



Terveyden ja
hyvinvoinnin laitos

Kati Räisänen
Heikki Ilmavirta

Bakteerien mikrobilääkeresistenssi Suomessa

Finres 2019

TYÖPAPERI

Työpäperi 39/2020

Bakteerien mikrobilääkeresistenssi Suomessa Finres 2019

FINNISH STUDY GROUP FOR ANTIMICROBIAL RESISTANCE



SUOMALAINEN MIKROBILÄÄKERESISTENSSIN TUTKIMUSRYHMÄ



Terveyden ja
hyvinvoinnin laitos

© Kirjoittajat ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Taitto: Marja Palander

ISBN (painettu) 978-952-343-589-6
ISBN (verkko) 978-952-343-588-9
ISSN (verkko) 2323-363X
<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-588-9>

PunaMusta Oy
Helsinki, 2020

Kirjoittajat

Finres 2019 -työpaperin toimittamisesta vastaavat Kati Räisänen ja Heikki Ilmavirta

Raportin kirjoittajat:

<i>Acinetobacter sp.:</i>	Heikki Ilmavirta ja Risto Vuento
<i>Campylobacter sp.:</i>	Antti Hakanen, Saara Salmenlinna ja Marianne Gunell
<i>Enterobacter cloacae:</i>	Jari Jalava ja Kati Räisänen
Enterokokit:	Kaisu Rantakokko-Jalava
<i>Escherichia coli:</i>	Jari Jalava ja Kati Räisänen
<i>Haemophilus influenzae:</i>	Anne-Mari Rissanen ja Heikki Ilmavirta
<i>Klebsiella oxytoca:</i>	Jari Jalava ja Kati Räisänen
<i>Klebsiella pneumoniae:</i>	Kati Räisänen
<i>Moraxella catarrhalis:</i>	Anne-Mari Rissanen ja Heikki Ilmavirta
Mykobakteerit:	Hanne-Leena Hyyryläinen ja Silja Mentula
<i>Neisseria gonorrhoeae:</i>	Anu Pätäri-Sampo ja Heikki Ilmavirta
<i>Neisseria meningitidis:</i>	Maija Toropainen ja Heikki Ilmavirta
<i>Pseudomonas aeruginosa:</i>	Heikki Ilmavirta ja Risto Vuento
<i>Salmonella enterica:</i>	Antti Hakanen, Saara Salmenlinna ja Marianne Gunell
<i>Staphylococcus aureus:</i>	Tapio Seiskari
<i>Streptococcus pneumoniae:</i>	Maija Toropainen ja Heikki Ilmavirta
<i>Streptococcus pyogenes:</i>	Kaisu Rantakokko-Jalava

Finres 2019 -raportin tietojen kokoamisen ja tarkistamisen ovat suorittaneet Kati Räisänen ja Heikki Ilmavirta. Finres-tietokannan vastuuhenkilöt ovat Antti Leinonen, Jere Veltheim ja Teemu Möttönen.

Herkkyystietojen tuottajat

Herkkyystietoja vuosina 2010–2019 ovat tuottaneet seuraavat laboratoriot (vuoden 2019 vastuuhenkilöt suluissa):

HUSLAB/Kymenlaakso	(Merja Rautio);
Eksote/Etelä-Karjala	(Merja Rautio);
Fimlab/Hämeenlinna	(Dominik Kerimov, Bruno Luukinen);
Fimlab/Jyväskylä	(Jaakko Uksila, Bruno Luukinen, Dominik Kerimov);
Fimlab/Lahti	(Susanna Lukinmaa-Åberg, Santra Karumaa ja Janne Tarhanen)
Fimlab/Tampere	(Dominik Kerimov, Bruno Luukinen);
Fimlab/Vaasa	(Roosa Jämsén)
HUSLAB	(Merja Rautio);
ISLAB/Joensuu	(Jari Karhukorpi);
ISLAB/Kuopio	(Anne-Mari Rissanen ja Heikki Ilmavirta);
ISLAB/Mikkeli	(Päivi Suomala);
ISLAB/Savonlinna	(Päivi Suomala);
NordLab Kajaani	(Laura Savolainen, Sini Koivunen);
NordLab Kemi	(Laura Savolainen, Sini Koivunen);
NordLab Kokkola	(Elina Aho-Laukkanen, Sohvi Hörkkö);
NordLab Oulu	(Laura Savolainen, Jukka Torvikoski, Jari Kauranen, Sini Koivunen);
NordLab Rovaniemi	(Joanna Peltola, Sohvi Hörkkö);
SataDiag;	
Seinäjoen keskussairaala	(Jaana Kauppila);
Synlab Finland	(Minna Ervola);
THL:n mykobakteerilaboratorio	(Hanne-Leena Hyyryläinen, Silja Mentula);
Turun yliopistollinen keskussairaala	(Kaisu Rantakokko-Jalava, Antti Hakanen, Marianne Gunell);
VITA-Terveyspalvelut;	
Yhtyneet Medix Laboratoriot	(Minna Ervola);

Lukijalle

Tartuntatautilaki (1227/2016) edellyttää mikrobilääkeresistenssin torjunnan lisäksi laaja-alaista mikrobilääkeresistenssin seuranta. Pelkkä moniresistenttien bakteerien, kuten MRSA:n, seuranta ei riitä. Torjuntatoimia ja mikrobilääkkeiden asianmukaista käyttöä voidaan ohjata paremmin, kun tunnetaan resistenssitrendit. Suomessa laaja-alainen eri mikrobilääkkeet ja bakteerilajit laajasti huomioiva resistenssiseuranta perustuu kliinisen mikrobiologian laboratorioden (FiRe-laboratoriot) ja Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) mykobakteerilaboratorion rutiinisti tuottamiin mikrobilääkeherkkyystietoihin, jotka kootaan yhteen THL:n ylläpitämään Tartuntatautirekisteriin kuuluvaan Finres-tietokantaan. Tästä tietokannasta tuotetaan vuosittain Finres-raportti, jossa varsinaisten resistenssilastojen lisäksi on alan asiantuntijoiden kirjoittama arvio resistenssin merkityksestä ja tulevasta kehityksestä. Raportit ovat vapaasti kaikkien saatavilla ja niillä on pysyvä internetosoite ja siten ne voivat toimia mikrobilääkeresistenssin kehitystä kuvaavana, koko maan kattavana tietolähteenä.

Finres-raportti koostuu kliinisistä infektioista eristettyjen bakteerien resistenssitiedoista. Ainoastaan Salmonellan kohdalla mukana on seulontaviljelyistä eristettyjen kantojen tuloksia. Herkkyystietojen tuottamiseen vuosina 2010–2019 on osallistunut useita Fire-laboratorioita, jotka luetellaan raportissa. Tietojen kokoamiseen, tarkistamiseen ja Finres-tietokannan kehitystyöhön sekä tietokannan ylläpitoon on osallistunut useita henkilöitä, jotka on myös mainittu raportissa. Haluamme kiittää kaikkia herkkyystietojen tuottamiseen, keräämiseen ja tarkistamiseen osallistuneita henkilöitä sekä tämän raportin kirjoittajia.

Turussa ja Kuopiossa 9.11.2020

Kati Räisänen ja Heikki Ilmavirta

Sisältö

Kirjoittajat.....	4
Herkkyystietojen tuottajat.....	5
Lukijalle	6
Yleistä	9
Yhteenveto.....	10
Lyhenteet	11
1 Herkkyysmäärittämissuoritusten määrät ja kattavuus.....	12
2 <i>Acinetobacter</i> -lajit.....	13
Resistenssin kehitys	13
Moniresistenssi.....	14
Resistenssin merkitys.....	15
Viitteet	15
3 <i>Campylobacter</i> -lajit	16
<i>Campylobacter coli</i>	16
<i>Campylobacter jejuni</i>	17
Resistenssin merkitys.....	17
4 <i>Enterobacter cloacae</i>	18
Resistenssin kehitys	18
Resistenssin merkitys.....	20
Viitteet	20
5 Enterokokit	21
<i>Enterococcus faecalis</i> : resistenssin kehitys	21
<i>Enterococcus faecalis</i> : resistenssin merkitys	22
<i>Enterococcus faecium</i> : resistenssin kehitys.....	22
<i>Enterococcus faecium</i> : resistenssin merkitys	23
Viitteet	23
6 <i>Escherichia coli</i>	24
Verikannat: resistenssin kehitys	24
Virtsakannat, naiset: resistenssin kehitys.....	26
Virtsakannat, miehet: resistenssin kehitys.....	27
Virtsan ESBL- <i>E. coli</i> -kannat.....	28
Moniresistenssi <i>E. coli</i> -verikannoissa.....	30
Moniresistenssi <i>E. coli</i> -virtsakannoissa.....	31
Resistenssin merkitys.....	32
Viitteet	32
7 <i>Haemophilus influenzae</i>	33
Beetalaktaamiresistenssi.....	33
Alle 5-vuotiaat: resistenssin kehitys.....	33
5-vuotiaat ja sitä vanhemmat: resistenssin kehitys.....	34
Resistenssin merkitys.....	35
Viitteet	36
8 <i>Klebsiella oxytoca</i>	37
Resistenssin kehitys	37
Resistenssin merkitys.....	38

9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	39
	Resistenssin kehitys	39
	ESBL.....	41
	Moniresistenssi.....	42
	Resistenssin merkitys.....	43
	Viitteet	43
10	<i>Moraxella catarrhalis</i>	44
	Resistenssin kehitys	44
11	Mykobakteerit.....	45
	Ei-tuberkuloottiset mykobakteerit.....	45
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	47
	Resistenssin kehitys	47
	Viitteet	48
12	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	49
	Resistenssin kehitys	49
	Resistenssin merkitys.....	50
	Viitteet	51
13	<i>Neisseria meningitidis</i>	52
	Resistenssin kehitys	52
	Resistenssin merkitys.....	53
14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54
	Resistenssin kehitys	54
	Moniresistenssi.....	57
	Resistenssin merkitys.....	58
	Viitteet	58
15	<i>Salmonella enterica</i>	59
	Resistenssi 2019.....	59
	Resistenssin merkitys.....	60
16	<i>Staphylococcus aureus</i>	61
	Resistenssin kehitys	61
	MRSA ja moniresistenssi	63
	Resistenssin merkitys.....	64
17	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	65
	Invasiiviset infektiot: resistenssin kehitys	65
	Märkäkannat, alle 5-vuotiaat: resistenssin kehitys	66
	Märkäkannat, 5-vuotiaat ja sitä vanhemmat: resistenssin kehitys	67
	Moniresistenssi.....	68
	Resistenssin merkitys.....	69
18	<i>Streptococcus pyogenes</i>	70
	Invasiiviset infektiot: resistenssin kehitys	70
	Nielu- ja märkänäytteet: resistenssin kehitys	71
	Resistenssin merkitys.....	72
	Viitteet	73

Yleistä

Bakteerien mikrobilääkeresistenssi määritetään useimmiten herkkyystulkintarajojen avulla. Eri vuosina käytössä olleet tulkintarajat on koottu Finres-tietokantaan (<https://www3.thl.fi/finres>). Vuoden 2019 tulosten osalta käytettiin tulkinnoissa taulukkoa 9.0. *Enterobacteriaceae*-lajien siprofloksasiiniresistenssi vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan. Osa Finres-tuloksista on ns. tulkintoja, eli varsinaista estovyöhykkeen kokoa tai MIC-arvoa ei ole käytettävissä ja näissä tapauksissa on käytetty kunkin vuoden taulukoiden tulkintarajoja. Näiden tulosten osuus on suuri varsinkin virtsanäytteissä.

Vuodesta 2011 alkaen Suomessa on käytetty EUCAST:n herkkyystulkintataulukkoja. Siirtyminen EUCAST-standardiin johti siihen, että 2011 alkaen resistenssitaset eivät ole täysin verrannollisia aikaisempiin vuosiin kaikkien bakteerien osalta.

Suurimmassa osassa kaavioita tai taulukoita esitetään resistenttien bakteerien osuudet tutkitusta joukosta, joka koostuu näytetyypeittäin kunkin potilaan ensimmäisestä kyseisen bakteerilajin löydöksestä. Aiempina vuosina eräiden mikrobilääkkeiden kohdalla on esitetty sekä resistenttien että herkkydeltään alentuneiden kantojen osuus. Vuoden 2019 raportin kohdalla olemme pääosin luopuneet sekä resistenttien että herkkydeltään alentuneiden kantojen ilmoittamisesta yhdessä, koska EUCAST muutti SIR -tulkintajärjestelmää vuonna 2019. Ennen vuotta 2019 S:n tulkinta oli ”herkkä” ja vuodesta 2019 eteenpäin ”herkkä, tavanomainen annostus” ja I:n tulkinta muuttui ”välimuotoisesta” ”herkkä, lisääntyneellä altistuksella”. Kategoriassa I on ollut vuosittain alle prosentti herkkyysmääritystuloksista. Vinoumien välttämiseksi on muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta resistenttien kantojen osuudet ilmoitettu vain niille bakteeri-mikrobilääke-yhdistelmille, joiden osalta yli puolet eristetyistä bakteerikannoista on testattu.

Mikrobilääkkeet on esitetty kaavioissa lyhenteillä, jotka on selitetty raportin alussa muiden lyhenteiden kanssa. Bakteereista käytetään yleensä tieteellistä nimeä ja poikkeukset on selitetty tekstissä. Yleensä resistenssitiedot on esitetty lajikohtaisesti.

Yhteenveto

Finres 2019 -raportti kattaa hyvin Suomessa tehtävät herkkyysmääritykset, keskimääräinen kattavuus veriviljelyiden osalta kymmenen vuoden ajalta on 98 %. Myös alueellinen kattavuus on hyvä. Finres 2019 -raportin perusteella kliinisesti merkittävimpien bakteerien herkkyys tärkeimpiä käytössä olevia mikrobilääkkeitä kohtaan on Suomessa säilynyt verrattain hyvänä. Eri bakteeriryhmien välillä on kuitenkin havaittavissa eroja mikrobilääkeresistenssin kehittämisessä. *E. faeciumin* VRE-kannat ovat yleistyneet Euroopassa viime vuosina: Väestöpainotettu EU/ETA-maiden keskiarvo on noussut vuoden 2015 10,5 %:sta vuoden 2019 18,3 %:iin. Suomessa invasiivisista *E. faecium*-bakteereista VRE:tä oli vuonna 2017 0,7 %; 2018 2,4 % ja 2019 0 %. Gramnegatiivisten sauvabakteerien kohdalla resistenssi beetalaktaameja kohtaan jatkaa yleistymistään. Erityisesti laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) tuottavien *Escherichia coli* -bakteereiden osuus on lisääntynyt jo pitkään. Viime vuosina on havaittavissa myös ESBL:ää tuottavien *Klebsiella pneumoniae* -bakteereiden lisääntymistä. Karbapeneemeille resistenttejä enterobakteereja löydetään vuosittain vähän. Metisilliinille resistenttien *Staphylococcus aureus* (MRSA) -bakteereiden osuuden muutoksessa ei voida havaita selvää muutostrendiä vuosina 2010–2019. Kymmenvaleenttinen pneumokokkikonjugaattirokote otettiin lasten kansalliseen rokotusohjelmaan syyskuussa 2010 mistä lähtien penisilliinille, erytromysiinille tai siprofloksasiinille herkkyydeltään alentuneiden *Streptococcus pneumoniae* -kantojen osuus on laskenut sekä alle 5-vuotiailla että sitä vanhemmilla. Tilanne säilyi pneumokokkien osalta hyvänä myös vuonna 2019. *Streptococcus pyogenes* on edelleen herkkä makrolideille ja klindamysiinille. Invasiivisten *S. pyogenes* -löydösten lukumäärä kasvoi huomattavasti vuodesta 2016 vuoteen 2018, mutta pysähtyi vuonna 2019.

Lyhenteet

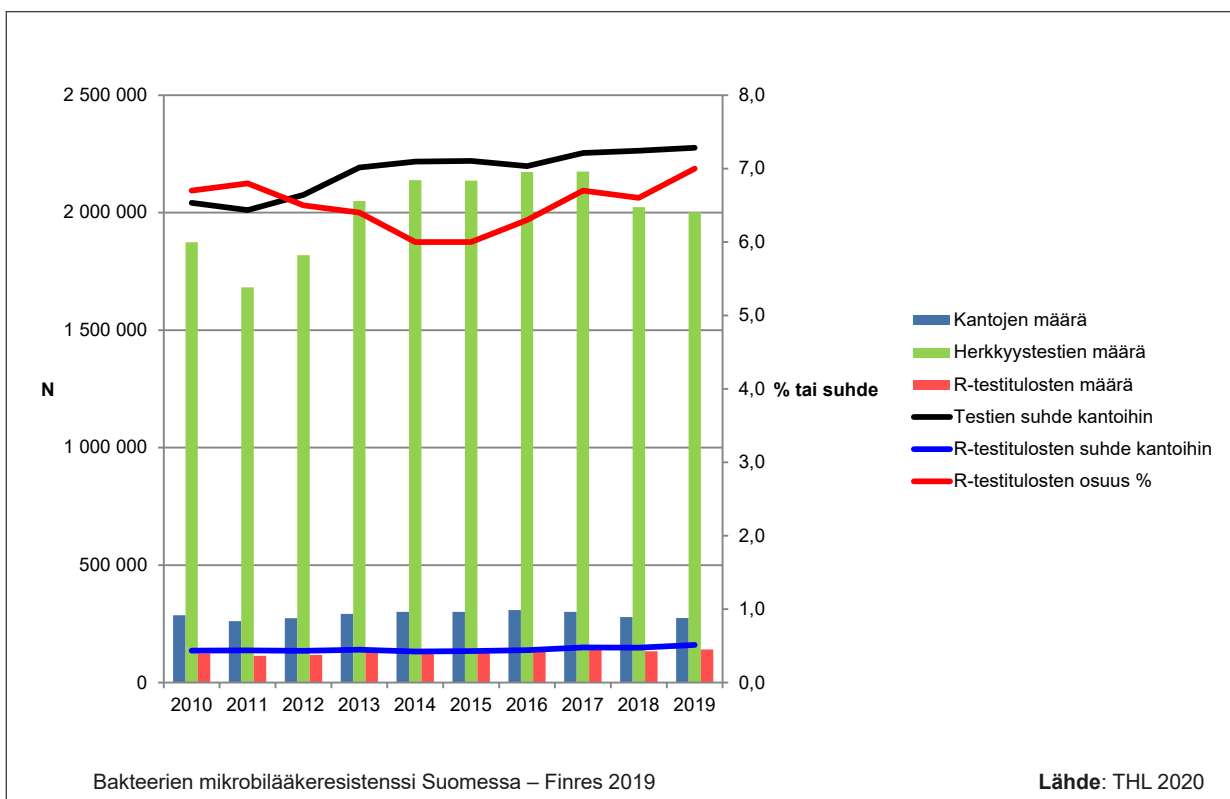
S	Susceptible / Herkkä, vuodesta 2019 eteenpäin: Susceptible, standard exposure / Herkkä, tavanomainen annostus
I	Intermediate / Välimuotoinen, vuodesta 2019 eteenpäin: Susceptible, increased exposure / Herkkä, lisääntynyt altistus
R	Resistant / Resistentti
AG	Aminoglykosidi
AMC	Amoksisilliini-klavulaanihappo
AMK	Amikasiini
AMP	Ampisilliini
ATU	Area of Technical Uncertainty / Teknisen epävarmuuden alue
BMD	Broth microdilution, liemilaimennos
CAZ	Keftatsidiimi
CEP	Kefalotiini
CIP	Siprofloksasiini
CLI	Klindamysiini
CLR	Klaritromysiini
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CRO	Keftriaksoni
CXM	Kefuroksiimi
DOX	Doksisykliini
EDL	Eucast Development Laboratory
ERY	Erytromysiini
ESBL	Extended-spectrum β -lactamases / Laajakirjoiset beetalaktamaasit
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FOX	Kefoksitiini
FQ	Fluorokinoloni
FUS	Fusidiinihappo
IMI	Imipeneemi
LEX	Kefaleksiini
LVX	Levofloksasiini
LZD	Linetsolidi
MDR	Multi-drug resistant / Moniresistentti
MEC	Mesillinaami
MEM	Meropeneemi
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> / Metisilliiniresistentti <i>Staphylococcus aureus</i>
MOX	Moksifloksasiini
NIT	Nitrofurantoiini
NOR	Norfloksasiini
OXA	Oksasilliini
PBP	Penicillin Binding Proteins
PEN	Penisilliini
RIF	Rifampisiini
SXT	Sulfatrimetopriimi
TCY	Tetrasykliini
TMP	Trimetopriimi
TOB	Tobramysiini
TZP	Piperasilliini-tatsobaktaami
VAN	Vankomysiini
VRE	Vancomycin-resistant enterococci / Vankomysiiniresistentti enterokokki
XDR	Extensively drug-resistant / Erittäin resistentti

1 Herkkyysmäärittystestausten määrät ja kattavuus

FiRe-laboratoriot tallentavat vuosittain herkkyysmäärittystiedot Finres-tietokantaan. Tietokantaan on tallennettu vuosina 2010–2019 keskimäärin 288 000 bakteerikannan ja 2 miljoonan herkkyysmäärittystestin tiedot ja tulokset vuosittain. Tietokanta sisältää tällä hetkellä noin 23,5 miljoonaa herkkyysmäärittystulosta yli 3,4 miljoonasta bakteerikannasta.

Vuosina 2010–2019 kaikkiaan 20 eri laboratoriota on tallentanut Finres-tietokantaan herkkyysmäärittystuloksia veriviljelyistä eristetyistä bakteerikannoista. Veriviljelytulosten keskimääräiseksi kattavuus on ollut hyvä, keskimäärin 98 % (vuodet 2010–2019). Muista kuin verestä eristetyistä näytteistä Finres-tietokantaan on vuosien varrella toimittanut herkkyysmäärittystietoja kaikkiaan 24 eri laboratoriota. Maantieteellinen kattavuus on hyvä, joten koko Suomi on edustettuna Finres-raportissa.

Herkkyystestausten määrä on kasvanut lähes koko seurantajakson ajan. EUCAST-siirtymisen johdosta testien määrä hetkellisesti laski, mutta kääntyi pian kasvuun. Vuonna 2010 laboratoriot testasivat yhtä kappaletta kohden keskimäärin 6,5 mikrobilääkettä ja vuonna 2019 puolestaan 7,3 mikrobilääkettä (kaavio 1.). Resistenttien testitulosten osuus kaikista testituloksista on vaihdellut hyvin vähän vuosien 2010–2019 välillä. Vuonna 2019 resistenttien testaustulosten osuus oli 7,0 %, I osuus 0,8 % ja S osuus 92,2 % eli siis yli 9 testitulosta 10 oli herkkiä. I-tulosten osuus on ollut koko seuranta-ajan hyvin vähäinen. Resistenttien testitulosten osuus tutkittua bakteerikantaa kohden on pysynyt myös hyvin tasaisena.



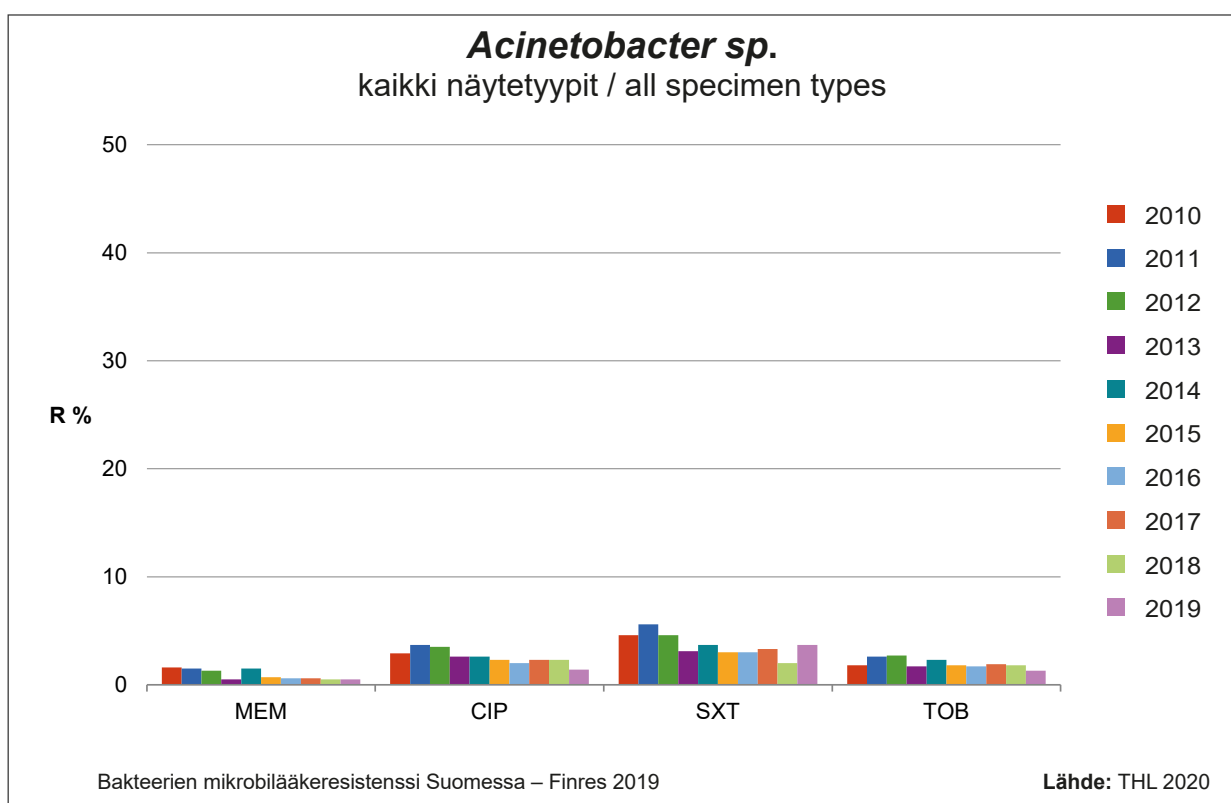
Kaavio 1. Finres-tietokannassa olevien bakteerikanta- ja herkkyysmäärittystietojen kehitys vuosina 2010–2019.

2 *Acinetobacter*-lajit

Resistenssin kehitys

Vuonna 2019 kaikki näytetyypit sisältävään Finres-tietokantaan ilmoitettiin yhteensä vähän alle kahdeksansataa *Acinetobacter*-kantoa, mikä on selvästi vähemmän kuin muutamia vuosia sitten.

Acinetobacter-bakteerit ovat luonnostaan resistenttejä useille eri mikrobilääkkeille, mutta niiden herkkyystilanne on pysynyt Suomessa hyvänä kaaviossa esitetyille hoidossa käytetyille mikrobilääkkeille. Esimerkiksi karbapeneemeille resistenttejä kantoja on esiintynyt viimeisten viiden vuoden aikana vain noin 0,5 % kaikista testatuista kannoista, eikä resistenssitilanteessa mitään kaavion mikrobilääkkeitä kohtaan ole todettavissa yleistymistä. Siprofloksasiinin S/I-tulkintarajat muuttuivat vuodelle 2019 niin, että tämä saa käytännössä aina I-tulkinnan entisen S-tulkinnan sijaan, jolloin kantaa voidaan pitää herkkänä siprofloksasiinille käytettävässä isoa annostusta.



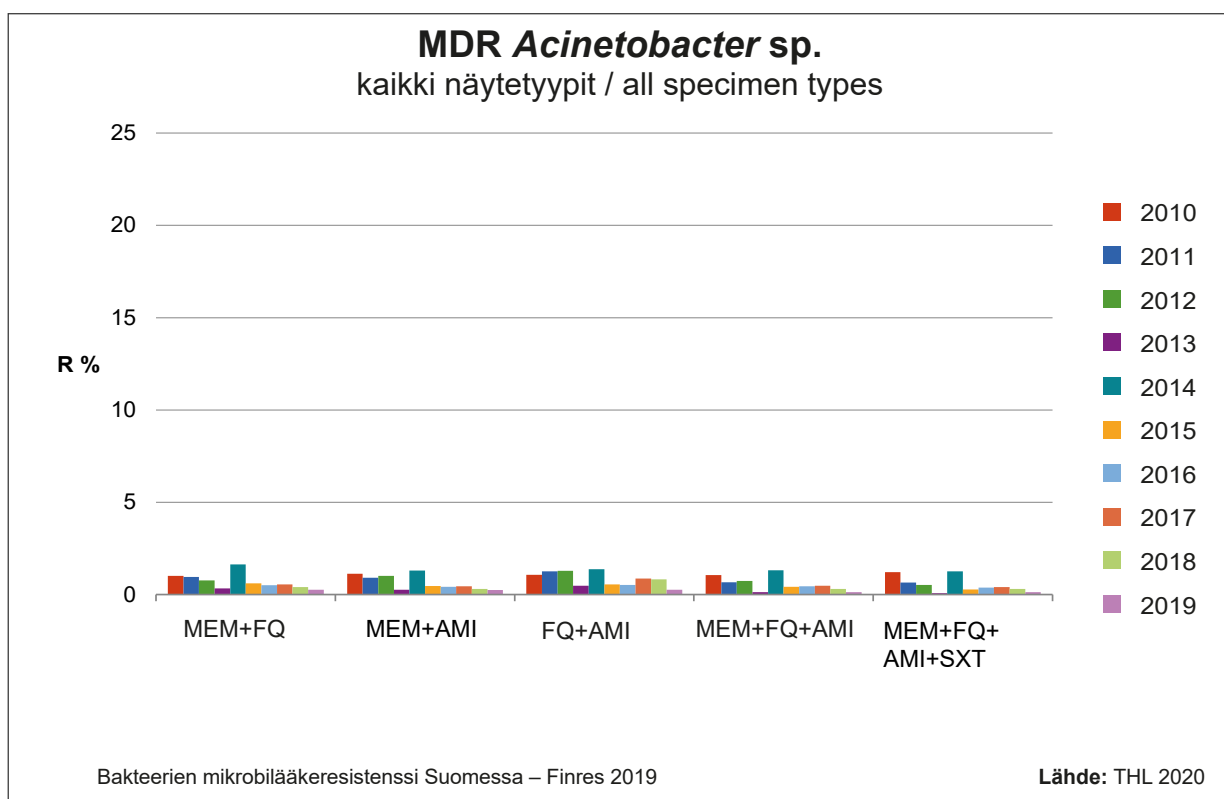
Kaavio 2. *Acinetobacter*-kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019.

Taulukko 1. *Acinetobacter*-kantojen testausmäärät (kaikki näytetyypit) ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Meropeneemi (MEM)	Testatut	1 459	1 949	1 488	1 590	1 809	1 555	1 443	1 359	1 015	787
	R %	1,6	1,5	1,3	0,5	1,5	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5
Siprofloksasiini (CIP)	Testatut	1 529	1 627	1 342	1 298	1 238	1 070	1 004	881	882	636
	R %	2,9	3,7	3,5	2,6	2,6	2,3	2,0	2,3	2,3	1,4
Sulfatrimetopriimi (SXT)	Testatut	1 865	2 081	1 835	1 905	1 903	1 584	1 450	1 352	1 006	794
	R %	4,6	5,6	4,6	3,1	3,7	3,0	3,0	3,3	2,0	3,7
Tobramysiini (TOB)	Testatut	1 969	2 178	1 759	1 769	1 834	1 532	1 427	1 345	999	783
	R %	1,8	2,6	2,7	1,7	2,3	1,8	1,7	1,9	1,8	1,3

Moniresistenssi

Moniresistenttejä ns. MDR-kantoja (tässä määrittelyä kahdelle tai useammalle hoidossa käytetyille antibiootiryhmälle resistenttejä kantoja) esiintyy Suomessa vuosittain edelleen vähän.

**Kaavio 3. *Acinetobacter*-kantojen moniresistenssin kehittyminen vuosina 2010–2019.**

Taulukko 2. *Acinetobacter*-kantojen testausmäärät (kaikki näytetyypit) ja moniresistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
MEM + FQ	Testatut	1 476	1 879	1 438	1 504	1 718	1 483	1 358	1 274	987	752
	R %	1,0	1,0	0,8	0,3	1,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,3
MEM + AMI	Testatut	1 410	1 874	1 377	1 505	1 764	1 522	1 420	1 351	1 001	786
	R %	1,1	0,9	1,0	0,3	1,3	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3
FQ + AMI	Testatut	2 065	2 052	1 705	1 676	1 742	1 456	1 340	1 259	970	747
	R %	1,1	1,3	1,3	0,5	1,4	0,5	0,5	0,9	0,8	0,3
MEM + FQ + AMI	Testatut	1 410	1 796	1 359	1 439	1 663	1 441	1 328	1 255	966	742
	R %	1,1	0,7	0,7	0,1	1,3	0,4	0,5	0,5	0,3	0,1
MEM + FQ + AMI + SXT	Testatut	1 146	1 674	1 326	1 434	1 660	1 441	1 314	1 246	964	736
	R %	1,2	0,7	0,5	0,1	1,3	0,3	0,4	0,4	0,3	0,1

Resistenssin merkitys

Kliinisissä potilasnäytteissä tärkeimmät tavallisimmin esiintyvät kannat kuuluvat *Acinetobacter baumannii*-kompleksiin. Ne aiheuttavat infektioita tyypillisesti sairaalahoitoisille potilaille, joilla on jokin altistava tekijä, kuten immuunipuutostila, tehohoito, hengityskonehoito tai suuri leikkaus takana. Ne voivat aiheuttaa mm. vaikeasti hoidettavia iho- ja pehmytkudosinfektioita, bakteremioita sekä hengityskonehoitoon liittyviä keuhkokuumeita. Lisäksi akinetobakteerit säilyvät hyvin ympäristössä erilaisilla pinnoilla voidaan olla vaikeita häätää esim. sairaalaympäristöstä sinne asetuttuaan.

