinen juveniili polyartriitti: yhdessä metotreksaatin kanssa aktiivisen idiopaattisen juveniili polyartriitin hoitoon yli 2-vuotiailla potilailla. Yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista. **Entesittein liittyvä artriitti:** aktiivisen entesittein liittyvän artriitin hoitoon 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla. **Selkärankareuma:** vaikean aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön. **Aksiaalinen spondylartriitti:** vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. **Nivelpsoriaasi:** aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla. **Psoriaasi:** keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuispotilaille, joille harkitaan systeemistä hoitoa. **Läiskäpsoriaasi lapsilla:** vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 4-vuotiailla lapsilla. **HS-tauti:** keskivaikean ja vaikean aktiivisen hidradenitis suppurativan (taiveaknen) hoitoon aikuispotilaille. **Crohnin tauti:** keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille. **Crohnin tauti lapsilla:** keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon yli 6-vuotiailla. **Ulsertatiivinen koliitti:** keskivaikean tai vaikean aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon aikuispotilaille. **Ulsertatiivinen koliitti lapsilla:** keskivaikean tai vaikean, aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon lapsille 6 vuoden iästä alkaen. **Uveitti:** ei-infektioperäisen intermediaarisen, posteriorisen ja panuveiitin hoitoon aikuispotilaille, joilla vaste kortikosteroidille on riittämätön, joiden kortikosteroidien käyttöä täytyy rajoittaa tai joille kortikosteroidihoito ei sovi. **Uveitti lapsilla:** pediatriksen kroonisen ei-infektioperäisen anteriorisen uveiitin hoitoon 2 vuoden iästä alkaen. **Annostus ja antotapa:** Sairaudesta riippuen aloitusannos aikuisilla 40–160 mg adalimumabia, jonka jälkeen 40 mg viikon tai kahden viikon välein. Lapsilla aloitusannos 20–160 mg sairaudesta riippuen, jonka jälkeen 20 mg tai 40 mg kahden viikon välein painon mukaan. Pistetään ihon alle. Hoito tulee toteuttaa indikaation mukaiseen hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. **Vasta-aiheet:** Yliherkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot. Keskivaikeaa tai vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA III/IV). **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:** Ennen Amgevita-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia aktiivisen tai inaktiivisen tuberkuloosin sekä HBV-infektion varalta. Potilailla tulee seurata huolellisesti infektioiden (mm. tuberkuloosin) varalta ennen Amgevita-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio tai sepsis, hoito on keskeytettävä, kunnes infektio saadaan hallintaan. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on keskus- tai aäreishermoston myelinikatosairaus. Intermediaarisen uveiitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Lymfoomien, leukemian ja muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-salpaajahoidon saavilla potilailla. Lapsipotilailla suositellaan ajankohtaisten rokotussuosituksen mukaisten rokotusten saamista ennen Amgevita-hoidon aloittamista. **Yhteisvaikutukset:** Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Yhdistämistä anakinran tai abataseptin kanssa ei suositella. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys:** Riittävästä ehkäisystä huolehdittava Amgevitan käytön aikana ja vähintään 5 kk viimeisen Amgevita-annoksen jälkeen. Amgevitan käyttöä raskausaikana ei suositella. Imettämisestä tulee pidättäytyä vähintään 5 kk viimeisen annoksen jälkeen. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Amgevita voi vaikuttaa vähäisessä määrin. **Haittavaikutukset:** *Hyvän yleiset* ja *yleiset:* infektio, pistoskohdan reaktiot, päänsärky, tuki- ja liikuntaelimestön kipu. Hyvin yleiset ja yleiset: infektio, pistoskohdan reaktiot, päänsärky, tuki- ja liikuntaelimestön kipu. Adalimumabihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia, mm. kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektioita ja eri syöpätauteja. Myös vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on ilmoitettu. **Pakkaukset ja hinnat** (vmh sis. alv) 15.4.2022: **20 mg:** 1 esitötetty ruisku: 181,70 € **40 mg:** 2 esitötettyä kynää: 589,66 €. 2 esitötettyä ruiskua: 648,99 €. **Korvattavuus:** **20 mg:** Erytykorvattava (65 %) erillisselvityksen perusteella (281) tai peruskorvattava (40 %) erillisselvityksen perusteella (313, 319, 326). **40 mg:** Erytykorvattava (65 %) erillisselvityksen perusteella (281) tai peruskorvattava (40 %) erillisselvityksen perusteella (313, 319, 326, 380). **Säilytys:** Jäähäpissa. Ei saa jäätyä. Herkkä valolle. **Reseptilääke. Lisätiedot:** Valmisteyhteenveto.

Orion Pharma 4/2022



Orion on suomalainen avainlippuyritys.

aesculapius.fi