Vaikka Suomessa akinetobakteerien resistenssitilanne on hyvä, maailmalla niin karbapeneemiresistenssi kuin monilääkeresistenssi ovat yleistyneet. Vuonna 2018 Euroopassa invasiivisia infektioita aiheuttaneista testatuista akinetobakteerikannoista karbapeneemiresistenssiä sekä yhtäaikaista resistenssiä fluorokinoloneille, aminoglykosideille ja karbapeneemeille ilmeni paikoittain yli 50 %:lla kannoista ollen tietyissä maissa jopa 80–90 %:n luokkaa (1). Moniresistenttien kantojen hoito voi olla hyvin vaikeaa toimivien mikrobilääkkeiden puutteesta johtuen. WHO onkin luokitellut karbapeneemiresistentit *Acinetobacter baumannii*-kannat uusien mikrobilääkkeiden kehityksen kannalta kriittisiksi kohteiksi (2). Asianmukaisten sairaalahygieenisten toimien tärkeyttä ei voi liikaa korostaa moniresistenttien akinetobakteerikantojen leviämisen ehkäisemiseksi.

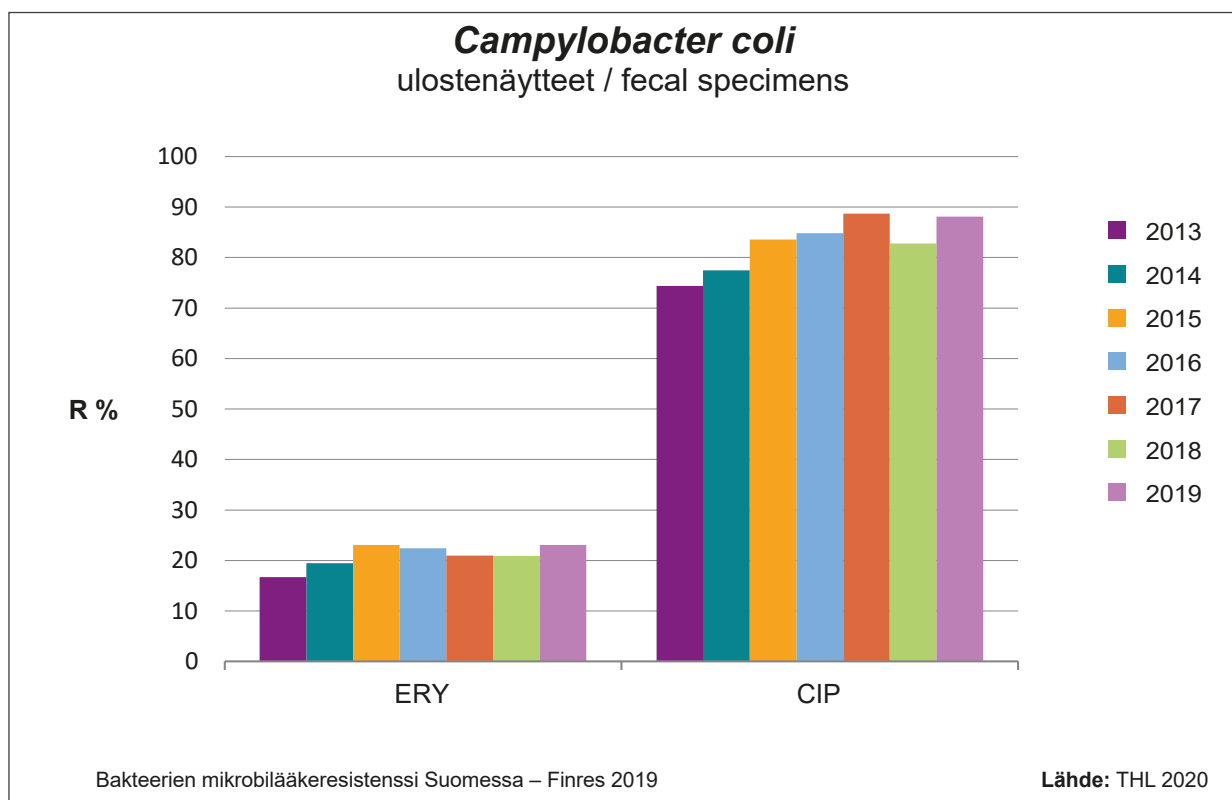
Viitteet

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019. Luettavissa: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>
2. World Health Organization. 2017. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Luettavissa: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

3 *Campylobacter*-lajit

Campylobacter coli

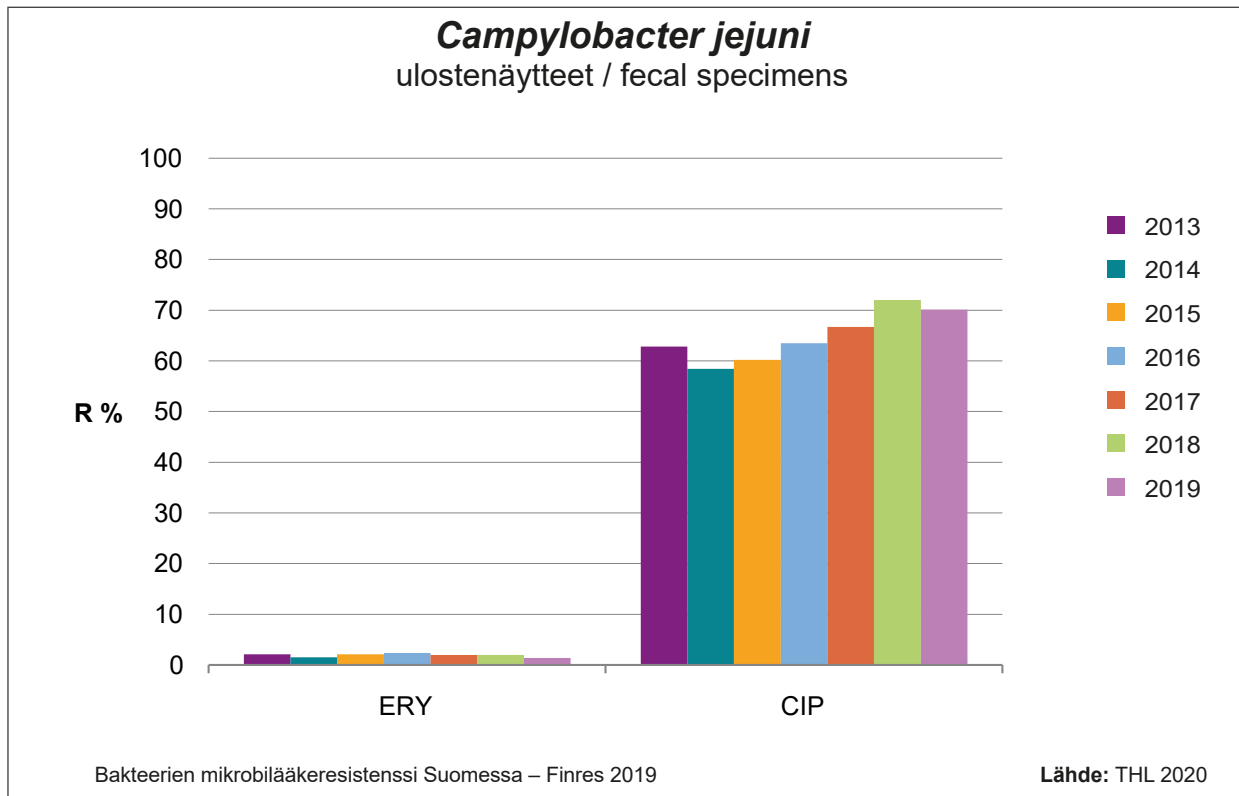
Kampylobakteerien herkkyystuloksia on kerätty Finres-tietokantaan seitsemän vuoden ajan. Tuloksia saatiin vuonna 2019 yhteensä 20 FiRe-laboratoriosta. Osa laboratorioista tunnistaa *Campylobacter colit* lajitasolle Maldi-TOF:illa (matrix assisted laser desorption ionization-time of flight). Niitä raportoitiin 409 kantaa, joista 408 ulostenäytteistä ja yksi verinäytteestä. Osa laboratorioista nimeää ulosteesta eristetyt termofiiliset, hippuraatin hydrolyysitestissä negatiiviset kampylobakteerit *Campylobacter sp*:ksi. Niitä raportoitiin 39 kappaletta, joista kaikki ulostenäytteistä. Sekä *C. coli* että *Campylobacter sp* -kantojen fluorokinoloniresistenssi on korkealla tasolla, mutta trendi on kahden viime vuoden aikana ollut tasoittumaan päin. Ulosteesta eristetyistä *C. coli* -kannoista siprofloksasiinille resistenttejä oli 88,1 ja *Campylobacter sp*-kannoista 60,5 %. Makrolidiresistenssi on ollut muutaman vuoden tasaista, mutta edelleen selvästi tavallisempaa kuin *Campylobacter jejuni*lla; erytromysiinille resistenttejä oli 23,1 % *C. coli*ista ja 15,8 % *Campylobacter sp*-kannoista.



Kaavio 4. *C. colin* resistenssi erytromysiiniä ja siprofloksasiinia kohtaan vuosina 2013–2019.

Campylobacter jejuni

Termofiiliset, hippuraatin hydrolyysitestissä positiiviset kampylobakteerit nimetään *C. jejuniksi*. Osa laboratorioista tunnistaa *C. jejunin* Maldi-TOF:n avulla. Vuonna 2019 niitä raportoitiin 3 468 kappaletta, joista ulosteesta 3 444 ja verestä 46 kantaa. Myös *C. jejunin* fluorokinoloniresistenssi on yleistä. Ulosteesta eristetyistä kannoista siprofloksasiinille resistenttejä oli 69,7 %. Makrolidiherkkyys sen sijaan on säilynyt hyvällä tasolla; erytromysiinille resistenttejä *C. jejuni* -ulostekantoja oli vain 1,4 %.



Kaavio 5. *C. jejunin* resistenssi erytromysiiniä ja siprofloksasiinia kohtaan vuosina 2013–2019.

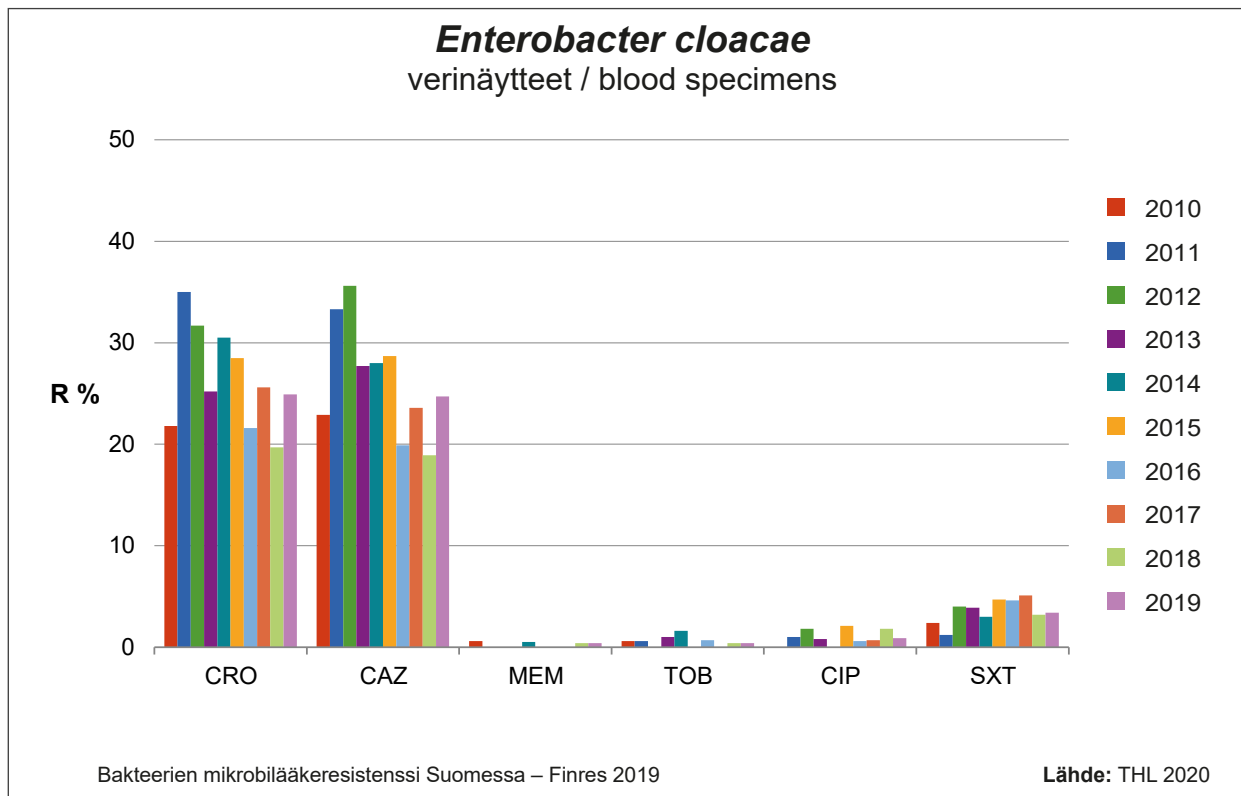
Resistenssin merkitys

Suurempi osa kampylobakteeritartunnoista saadaan ulkomailta, mutta erityisesti loppukesästä myös kotimaisten tartuntojen määrä kasvaa. Ulkomaista alkuperää olevien kampylobakteerien fluorokinoloniresistenssi on ollut jo pitkään hyvin korkealla tasolla. Finres-tietokantaan ei saada bakteeritartuntojen alkuperämaatieta, eikä siten vertailua koti- ja ulkomaisten kantojen välillä voida tehdä. Koska yleisemmän kampylobakteerilajin, *C. jejunin* makrolidiherkkyys on pysynyt hyvänä, makrolidit ovat mikrobilääkehoidon vaativan kampylobakterioosin ensisijainen hoitovalinta. Kampylobakteerien fluorokinoloniresistenssi on hyvin tavallista ja suurin osa makrolidiresistenteistä kampylobakteereista on vastustuskykyisiä molemmille ensilinjan lääkkeille. Tällaisten infektioiden hoito on parasta suunnata herkkyysmääritysten mukaan. Joissain tapauksissa vain karbapeneemiryhmän lääkkeet ovat tehokkaita.

4 *Enterobacter cloacae*

Resistenssin kehitys

E. cloacae resistenssi muille mikrobilääkkeille kuin kefalosporiineille on pysynyt matalana. *E. cloacae* kehittää hyvin helposti resistenssin kolmannen polven kefalosporiineja ja beetalaktaameja kohtaan. Myös karbapeneemiresistenssi selittyy Suomessa useimmiten kannan sisäisillä muutoksilla. Vuonna 2019 Suomessa löydettiin kolme karbapenemaasia (NDM-1, VIM-1 ja IMI-3 variantti) tuottavaa *E. cloacae* -kanta (THL).



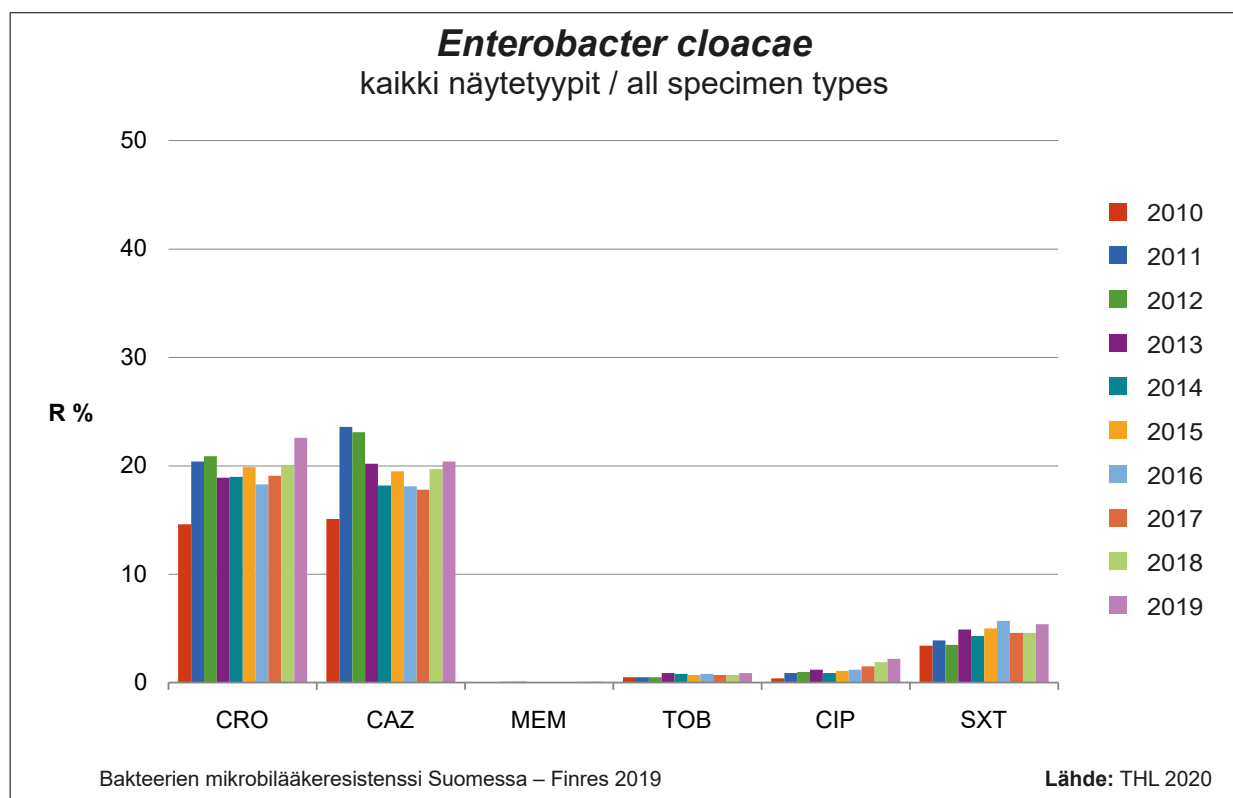
Kaavio 6. Verestä eristettyjen *E. cloacae* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019. Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

Taulukko 3. Verestä eristettyjen *E. cloacae* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Keftriaksoni (CRO)	Testatut	147	117	145	159	141	242	292	227	244	265
	R %	21,8	35,0	31,7	25,2	30,5	28,5	21,6	25,6	19,7	24,9
Keftatsidiimi (CAZ)	Testatut	157	153	177	184	189	254	277	220	238	251
	R %	22,9	33,3	35,6	27,7	28,0	28,7	19,9	23,6	18,9	24,7
Meropeneemi (MEM)*	Testatut	178	178	194	200	202	274	304	233	253	270
	R %	0,6	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4
Tobramysiini (TOB)	Testatut	168	178	187	194	192	263	286	222	240	262
	R %	0,6	0,6	0,0	1,0	1,6	0,0	0,7	0,0	0,4	0,4
Siprofloksasiini (CIP)**	Testatut	127	103	114	122	112	142	171	145	170	226
	R %	0,0	1,0	1,8	0,8	0,0	2,1	0,6	0,7	1,8	0,9
Sulfatrimetopriimi (SXT)	Testatut	167	170	200	203	197	274	304	234	253	267
	R %	2,4	1,2	4,0	3,9	3,0	4,7	4,6	5,1	3,2	3,4

* Vuosina 2010, 2014, 2018 ja 2019 on verestä eristetty yksi meropeneemille resistentti kanta.

** Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.



Kaavio 7. *E. cloacae* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019. Vuosina 2010–2019 on eristetty yhteensä 18 meropeneemille resistenttiä *E. cloacae* -kanta. Siprofloksasiini tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

Taulukko 4. *E. cloacae* -kantojen testausmäärät (kaikki näytetyypit) ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Keftriaksoni (CRO)	Testatut	2 053	2 013	2 540	2 876	3 203	3 623	4 090	3 361	3 189	3 114
	R %	14,6	20,4	20,9	18,9	19,0	19,9	18,3	19,1	20,1	22,6
Keftatsidiimi (CAZ)	Testatut	2 358	2 114	2 727	3 291	3 657	3 627	3 843	3 163	3 018	3 040
	R %	15,1	23,6	23,1	20,2	18,2	19,5	18,1	17,8	19,7	20,4
Meropeneemi (MEM)	Testatut	2 506	2 985	3 324	3 820	4 311	4 211	4 385	3 552	3 295	3 304
	R %	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1
	R määrä	1	1	4	2	2	2	1	0	2	2
Tobramysiini (TOB)	Testatut	2 932	3 102	3 279	3 503	3 981	3 914	4 027	3 224	2 941	3 003
	R %	0,5	0,5	0,5	0,9	0,8	0,7	0,8	0,7	0,7	0,9
Siprofloksasiini (CIP)*	Testatut	2 937	2 714	2 677	2 926	3 381	3 440	3 723	3 636	4 053	4 188
	R %	0,4	0,9	1,0	1,2	0,9	1,1	1,2	1,5	1,9	2,2
Sulfatrimetopriimi (SXT)	Testatut	2 819	2 726	3 259	3 576	3 959	3 859	4 064	3 409	3 184	3 489
	R %	3,4	3,9	3,5	4,9	4,3	5,0	5,7	4,6	4,6	5,4

*Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan

Resistenssin merkitys

E. cloacae resistenssi kefalosporiineja kohtaan on suhteellisen korkea. Tämä selittyy bakteerin luontaisella kyvyllä muuttua resistentiksi kefalosporiinihoitojen aikana, mikä on muistettava hoitovaihtoehtoja mietittäessä. *E. cloacae* -kantojen herkkyys muita mikrobilääkkeitä kohtaan on pysynyt kuitenkin hyvänä. Huolimatta karbapenemaasien yleistymisestä maailmalla, karbapeneemille resistenttien kantojen määrä ei ole lisääntynyt Suomessa, niitä löydetään vuosittain vain muutama. *E. cloacae* kohdalla suurin osa karbapenemiresistenssistä selittyy muilla mekanismeilla kuin karbapenemaaseilla. Esimerkiksi permeabiliteettimuutokset yhdistettynä muuhun beetalaktamaasiin saavat aikaan varsinkin ertapenemiresistenssiä. Tämänhetkisen tulkinnan mukaan tällaiset kannat eivät aiheuta samanlaista sairaalahygieenistä uhkaa kuin todelliset karbapenemaaseja tuottavat *E. cloacae* -kannat (1). Maailmalla on kuvattu *E. cloacae* aiheuttamia hoitolaitosepidemioita, joissa on ollut kyse karbapenemaasin omaavista kannoista. Varsinkin KPC-karbapenemaasin omaava *E. cloacae* -kloni on tehokkaasti levinnyt Israelissa (2,3).

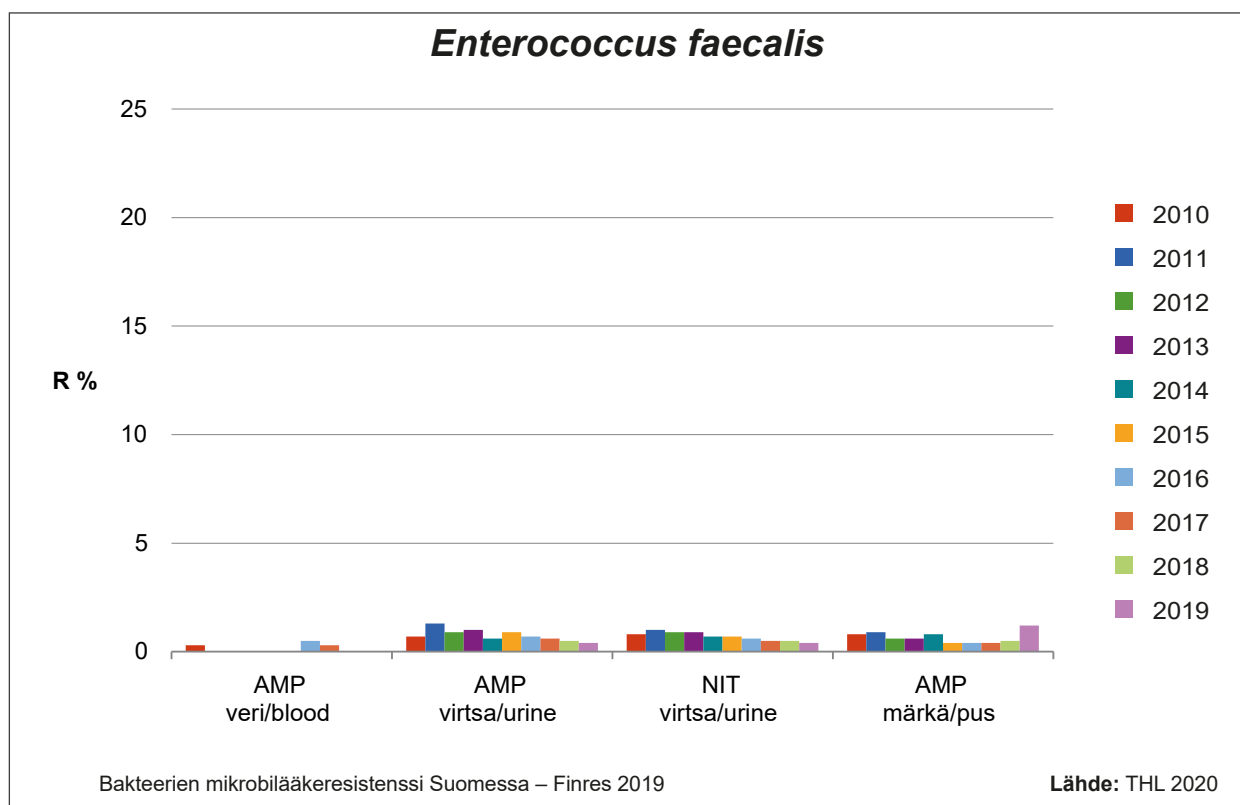
Viitteet

1. Laboratory Detection and Reporting of Bacteria with Carbapenem-Hydrolysing β -lactamases (Carbapenemases). PHE.
2. Izdebski R, Baraniak A, Herda M, Fielt J, Bonten MJ, Carmeli Y, Goossens H, Hryniewicz W, Brun-Buisson C, Gniadkowski M; MOSAR WP2, WP3 and WP5 Study Groups. MLST reveals potentially high-risk international clones of *Enterobacter cloacae*. J Antimicrob Chemother. 2015; 70:48-56
3. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52:1413-8.

5 Enterokokit

Enterococcus faecalis: resistenssin kehitys

Enterokokit ovat luonnostaan resistenttejä useille mikrobilääkkeille, joten niiden aiheuttamiin infektioihin ei ole käytettävissä yhtä laajaa mikrobilääkevalikoimaa kuin monilla muilla bakteereilla. *E. faecalis* on kuitenkin pysynyt hyvin herkkänä niille mikrobilääkkeille, jotka yleensä tehoavat enterokokkeihin. Resistenttien kantojen osuus on korkeimmillaan puolen prosentin luokkaa. Raportoitu ampisilliiniresistenssi johtuu kiekkoherkkyysmenetelmän epätarkkuudesta, sillä todellinen resistenssi on hyvin harvinaista. Samoin vankomysiinille resistenttejä (VRE) *E. faecalis* -kantoja esiintyy ääni harvoin, vuosittain vain muutamia löydöksiä koko maassa.



Kaavio 8. Mikrobilääkeresistenssin kehitys *E. faecalis* -kannoissa vuosina 2010–2019.

Taulukko 5. *E. faecalis* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit.

Näytetyyppi	Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Veri/Blood	Ampisilliini (AMP)	Testatut	320	244	324	306	399	378	393	399	457	484
		R %	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,3	0,0	0,0
Virtsa/Urine	Ampisilliini (AMP)	Testatut	21 647	12 999	12 903	13 582	14 619	15 068	15 039	14 162	14 143	13 603
		R %	0,7	1,3	0,9	1,0	0,6	0,9	0,7	0,6	0,5	0,4
Virtsa/Urine	Nitrofurantoiini (NIT)	Testatut	21 817	14 129	16 099	21 691	22 490	22 191	22 589	21 113	18 369	16 679
		R %	0,8	1,0	0,9	0,9	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4
Märkä/pus	Ampisilliini (AMP)	Testatut	5 463	3 521	3 733	3 701	3 529	3 543	3 287	2 885	3 014	2 402
		R %	0,8	0,9	0,6	0,6	0,8	0,4	0,4	0,4	0,5	1,2

Taulukko 6. Vankomysiiniresistenttien *E. faecalis* -kantojen testausmäärät ja löydösten lukumäärä (kaikki näytetyypit).

Näytetyppi	Resistenssi	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
Kaikki näytetyypit	VRE	Testatut	27 327	18 253	23 515	26 648	27 515	27 741	27 163	25 454	22 911	20 169
		Löydökset	0	1	3	6	1	1	4	2	2	2

***Enterococcus faecalis*: resistenssin merkitys**

Enterokokit kuuluvat ihmisen ja useiden eläinlajien suoliston normaalimikrobistoon. *E. faecalis* on yleisimmin ihmisellä esiintyvä enterokokki. Enterokokit voivat aiheuttaa virtsatieinfektioita, bakteremiaa ja endokarditteja. Infektio saa usein alkunsa sairaala- tai laitoshoidon aikana, ja enterokokeista tunnetaan erityisiä sairaalaympäristöön sopeutuneita klooneja. Enterokokkien taudinaiheuttamiskyky eli virulenssi ei tavallisesti ole kovin korkea, ja enterokokki-infektioita esiintyy potilailla, joiden puolustuskykyä heikentää jokin perussairaus, suolisto- tai urogenitaalialueen toimenpide.

Enterokokkeja eristetään usein myös vatsan alueen infektioista ja ihonäytteistä, mutta niiden roolia infektion aiheuttajana on vaikea arvioida. Kun enterokokit esiintyvät infektiolueella muiden bakteerien joukossa, infektiot paranevat usein vaikka käytetyt lääkkeet eivät tehoaisi enterokokkeihin lainkaan.

***Enterococcus faecium*: resistenssin kehitys**

E. faecium on luonnostaan resistentti vielä useammalle mikrobilääkkeelle kuin *E. faecalis*. Kliinisistä näytteistä eristetyistä kannoista lähes 90 % on resistenttejä ampicilliinille, sillä resistenssin aiheuttavan soluseinämuutoksen omaavat kannat yleistyivät sairaaloissa jo vuosia sitten. *E. faeciumin* aiheuttamien infektioiden hoitoon käytettävistä lääkkeistä tärkein onkin vankomysiini. Suomessa VRE-löydösten määrä kasvoi vuodesta 2014 vuoteen 2018. Invasiivisista *E. faecium*-kannoista VRE:tä oli vuonna 2017 0,7 % ja vuonna 2018 jo 2,4 %. Vuonna 2019 invasiivisten *E. faecium*-kantojen joukossa ei ollut yhtään VRE:tä, ja muissakin kliinisissä näytetyypeissä niiden osuus laski 1 % tuntumasta tasolle 0,6 %.

Taulukko 7. Vankomysiiniresistenttien *E. faecium* -kantojen testausmäärät ja osuudet (kaikki näytetyypit).

Näytetyppi	Resistenssi	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
Kaikki näytetyypit	VRE	Testatut	5 589	4 018	4 497	4 631	4 709	4 691	4 534	4 595	4 152	3 446
		Löydökset	6	3	8	5	1	3	7	14	41	21
Veri	VRE	Testatut	274	212	289	306	368	299	295	301	290	290
		Löydökset	0	2	2	1	0	1	0	2	7	0

***Enterococcus faecium*: resistenssin merkitys**

E. faeciumin VRE-kannat ovat yleistyneet Euroopassa viime vuosina: Kun lasketaan VRE-kantojen osuus invasiivisista *E. faecium* -kannoista, väestöpainotettu EU/ETA-maiden keskiarvo on noussut vuoden 2015 10,5 %:sta vuoden 2018 17,3 %:iin (1). Pohjoismaissa VRE on yleistynyt erityisesti Tanskassa, missä VRE-kantojen osuus oli vuonna 2018 jo 12,5 %. *E. faecium* -infektion hoitoon on käytettävissä vain vähän lääkkeitä: vankomysiinin lisäksi kyseeseen tulevat lähinnä kinupristiini-dalfopristiini, linetsolidi ja daptomysiini (joista viimeksi mainitulle ei toistaiseksi ole herkkyysmäärityksen tulkintarajoja). Enterokokit leviävät hankasti terveydenhuollon yksiköissä. Sairaalakantoihin on kertynyt sekä virulenssi- että resistenssitekijöitä ja VRE-kantojen leviäminen voi aiheuttaa suuria ongelmia esimerkiksi tehohoidossa tai hematologisilla osastoilla, joten niiden torjuntaan tulee edelleen kiinnittää huomiota.

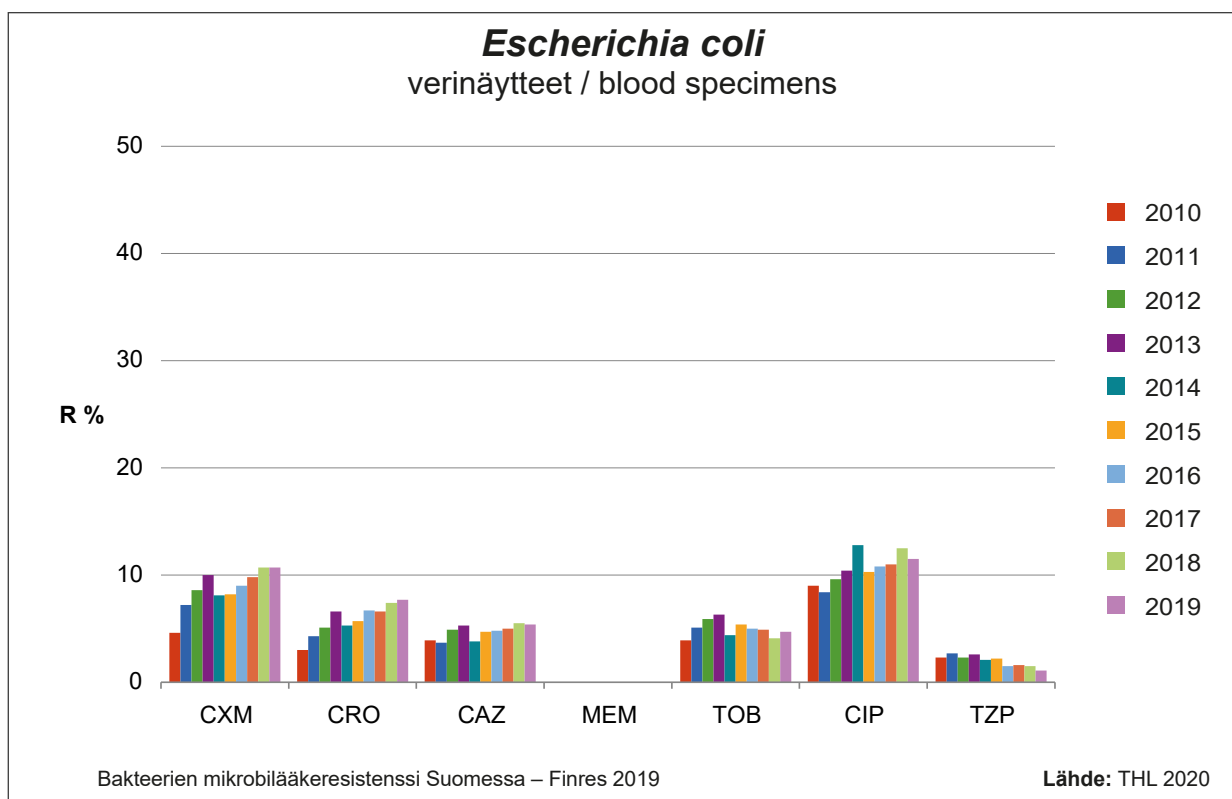
Viitteet

1. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>

6 *Escherichia coli*

Verikannat: resistenssin kehitys

Verestä eristettyjen *E. coli* -kantojen kefalosporiiniresistenssi on jo pidempään noussut tasaisesti. Resistenssi kolmannen polven kefalosporiineille keftriaksonille ja keftatsidiimille on tällä hetkellä 5–7 % luokkaa. Syynä nousuun on ollut ESBL tuottavien kantojen osuuden nousu. Vuonna 2019 ESBL-entsyymiä tuottavia kantoja oli 7,3 %. Verikantojen fluorokinoloniresistenssi on myös noussut tasaisesti. EUCAST korjasi vuoden 2019 alussa siprofloksasiinin tulkintarajoja, joita oli muutettu 2017 alussa. Finres-raportissa siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan. Aminoglykosidiresistenssissä ei ole tapahtunut suuria muutoksia, vuonna 2019 luku on 4,7 %.



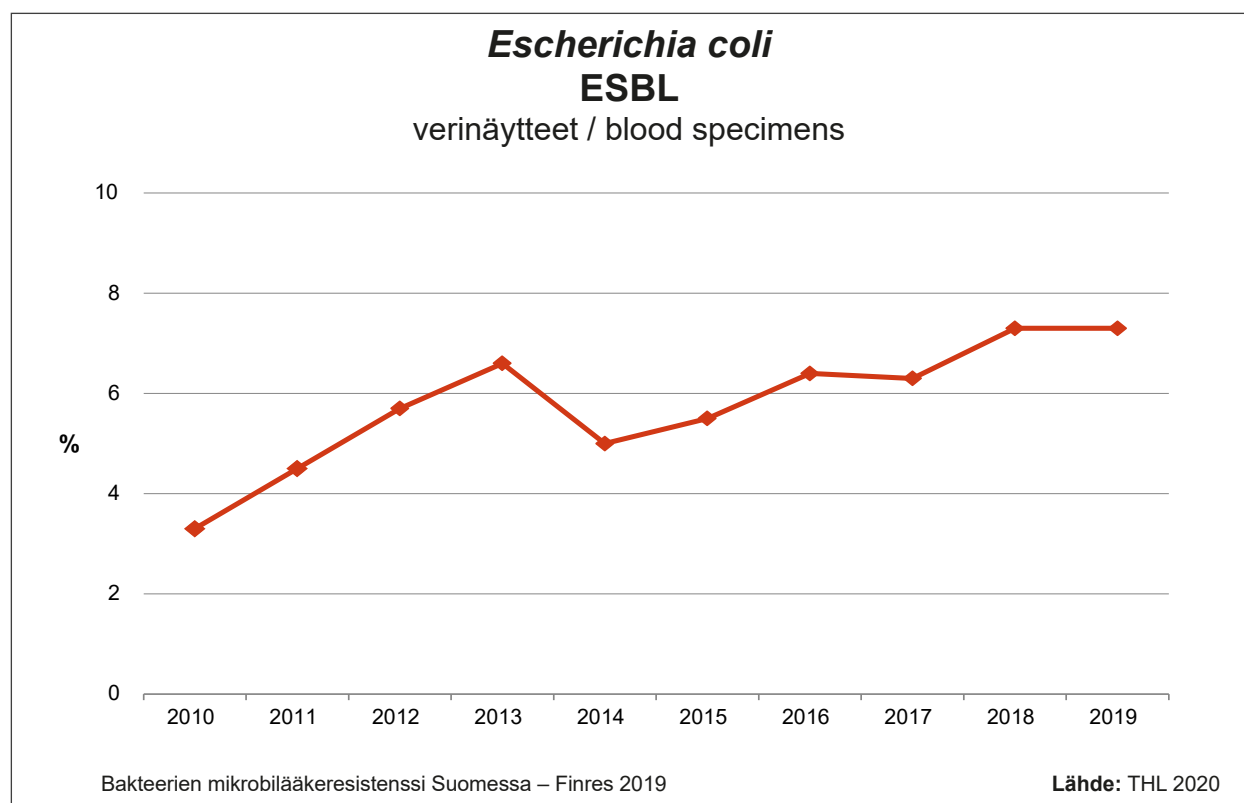
Kaavio 9. Verestä eristettyjen *E. coli* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019. Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

Taulukko 8. Verestä eristettyjen *E. coli* -kantojen testausräät ja resistenssiprosentit.

Mikroöilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Kefuroksiimi (CXM)	Testatut	3 166	3 019	3 392	3 669	4 049	4 293	4 793	5 286	5 028	5 210
	R %	4,6	7,2	8,6	10,0	8,1	8,2	9,0	9,8	10,7	10,7
Keftriaksoni (CRO)	Testatut	2 217	2 055	2 441	2 646	2 933	3 918	4 682	5 141	4 923	5 309
	R %	3,0	4,3	5,1	6,6	5,3	5,7	6,7	6,6	7,4	7,7
Keftatsidiimi (CAZ)	Testatut	2 771	2 387	2 990	3 422	3 824	4 053	4 410	4 940	4 700	5 054
	R %	3,9	3,7	4,9	5,3	3,8	4,7	4,8	5,0	5,5	5,4
Meropeneemi (MEM)*	Testatut	3 012	2 968	3 264	3 588	4 101	4 422	4 829	5 309	5 055	5 254
	R %	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tobramysiini (TOB)	Testatut	2 951	2 969	3 173	3 512	3 858	4 074	4 464	4 907	4 720	5 156
	R %	3,9	5,1	5,9	6,3	4,4	5,4	5,0	4,9	4,1	4,7
Siprofloksasiini (CIP)**	Testatut	1 849	2 052	1 780	1 977	1 963	2 434	2 576	2 787	3 006	3 332
	R %	9,0	8,4	9,6	10,4	12,8	10,3	10,8	11,0	12,5	11,5
Piperasilliini-tatsobaktaami (TZP)	Testatut	3 033	2 332	3 179	3 668	3 962	4 274	4 731	5 180	4 919	5 112
	R %	2,3	2,7	2,3	2,6	2,1	2,2	1,5	1,6	1,5	1,1
ESBL	Testatut	3 168	3 020	3 392	3 715	4 101	4 422	4 830	5 311	5 055	5 415
	Osuus %	3,3	4,5	5,7	6,6	5,0	5,5	6,4	6,3	7,3	7,3

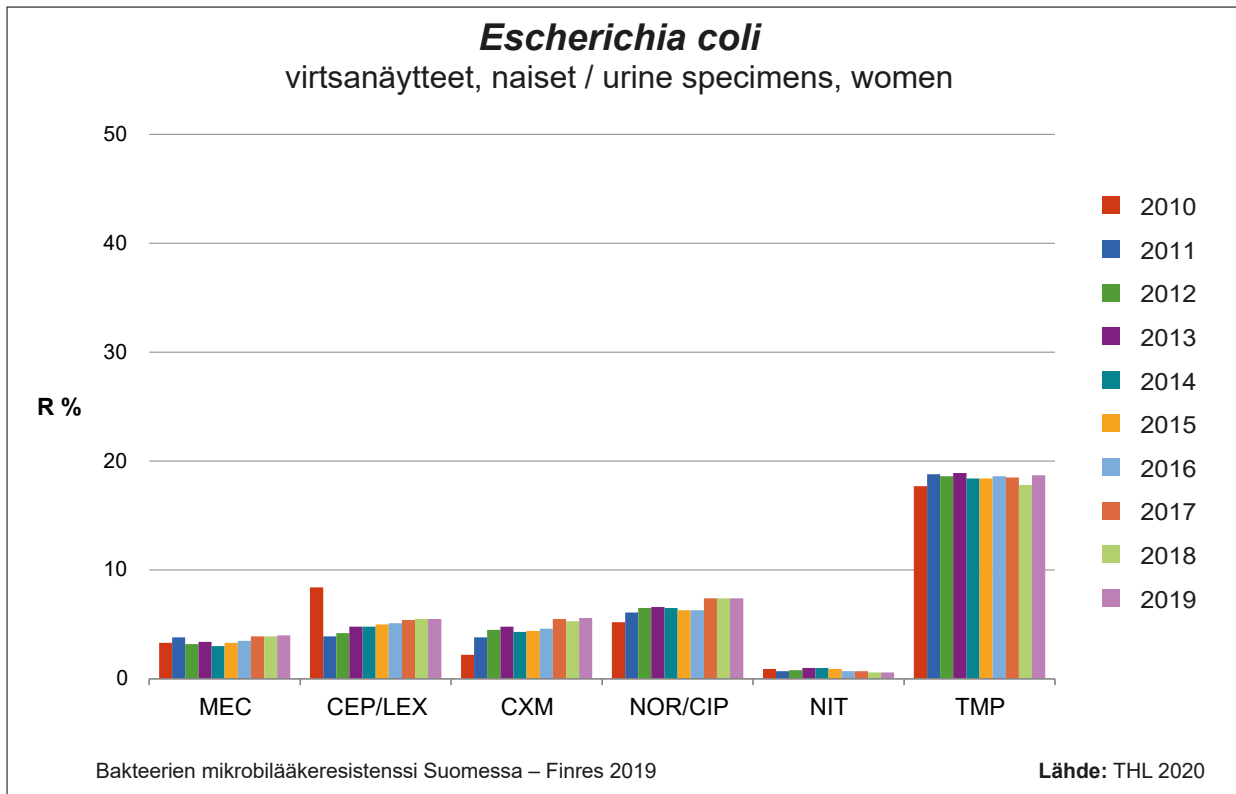
*2010, 2016 ja 2018 on eristetty jokaisena vuonna yksi meropeneemille resistentti kanta

**Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan

**Kaavio 10. ESBL:ää tuottavien verestä eristettyjen *E. coli* -kantojen osuuden kehitys vuosina 2010–2019.**

Virtsakannat, naiset: resistenssin kehitys

Naisten virtsakantojen trimetopriimiresistenssi on pysynyt lähes koko seuranta-ajan 18 % tasolla. Myös nitrofurantoiini- ja mesillinaamiresistenssi on pysynyt erinomaisen alhaisella alle 1 %:n ja 4 %:n tasolla, vastaavasti. Virtsakantojen kefuroksiimiresistenssi on noussut vuoden 2010 2 %:n tasosta vuoden 2019 reiluun 5 %:iin. Fluorokinoloniresistenssi naisilla on noussut 7,4 %:iin. EUCAST korjasi vuoden 2019 alussa siprofloksasiinin tulkintarajoja, joita oli muutettu 2017 alussa. Finres-raportissa siprofloksasiini tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.



Kaavio 11. Virtsasta eristettyjen *E. coli*-kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019 naisilla. Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

Taulukko 9. Virtsasta eristettyjen *E. coli* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit naisilla.

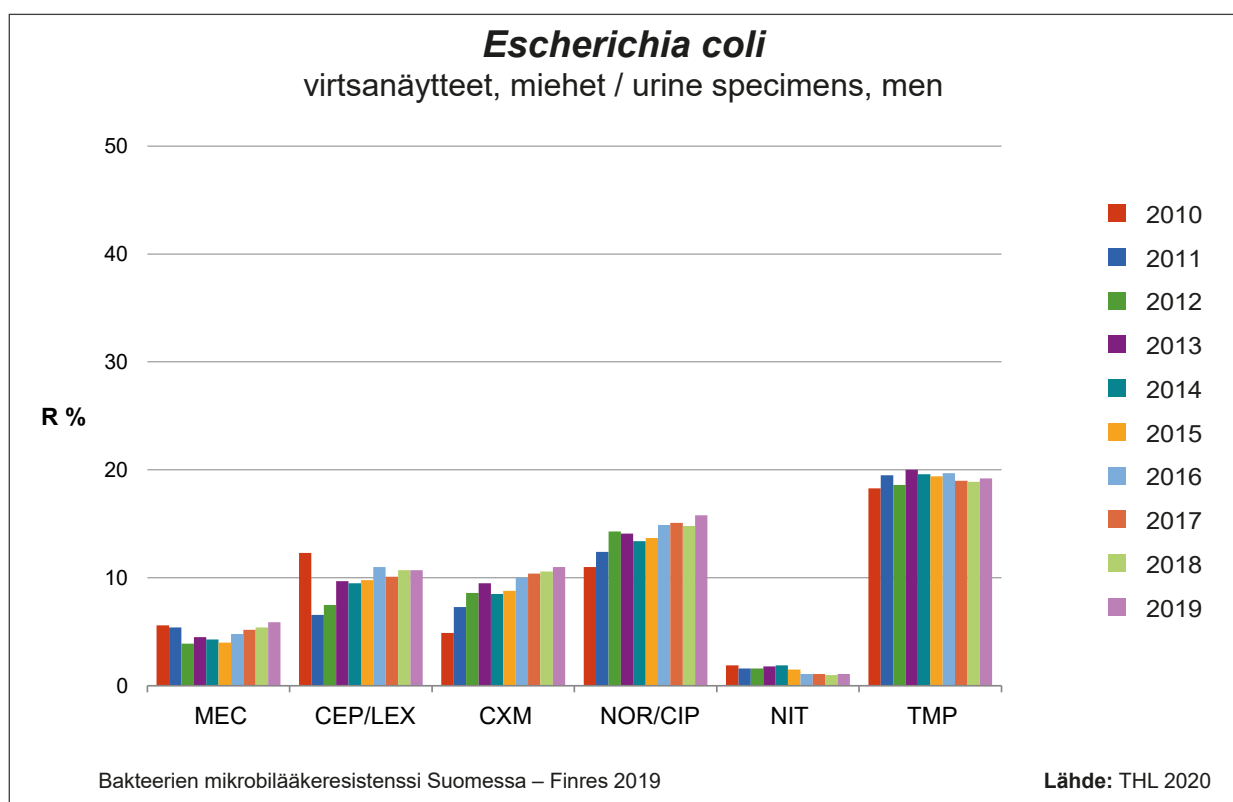
Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Mesillinaami (MEC)	Testatut	102 162	97 731	105 818	112 673	122 593	122 281	125 645	127 585	119 574	119 640
	R %	3,3	3,8	3,2	3,4	3,0	3,3	3,5	3,9	3,9	4,0
Kefalotiini (CEP)/ kefaleksiini (LEX)*	Testatut	82 937	42 250	67 940	93 706	94 835	93 804	88 528	88 207	79 584	65 615
	R %	8,4	3,9	4,2	4,8	4,8	5,0	5,1	5,4	5,5	5,5
Kefuroksiimi (CXM)	Testatut	104 138	96 517	102 833	112 537	117 659	117 182	121 379	124 533	117 144	112 210
	R %	2,2	3,8	4,5	4,8	4,3	4,4	4,6	5,5	5,3	5,6
Norfloksasiini (NOR)/ Siprofloksasiini (CIP)**	Testatut	70 222	59 814	73 580	73 616	81 053	83 988	84 334	105 643	113 337	113 395
	R %	5,2	6,1	6,5	6,6	6,5	6,3	6,3	7,4	7,4	7,4
Nitrofurantoiini (NIT)	Testatut	104 971	81 800	98 044	113 396	114 589	116 527	120 280	122 875	110 171	108 587
	R %	0,9	0,7	0,8	1,0	1,0	0,9	0,7	0,7	0,6	0,6
Trimetopriimi (TMP)	Testatut	107 446	102 227	110 475	117 233	121 485	120 735	124 569	126 543	113 900	118 379
	R %	17,7	18,8	18,6	18,9	18,4	18,4	18,6	18,5	17,8	18,7

*Vuodelta 2010 testimäärät ja R % perustuvat kefalotiinitesteihin ja 2011 alkaen kefaleksiinitesteihin.

**Siprofloksasiinin tulokset vuosilta 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan. Vuosilta 2010 ja 2011 testimäärät ja R % perustuvat norfloksasiinitesteihin ja 2012 alkaen siprofloksasiinitesteihin

Virtsakannat, miehet: resistenssin kehitys

Miehillä virtsakantojen trimetopriimi-, mesillinaami- ja nitrofurantoiiniresistenssi on samaa tasoa kuin naisilla. 15,8 %:n fluorokinoloniresistenssi ja 11,0 %:n kefuroksiimiresistenssi ovat olleet tasaisen noususuuntaiset kymmenen vuoden seuranta-ajan ja verrattuna naisten vastaaviin lukuihin noin kaksinkertaiset.



Kaavio 12. Virtsasta eristettyjen *E. coli* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019 miehillä. Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

Taulukko 10. Virtsasta eristettyjen *E. coli* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit miehillä.

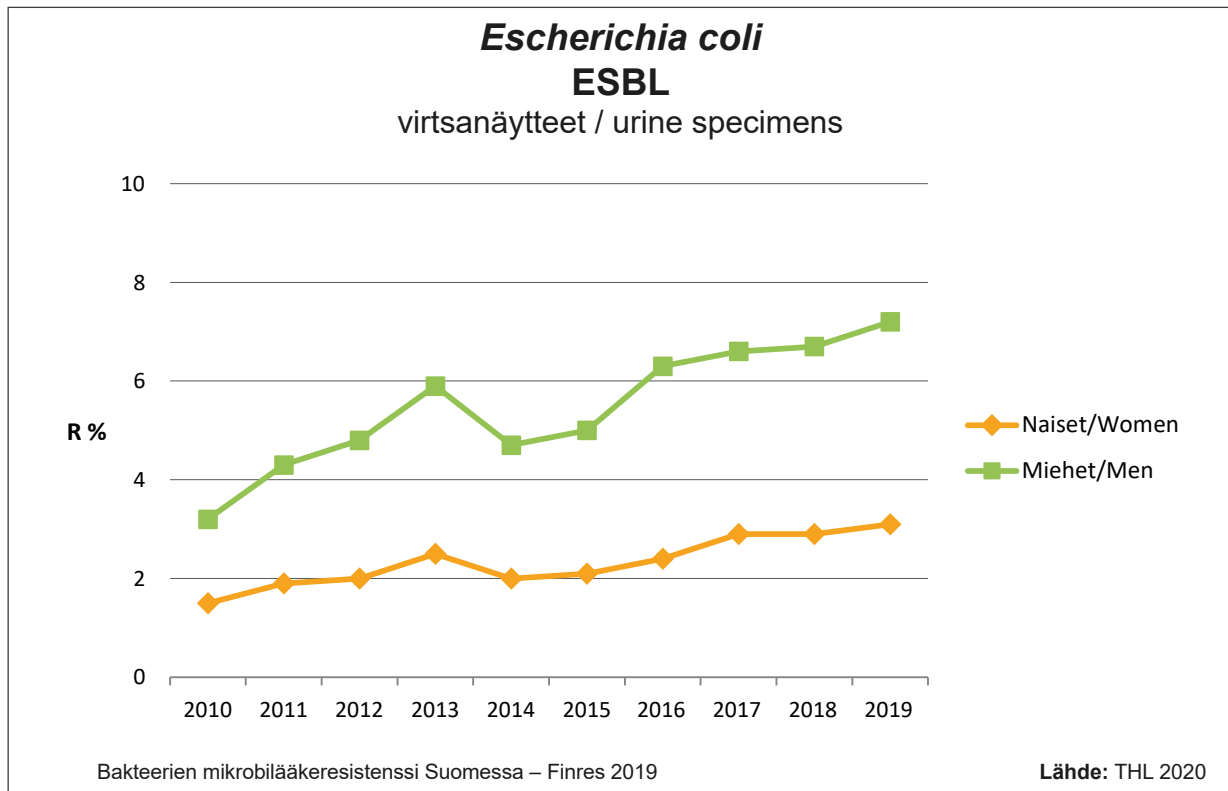
Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Mesillinaami (MEC)	Testatut	10 290	9 803	11 198	12 181	13 467	13 669	14 553	14 931	14 261	15 141
	R %	5,6	5,4	3,9	4,5	4,3	4,0	4,8	5,2	5,4	5,9
Kefalotiini (CEP)/ kefaleksiini (LEX)*	Testatut	8 242	4 059	7 015	10 271	10 560	10 594	10 454	10 694	9 776	8 578
	R %	12,3	6,6	7,5	9,7	9,5	9,8	11,0	10,1	10,7	10,7
Kefuroksiimi (CXM)	Testatut	10 976	10 137	11 257	12 439	13 159	13 378	14 266	14 730	14 112	14 500
	R %	4,9	7,3	8,6	9,5	8,5	8,8	10,0	10,4	10,6	11,0
Norfloksasiini (NOR)/ Siprofloksasiini (CIP)**	Testatut	7 173	6 053	8 010	8 207	9 043	9 528	9 744	12 329	13 479	14 318
	R %	11,0	12,4	14,3	14,1	13,4	13,7	14,9	15,1	14,8	15,8
Nitrofurantoiini (NIT)	Testatut	10 870	8 359	10 558	12 402	12 771	13 178	14 003	14 465	13 240	14 082
	R %	1,9	1,6	1,6	1,8	1,9	1,5	1,1	1,1	1,0	1,1
Trimetopriimi (TMP)	Testatut	11 077	10 497	11 840	12 790	13 430	13 609	14 488	14 893	13 645	14 988
	R %	18,3	19,5	18,6	20,0	19,6	19,4	19,7	19,0	18,9	19,2

*Vuodelta 2010 testimäärät ja R % perustuvat kefalotiinitesteihin ja 2011 alkaen kefaleksiinitesteihin.

**Siprofloksasiinin tulokset vuosilta 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan. Vuosilta 2010 ja 2011 testimäärät ja R % perustuvat norfloksasiinitesteihin ja 2012 alkaen siprofloksasiinitesteihin

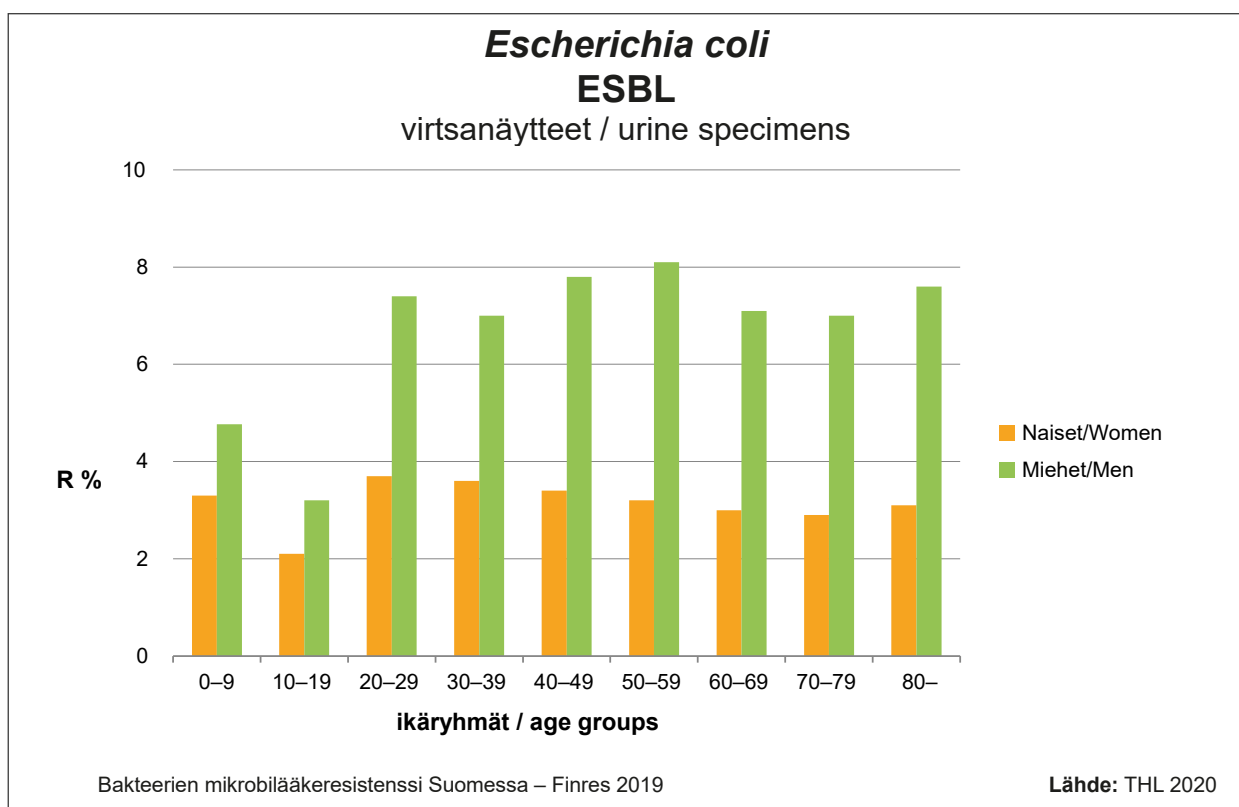
Virtsan *ESBL-E. coli* -kannat

ESBL-E. coli:n osuus virtsakannoista vuonna 2019 oli naisilla 3,1 % ja miehillä 7,2 % ja osuudet ovat edelleen noususuuntaiset. *ESBL-E. coli* -kantojen osuus oli miehillä suurempi kaikissa ikäryhmissä.

Kaavio 13. *ESBL*:ää tuottavien virtsasta eristettyjen *E. coli* -kantojen osuuden kehitys vuosina 2010–2019.

Taulukko 11. ESBL:ää tuottavien virtsasta eristettyjen *E. coli* -kantojen testausmäärät ja osuudet.

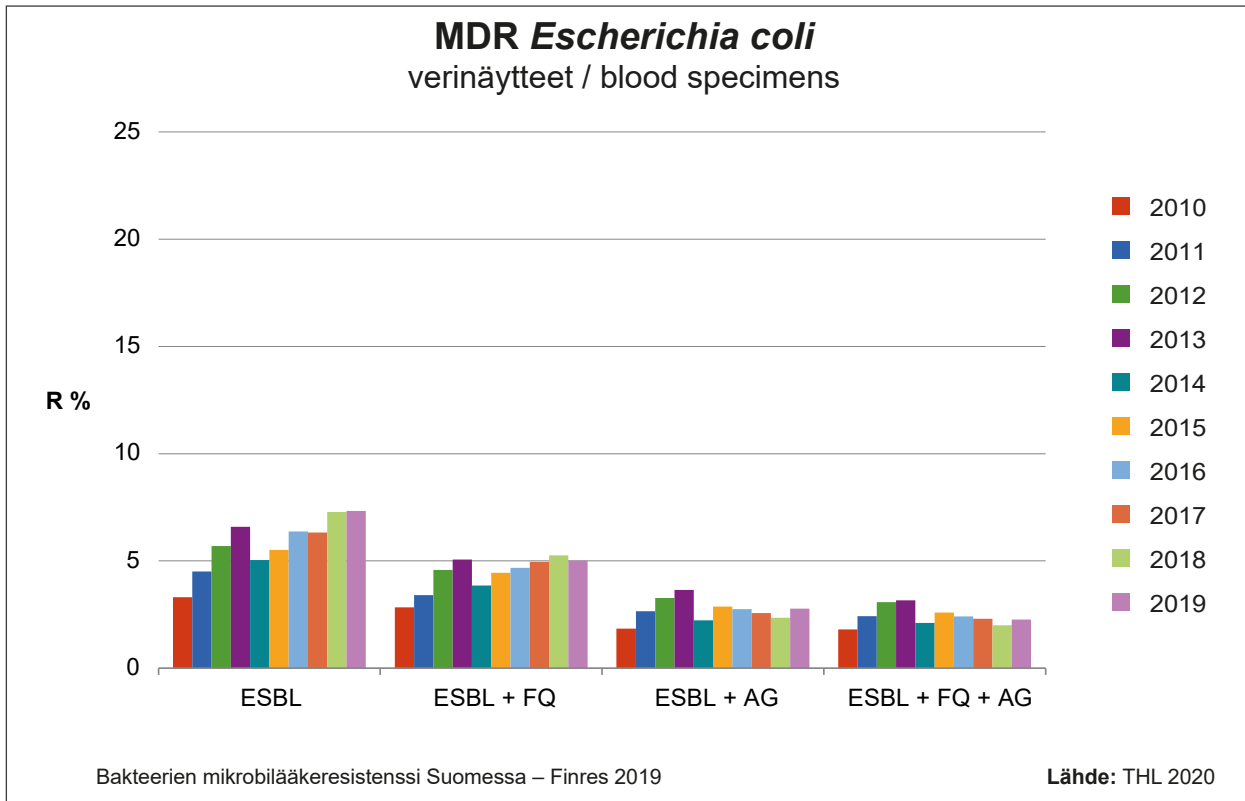
Sukupuoli		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Naiset/ Women	Testatut	111 071	102 701	110 691	119 180	123 847	123 540	127 065	129 060	121 061	120 671
	ESBL %	1,5	1,9	2,0	2,5	2,0	2,1	2,4	2,9	2,9	3,1
Miehet/ Men	Testatut	11 460	10 563	11 880	13 017	13 691	13 932	14 778	15 197	14 493	15 297
	ESBL %	3,2	4,3	4,8	5,9	4,7	5,0	6,3	6,6	6,7	7,2

Kaavio 14. ESBL:ää tuottavien *E. coli* -kantojen osuus eri ikäluokissa vuonna 2019.Taulukko 12. ESBL:ää tuottavien *E. coli* -kantojen osuus eri ikäluokissa vuonna 2019.

Sukupuoli		0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-
Naiset/Women	Testatut	4 761	5 298	8 247	6 457	5 664	8 029	16 023	26 094	40 098
	ESBL %	3,3	2,1	3,7	3,6	3,4	3,2	3,0	2,9	3,1
Miehet/Men	Testatut	839	158	299	459	653	1 271	2 815	4 345	4 458
	ESBL %	4,8	3,2	7,4	7,0	7,8	8,1	7,1	7,0	7,6

Moniresistenssi *E. coli* -verikannoissa

5,0 %:lla *E. coli* -verikannoista oli sekä ESBL-ominaisuus että resistenssi fluorokinoloneja kohtaan ja 2,8 %:lla vastaavasti sekä ESBL-ominaisuus että resistenssi aminoglykosideja kohtaan. Moniresistenttejä kantoja varustettuna kaikilla kolmella edellä mainitulla resistenssiominaisuudella oli 2,3 %.



Kaavio 15. Verestä eristettyjen *E. coli* -kantojen moniresistenssin kehittyminen vuosina 2010–2019. Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

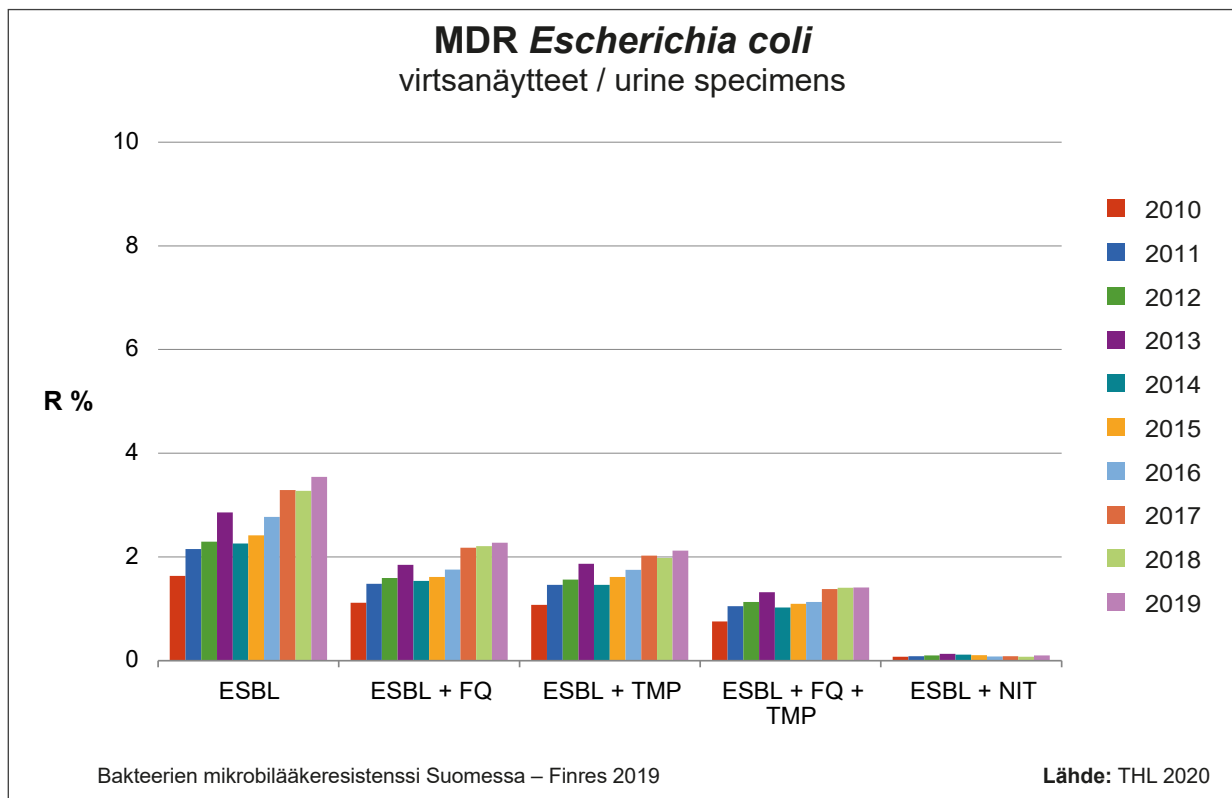
Taulukko 13. Verestä eristettyjen *E. coli* -kantojen testausmäärät ja moniresistenssi.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ESBL	Testatut	3 168	3 020	3 392	3 715	4 101	4 422	4 830	5 311	5 055	5 415
	R %	3,3	4,5	5,7	6,6	5,0	5,5	6,4	6,3	7,3	7,3
ESBL + FQ*	Testatut	3 167	2 969	3 340	3 610	4 076	4 401	4 805	5 301	5 040	5 406
	R %	2,8	3,4	4,6	5,1	3,9	4,5	4,7	5,0	5,3	5,0
ESBL + AG	Testatut	3 041	2 969	3 173	3 512	3 858	4 074	4 464	4 907	4 720	5 156
	R %	1,8	2,7	3,3	3,6	2,2	2,9	2,8	2,6	2,4	2,8
ESBL + FQ* + AG	Testatut	3 041	2 969	3 122	3 407	3 833	4 053	4 441	4 897	4 705	5 149
	R %	1,8	2,4	3,1	3,2	2,1	2,6	2,4	2,3	2,0	2,3

* Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan

Moniresistenssi *E. coli* -virtsakannoissa

2,3 %:lla *E. coli* -virtsakannoista oli sekä ESBL-ominaisuus että resistenssi fluorokinoloneja kohtaan ja 2,1 %:lla vastaavasti sekä ESBL-ominaisuus että resistenssi trimetopriimia kohtaan. Kannat joilla oli sekä ESBL-ominaisuus että olivat resistenttejä nitrofurantoiinille, olivat harvinaisia.



Kaavio 16. Virtsasta eristettyjen *E. coli* -kantojen moniresistenssin kehittyminen vuosina 2010–2019. Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

Taulukko 14. Virtsasta eristettyjen *E. coli* -kantojen moniresistenssi.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ESBL	Testatut	122 531	113 264	122 571	132 197	137 538	137 472	141 843	144 257	135 554	135 968
	R %	1,6	2,2	2,3	2,9	2,3	2,4	2,8	3,3	3,3	3,5
ESBL + FQ*	Testatut	118 729	110 971	115 410	123 222	130 713	130 864	135 257	137 843	134 803	135 158
	R %	1,1	1,5	1,6	1,8	1,5	1,6	1,8	2,2	2,2	2,3
ESBL + TMP	Testatut	118 523	112 724	122 315	130 023	134 915	134 344	139 057	141 436	127 545	133 367
	R %	1,1	1,5	1,6	1,9	1,5	1,6	1,8	2,0	2,0	2,1
ESBL + FQ* + TMP	Testatut	114 725	110 519	115 178	123 187	128 206	127 863	132 584	135 134	126 908	132 642
	R %	0,8	1,1	1,1	1,3	1,0	1,1	1,1	1,4	1,4	1,4
ESBL + NIT	Testatut	115 841	90 159	108 602	125 798	127 360	129 705	134 283	137 340	123 411	122 669
	R %	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

* Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan

Resistenssin merkitys

Veriviljelyistä eristetyt *E. coli* -kannat ovat pysyneet verrattain herkkinä yleisimpiä bakteereemisissa infektioissa käytettyjä antibiootteja kohtaan. Verikannoista kefuroksiimille herkkiä on edelleen vajaat 90 % kannoista. ESBL-kantojen osuus verikannoista on noussut yli 7 % tasolle. Piperasilliini-tatsobaktaamille resistenttien verikantojen määrässä ei ole tapahtunut merkittäviä muutoksia verrattuna edellisiin vuosiin ja resistenssi tälle lääkkeelle on alhainen, 1,1 %. Merkittävää on myös se, että vaikka ESBL:n osuus on noussut vuonna 2018 selvästi verikannoilla, samaa ei nähdä piperasilliini-tatsobaktaami-resistenssissä. Yksittäisiä meropeneemiresistenttejä *E. coli* -verikantoja on löytynyt vuosina 2010, 2016 ja 2018.

Naisilla trimetopriimiresistenttien virtsakantojen osuus on hitaasti noussut, mutta alittaa vielä 20 % tason, joten sitä voidaan vielä käyttää empiirisesti rakkotason infektioiden hoidossa perusterveillä naisilla. Nitrofurantoiini-resistenssi virtsakannoilla on harvinaista (0,6 %), samoin mesillinaamiresistenssi (4,0 %), joten näitä lääkkeitä on turvallista käyttää empiirisesti rakkotason infektioiden hoidossa. Fluorokinoloniresistenssi virtsakannoilla on naisilla vähäistä (7,4 %) ja se on pysynyt pitkään vakaalla tasolla. Huomionarvoista on, että fluorokinoloniresistenssissä on ero sukupuolten välillä; miesten virtsalöydöksistä fluorokinoloniresistenttejä oli jo 15,8 %. Miesten virtsatieinfektioiden hoitolääkkeenä fluorokinoloneja voidaan edelleen käyttää empiirisessä hoidossa, mutta tätäkin asiaa voidaan joutua pohtimaan lähitulevaisuudessa, mikäli resistenssi jatkaa nousuaan. Myös virtsakantojen kefuroksiimiresistenssi oli miehillä (11,0 %) yleisempää kuin naisilla (5,6 %). On edelleen tärkeää, että virtsaviljelyitä otetaan erilaisilta potilasryhmiltä ja etenkin komplisoituneissa infektioissa, jotta pysymme ajan tasalla resistenssin kehityksen suhteen.

ESBL-*E. coli*en osuus virtsakannoista on Suomessa verrattain alhaisella tasolla, naisilla 3,1 % ja miehillä 7,2 %, mutta suunta on hitaasti nouseva. Tähän sukupuolien väliseen eroon voi vaikuttaa se, että miehillä käytetään ensisijaisena virtsatieinfektioiden hoitolääkkeenä fluorokinoloneja, jolloin fluorokinoloneille resistentit kannat (monet ESBL-kannat) valikoituvat suoliston mikrobistoon. Naisten virtsatieinfektioissa yleisesti käytetty nitrofurantoiini tehoaa myös useimpiin ESBL-kantoihin, eikä siten mahdollisesti aiheuta ESBL-kantojen valikoitumista naisten suoliston mikrobistoon.

Euroopan mikrobilääkeresistenssiseurantaa tekevän ECDC:n tilastoissa (EARS-Net) seurataan *E. coli*n herkkyyttä. Näihin tilastoihin yleisesti verrattuna Suomen *E. coli*en herkkyys esimerkiksi 3. polven kefalosporiineja, karbapeneemeja, fluorokinoloneja ja aminoglykosideja kohtaan on vielä hyvä. Toivottavasti myös tulevaisuudessa voimme panostaa järkevään, kontrolloituun antibioottien käyttöön bakteeri-infektioiden hoidossa sekä korkealaatuiseen diagnostiikkaan, jotta pystymme säilyttämään antibioottien tehon. Antibioottien tehon heikkeneminen on läsnä oleva globaali uhka, joka on otettava vakavasti (1).

Viitteet

1. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance 2014, World Health Organization. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>

7 *Haemophilus influenzae*

Beetalaktaamiresistenssi

Haemophilus influenzae -kanta voi tulla resistentiksi beetalaktaamiantibioteille tuottamalla plasmidivälitteistä beetalaktamaasia ja/tai kromosomaalisen *ftsI*-geenin ja sen koodaaman PBP3-proteiinin (penicillin-binding-protein 3) muuntumisen myötä.

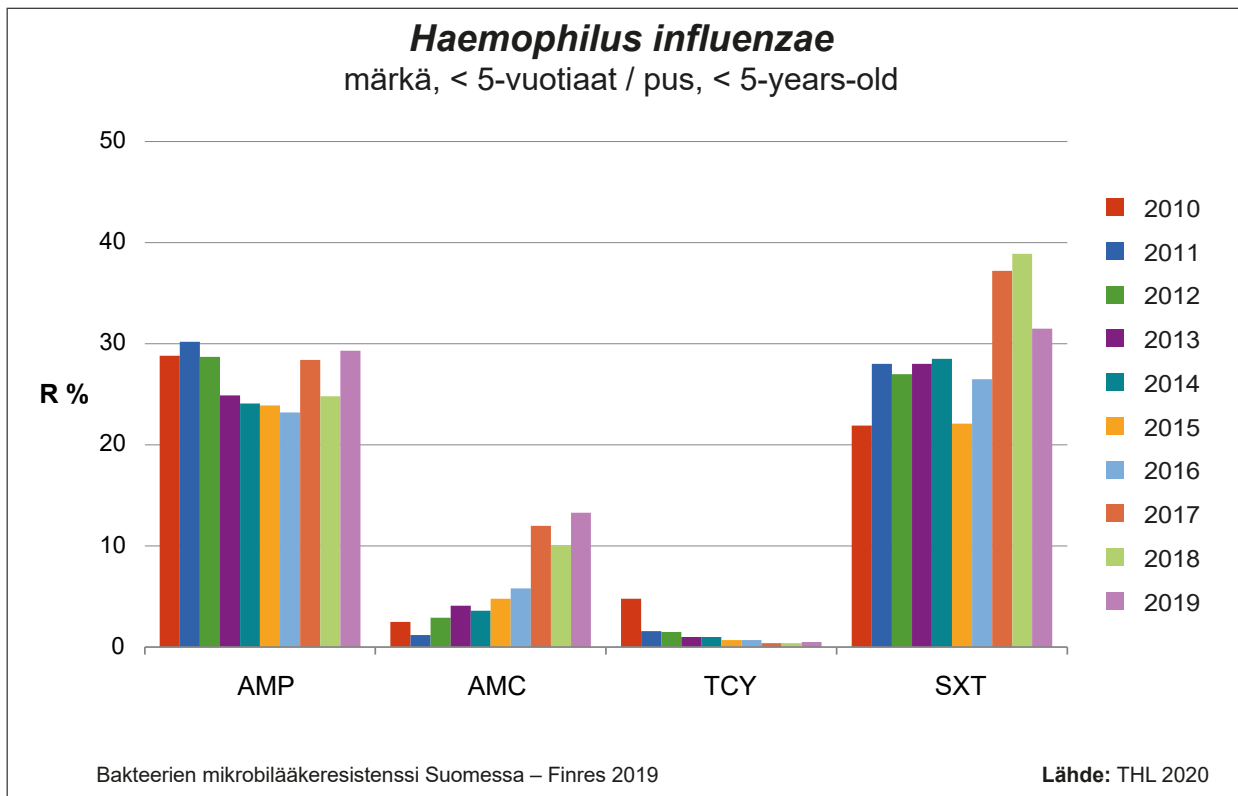
ftsI-geeniin voi kohdistua erilaisia muutoksia, joista riippuen beetalaktaamiresistenssi voi olla matala- tai korkea-asteista (1,2). EUCASTin S/R-tulkintarajat ampisilliinille, amoksisilliinille sekä amoksisilliini-klavulaanilahapille osuvat keskelle matala-asteisesti resistenttien PBP3-muuntuneiden kantojen MIC-jakaumia jakaen populaation. Kun lisäksi huomioidaan herkkyysmääritysmenetelmien luontainen tarkkuus (esim. BMD-referenssimenetelmässä ± 1 laimennos), näiden kantojen beetalaktaamiherkkyysmäärityksissä päädytään väistämättä huojuviin S/R-tulkintoihin. Valitettavasti PBP3-muutoksista johtuvan matala-asteisen beetalaktaamiresistenssin kliinisestä merkityksestä ei löydy julkaistua tietoa.

EUCAST-standardissa *Haemophilus influenzae* herkkyystulkintarajat eivät muuttuneet vuodenvaihteessa 2018–2019, mutta käyttöön otettiin herkkyysmääritysmenetelmiin liittyvän teknisen epävarmuuden alue, ns. ATU-alue (=area of technical uncertainty). ATU-alueelle eli lähelle S/R-tulkintarajaa päätyvä herkkyysmääritystulos voidaan tulkita vaihtoehtoisilla tavoilla: antaa S- tai R-tulkinta tulkintarajan mukaisesti tai suoraan R-tulkinta. Finres-raportin tiedot kerätään mittaustuloksina, ei tulkintoina, jolloin ATU-käsite ei vaikuta alla esitettyihin tuloksiin.

Aiempaan tapaan tässä raportissa esitetään märkänäytteistä eristettyjen *Haemophilus influenzae* -kantojen resistenssin kehitys kahdessa eri ikäryhmässä.

Alle 5-vuotiaat: resistenssin kehitys

Pienten lasten märkänäytteistä eristettyjen *H. influenzae* -kantojen resistenssi amoksisilliinille (kaaviossa ja taulukossa ampisilliini) oli 29,3 %. Resistenssi amoksisilliini-klavulaanilahapille on vakiintumassa reilun 10 %:n tasolle ollen nyt 13,3 %. Sulfatrimetopriimille resistenttien kantojen osuus, 31,5 %, pieneni viime vuodesta. Tetrasykliini-resistenssi on edelleen hyvin harvinaista.



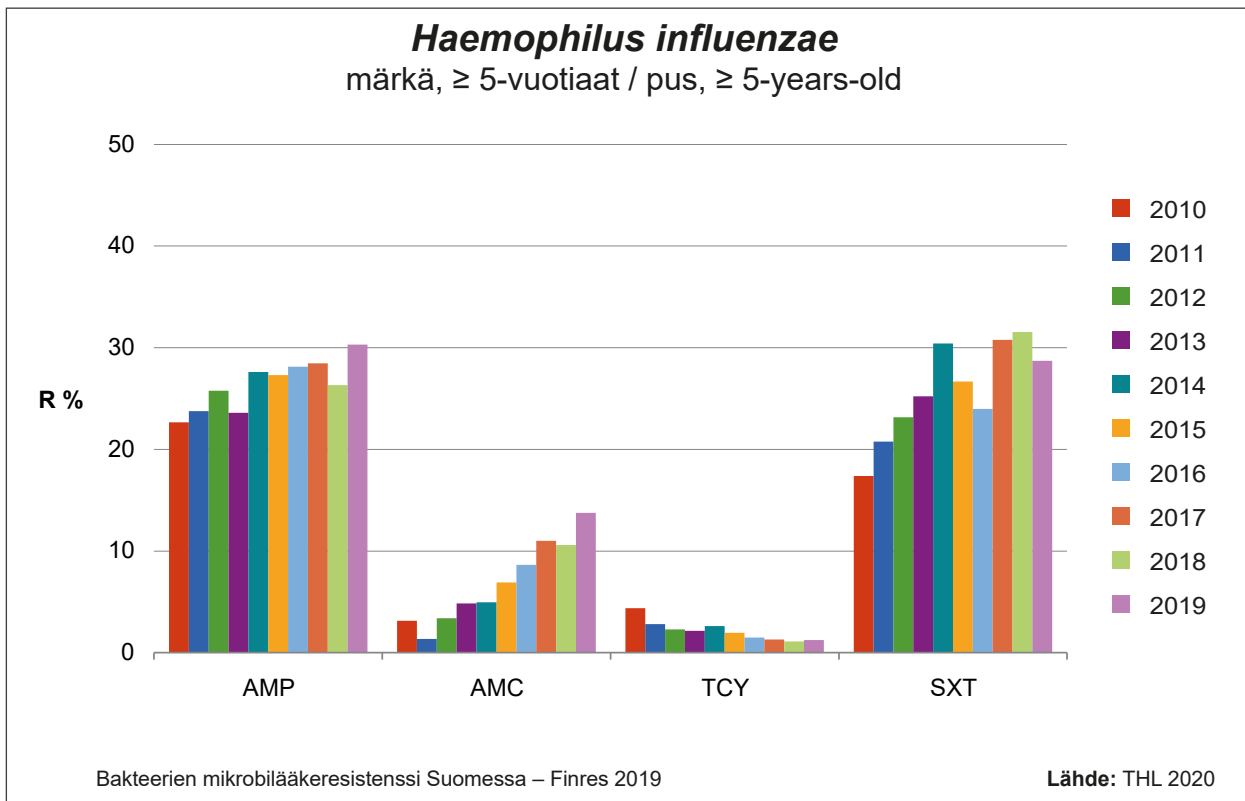
Kaavio 17. Alle 5-vuotiaiden lasten märkänäytteistä eristettyjen *H. influenzae* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys kiekkoherkkyytuloksista laskettuna vuosina 2010–2019.

Taulukko 15. Alle 5-vuotiaiden lasten märkänäytteistä eristettyjen *H. influenzae* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Ampisilliini (AMP)	Testatut	1 815	1 384	1 166	897	1 281	1 088	880	585	832	846
	R %	28,8	30,2	28,7	24,9	24,1	23,9	23,2	28,4	24,8	29,3
Amoksisilliini-klavulaanihappo (AMC)	Testatut	1 251	1 777	1 380	629	851	702	641	701	924	737
	R %	2,5	1,2	2,9	4,1	3,6	4,8	5,8	12,0	10,0	13,3
Tetrasykliini (TCY)	Testatut	1 192	1 266	1 024	803	1 078	890	711	736	696	578
	R %	4,8	1,6	1,5	1,0	1,0	0,7	0,7	0,4	0,4	0,5
Sulfatrimetopriimi (SXT)	Testatut	1 751	1 785	1 438	1 131	1 563	1 331	1 081	1 144	1 017	961
	R %	21,9	28,0	27,0	28,0	28,5	22,1	26,5	37,2	38,9	31,5

5-vuotiaat ja sitä vanhemmat: resistenssin kehitys

Tämän ikäryhmän potilailta eristettyjen kantojen resistenssissä ei ole mainittavaa eroa alle 5-vuotiaiden kantoihin. Kannoista 30,3 % oli resistenttejä amoksisilliinille, ja resistenssi amoksisilliini-klavulaanihapolle jatkoi hienoista yleistymistään ollen 13,8 %. Tetrasykliinille resistenttejä kantoja löytyy hyvin harvoin. Sulfa-trimetopriimille resistenttien kantojen osuus pysytteli edellisvuosien tasolla ollen 28,7 %.



Kaavio 18. 5-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden märkänäytteistä eristettyjen *H. influenzae* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys kiekkoherkkyytuloksista vuosina 2010–2019.

Taulukko 16. 5-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden märkänäytteistä eristettyjen *H. influenzae* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Ampisilliini (AMP)	Testatut	2 269	1 734	1 708	1 441	1 797	1 567	1 639	1 353	1 467	1 600
	R %	22,7	23,8	25,8	23,6	27,6	27,3	28,1	28,5	26,3	30,3
Amoksisilliini-klavulaanihappo (AMC)	Testatut	1 744	2 197	2 036	1 176	1 413	1 303	1 472	1 671	1 735	1 469
	R %	3,2	1,4	3,4	4,8	5,0	6,9	8,6	11,0	10,6	13,8
Tetrasykliini TCY	Testatut	1 648	1 770	1 751	1 530	1 798	1 637	1 616	1 703	1 636	1 593
	R %	4,4	2,8	2,3	2,2	2,6	2,0	1,5	1,3	1,1	1,3
Sulfatrimetropriimi (SXT)	Testatut	2 254	2 207	2 176	1 908	2 266	2 077	2 057	2 141	1 896	2 007
	R %	17,4	20,8	23,2	25,2	30,4	26,7	24,0	30,8	31,5	28,7

Resistenssin merkitys

Haemophilus influenzae herkkyysmäärittämisliittyvät menetelmäongelmat sekä tutkimustiedon puute matala-asteisen beetalaktaamiresistenssin hoidollisesta merkityksestä vaikeuttavat hiljalleen yleistyvän amoksisilliini- ja amoksisilliini-klavulaanihapporesistenssin kliinisen merkityksen arvioimista. EUCAST jatkaa edelleen *H. influenzae* -herkkyysmäärittämenetelmän kehittämistä mm. tulkintarajamuutoksien.

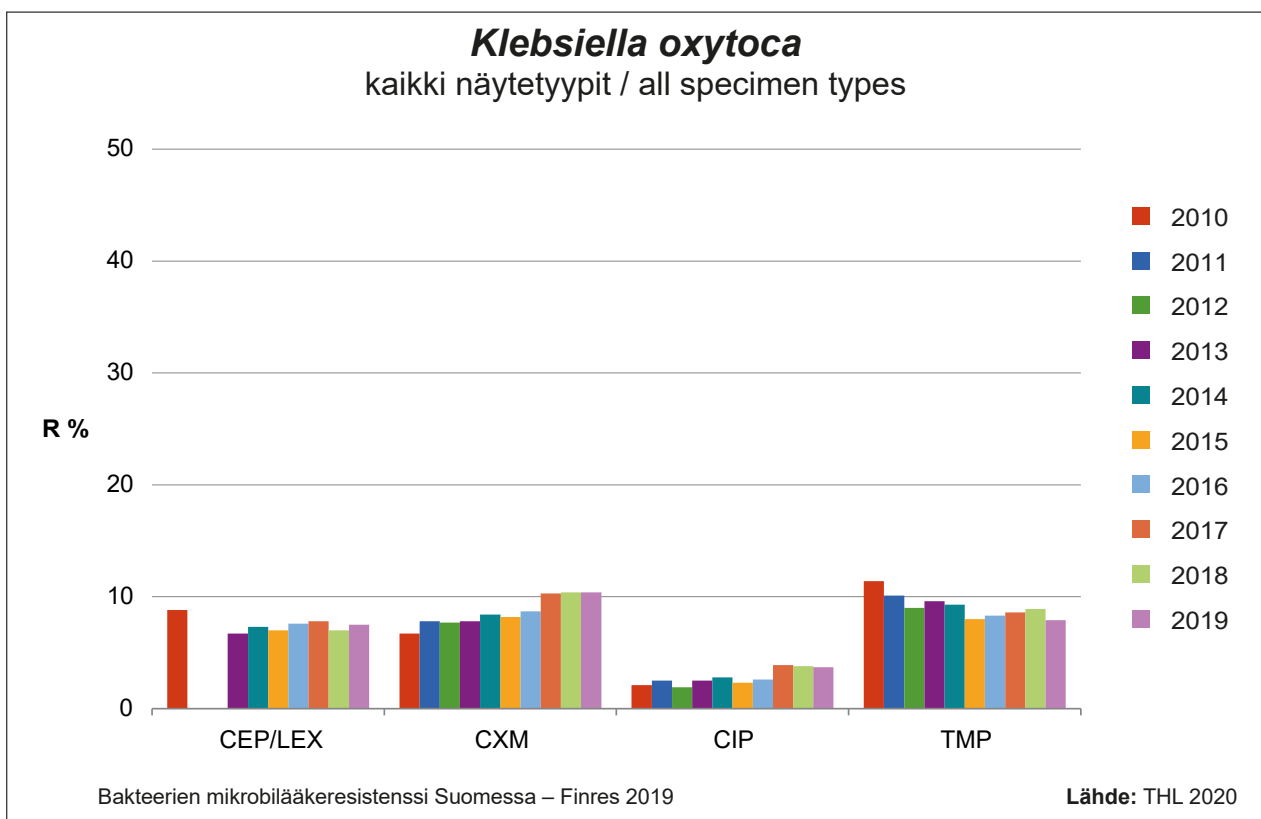
Viitteet

1. Skaare D, Anthonisen IL, Caugant DA, Jenkins A, Steinbakk M, Strand L, Sundsfjord A, Tveten Y, Kristiansen B-E.: Multilocus sequence typing and *ftsI* sequencing: a powerful tool for surveillance of penicillin-binding protein 3-mediated beta-lactam resistance in nontypeable *Haemophilus influenzae*. *BMC Microbiol* 2014;14:131.
2. Hegstad K, Mylvaganam H, Janice J, Josefsen E, Sivertsen A, Skaare D.: Role of Horizontal Gene Transfer in the Development of Multidrug Resistance in *Haemophilus influenzae*. *mSphere* 2020 Jan-Feb; 5(1): e00969-19.

8 *Klebsiella oxytoca*

Resistenssin kehitys

K. oxytoca -kantojen resistenssissä ei ole Finres-aineiston perusteella tapahtunut suuria muutoksia vuosien 2010–2019 välillä. Kaaviossa 19 havaittava ensimmäisen polven kefalosporiiniresistenssin väheneminen johdetaan todennäköisesti testattavan mikrobilääkkeen vaihtumisesta kefalotiinista kefaleksiiniksi vuonna 2011. Tämän jälkeen kefalosporiiniresistenssi on hieman noussut. Fluorokinoloni-resistenssissä on havaittavissa myös nousua. Trimetopriimi-resistenssi näyttää vuosien mittaan toisaalta vähentyneen. Resistenssiä karbapeneemejä kohtaan ei juuri esiinny. THL:n aineistojen perusteella Suomesta on eristetty vain kaksi karbapenemaasin omaavaa *K. oxytoca* -kanta. VIM-karbapenemaasin omaava kanta löydettiin virtsanäytteestä vuonna 2012 ja OXA-48 ulostenäytteestä vuonna 2018.



Kaavio 19. *K. oxytoca* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019. Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

Taulukko 17. *K. oxytoca* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit (kaikki näytetyypit).

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Kefalotiini (CEP)/ kefaleksiini (LEX)	Testatut	3 725	1 667	2 451	3 714	4 104	4 059	3 917	3 795	3 776	3 081
	R %	8,8	**	**	6,7	7,3	7,0	7,6	7,8	7,0	7,5
Kefuroksiimi (CXM)	Testatut	5 078	4 771	4 913	4 907	5 476	5 332	5 727	5 779	5 729	5 431
	R %	6,7	7,8	7,7	7,8	8,4	8,2	8,7	10,3	10,4	10,4
Siprofloksasiini (CIP)*	Testatut	2 570	2 562	3 152	2 947	3 624	3 679	3 717	4 384	5 155	5 042
	R %	2,1	2,5	1,9	2,5	2,8	2,3	2,6	3,9	3,8	3,7
Trimetopriimi (TMP)	Testatut	3 786	3 615	3 769	3 821	4 340	4 198	4 472	4 540	4 698	4 614
	R %	11,4	10,1	9,0	9,6	9,3	8,0	8,3	8,6	8,9	7,9

*Siprofloksasiinin tulokset vuodelta 2017 on laskettu vuoden 2018 raja-arvojen mukaan

**Mikrobilääkeherkkyyks on testattu < 50 %, joten R % ei ole laskettu.

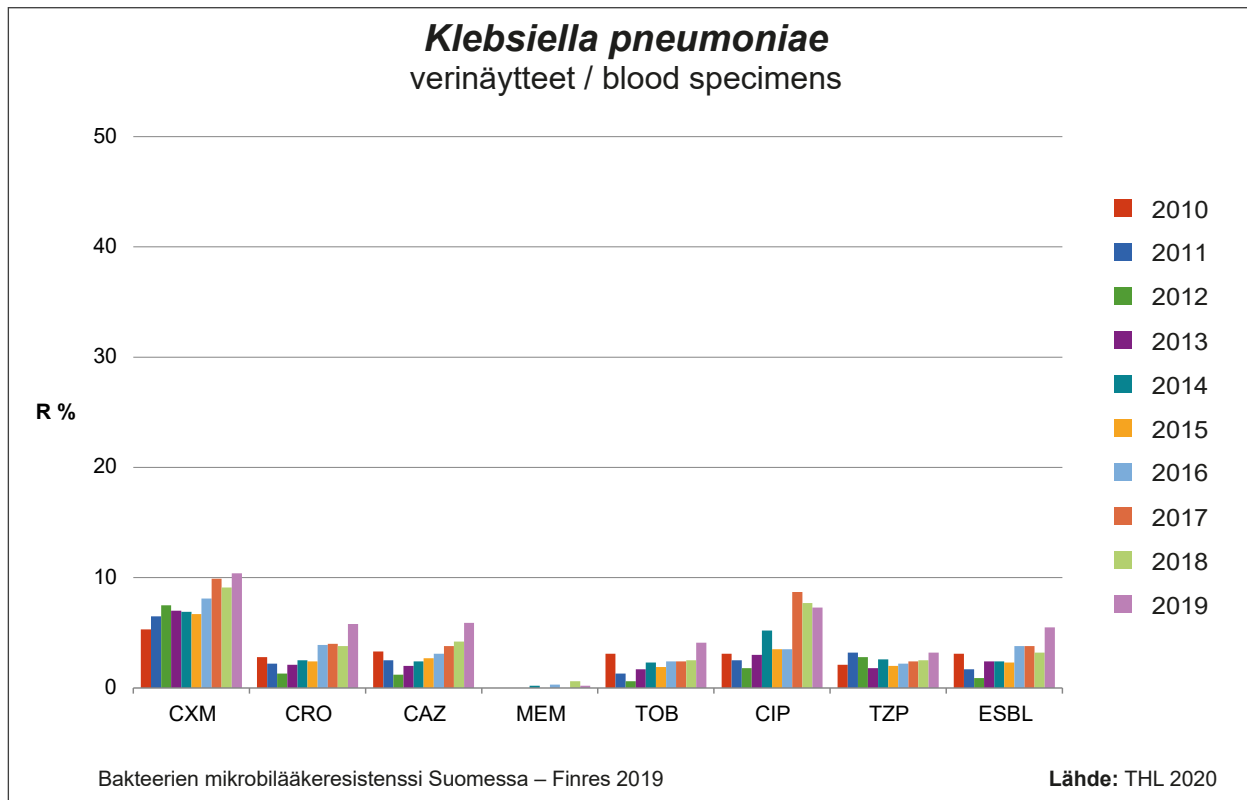
Resistenssin merkitys

K. oxytoca -kantojen hankittu mikrobilääkeresistenssi on edelleen varsin harvinaista. Lajin luontaisesta toisen ja kolmannen polven kefalosporiineja jossain määrin inaktivoivasta beetalaktamaasista johtuen resistenssi näille lääkkeille on yleisempää kuin *Klebsiella pneumoniae* -lajilla. Karbapeneemiresistenssi on hyvin harvinaista eikä karbapenemaasin omaavia *K. oxytoca* -kantoja ole Suomessa löydetty kuin kaksi.

9 *Klebsiella pneumoniae*

Resistenssin kehitys

Veriviljelyistä eristettyjen *K. pneumoniae* -kantojen herkkyys mikrobilääkkeitä kohtaan on pysynyt hyvänä. Verestä eristettyjen *K. pneumoniae* -kantojen määrä on kuitenkin vähäinen, mikä selittää resistenttien kantojen osuudessa havaitut vaihtelut. Verinäytteistä on viimeisen kymmenen vuoden aikana eristetty kymmenen meropeneemille resistenttiä *K. pneumoniae* -kantaa (taulukko 18.). Fluorokinolonien osalta resistenssiprosentti on noussut selvästi kolmen edellisen vuoden aikana, mutta tulos ei välttämättä kuvaa todellista fluorokinoloniresistenssin nousua, vaan johtuu edellä kuvatusta herkkyystulkintarajaongelmasta. Kefuroksimi-resistenssi on myös noussut kolmen viime vuoden aikana ja nousu selittyy ainakin osittain herkkyystulkintarajojen muutoksella. Virtsanäytteistä eristettyjen *K. pneumoniae* -kantojen resistenssi on pysynyt matala-asteisena trimetopriimiä lukuun ottamatta. Myös virtsasta eristettyjen kantojen fluorokinoloniresistenssi on noussut todennäköisesti herkkyystulkintarajamuutoksen takia.



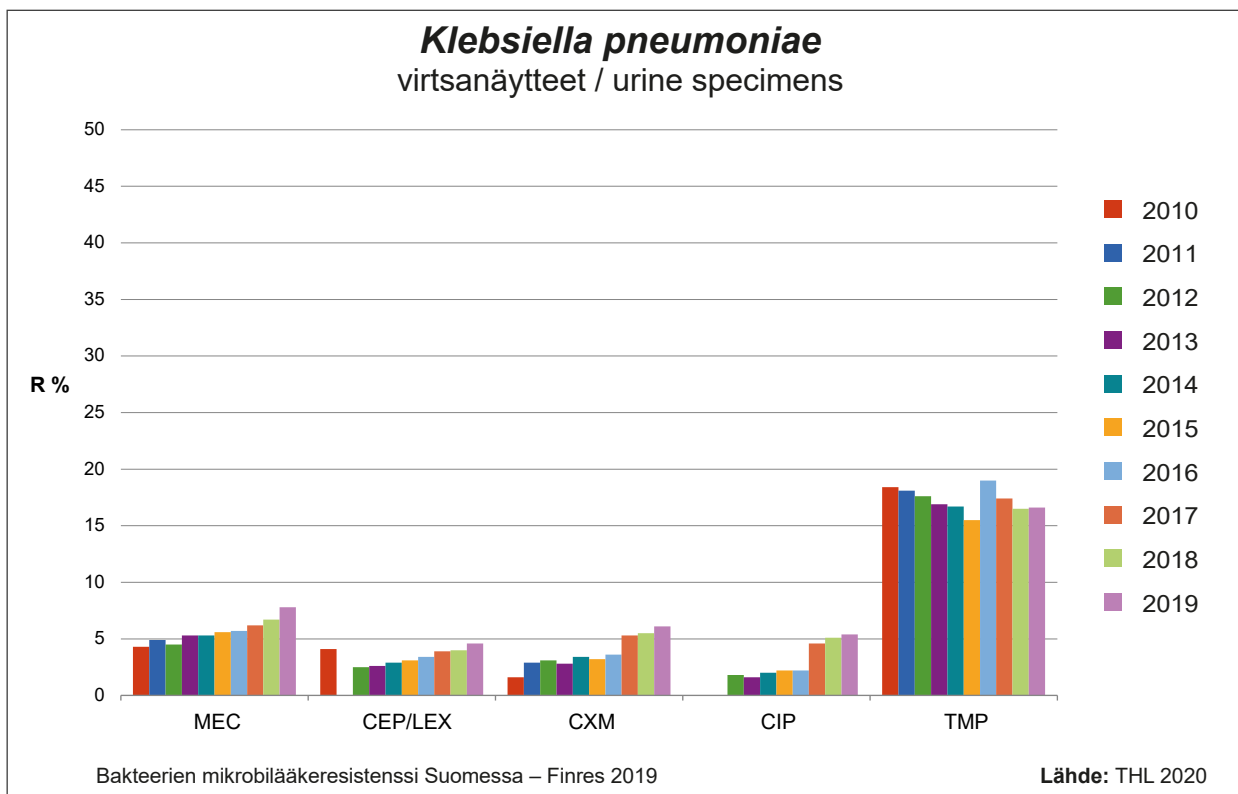
Kaavio 20. Verestä eristettyjen *K. pneumoniae* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019. Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

Taulukko 18. Verestä eristettyjen *K. pneumoniae* -kantojen testausmäärät ja resistenssi prosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Kefuroksiimi (CXM)	Testatut	488	402	570	544	583	638	756	749	800	835
	R %	5,3	6,5	7,5	7,0	6,9	6,7	8,1	9,9	9,1	10,4
Keftriaksoni (CRO)	Testatut	354	277	381	383	435	575	749	729	789	859
	R %	2,8	2,2	1,3	2,1	2,5	2,4	3,9	4,0	3,8	5,8
Keftatsidiimi (CAZ)	Testatut	430	323	506	502	546	600	716	703	757	810
	R %	3,3	2,5	1,2	2,0	2,4	2,7	3,1	3,8	4,2	5,9
Meropeneemi (MEM)*	Testatut	461	396	543	530	590	658	763	756	805	839
	R %	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,0	0,6	0,2
Tobramysiini (TOB)	Testatut	454	396	535	520	564	618	716	706	759	831
	R %	3,1	1,3	0,6	1,7	2,3	1,9	2,4	2,4	2,5	4,1
Siprofloksasiini (CIP)**	Testatut	322	238	332	303	368	370	457	423	518	688
	R %	3,1	2,5	1,8	3,0	5,2	3,5	3,5	8,7	7,7	7,3
Piperasilliini-tatsobaktaami (TZP)	Testatut	473	317	536	544	577	636	758	741	795	825
	R %	2,1	3,2	2,8	1,8	2,6	2,0	2,2	2,4	2,5	3,2
Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)	Testatut	488	402	570	549	590	658	763	756	805	869
	R %	3,1	1,7	0,9	2,4	2,4	2,3	3,8	3,8	3,2	5,5

* 2014 on verestä eristetty yksi, 2016 kaksi sekä 2018 viisi meropeneemille resistenttiä kantaa

** Siprofloksasiinin tulokset vuodelta 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan



Kaavio 21. Virtsasta eristettyjen *K. pneumoniae* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019. Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

Taulukko 19. Virtsasta eristettyjen *K. pneumoniae* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit.

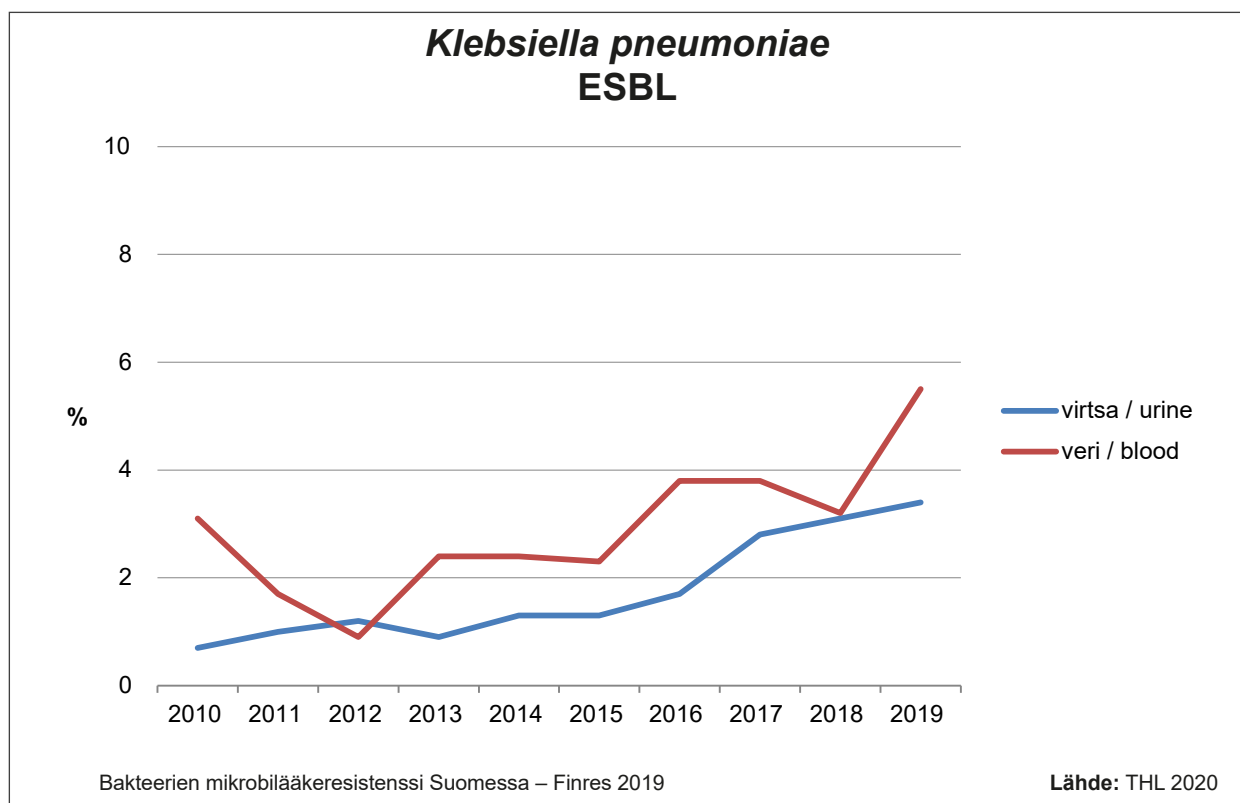
Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Mesillinaami (MEM)	Testatut	10 793	10 303	11 133	11 370	11 546	11 520	13 074	13 258	13 544	13 365
	R %	4,3	4,9	4,5	5,3	5,3	5,6	5,7	6,2	6,7	7,8
Kefalotiini (CEP)/ Kefaleksiini (LEX)	Testatut	10 157	5 124	7 686	10 815	11 411	11 393	11 391	10 983	10 705	8 680
	R %	4,1	**	2,5	2,6	2,9	3,1	3,4	3,9	4,0	4,6
Kefuroksiimi (CXM)	Testatut	12 667	12 386	13 394	13 803	13 913	13 992	15 271	15 293	14 912	14 463
	R %	1,6	2,9	3,1	2,8	3,4	3,2	3,6	5,3	5,5	6,1
Siprofloksasiini (CIP)*	Testatut	5 027	5 700	8 378	8 092	9 055	9 185	10 050	12 417	13 897	13 709
	R %	**	**	1,8	1,6	2,0	2,2	2,2	4,6	5,1	5,4
Trimetopriimi (TMP)	Testatut	12 424	12 362	13 378	13 809	14 146	14 199	15 490	15 387	14 975	14 790
	R %	18,4	18,1	17,6	16,9	16,7	15,5	19,0	17,4	16,5	16,6

* Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan

** Mikrobilääkeherkkyys on testattu < 50 %, joten R % ei ole laskettu.

ESBL

ESBL:ää tuottavien *K. pneumoniae* -kantojen määrä on pysynyt yleisesti ottaen matalana. Vuonna 2019 veriviljelyistä eristetyistä kannoista ESBL:ää tuottavia oli 5,5 %, ja virtsaviiljelyistä eristetyistä kannoista 3,4 %. ESBL:ää tuottavien *K. pneumoniae* -kantojen osuus on nousussa.

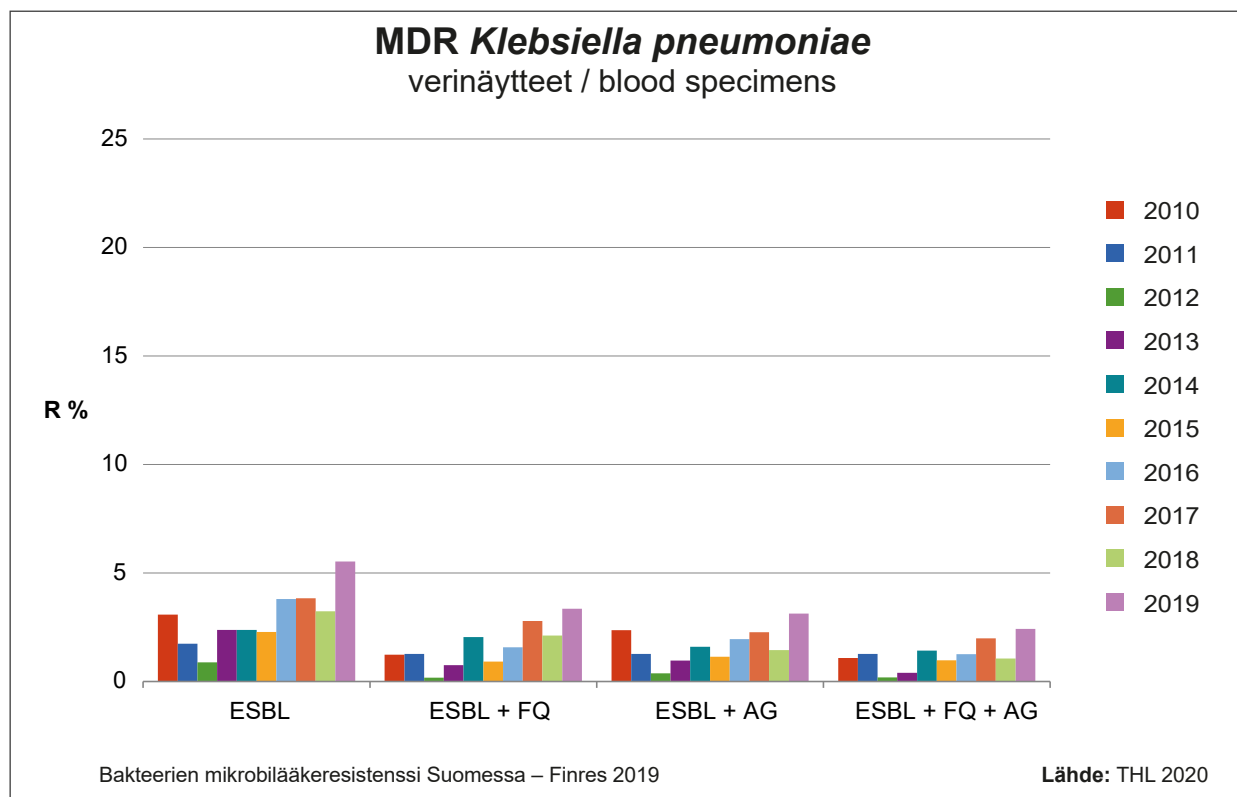
**Kaavio 22. ESBL:ää tuottavien *K. pneumoniae* -kantojen osuus eri näytetyypeissä vuosina 2010–2019.**

Taulukko 20. *K. pneumoniae* -kantojen ESBL:n tuoton testausmäärät ja ESBL-osuudet.

Näytetyyppi		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
virtsa / urine	Testatut	12 718	12 393	13 403	14 032	14 374	14 256	15 834	15 745	15 240	15 040
	ESBL %	0,70	1,00	1,20	0,90	1,30	1,30	1,70	2,80	3,10	3,40
veri / blood	Testatut	488	402	570	549	590	658	763	756	805	869
	ESBL %	3,1	1,7	0,9	2,4	2,4	2,3	3,8	3,8	3,2	5,5

Moniresistenssi

Sellaiset verestä eristetyt *K. pneumoniae* -kannat, jotka ovat ESBL:ää tuottavia ja samanaikaisesti resistenttejä fluorokinoloneja ja aminoglykosideja kohtaan ovat Suomessa harvinaisia.



Kaavio 23. Verestä eristettyjen *K. pneumoniae* -kantojen moniresistenssin kehittyminen vuosina 2010–2019. Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

Taulukko 21. Verestä eristettyjen *K. pneumoniae* -kantojen testausmäärät ja moniresistenssi.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ESBL	Testatut	488	402	570	549	590	658	763	756	805	869
	R %	3,1	1,7	0,9	2,4	2,4	2,3	3,8	3,8	3,2	5,5
ESBL + FQ	Testatut	488	396	563	536	588	658	762	754	803	865
	R %	1,2	1,3	0,2	0,7	2,0	0,9	1,6	2,8	2,1	3,4
ESBL + AG	Testatut	465	396	535	520	564	618	716	706	759	831
	R %	2,4	1,3	0,4	1,0	1,6	1,1	2,0	2,3	1,4	3,1
ESBL + FQ + AG	Testatut	465	396	528	507	562	618	715	704	757	827
	R %	1,1	1,3	0,2	0,4	1,4	1,0	1,3	2,0	1,1	2,4

*Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

Resistenssin merkitys

Veriviljelyistä eristettyjen *K. pneumoniae* -kantojen herkkyys mikrobilääkkeitä kohtaan on pysynyt hyvänä. Merkittävää on, että ESBL:ää tuottavien *K. pneumoniae* -kantojen määrä on pysynyt matalana, tosin niiden osuus on nousussa. ESBL:ää tuottavien kantojen kohdalla on lisäksi todettava, että moniresistenssi verestä eristetyissä kannoissa on edelleen harvinaista. Maailmalla on kuvattuna hyvinkin resistenttien ESBL:ää ja/ tai karbapenemaaseja tuottavien *K. pneumoniae* -kantojen aiheuttamia epidemioita. Suomessakin on viime vuosina havaittu muutamia rypäitä ja joissain tapauksissa niiden pysäyttäminen on ollut haastavaa (1,2). Lähes kaikille mikrobilääkkeille resistenttejä *K. pneumoniae* -kantoja on eristetty myös Suomesta. Useimmiten ne löydetään kolonisaationäyhteistä seulontaviljelyiden yhteydessä. Potilailla on näissä tilanteissa usein kontakti ulkomaille (3). Vuonna 2019 Suomessa löydettiin 58 *K. pneumoniae* -kantaa, joilla oli karbapenemaasi. Yleisimmät karbapenemaasit olivat KPC-3, NDM-5, OXA-181 ja OXA-48 (4).

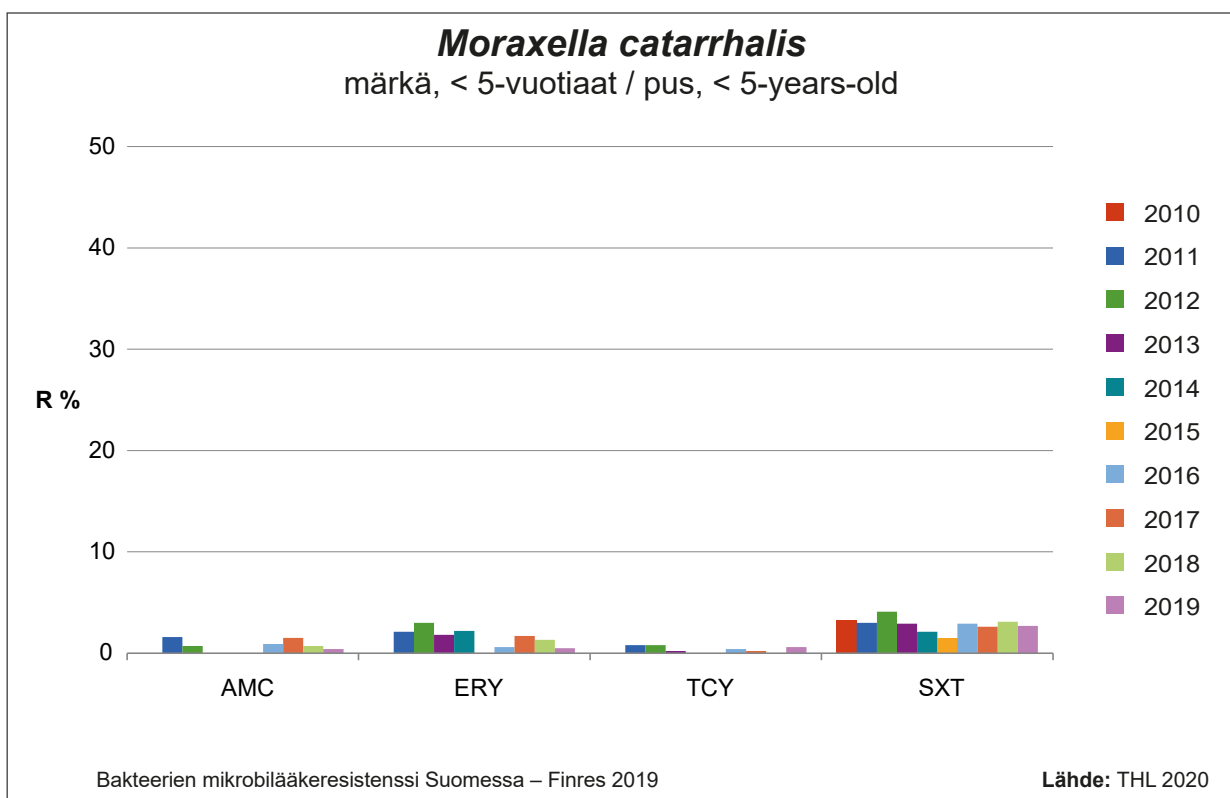
Viitteet

1. Räisänen K, Lyytikäinen O, Kauranen J, Tarkka E, Forsblom-Helander B, Grönroos JO, Vuento R, Arifulla D, Sarvikivi E, Toura S, Jalava J.: Molecular epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacterales in Finland, 2012-2018. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020 Sep;39(9):1651-1656. doi: 10.1007/s10096-020-03885-w. Epub 2020 Apr 19.
2. van Beek J, Räisänen K, Broas M, Kauranen J, Kähkölä A, Laine J, Mustonen E, Nurkkala T, Puhto T, Sinkkonen J, Torvinen S, Vornanen T, Vuento R, Jalava J, Lyytikäinen O.: Tracing local and regional clusters of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* ST512 with whole genome sequencing, Finland, 2013 to 2018. , Euro Surveill. 2019 Sep;24(38)
3. Jalava J, Österblad M, Hakanen A, Rissanen AM, Kirveskari J, Vaara M. Suomen Lääkärilehti 2011, 18:1477-1482.
4. Tartuntataudit Suomessa 2019: <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/seurantajarjestelmat-ja-rekisterit/tartuntatautirekisteri/tartuntatautien-esiintyvyytilastot/tartuntatautien-esiintyvyyys-suomessa-raportit>

10 *Moraxella catarrhalis*

Resistenssin kehitys

Pienten lasten märkänäytteistä eristettyjen *Moraxella catarrhalis* -kantojen herkkyys on säilynyt totutulla tasolla. Pääsääntöisesti kannat ovat herkkiä amoksisilliini-klavulaanihapolle, erytromysiinille, tetrasykliinille ja sulfatrimetopriimille. Bakteerin tuottaman beetalaktamaasin vuoksi amoksisilliini ei tehoa *M. catarrhalis* -kantaan.



Kaavio 24. Alle 5-vuotiaiden lasten märkänäytteistä eristettyjen *M. catarrhalis* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019.

Taulukko 22. Alle 5-vuotiaiden lasten märkänäytteistä eristettyjen *M. catarrhalis* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Amoksisilliini-klavulaanihappo (AMC)	Testatut	435	1 012	879	383	382	447	423	388	449	467
	R %	**	1,6	0,7	**	**	**	0,9	1,5	0,7	0,4
Erytromysiini (ERY)	Testatut	414	665	641	562	500	561	487	416	315	369
	R %	**	2,1	3,0	1,8	2,2	0,0	0,6	1,7	1,3	0,5
Tetrasykliini (TCY)	Testatut	436	666	653	568	503	544	476	423	316	318
	R %	**	0,8	0,8	0,2	0,0	0,0	0,4	0,2	0,0	0,6
Sulfatrimetopriimi (SXT)	Testatut	1 059	1 062	988	870	852	934	770	694	516	624
	R %	3,2	3,0	4,1	2,9	2,1	1,5	2,9	2,6	3,1	2,7

** Mikrobilääkeherkkyys on testattu < 50 %, joten R % ei ole laskettu.

11 Mykobakteerit

Ei-tuberkuloottiset mykobakteerit

Syyskuusta 2016 Terveyden ja hyvinvoinnin laitos on tehnyt ei-tuberkuloottisten mykobakteerien lääkeherkkyysmäärittämiä mikroliemilaimennosmenetelmällä, jonka suoritus ja saatujen MIC-arvojen tulkinta perustuu CLSI:n standardiin M24 (1). Lääkeherkkyysmäärittämiä tehdään kliinisesti merkittävistä löydöksistä, kuten verestä tai muista normaalisti steriileistä näytteistä eristetyistä mykobakteerikannoista. Hengitystie-näytteiden kohdalla on vaikeampaa arvioida kliininen merkittävyys, mutta esim. kaksi värjäyspositiivista ysköstä tai keuhkobiopsianäyte, joka histopatologisesti näyttää mykobakteerin aiheuttamalta ja on viljelypositiivinen ei-tuberkuloottisten mykobakteerien suhteen, määrittää löydöksen kliinisesti merkittäväksi.

Vuonna 2019 THL:een on lähetetty lääkeherkkyysmäärittämiin 639 kantaa, joista 454 on uusia löydöksiä. Alle 5-vuotiailla lapsilla on viisi *M. avium* -löydöstä. Valtaosa löydöksistä (342) on yli 60-vuotiailla. Uusia verilöydöksiä on yksi. Vajaa puolet uusista kannoista kuuluu MAC *M. avium* -kompleksiin (*M. avium* 116; *M. intracellulare* 65). Neljännes uusista kannoista on nopeakasvuisia mykobakteereja (*M. fortuitum* 53; *M. abscessus* -kompleksin kanta 23; *M. chelonae* 23).

Taulukko 23. Uusien *M. avium*- ja *M. intracellulare* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke	Laji	<i>M.avium</i>	<i>M.intracellulare</i>
	Testatut	116	65
Klaritromysiini (CLR)	R %	0	0
	I %	0	0
Linetsolidi (LZD)	R %	72	58
	I %	24	37
Moksifloksasiini (MOX)	R %	67	63
	I %	22	31

Taulukko 24. Uusien nopeakasvuisten mykobakteereiden *M. fortuitum*- ja *M. chelonae* -kantojen sekä *M. abscessus* -kompleksin kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke	Laji	<i>M.fortuitum</i>	<i>M.abscessus</i>	<i>M.chelonae</i>
	Testatut	53	23	23
Amikasiini (AMK)	R %	0	0	13
	I %	0	0	4
Siprofloksasiini (CIP)	R %	0	100	48
	I %	0	0	35
Klaritromysiini (CLR)	R %	26	48*	0
	I %	30	0	0
Doksisykliini (DOX)	R %	66	100	87
	I %	0		0
Kefoksiitiini (FOX)	R %	0	9	100
	I %	80	91	
Imipeneemi (IMI)	R %	0	30	82
	I %	47	70	18
Linetsolidi (LZD)	R %	8	22	4
	I %	9	19	39
Moksifloksasiini (MXF)	R %	0	100	70
	I %	0		22
Sulfatrimetopriimi (SXT)	R %	0	74	74
	I %	0	0	0
Tobramysiini (TOB)**	R %			4
	I %			13

* Indusoitava makrolidiresistenssi *M. abscessus* -kannoilla.

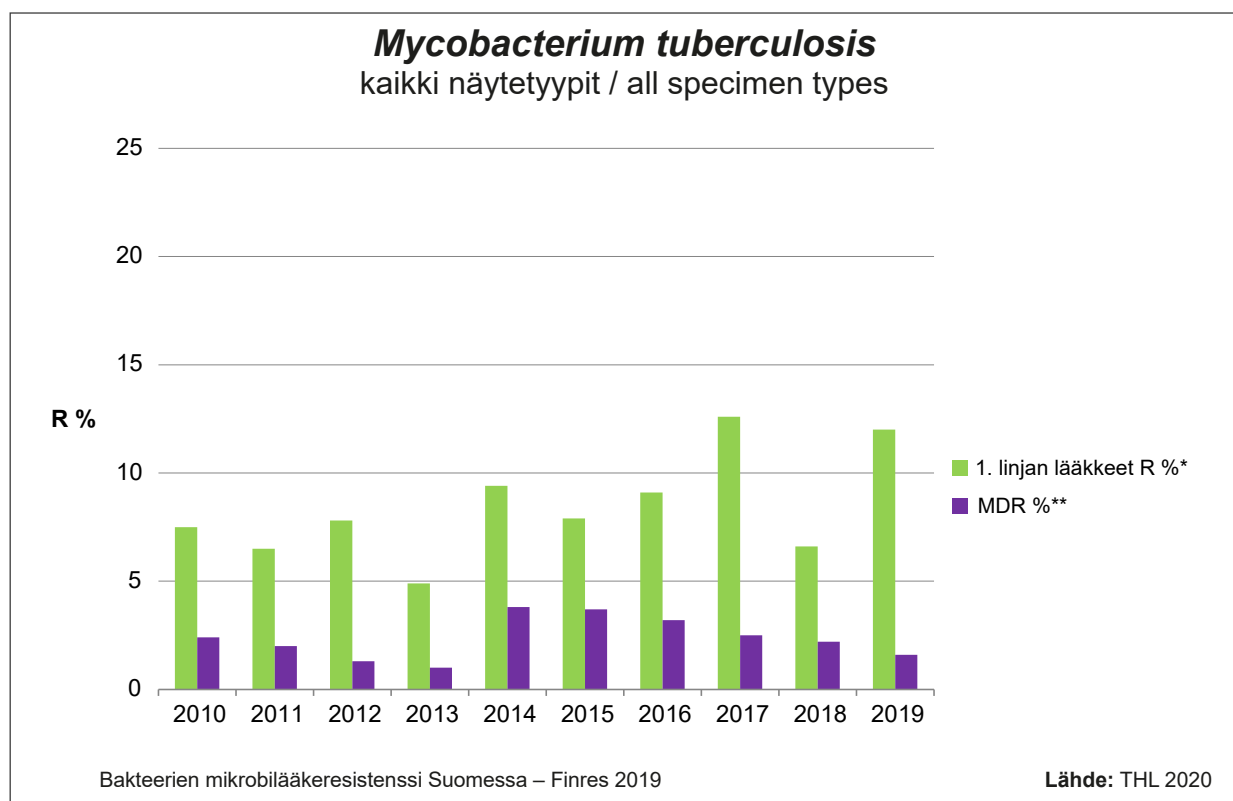
** Tulkinta vain *M. chelonae* -kannoille.

Mycobacterium tuberculosis

Resistenssin kehitys

Mycobacterium tuberculosis -kantojen lääkeherkkyystilanne on Suomessa vielä hyvä ja n. 90 % uusista kannoista on herkkiä kaikille ensilinjan lääkkeille. Vuonna 2019 *M. tuberculosis* -kannoista täysin herkkiä oli 88 % ja resistenssi yhdelle tai useammalle lääkkeelle todettiin 12 % tapauksista. Yleisintä resistenssi on isoniatsidille ja streptomysiinille.

Tärkeimmille tuberkuloosilääkkeille vastustuskykyisiä moniresistenttejä MDR-TB kantoja (resistenssi vähintään isoniatsidille ja rifampisiinille) on vuosittain todettu 2–8 kpl (1,0–3,8 %). Vuoden 2019 aikana havaittiin kolme MDR-tapausta. MDR-tapaukset olivat ulkomaalaissyntyisiä: potilaat olivat kotoisin Virossa ja Venäjältä. Yksi MDR-tapaus todettiin turvapaikanhakijalla.



Kaavio 25. *M. tuberculosis* -kantojen resistenssin kehitys 2010–2019. *Resistenssi mitä tahansa 1. linjan lääkettä kohtaan (isoniatsidi, rifampisiini, etambutoli, streptomysiini ja pyratsiiniamidi). **MDR on resistenssi vähintään isoniatsidille ja rifampisiinille.

Taulukko 25. *M. tuberculosis* -kantojen testausmäärät (kaikki näytetyypit) ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Kaikki 1. linjan lääkkeet	Testatut	254	248	230	206	212	216	186	199	183	184
	1. linjan lääkkeet R %*	7,5	6,5	7,8	4,9	9,4	7,9	9,1	12,6	6,6	12,0
	MDR %**	2,4	2,0	1,3	1,0	3,8	3,7	3,2	2,5	2,2	1,6

*Resistenssi mitä tahansa 1. linjan lääkettä kohtaan (isoniatsidi, rifampisiini, etambutoli, streptomysiini tai pyratsiiniamidi)

**MDR on resistenssi vähintään isoniatsidille ja rifampisiinille

Viitteet

1. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard, 3rd Edition M24 (2018)

12 *Neisseria gonorrhoeae*

Resistenssin kehitys

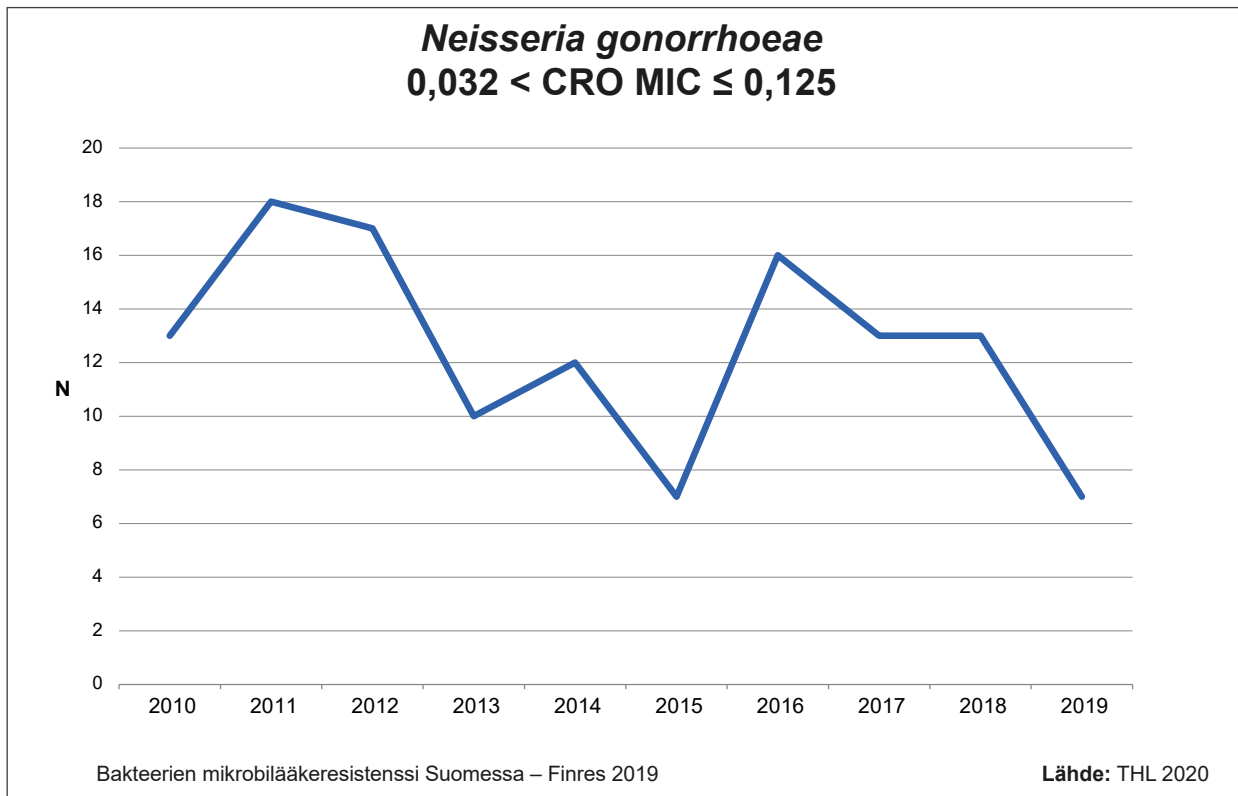
Vuonna 2019 Suomessa ilmoitettiin tartuntatautirekisteriin 605 *N. gonorrhoeae*n aiheuttamaa infektiota (ilmaantuvuus 11,0/100 000), joista valtaosa, 66 %, oli Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin alueelta. Potilasnäytteestä gonokokki on osoitettu yleisimmin geenimonistusmenetelmällä, mutta mikrobilääkeherkkyydet on voitu määrittää vain viljellyille kannoille, joita oli 335 kpl.

Fluorokinoloniresistenssi Suomessa on pysytellyt pitkään n. 60 % tasolla, mutta aivan viime vuosina se on hieman laskenut, ollen 2019 50,7 %. Yhtään keftriaksonille kliinisesti resistenttiä (MIC > 0,125 mg/l) kantaa ei ole Suomessa raportoitu. ECOFF-raja (Epidemiologinen cut-off) erottaa villityypin kannat sellaisista kannoista, joille on kehittynyt yksi tai useampi resistenssimekanismi ja joiden MIC-arvo on tällöin hieman noussut. Hoidossa rutiinisti käytettävällä antibioottiansostuksella on kuitenkin mahdollista saada riittävän korkeat MIC-arvon ylittävät pitoisuudet hoidossa tällaisiakin kantoja hoidettaessa. ECOFF-ajan ylittäneitä, mutta kliinisesti vielä herkkiä kantoja ($0,032 < \text{MIC} \leq 0,125$) oli vuonna 2019 2,1 %, eikä niiden osuudessa ole havaittu muutosta huonompaan.

Taulukko 26. *N. gonorrhoeae* -kantojen testausmäärät (kaikki näytetyypit) ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Siprofloksasiini (CIP)	Testatut	122	144	144	143	126	144	230	362	267	335
	R %	56,6	56,3	61,8	62,2	61,1	55,6	56,1	45,6	51,3	50,7
Keftriaksoni (CRO)	Testatut	121	145	146	146	126	144	230	361	267	334
	R %	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	$0,032 < \text{MIC} \leq 0,125$ (määrä)*	13	18	17	10	12	7	16	13	13	7
	$0,032 < \text{MIC} \leq 0,125$ (%)*	11,3	12,4	11,6	6,8	9,5	4,9	6,9	3,6	4,9	2,1

*Mukana kaikki testatut kannat. EUCAST-standardin keftriaksoni ECOFF = 0.032 mg/l.



Kaavio 26. *N. gonorrhoeae* keftriaksonille herkkien, ei-villityypin -kantojen (0,032 mg/l < MIC ≤ 0,125 mg/l) määrän kehitys vuosina 2010–2019. Näillä kannoilla on yksi tai useampi resistenssimekanismi, joka ei kuitenkaan vielä aiheuta kliinistä resistenssiä, erityisesti käytettäessä yhdessä atsitromysiinin kanssa.

Resistenssin merkitys

Ilmoitettujen tautitapausten määrät kaksinkertaistuivat aikavälillä 2015–2017 (2015: 281 kpl, 2017: 604 kpl) nykyiselle vakiintuneelle tasolle (2018: 502 kpl, 2019: 605 kpl). Vaikka tippuri onkin Suomessa varsin harvinainen sairaus, on se maailmalla edelleen hyvin yleinen.

Tämän hetkisten hoitosuositusten mukaisesti tippurin empirinen hoito sekä sukuelinten että niiden ulkopuolista tippuria (esim. nielutippuri) hoidettaessa on keftriaksonin (500 mg i.m.) ja atsitromysiinin (2 g p.o.) kerta-annosten yhdistelmä (1, 2). Tehtyjen herkkyysmääritysten perusteella keftriaksonia voidaan edelleen pitää riittävällä annostuksella tehokkaana. Sen sijaan siprofloksasiini on tehoton noin puolessa tapauksista, joten sitä ei pidä käyttää empirisenä hoitona ilman tietoa kannan herkkyudesta tälle lääkkeelle. Atsitromysiinille yhden tai useamman resistenssimekanismin omaavia kantoja oli HUS-alueen vuoden 2019 gonokokkikannoista 4 % EUCASTin vuoden 2019 ECOFF-arvoa, 1 mg/ml, käyttäen (3). HUSLABissa analysoitujen gonokokkikantojen herkkyysmääritykset tehdään tippurin eurooppalaisen resistenssiseurannan (Euro-GASP) vaatimusten mukaisesti ja HUSLABin kannat edustavat Suomea tässä seurannassa vuosittain (4).

Moniresistentin tippurin hoitoon ei tällä hetkellä ole 3. polven kefalosporiineja tehokkaampaa vaihtoehtoa, vaikkakin uusia tehokkaita mikrobilääkkeitä tai -lääkeyhdistelmiä etsitään. Tämän vuoksi keftriaksoniresistenssin huolellinen seuraaminen on tärkeää. Kefalosporiiniresistenssin ilmaantumisen myötä CDC onkin luokitellut gonokokin superbakteeriksi ja WHO on kehottanut varautumaan hoitoresistenttiin tippuriin (5). Maailmalla on myös kuvattu enenevässä määrin resistenssin kehittymistä myös atsitromysiinille (6). Maaliskuussa 2018 raportoitiinkin ensimmäinen sekä keftriaksonille että atsitromysiinille korkeasti resistentti gonokokkikanta Englannissa (7).

Gonokokin diagnostiikassa nukleiinihapon osoitustestiä (NhO) käytetään oireettoman potilaan seulontatestinä sekä epäiltäessä genitaalialueen tai muun alueen tippuria. Diagnoosin varmistuttua tulee aina ottaa myös viljelynäyte (GcVi) ennen antibiootihoidon aloittamista, jotta voidaan sekä varmistua potilaan parhaasta hoidosta että seurata resistenssitilanteen kehittymistä.

Viitteet

1. Seksitaudit. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Sukupuolitautien Vastustamisyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (viitattu 10.09.2020). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
2. Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2013; 24:85–92.
3. Korhonen S, Haiko J, Pätäri-Sampo A: HUSRES herkkyystilastot 2019. Luettavissa: https://huslab.fi/ohjekirjan_liitteet/mikrobiologian_ohjeet/mikrobiologian_tilastoja/index.html
4. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe. Results summary 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/gonococcal-antimicrobial-susceptibility-Euro-GASP-2018.pdf>
5. World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research. *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO; 2012. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in; p. 1-36.
6. Derby A, Mekonnen D, Woldeamanuel Y, Abebe T. Azithromycin resistant gonococci: a literature review. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2020;9:138.
7. Public Health England. UK case of *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin and resistance to ceftriaxone acquired abroad. May 2018. Luettavissa: <https://www.gov.uk/government/publications/multi-drug-resistant-gonorrhoea-in-england-2018>

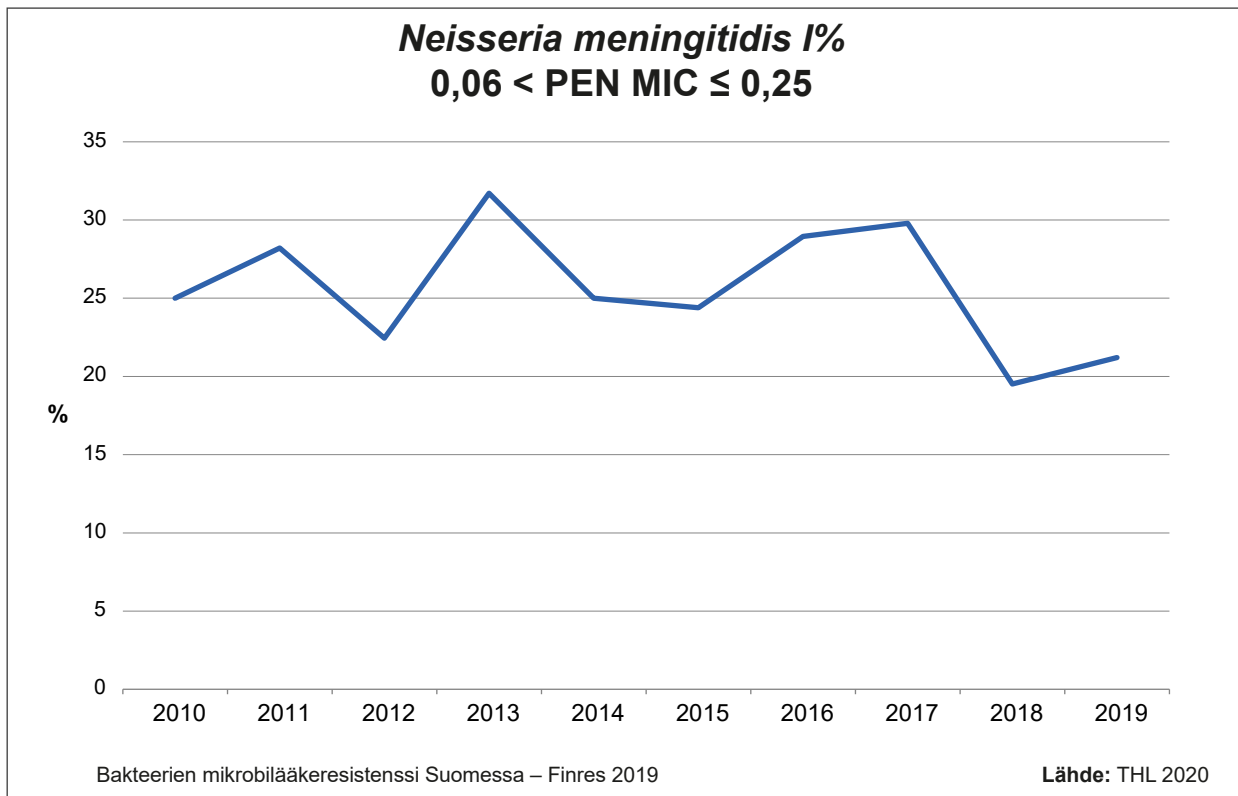
13 *Neisseria meningitidis*

Resistenssin kehitys

Vuonna 2019 vain suurella annoksella penisilliinille herkkiä (I ; $0,06 < MIC \leq 0,25$) meningokokkikantoja oli 7 kpl (21 %). Tämä on lähes saman verran kuin edellisvuonna. Penisilliinille resistenttejä ($MIC > 0,25$) kantoja raportoitiin 2 kpl (6,1 %). Edellisvuosien tapaan keftriaksonille resistenttejä kantoja ei tavattu. Muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta kannat ovat pysyneet herkkinä myös meningokokin nielukantajuuden eradikoinnissa käytettäville siprofloksasiinille ja rifampisiinille.

Taulukko 27. *N. meningitidis* -kantojen testaus- ja resistenttien kantojen määrät. Mukana kaikki kannat, joille on MIC-tulos.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Siprofloksasiini (CIP)	Testatut	52	41	50	36	34	40	37	42	37	33
	R määrä	2	0	0	1	0	1	1	0	0	0
Keftriaksoni (CRO)	Testatut	46	41	47	41	36	40	37	46	41	33
	R määrä	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Penisilliini (PEN)	Testatut	36	39	49	41	36	41	38	47	41	33
	R määrä	0	0	2	0	2	1	0	0	0	2
	I määrä ($0,06 < MIC \leq 0,25$)	9	11	11	13	9	10	11	14	8	7
	I% ($0,06 < MIC \leq 0,25$)	25	28	22	32	25	24	29	30	20	21
Rifampisiini (RIF)	Testatut	25	18	24	22	18	19	19	28	22	18
	R määrä	1	0	0	0	2	0	1	0	1	1



Kaavio 27. Vain suurella annoksella penisilliinille herkkien (I; 0,06 < MIC ≤ 0,25) *N. meningitidis* -kantojen (I; 0,06 < MIC ≤ 0,25) prosentuaalisen osuuden kehitys kaikista kannoista, joille on MIC-tulos, vuosina 2010–2019.

Resistenssin merkitys

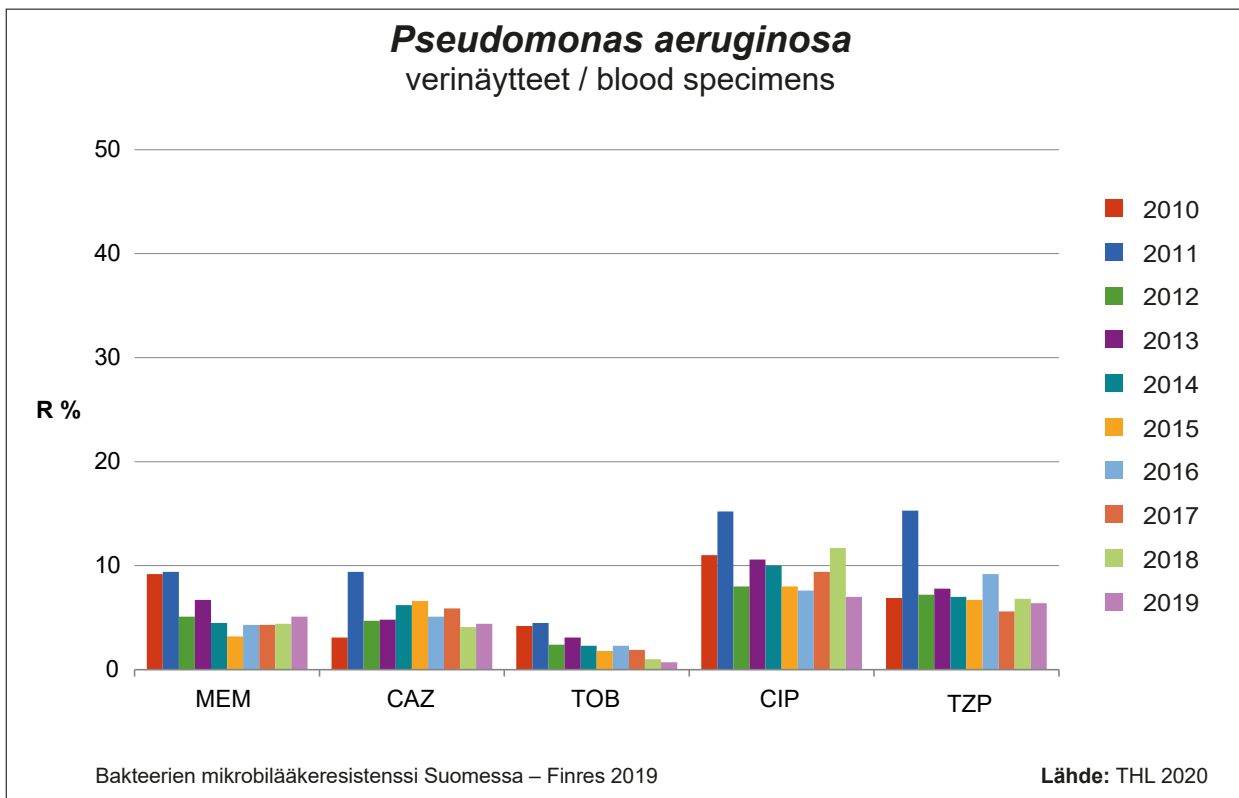
N. meningitidis -kantojen herkkyys keftriaksonille on säilynyt Suomessa hyvänä. Sen sijaan keskimäärin joka neljäs vuoden 2010 jälkeen Finres-tietokantaan raportoiduista kannoista on ollut vain suurella annoksella penisilliinille herkkä (I) vaatien isomman annostuksen hoitovasteen varmistamiseksi. Tämä on samaa luokkaa, kuin mitä on raportoitu viime vuosina Ruotsista, mutta eteläisessä Euroopassa jopa yli puolet kannoista voi olla penisilliinille herkkydeltään alentuneita. Penisilliinille resistenttien (R) kantojen osuus on pysynyt matalalla tasolla niin Suomessa kuin muuallakin Euroopassa. Myös siprofloksasiinille ja rifampisiinille resistenttejä kantoja on tavattu Suomessa vain harvakseltaan.

14 *Pseudomonas aeruginosa*

Resistenssin kehitys

Pseudomonas aeruginosa on tavallisin, kliinisesti tärkein *Pseudomonas*-laji. Tässä raportissa *P. aeruginosa* -kannat on ryhmitelty verestä, virtsasta ja märkänäytteistä eristettyihin kantoihin. Se on luonnostaan resistentti monille mikrobilääkkeille, mutta herkkä amikasiinille sekä mm. oheisissa taulukoissa esitetyille mikrobilääkkeille.

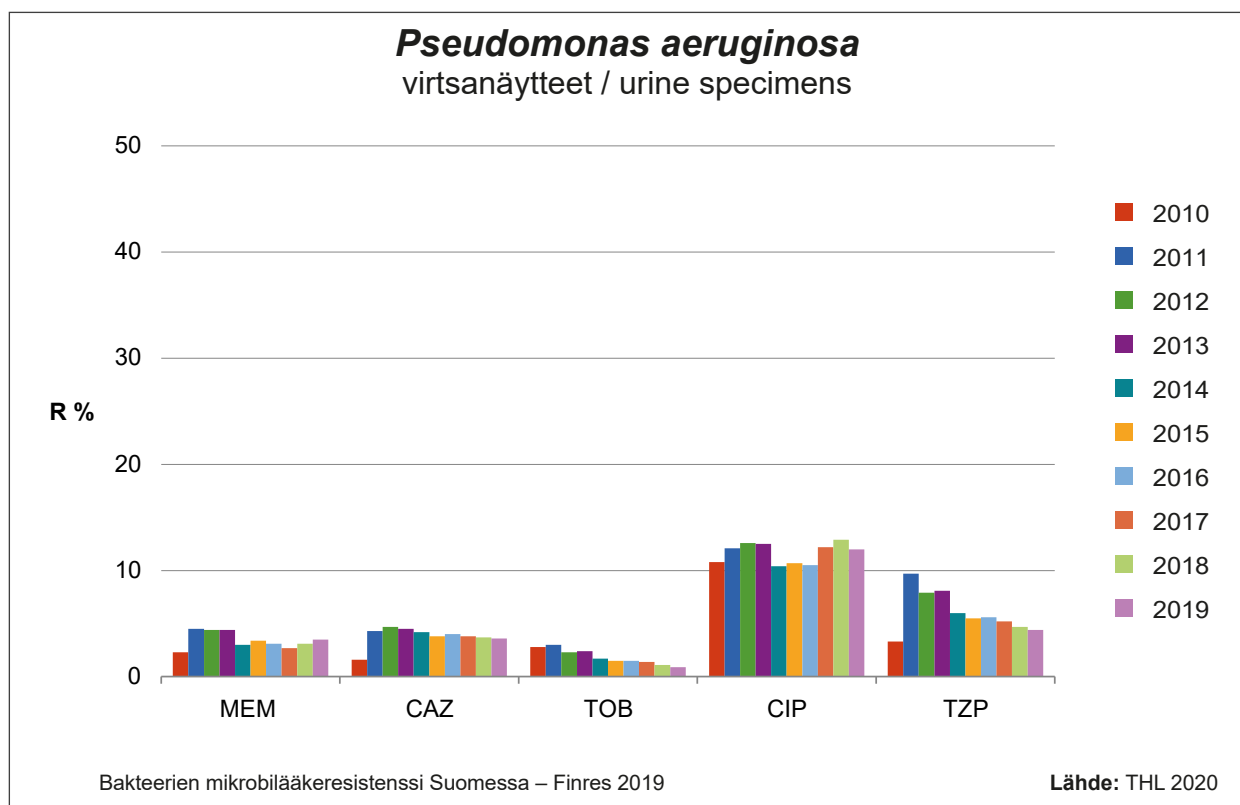
Herkkyystilanne kaikissa ryhmissä on edelleen pääosin hyvä. Siprofloksasiiniresistenttejä kantoja oli vuonna 2019 verikannoista 7,0 %, virtsakannoista 12,0 % ja märkäkannoista 9,3 %. Vastaavat resistenssiprosentit meropeneemille olivat 5,1 % (veri), 3,5 % (virtsa) ja 3,6 % (märkä). Keftatsidiimiresistenssi oli samaa luokkaa meropenemiresistenssin kanssa.



Kaavio 28. Verestä eristettyjen *P. aeruginosa* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019.

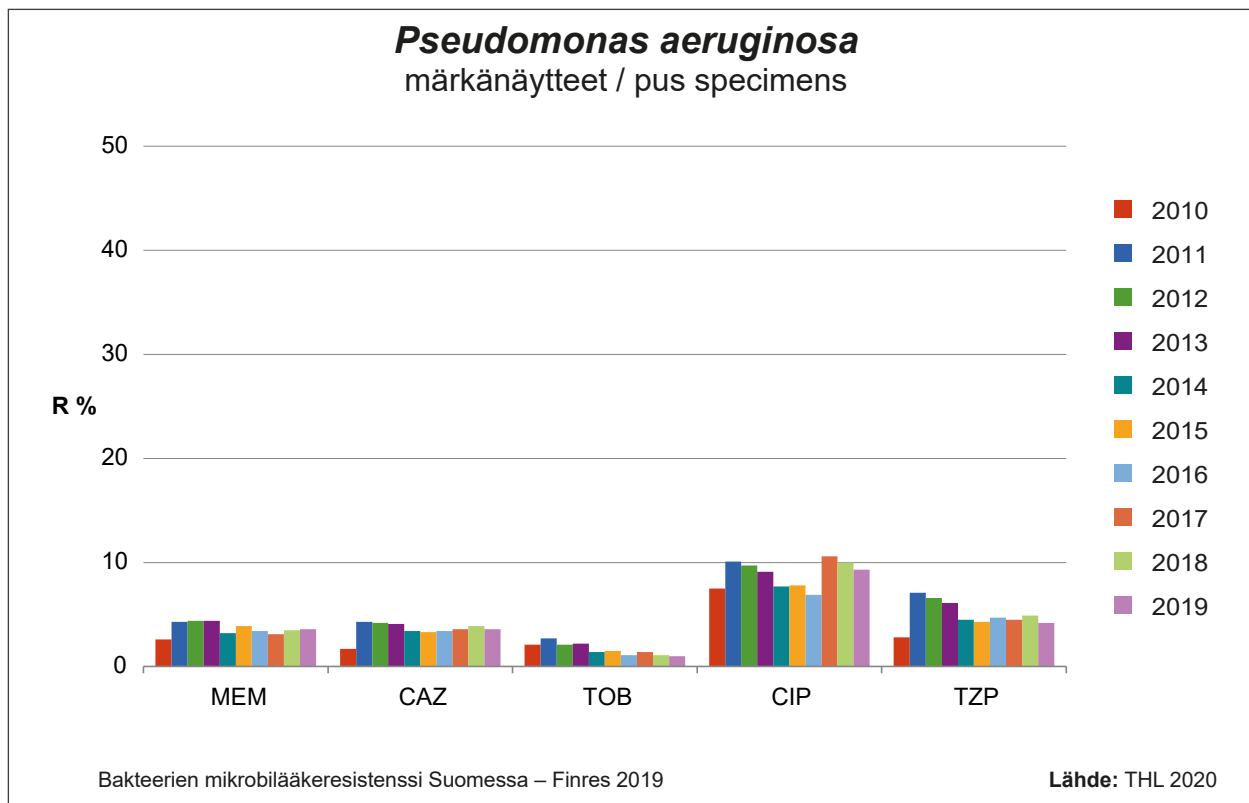
Taulukko 28. Verestä eristettyjen *P. aeruginosa* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Meropeneemi (MEM)	Testatut	303	267	331	312	308	339	350	374	386	453
	R %	9,2	9,4	5,1	6,7	4,5	3,2	4,3	4,3	4,4	5,1
Keftatsidiimi (CAZ)	Testatut	320	213	319	314	305	332	351	376	388	454
	R %	3,1	9,4	4,7	4,8	6,2	6,6	5,1	5,9	4,1	4,4
Tobramysiini (TOB)	Testatut	309	267	333	319	304	334	349	373	383	452
	R %	4,2	4,5	2,4	3,1	2,3	1,8	2,3	1,9	1,0	0,7
Siprofloksasiini (CIP)	Testatut	319	231	327	312	290	300	291	278	333	399
	R %	11,0	15,2	8,0	10,6	10,0	8,0	7,6	9,4	11,7	7,0
Piperasilliini-tatsobaktaami (TZP)	Testatut	306	209	321	319	302	326	348	372	383	451
	R %	6,9	15,3	7,2	7,8	7,0	6,7	9,2	5,6	6,8	6,4

**Kaavio 29. Virtsasta eristettyjen *P. aeruginosa* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019.**

Taulukko 29. Virtsasta eristettyjen *P. aeruginosa* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Meropeneemi (MEM)	Testatut	6 488	6 273	6 081	6 116	6 185	5 701	5 760	5 767	5 676	5 360
	R %	2,3	4,5	4,4	4,4	3,0	3,4	3,1	2,7	3,1	3,5
Keftatsidiimi (CAZ)	Testatut	7 261	5 121	6 113	6 176	6 220	5 718	5 818	5 854	5 722	5 398
	R %	1,6	4,3	4,7	4,5	4,2	3,8	4,0	3,8	3,7	3,6
Tobramysiini (TOB)	Testatut	6 988	6 424	6 364	6 325	6 312	5 779	5 786	5 847	5 722	5 396
	R %	2,8	3,0	2,3	2,4	1,7	1,5	1,5	1,4	1,1	0,9
Siprofloksasiini (CIP)	Testatut	6 683	5 759	5 358	4 992	4 955	4 530	4 597	4 646	4 847	4 667
	R %	10,8	12,1	12,6	12,5	10,4	10,7	10,5	12,2	12,9	12,0
Piperasilliini-tatsobaktaami (TZP)	Testatut	6 900	4 869	6 273	6 333	6 216	5 710	5 814	5 852	5 722	5 397
	R %	3,3	9,7	7,9	8,1	6,0	5,5	5,6	5,2	4,7	4,4

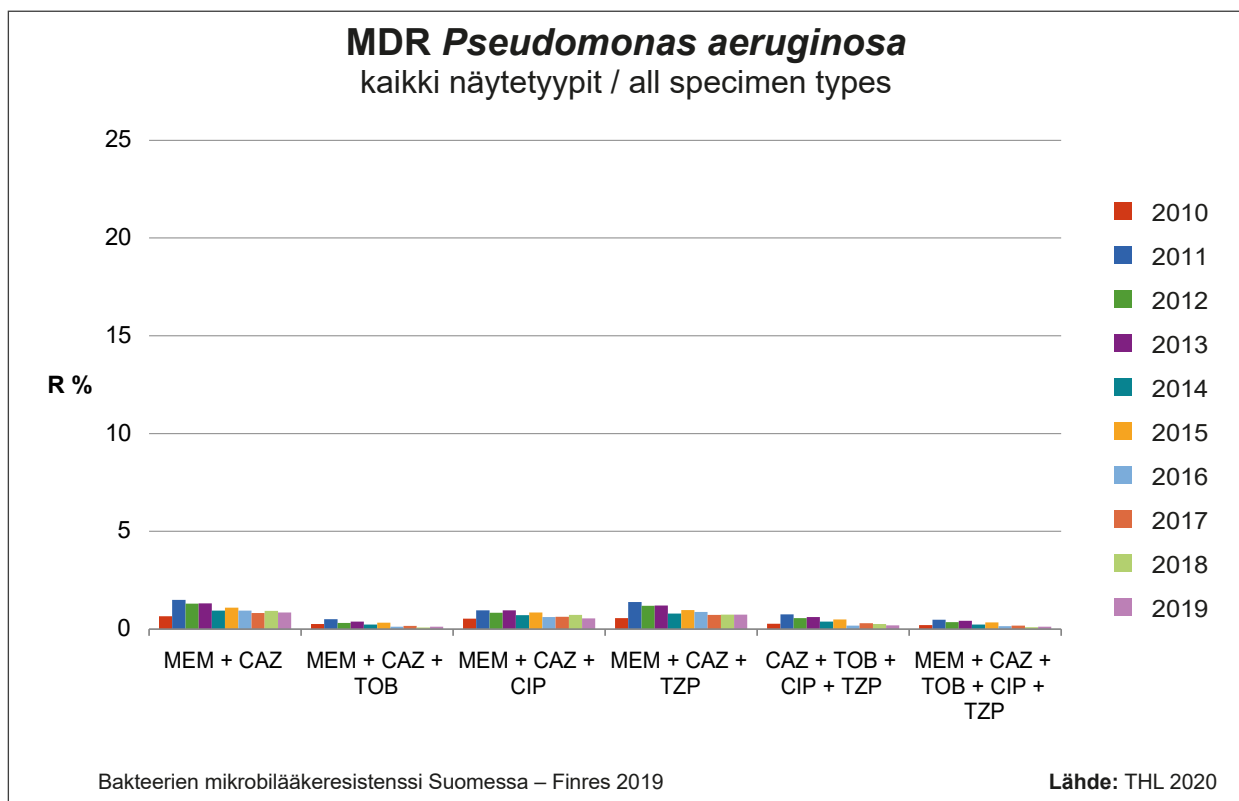
**Kaavio 30. Märkänäytteistä eristettyjen *P. aeruginosa* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019.**

Taulukko 30. Märkänäytteistä eristettyjen *P. aeruginosa* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Meropeneemi (MEM)	Testatut	6 729	6 732	6 529	6 891	7 257	6 608	6 823	6 318	5 741	4 717
	R %	2,6	4,3	4,4	4,4	3,2	3,9	3,4	3,1	3,5	3,6
Keftatsidiimi (CAZ)	Testatut	7 666	5 893	6 590	7 009	7 220	6 588	6 836	6 326	5 743	4 863
	R %	1,7	4,3	4,2	4,1	3,4	3,3	3,4	3,6	3,9	3,6
Tobramysiini (TOB)	Testatut	7 439	7 353	6 789	7 109	7 263	6 573	6 754	6 316	5 761	4 875
	R %	2,1	2,7	2,1	2,2	1,4	1,5	1,1	1,4	1,1	1,0
Siprofloksasiini (CIP)	Testatut	7 618	6 981	6 234	6 482	6 615	6 024	6 122	5 588	5 268	4 515
	R %	7,5	10,1	9,7	9,1	7,7	7,8	6,9	10,6	10,0	9,3
Piperasilliini-tatsobaktaami (TZP)	Testatut	7 391	5 617	6 703	7 140	7 208	6 581	6 832	6 326	5 739	4 858
	R %	2,8	7,1	6,6	6,1	4,5	4,3	4,7	4,5	4,9	4,2

Moniresistenssi

Moniresistentit, eli vähintään keftatsidiimille sekä meropeneemille resistentit, ns. MDR *P. aeruginosa* -kannat ovat nykyään Suomessa varsin harvinaisia, eivätkä ne näytä yleistyneen viimeisen kymmenen vuoden aikana. Yhtäaikaisesti meropeneemille ja keftatsidiimille resistenttejä kantoja oli kaikista kannoista 0,9 % ja meropeneemille, keftatsidiimille, tobramysiinille, siprofloksasiinille ja piperasilliini-tatsobaktaamille resistenttejä kantoja 0,1 %.

**Kaavio 31. *P. aeruginosa* -kantojen moniresistenssin kehittyminen vuosina 2010–2019.**

Taulukko 31. *P. aeruginosa* -kantojen testausmäärät (kaikki näytetyypit) ja moniresistenssi.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
MEM + CAZ	Testatut	13 519	11 071	12 513	13 044	13 550	12 475	12 951	12 461	11 811	10 538
	R %	0,7	1,5	1,3	1,3	0,9	1,1	0,9	0,8	0,9	0,9
MEM + CAZ + TOB	Testatut	12 975	11 067	12 508	12 967	13 461	12 319	12 802	12 407	11 801	10 531
	R %	0,3	0,5	0,3	0,4	0,2	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1
MEM + CAZ + CIP	Testatut	12 766	11 069	11 237	11 307	11 453	10 496	10 955	10 414	10 403	9 397
	R %	0,5	1,0	0,8	1,0	0,7	0,8	0,6	0,6	0,7	0,5
MEM + CAZ + TZP	Testatut	13 256	10 532	12 493	13 033	13 531	12 450	12 939	12 452	11 800	10 530
	R %	0,6	1,4	1,2	1,2	0,8	1,0	0,9	0,7	0,7	0,7
CAZ + TOB + CIP + TZP	Testatut	13 300	10 683	11 725	11 697	11 546	10 484	10 861	10 452	10 438	9 553
	R %	0,3	0,7	0,6	0,6	0,4	0,5	0,2	0,3	0,3	0,2
MEM + CAZ + TOB + CIP + TZP	Testatut	11 963	10 528	11 214	11 225	11 356	10 322	10 797	10 354	10 387	9 385
	R %	0,2	0,5	0,4	0,4	0,2	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1

Resistenssin merkitys

P. aeruginosa aiheuttaa etenkin sairaalaympäristössä vaikeahoitaisia infektioita pehmytkudosinfektioista aina bakteremioihin ja vierasesineinfektioihin. Erityisessä riskissä ovat etenkin immuunipuutteiset sekä neutropeeniset potilaat, joilla *P. aeruginosa* aiheuttamat bakteremiat ovat kohtalokkaita ilman nopeasti aloitettua tehokasta mikrobilääkehoitoa. *P. aeruginosa* pystyy kehittämään useilla erilaisilla mekanismeilla nopeastikin resistenssiä sen hoidossa käytettyjä lääkkeitä vastaan. Paikoitellen Euroopassa jopa yli 25 % invasiivisten infektioiden aiheuttaneista kannoista on moniresistenttejä (1). WHO onkin luokitellut karbapeneemiresistentit *P. aeruginosa* -kannat kriittisiksi kohteiksi uusien bakteerilääkkeiden kehittämisessä (2). Hyvät mikrobilääkehoitokäytännöt sekä hyvien sairaalahygienisten toimien noudattaminen ovat jatkossakin ensiarvoisen tärkeitä näiden moniresistenttien kantojen yleistymisen ja leviämisen ehkäisyssä.

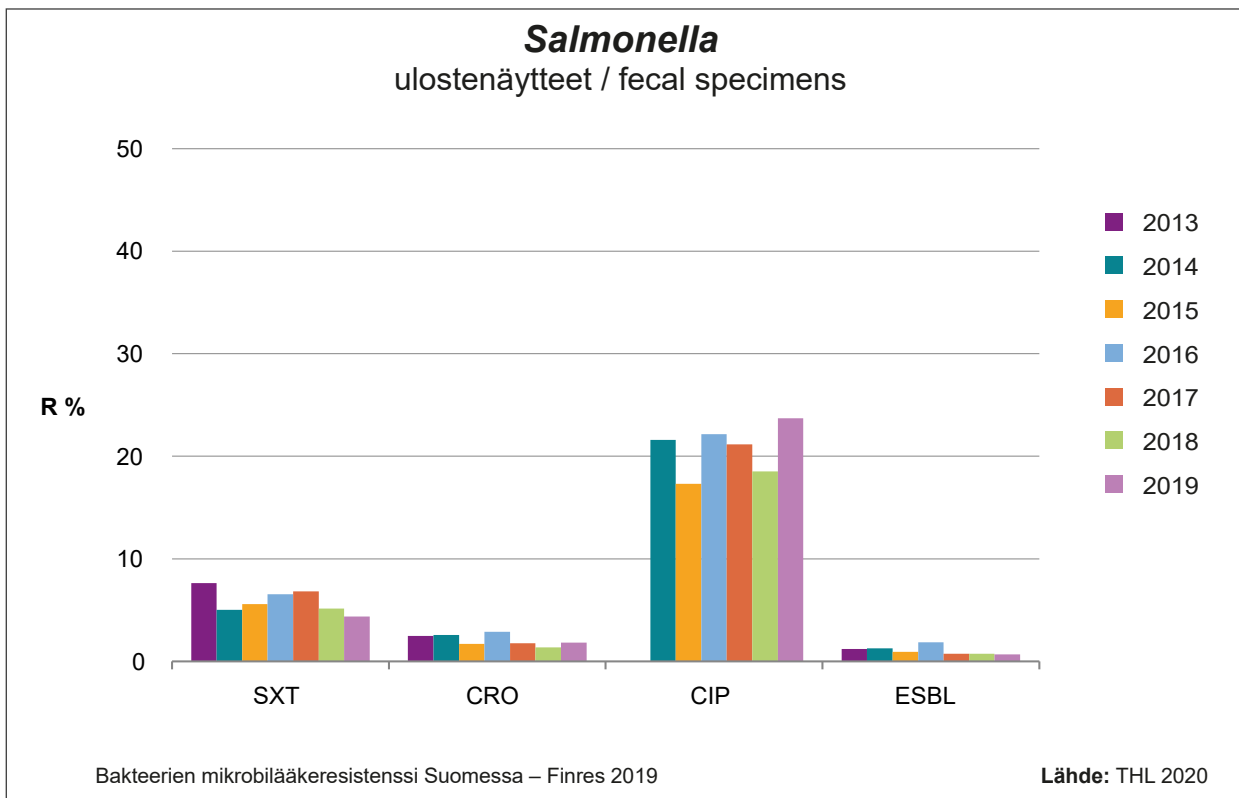
Viitteet

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019. Luettavissa: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>
2. World Health Organization. 2017. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Luettavissa: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

15 *Salmonella enterica*

Resistenssi 2019

Salmonellojen herkkyystuloksia on kerätty Finres-tietokantaan kuuden vuoden ajan. Vuonna 2019 saatiin tuloksia 16 FiRe-laboratoriosta. Yhteensä raportoitiin 1 126 salmonellakantaa, joista valtaosa, 1 041, oli eristetty ulosteesta ja 47 verestä. Ulostenäytteistä eristetyistä kannoista 15 % (156) oli seulontanäytteistä. Salmonellojen fluorokinoloniresistenssi on noussut edellisvuosista, kun taas ESBL-positiivisuus on edelleen hieman laskenut. Siprofloksasiinille resistenttien kantojen osuus oli 23,7 % (243/1025) ja ESBL-positiivisten osuus 0,7 % (7/1041). Kolmannen polven kefalosporiini-resistenssi on hieman noussut edellisvuodesta. Keftiaksonille resistenttien osuus oli 1,8 % (12/615). Sulfatrimetroprimiresistenssi on edelleen laskenut, resistenttien kantojen osuus oli 4,4 % (42/962).



Kaavio 32. Salmonellojen resistenssi tärkeimpiä mikrobilääkkeitä kohtaan ja ESBL-tuottavien kantojen osuus vuosina 2013–2019. Siprofloksasiinin tulokset vuosille 2017 ja 2018 on laskettu vuoden 2019 raja-arvojen mukaan.

Resistenssin merkitys

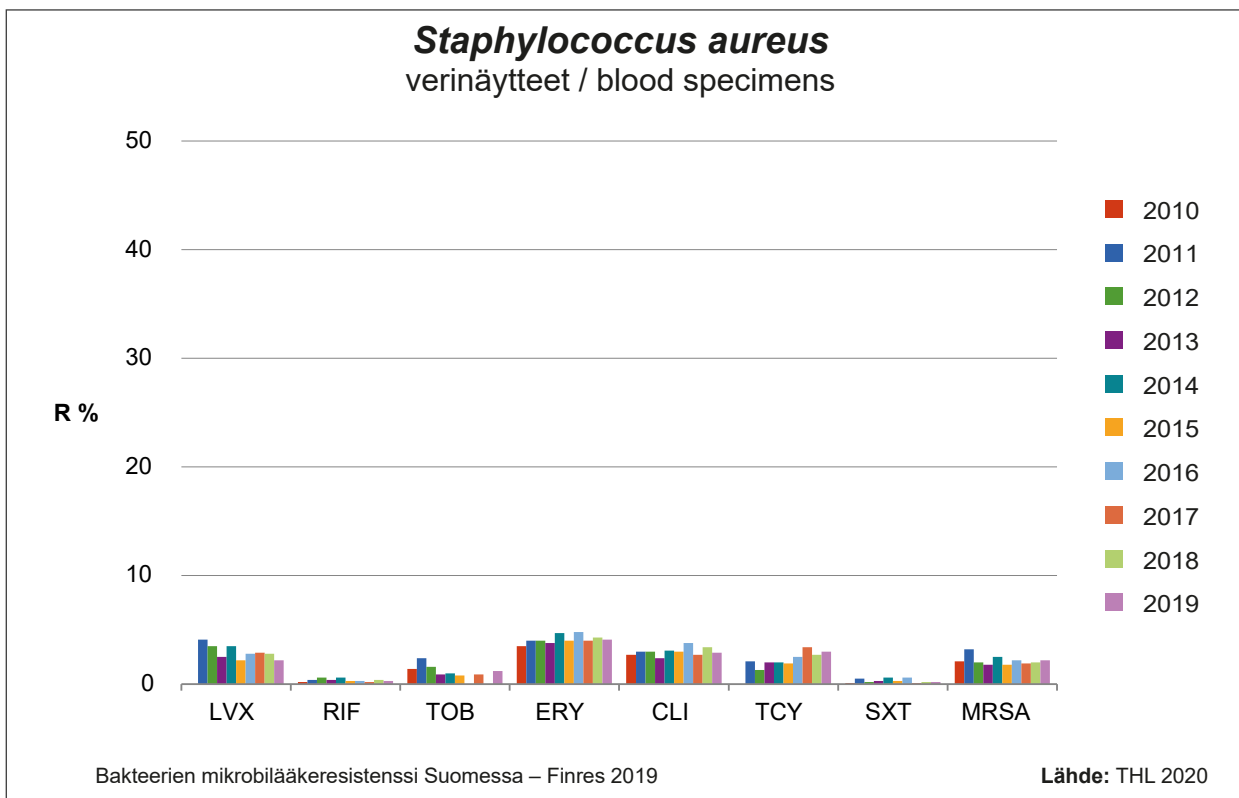
Suurin osa salmonellatartunnoista saadaan ulkomailta. Finres-tietokanta ei sisällä bakteeritartuntojen alkuperämaatieta, eikä siten vertailua koti- ja ulkomaisten kantojen välillä voida tehdä. THL seuraa yleisimpien kotimaisten salmonella-serotyyppien mikrobilääkeresistenssiä. Vuonna 2019 herkkyysmääritys tehtiin 50 %:lle (99/200) THL:een lähetetyistä kotimaisista kannoista. Näistä 8 % oli resistenttejä fluorokinoloneille. Kotimaisiksi tartunnoiksi lasketaan myös Suomessa myytyjen tuontielintarvikkeiden välityksellä saadut tartunnat. Ulkomaista alkuperää olevien, erityisesti Kaakkois-Aasiasta hankittujen, salmonellojen fluorokinoloniherkkyystilanne on ollut jo pitkään huono.

Lieväoireisen tai oireettoman salmonelloosin hoitoon ei edelleenkään pidä käyttää mikrobilääkkeitä, koska tauti paranee yleensä ilman mikrobilääkitystä ja fluorokinoloniherkkyystilanteen huonontuminen on vienyt tehoa helpoimmalta, suun kautta annosteltavalta hoitovaihtoehdolta. Vakavan, sairaalahoitoa vaativan salmonelloosin hoito tulee suunnata herkkyysmäärityksen mukaan ja empiiristä hoitoa valittaessa pitää muistaa kolmannen polven kefalosporiiniresistenssin mahdollisuus erityisesti ulkomaanmatkalta palaavilla potilailla.

16 *Staphylococcus aureus*

Resistenssin kehitys

Seurantajakson aikana sekä veri- että märkänäytteistä eristettyjen *S. aureus* -kantojen herkkyys on pysynyt yleisesti ottaen hyvänä. Makrolideille resistenttien kantojen osuus on ollut noin 4 % ja klindamysiinille noin 3 %. Muiden seurattujen mikrobilääkkeiden kohdalla resistenttien *S. aureus* -kantojen osuus on ollut matalampi. Tetrasykliinin kohdalla resistenttien kantojen osuus näyttää nousevan, mutta muiden mikrobilääkkeiden kohdalla se on pysynyt viime vuosina jokseenkin ennallaan.

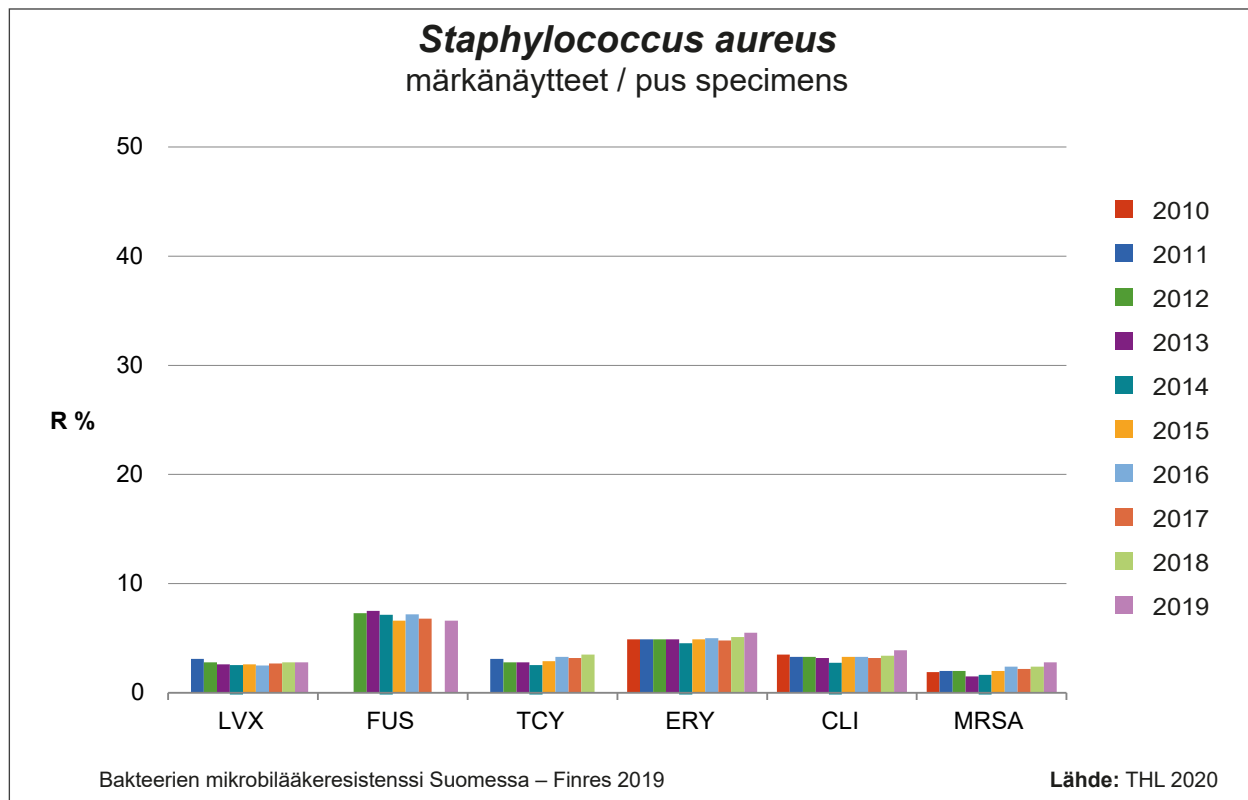


Kaavio 33. Verestä eristettyjen *S. aureus* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019.

Taulukko 32. Verestä eristettyjen *S. aureus* -kantojen kokonaismäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Levofloksasiini (LVX)	Testatut	0	982	1 150	1 202	1 363	1 559	1 305	1 773	1 399	1 934
	R %		4,1	3,5	2,5	3,5	2,2	2,8	2,9	2,8	2,2
Rifampisiini (RIF)	Testatut	1 302	1 180	1 448	1 501	1 809	2 030	1 841	2 390	2 055	2 336
	R %	0,2	0,4	0,6	0,4	0,6	0,3	0,3	0,2	0,4	0,3
Tobramysiini (TOB)	Testatut	738	720	949	928	1 067	1 203	916	1 403	1 000	1 654
	R %	1,4	2,4	1,6	0,9	1,0	0,8	**	0,9	**	1,2
Erytromysiini (ERY)	Testatut	1 388	1 318	1 510	1 501	1 795	2 055	1 878	2 428	2 047	2 364
	R %	3,5	4,0	4,0	3,8	4,7	4,0	4,8	4,0	4,3	4,1
Klindamysiini (CLI)	Testatut	1 387	1 318	1 515	1 569	1 857	2 058	1 882	2 431	2 096	2 380
	R %	2,7	3,0	3,0	2,4	3,1	3,0	3,8	2,7	3,4	2,9
Tetrasykliini (TCY)	Testatut	419	872	968	1 020	1 250	1 452	1 332	1 459	1 422	1 500
	R %	**	2,1	1,3	2,0	2,0	1,9	2,5	3,4	2,7	3,0
Sulfatrimetopriimi (SXT)	Testatut	1 198	1 177	1 419	1 503	1 783	2 056	1 881	2 432	2 097	2 381
	R %	0,1	0,5	0,2	0,3	0,6	0,3	0,6	0,1	0,2	0,2
MRSA	Testatut	1 392	1 319	1 517	1 573	1 858	2 059	1 883	2 432	2 097	2 452
	R %	2,1	3,2	2,0	1,8	2,5	1,8	2,2	1,9	2,0	2,2

** Mikroilääkeherkkyys on testattu < 50 %, joten R % ei ole laskettu.

**Kaavio 34. Märkänäytteistä eristettyjen *S. aureus* -kantojen mikroilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019.**

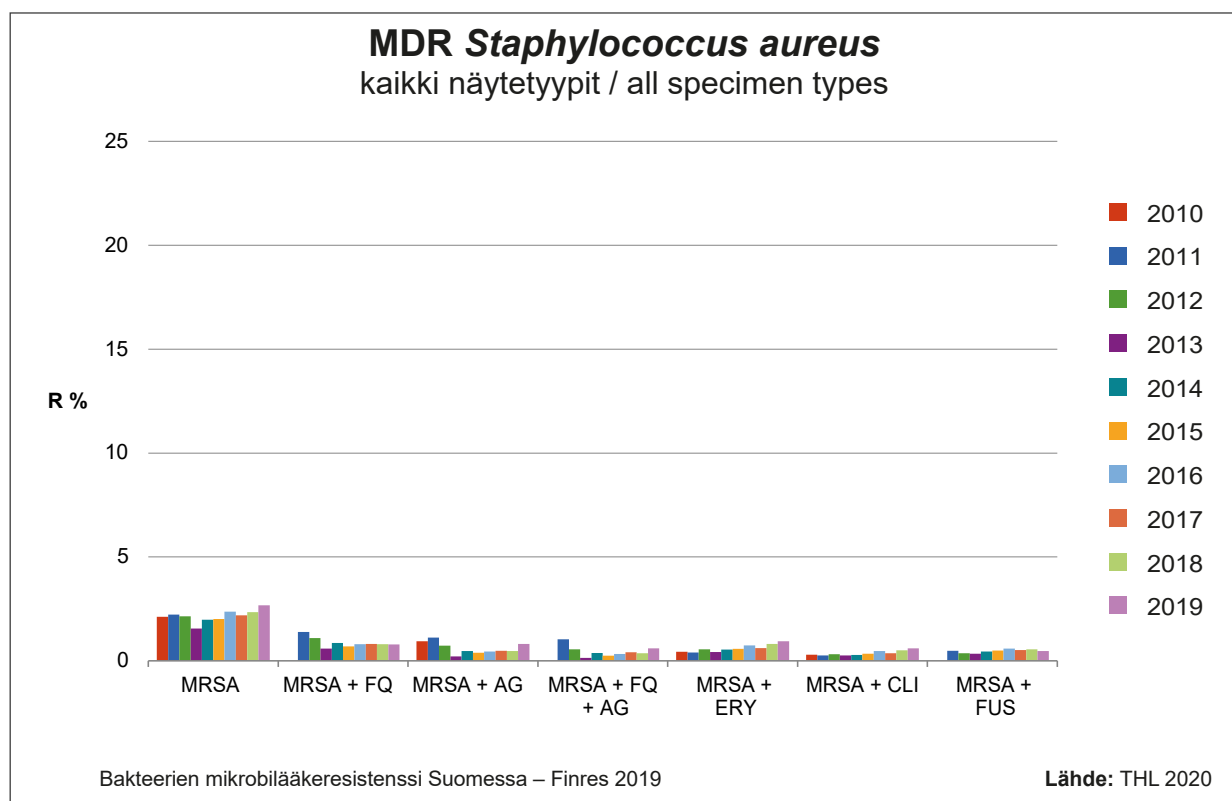
Taulukko 33. Märkänäytteistä eristettyjen *S. aureus* -kantojen testausmäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Levofloksasiini (LVX)	Testatut	0	18 380	21 961	22 880	21 983	21 862	23 938	25 520	24 265	23 561
	R %	**	3,1	2,8	2,6	2,8	2,6	2,5	2,7	2,8	2,8
Fusidiinihappo (FUS)	Testatut	1 100	15 877	16 957	18 367	18 848	17 782	18 226	19 179	16 774	20 339
	R %	**	**	7,3	7,5	7,4	6,6	7,2	6,8	0,0	6,6
Tetrasykliini (TCY)	Testatut	12 209	19 230	20 318	21 496	23 324	23 958	21 243	21 970	21 805	17 716
	R %	**	3,1	2,8	2,8	2,8	2,9	3,3	3,2	3,5	**
Erytromysiini (ERY)	Testatut	33 216	31 809	32 753	33 425	34 819	34 032	34 973	36 617	35 341	35 969
	R %	4,9	4,9	4,9	4,9	4,8	4,9	5,0	4,8	5,1	5,5
Klindamysiini (CLI)	Testatut	33 054	31 828	32 999	35 448	36 105	35 284	36 215	37 825	36 425	35 976
	R %	3,5	3,3	3,3	3,2	3,0	3,3	3,3	3,2	3,4	3,9
MRSA	Testatut	33 474	32 016	33 101	35 554	36 236	35 421	36 375	37 950	36 579	36 112
	R %	1,9	2,0	2,0	1,5	1,9	2,0	2,4	2,2	2,4	2,8

**Mikrobilääkeherkkyyks on testattu < 50 %, joten R % ei ole laskettu.

MRSA ja moniresistenssi

Vuonna 2019 metisilliinille resistenttien kantojen osuus kaikista näytetyypeistä eristettyjen *S. aureus* -kantojen joukossa oli 2,7 %, joka on samaa luokkaa kuin edellisinä vuosina. Myös moniresistenttien *S. aureus* -kantojen osuus on pysynyt varsin ennallaan, joskin makrolidiresistenttien MRSA-kantojen osuus on viime vuosina ollut nousussa.

**Kaavio 35. *S. aureus* -kantojen moniresistenssin kehittyminen vuosina 2010–2019.**

Taulukko 34. *S. aureus* -kantojen testausmäärät (kaikki näytetyypit) ja moniresistenssi.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
MRSA	Testatut	37 647	35 807	37 273	39 940	41 106	40 355	41 192	43 398	41 736	41 509
	R %	2,1	2,2	2,1	1,6	2,0	2,0	2,4	2,2	2,3	2,7
MRSA + FQ	Testatut	0	28 573	34 813	36 763	38 616	37 984	39 072	41 096	39 425	39 166
	R %		1,4	1,1	0,6	0,9	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8
MRSA + AG	Testatut	17 397	15 987	17 420	19 028	20 186	20 131	18 310	19 423	18 795	12 034
	R %	0,9	1,1	0,7	0,2	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,8
MRSA + FQ + AG	Testatut	0	15476	17289	18412	20042	19995	18137	19290	18612	11877
	R %	**	1,0	0,6	0,1	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4	0,6
MRSA + ERY	Testatut	35 294	33 779	34 893	35 683	37 483	36 933	37 715	40 002	38 453	39 456
	R %	0,4	0,4	0,6	0,4	0,5	0,6	0,7	0,6	0,8	0,9
MRSA + CLI	Testatut	35 249	33 794	35 153	37 816	38 880	38 223	38 994	41 241	39 617	39 478
	R %	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,5	0,4	0,5	0,6
MRSA + FUS	Testatut	1 131	17 398	18 720	20 154	20 861	19 995	20 115	21 547	18 827	22 697
	R %	0,0	0,5	0,4	0,3	0,4	0,5	0,6	0,5	0,6	0,5

** Mikrobilääkeherkkyys on testattu < 50 %, joten R % ei ole laskettu.

Resistenssin merkitys

Noin 30 % ihmisistä kantaa *S. aureusta* oireettomasti limakalvolla tai iholla. *S. aureus* aiheuttaa kuitenkin myös infektioita, joiden vaikeusaste vaihtelee lievästä henkeä uhkaavaan. Tyypillisiä *S. aureus* -infektioita ovat erilaiset märkänäpyt, haavainfektiot, vierasesineinfektiot, bakteremia, endokardiitti sekä luu- ja nivel-tulehdukset. Hyvän herkkyystilanteen perusteella mikrobilääkeresistenssin ei pitäisi yleisesti vaikeuttaa näiden infektioiden hoitoa Suomessa. Yksittäisen potilaan kohdalla invasiivisen, mahdollisesti moniresistentin MRSA-infektion hoito voi silti olla hyvinkin haasteellista. Etenkin kun MRSA:han tehoavat lääkkeet (esimerkiksi vankomysiini ja linetsolidi) eivät ole vakavien infektioiden hoidossa yhtä tehokkaita kuin beeta-laktaamit.

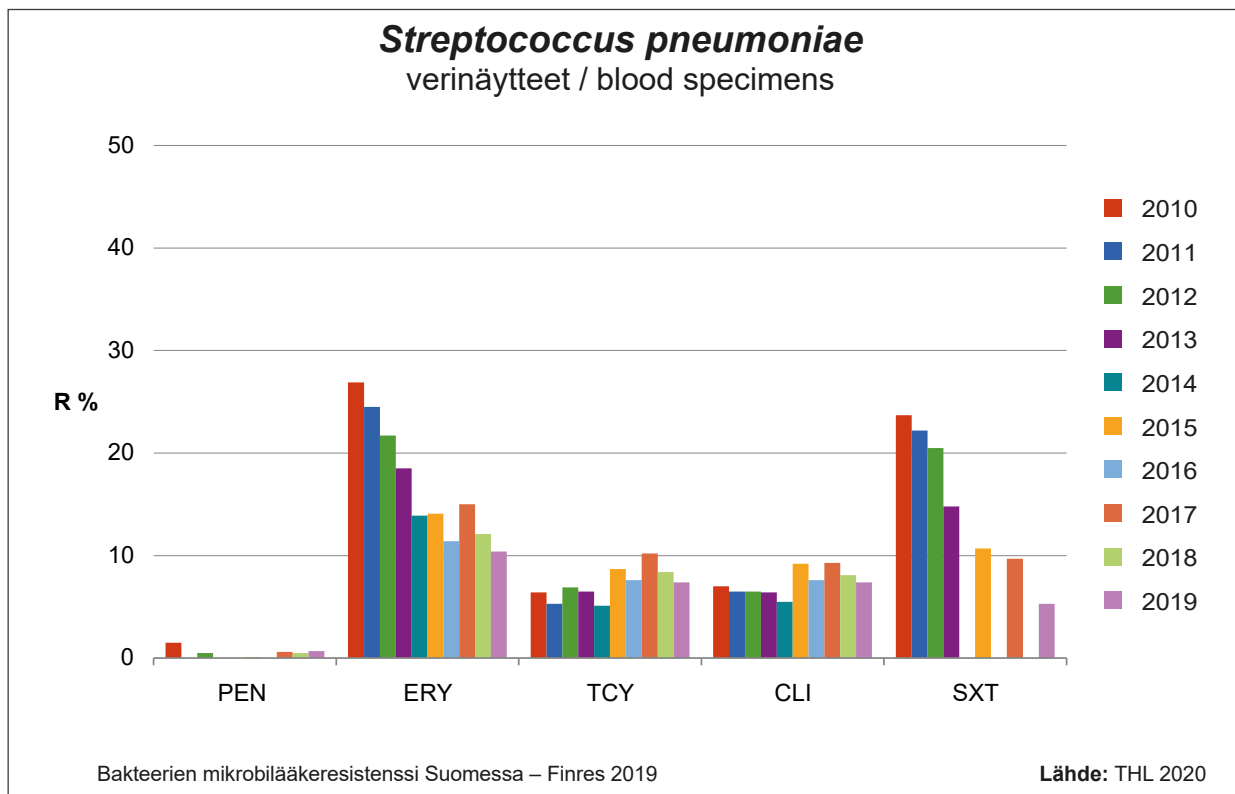
17 *Streptococcus pneumoniae*

Kymmenvaleenttinen pneumokokkikonjugaattirokote (PCV10) on ollut lasten kansallisessa rokotusohjelmassa syyskuusta 2010 lähtien. Rokotteen käyttöönotto on vaikuttanut suotuisasti pneumokokkien resistenssitilanteen kehittymiseen. Tämä näkyy sekä invasiivisista infektioista että märkänäytteistä eristettyjen pneumokokkien resistenssitilanteessa.

Sulfatrimetopriimin kohdalla kiekkoherkkyyssmenetelmän tulkintarajat muuttuivat vuodelle 2019 niin, että R-tulkinnan saa entistä tiukemmin ja S-tulkinnan helpommin, mikä voi vaikuttaa nähtäviin muutoksiin R %:ssa.

Invasiiviset infektiot: resistenssin kehitys

Penisilliiniherkkyydeltään alentuneita (RI) verikantoja vuonna 2019 oli 11,7 %. Tämä on jotakuinkin saman verran kuin edellisvuonna (11,0 %). Penisilliinille resistenttejä (R) kantoja ilmoitettiin neljä kappaletta (0,7 %). Erytromysiinille resistenttejä kantoja oli 10,4 % ja doksisykliinille (tulkinta tetrasykliinin mukaan) tai klindamysiinille resistenttejä kantoja 7,4 %. Vuosina 2014, 2016 ja 2018 vain alle puolet verikannoista oli tutkittu sulfatrimetopriimin osalta, minkä vuoksi resistenttien kantojen osuutta suhteessa veriviljelypositiivisiin löydöksiin ei raportoida näiltä vuosilta.



Kaavio 36. Verestä eristettyjen *S. pneumoniae* -kantojen mikrobilääkeresistenssi vuosina 2010–2019, kaikki ikäryhmät.

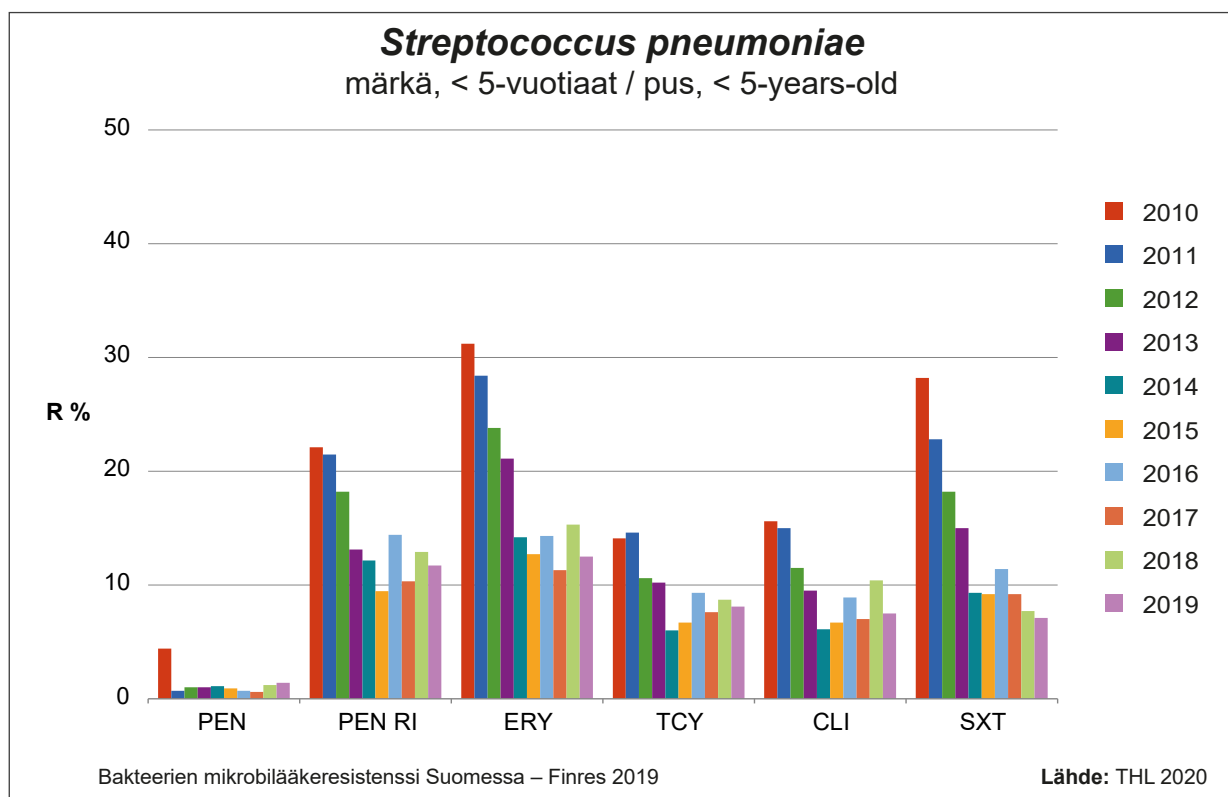
Taulukko 35. Verestä eristettyjen *S. pneumoniae* -kantojen lukumäärät ja mikrobilääkkeille resistenttien (R) sekä herkkyydeltään alentuneiden (RI) kantojen osuudet (%) 2010–2019, kaikki ikäryhmät.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Penisilliini (PEN)	Testatut	779	629	603	609	600	673	697	688	593	589
	R %	1,5	0,0	0,5	0,0	0,0	0,1	0,0	0,6	0,5	0,7
Penisilliini (PEN)	Testatut	779	629	603	609	600	673	697	688	593	589
	RI %	15,0	13,0	17,7	14,0	11,7	12,6	10,5	10,3	11,0	11,7
Erytromysiini (ERY)	Testatut	773	629	691	649	646	760	782	799	644	652
	R %	26,9	24,5	21,7	18,5	13,9	14,1	11,4	15,0	12,1	10,4
Tetrasykliini (TCY)	Testatut	469	377	451	402	392	470	607	610	550	554
	R %	6,4	5,3	6,9	6,5	5,1	8,7	7,6	10,2	8,4	7,4
Klindamysiini (CLI)	Testatut	685	552	633	627	634	739	781	799	643	652
	R %	7,0	6,5	6,5	6,4	5,5	9,2	7,6	9,3	8,1	7,4
Sulfatrimetopriimi (SXT)	Testatut	459	361	425	351	327	394	383	443	287	361
	R %	23,7	22,2	20,5	14,8	**	10,7	**	9,7	**	5,3

** Mikrobilääkeherkkyys on testattu < 50 %, joten R % ei ole laskettu.

Märkäkannat, alle 5-vuotiaat: resistenssin kehitys

Alle 5-vuotiaiden märkänäytteistä eristettyjen resistenttien pneumokokkien osuus pysyi jotakuinkin ennallaan tai laski hieman vuoteen 2018 verrattuna kaikissa mikrobilääkeryhmissä. Kannoista 11,7 % oli penisilliiniherkkyydeltään alentuneita (RI). Penisilliinille resistenttien (MIC > 2 mg/l) kantojen osuus oli 1,4 %.

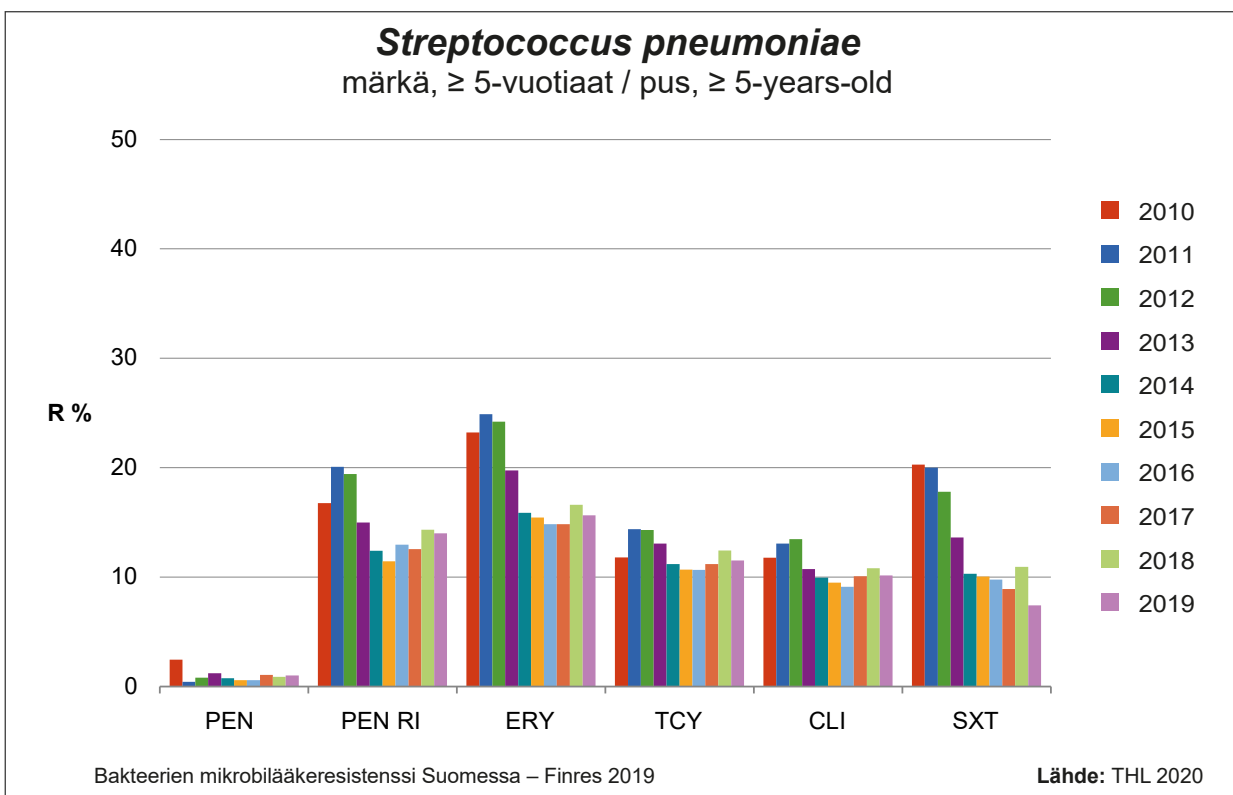
**Kaavio 37. Alle 5-vuotiaiden lasten märkänäytteistä eristettyjen *S. pneumoniae* -kantojen mikrobilääkeresistenssi vuosina 2010–2019.**

Taulukko 36. Alle 5-vuotiaiden lasten märkänäytteistä eristettyjen *S. pneumoniae* -kantojen lukumäärät ja mikrobilääkkeille resistenttien (R) sekä herkkydeltään alentuneiden (RI) kantojen osuudet (%) vuosina 2010–2019.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Penisilliini (PEN)	Testatut	1 756	1 398	1 286	1 335	1 260	1 376	1 125	775	837	880
	R %	4,4	0,7	1,0	1,0	1,1	0,9	0,7	0,6	1,2	1,4
Penisilliini (PEN)	Testatut	1 756	1 398	1 286	1 335	1 260	1 376	1 125	775	837	880
	RI %	22,1	21,5	18,2	13,1	12,1	9,4	14,4	10,3	12,9	11,7
Erytromysiini (ERY)	Testatut	1 794	1 687	1 409	1 291	1 226	1 356	1 097	755	826	879
	R %	31,2	28,4	23,8	21,1	14,2	12,7	14,3	11,3	15,3	12,5
Tetrasykliini (TCY)	Testatut	1 029	1 648	1 381	1 288	1 222	1 248	718	726	541	516
	R %	14,1	14,6	10,6	10,2	6,0	6,7	9,3	7,6	8,7	8,1
Klindamysiini (CLI)	Testatut	1 700	1 655	1 369	1 266	1 215	1 333	1 084	741	817	880
	R %	15,6	15,0	11,5	9,5	6,1	6,7	8,9	7,0	10,4	7,5
Sulfatrimetopriimi (SXT)	Testatut	1 717	1 644	1 399	1 296	1 188	1 297	1 053	686	763	865
	R %	28,2	22,8	18,2	15,0	9,3	9,2	11,4	9,2	7,7	7,1

Märkäkannat, 5-vuotiaat ja sitä vanhemmat: resistenssin kehitys

Myös viisivuotiaiden ja sitä vanhempien märkänäytteistä eristettyjen pneumokokkien resistenssitilanne pysyi jotakuinkin ennallaan tai parani hieman edellisvuoteen verrattuna kaikissa mikrobilääkeryhmissä. Kannoista 14,0 % oli penisilliiniherkkyydeltään alentuneita (RI) ja 1,0 % resistenttejä. Doksisykliinille resistenttien kantojen osuus oli 11,5 %.

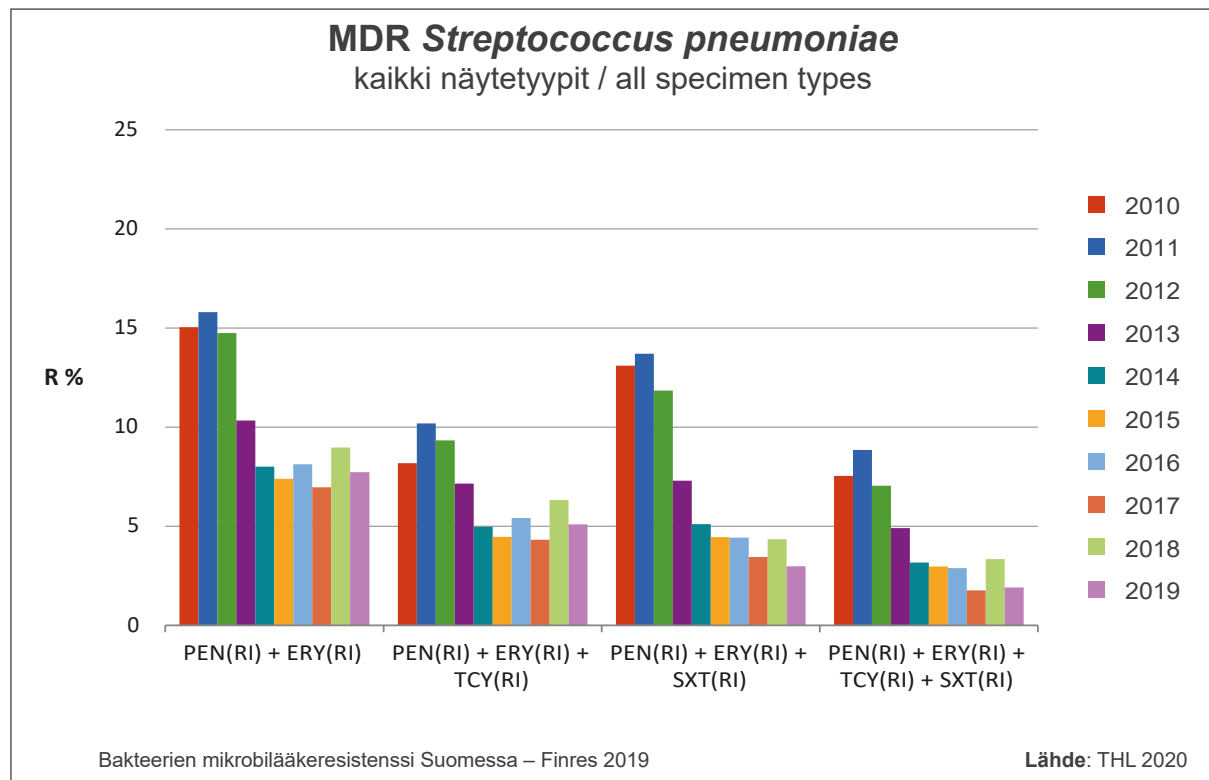
**Kaavio 38. 5-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden märkänäytteistä eristettyjen *S. pneumoniae* -kantojen mikrobilääkeresistenssi vuosina 2010–2019.**

Taulukko 37. 5-vuotiaiden ja sitä vanhempien märkänäytteistä eristettyjen *S. pneumoniae* -kantojen lukumäärät ja mikrobilääkkeille resistenttien (R) sekä herkkyydeltään alentuneiden (RI) kantojen osuudet (%) vuosina 2010–2019.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Penisilliini (PEN)	Testatut	1 552	1 155	1 483	1 641	1 702	1 949	1 953	1 497	1 479	1 487
	R %	2,4	0,4	0,8	1,2	0,8	0,6	0,6	1,1	0,9	1,0
Penisilliini (PEN)	Testatut	1 552	1 155	1 483	1 641	1 702	1 949	1 953	1 497	1 479	1 487
	RI %	16,8	20,1	19,4	15,0	12,4	11,4	13,0	12,6	14,3	14,0
Erytromysiini (ERY)	Testatut	1 538	1 450	1 602	1 540	1 625	1 840	1 848	1 416	1 452	1 469
	R %	23,2	24,9	24,2	19,7	15,9	15,4	14,8	14,8	16,6	15,7
Tetrasykliini (TCY)	Testatut	1 101	1 439	1 602	1 545	1 645	1 807	1 521	1 402	1 240	1 190
	R %	11,8	14,4	14,3	13,1	11,2	10,7	10,7	11,2	12,4	11,5
Klindamysiini (CLI)	Testatut	1 496	1 440	1 566	1 510	1 618	1 824	1 846	1 401	1 443	1 469
	R %	11,8	13,1	13,5	10,7	10,0	9,5	9,1	10,1	10,8	10,1
Sulfatrimetopriimi (SXT)	Testatut	1 498	1 399	1 596	1 541	1 584	1 752	1 791	1 313	1 343	1 441
	R %	20,3	20,0	17,8	13,6	10,3	10,0	9,8	8,9	10,9	7,4

Moniresistenssi

Usealle mikrobilääkkeelle samanaikaisesti herkkyydeltään alentuneiden (RI) *S. pneumoniae* -kantojen osuus laski edellisvuoteen verrattuna. Vuonna 2019 penisilliinille ja erytromysiinille herkkyydeltään alentuneita kantoja oli 7,7 %. Kolmen lääkkeen (penisilliini + erytromysiini + tetrasykliini tai sulfatrimetopriimi) suhteen tämä osuus oli 3,0–5,1 % ja neljän mikrobilääkkeen suhteen (penisilliini + erytromysiini + tetrasykliini + sulfatrimetopriimi) 1,9 %.



Kaavio 39. *S. pneumoniae* -kantojen moniresistenssi vuosina 2010–2019, kaikki ikäryhmät ja näytetyypit.

Taulukko 38. Tutkittujen *S. pneumoniae* -kantojen lukumäärät ja moniresistenttien kantojen osuudet vuosina 2010–2019, kaikki ikäryhmät ja näytetyypit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
PEN(RI) + ERY(RI)	Testatut	3 982	3 020	3 223	3 436	3 372	3 845	3 619	2 826	2 843	2 926
	RI %	15,0	15,8	14,7	10,3	8,0	7,4	8,1	7,0	9,0	7,7
PEN(RI) + ERY(RI) + TCY(RI)	Testatut	2 506	2 671	2 883	3 102	3 037	3 334	2 737	2 619	2 230	2 180
	RI %	8,2	10,2	9,3	7,2	5,0	4,5	5,4	4,3	6,3	5,1
PEN(RI) + ERY(RI) + SXT(RI)	Testatut	3 588	2 657	2 878	3 058	2 875	3 233	3 031	2 206	2 253	2 519
	RI %	13,1	13,7	11,8	7,3	5,1	4,5	4,4	3,4	4,3	3,0
PEN(RI) + ERY(RI) + TCY(RI) + SXT(RI)	Testatut	2 467	2 599	2 825	3 015	2 813	3 032	2 251	2 102	1 705	1 833
	RI %	7,5	8,8	7,0	4,9	3,2	3,0	2,9	1,8	3,3	1,9

Resistenssin merkitys

Pneumokokkrokotusohjelma on vähentänyt rokotetyyppien aiheuttamia vakavia tautitapauksia paitsi rokotetuilla lapsilla, myös rokottamattomassa väestössä laumaimmunitetin johdosta. Se on vähentänyt myös lasten korvatulehduksia ja hengitystieinfektioiden hoidossa käytettävien mikrobilääkkeiden käyttöä. Koska rokote kattaa kliinisesti tärkeimmät mikrobilääkeresistenssiin assosioituvat serotyypit eivätkä niitä korvanneet kannat näytä olevan Suomessa yhtä resistenttejä, on sen käyttöönotto vaikuttanut suotuisasti pneumokokkien resistenssitilanteen kehittymiseen. Tämä näkyy sekä veri- että märkänäytteistä eristettyjen *S. pneumoniae* -kantojen resistenssitilanteessa, joka on parantunut merkitsevästi rokotusohjelmaa edeltävään aikaan verrattuna. Etenkin penisilliinille herkkydeltään alentuneiden sekä erytromysiinille tai sulfatrimetopriimille resistenttien pneumokokkien osuus on laskenut rokotusohjelman myötä paitsi alle 5-vuotialla niin myös sitä vanhempien ikäryhmissä. Resistenssitilanne säilyi hyvänä myös vuonna 2019. Usean antibiootin suhteen herkkydeltään alentuneiden pneumokokkien osuudet laskivat hieman edellisvuodesta.

EUCAST:n marraskuussa 2019 lähettämän varoituksen mukaan penisilliinin herkkyysmäärittämisessä rutiniesti käytettävät gradienttimenetelmät antavat liian matalia MIC-arvoja etenkin R-alueen lähettyvillä (0,5–4 mg/l) mikä voi johtaa I-tulkintaan R-tulkinnan sijaan. Gradienttitestejä käyttävien laboratorioiden tulisikin tarkistaa kaikki 0,5–2 mg/l MIC-arvot mikroliemilaimennosmenetelmällä. Pneumokokkimeningiitin osalta I-alueelle ($0,06 < \text{Pen MIC} \leq 2,0$) jäävät kannat tulkitaan edelleen resistenteiksi.

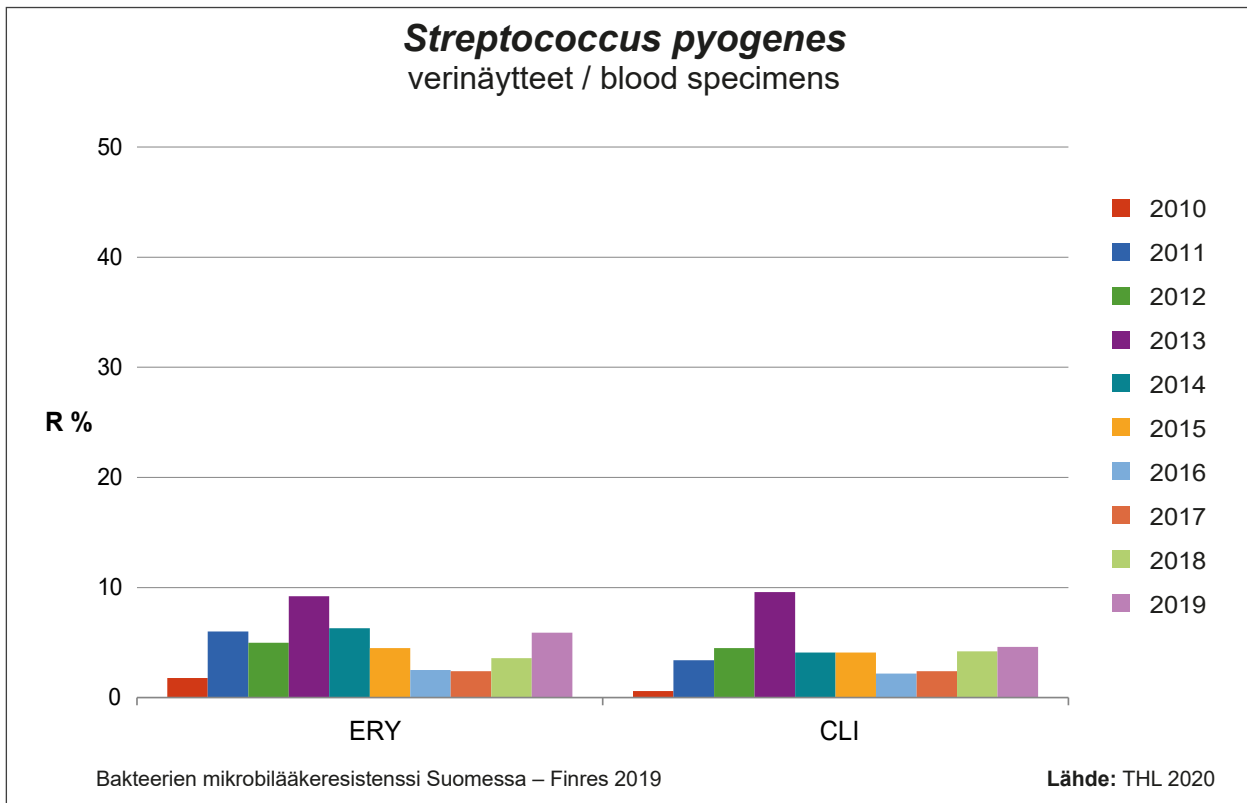
Vuoden 2019 aineistossa 12 % verikannoista ja 12–14 % märkäkannosta oli penisilliinille herkkydeltään alentuneita (RI, MIC > 0,06). Penisilliinille täysin resistenttejä (MIC > 2 mg/l) oli vajaa prosentti verinäytteistä ja reilu prosentti märkänäytteistä eristetyistä pneumokokeista. Verikannoista joka kymmenes oli erytromysiinille ja joka kolmastoista doksisykliinille resistentti.

Euroopan tartuntatautiviraston (ECDC) mikrobilääkeresistenssiseurantaa tekevä EARS-Net -verkosto seuraa invasiivisten *S. pneumoniae* -kantojen mikrobilääkeherkkyyskehitystä Euroopassa. Tilastojen mukaan makrolideille resistenttien ja penisilliinierkkydeltään alentuneiden kantojen osuudet ovat Suomessa lähellä eurooppalaista keskitasoa. Penisilliinille resistenttejä kantoja tavataan meillä kuitenkin harvemmin kuin EU/ETA -maissa keskimäärin (www.ecdc.europa.eu).

18 *Streptococcus pyogenes*

Invasiiviset infektiot: resistenssin kehitys

Vuodesta 2015 jatkunut invasiivisten löydösten lukumäärän kasvu pysähtyi vuonna 2019. Resistenssi erytromysiinille (5,9 %) ja klindamysiinille (4,6 %) jatkoi nousuaan mutta ei vielä yltänyt vuoden 2013 poikkeuksellisen korkealle tasolle (lähes 10 %).



Kaavio 40. Verestä eristettyjen *S. pyogenes* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019.

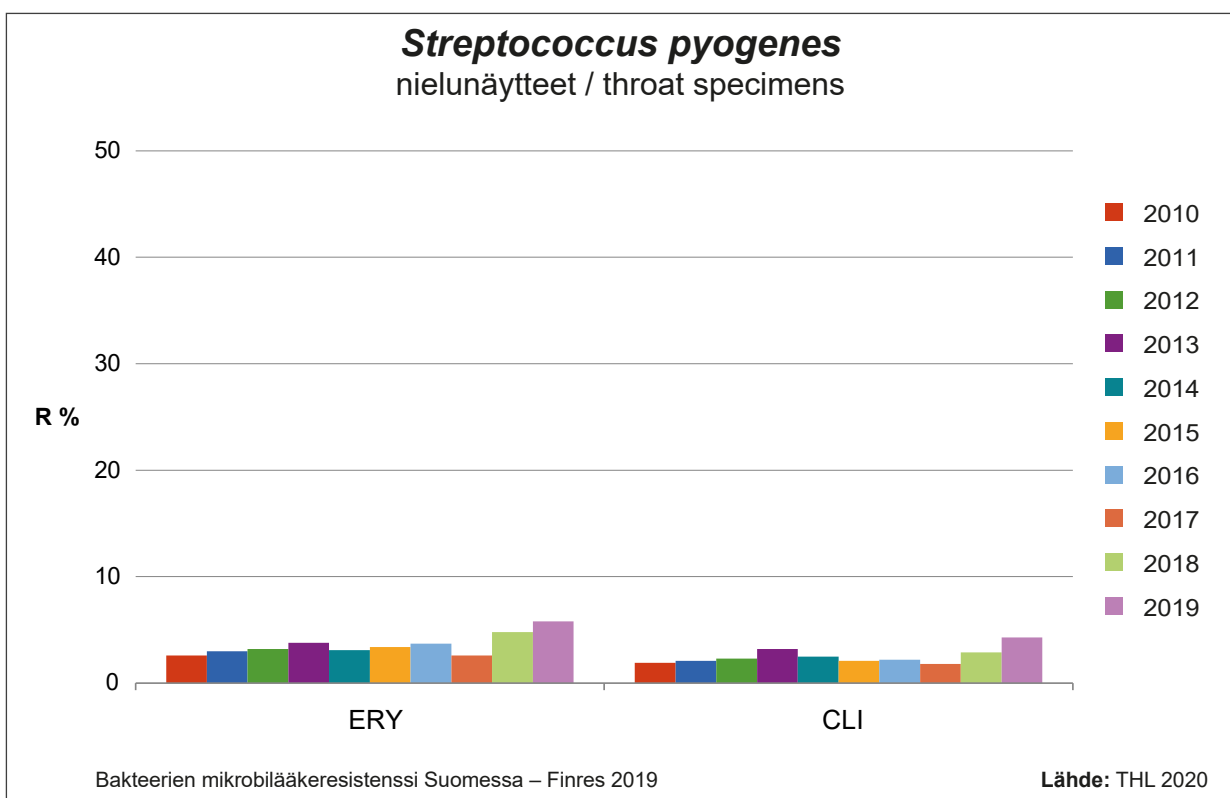
Taulukko 39. Verestä eristettyjen *S. pyogenes* -kantojen kokonaismäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Erytromysiini (ERY)	Testatut	168	134	181	152	192	155	161	293	332	324
	R %	1,8	6,0	5,0	9,2	6,3	4,5	2,5	2,4	3,6	5,9
Klindamysiini (CLI)	Testatut	162	145	202	177	194	172	184	294	332	325
	R %	0,6	3,4	4,5	9,6	4,1	4,1	2,2	2,4	4,2	4,6

Nielu- ja märkänäytteet: resistenssin kehitys

Nielunäytteistä eristettyjen *S. pyogenes* -kantojen erytromysiini- ja klindamysiiniherkkyksissä näkyy samanlainen resistenssin yleistymisen kuin invasiivisissa näytteissä niin, että erytromysiinille resistenttien kantojen osuus lähestyy 6 % ja klindamysiinille resistenttien on yli 4 %. Nielunäytteistä eristetyille kannoille tehtyjen herkkyysmääritysten lukumäärä on laskenut verrattuna vuoteen 2017, koska laboratoriot eivät enää testaa kaikkia nielukantoja.

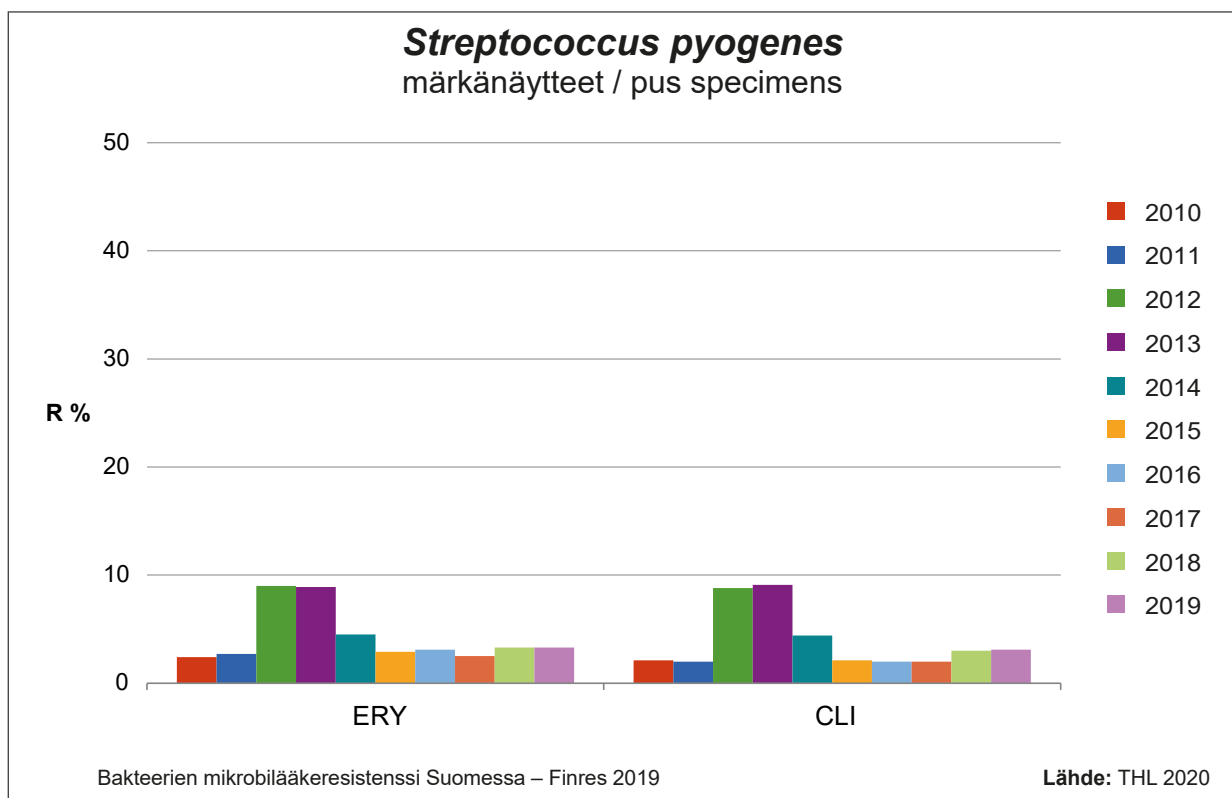
Pääsääntöisesti iho- ja pehmytkudosinfektioita edustavien märkänäytteiden resistenssi näille lääkkeille on sen sijaan pysynyt vuonna 2019 ennallaan verrattuna edelliseen vuoteen. Nykyinen 3 % taso on kuitenkin selvästi alhaisempi kuin vuonna 2012–2013.



Kaavio 41. Nielunäytteistä eristettyjen *S. pyogenes* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019.

Taulukko 40. Nielunäytteistä eristettyjen *S. pyogenes* -kantojen kokonaismäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Erytromysiini (ERY)	Testatut	13 632	12 982	14 645	14 580	15 253	14 703	15 394	6 714	3 187	3 369
	R %	2,6	3,0	3,2	3,8	3,1	3,4	3,7	2,6	4,8	5,8
Klindamysiini (CLI)	Testatut	13 509	12 981	14 645	14 582	15 254	14 672	15 395	6 710	3 187	3 369
	R %	1,9	2,1	2,3	3,2	2,5	2,1	2,2	1,8	2,9	4,3



Kaavio 42. Märkänäytteistä eristettyjen *S. pyogenes* -kantojen mikrobilääkeresistenssin kehitys vuosina 2010–2019.

Taulukko 41. Märkänäytteistä eristettyjen *S. pyogenes* -kantojen kokonaismäärät ja resistenssiprosentit.

Mikrobilääke		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Erytromysiini (ERY)	Testatut	2 473	2 561	2 951	2 708	2 424	2 486	3 016	3 393	3 492	3 266
	R %	2,4	2,7	9,0	8,9	4,5	2,9	3,1	2,5	3,3	3,3
Klindamysiini (CLI)	Testatut	2 457	2 633	3 058	2 833	2 534	2 599	3 159	3 396	3 493	3 269
	R %	2,1	2,0	8,8	9,1	4,4	2,1	2,0	2,0	3,0	3,1

Resistenssin merkitys

Penisilliini on edelleen ensisijainen lääke *S. pyogenes* -infektioiden hoidossa. *S. pyogenes* on pidetty poikkeuksetta herkkänä beetalaktaameille, mutta vuonna 2019 julkaistiin ensimmäisen kerran tietoja *S. pyogenes* -kannoista, joiden herkkyys usealle beetalaktaamiantibioteille oli alentunut (1). Myös suomalaisissa kannoissa todettiin tähän liittyviä soluseinämutaatioita, vaikka ei kliinistä resistenssiä (2). Nieluinfektioita empiirisesti hoidettaessa makrolideja ja klindamysiiniä voidaan edelleen käyttää turvallisesti penisilliiniallergisilla potilailla. Muutokset erytro- ja klindamysiinin herkkyystilanteessa liittyvät *emm*-tyyppien vaihteluun: vuosina 2012–2013 yleistyi makrolideille resistentti *emm33*. Silloin resistenssi lisääntyi invasiivisten infektioiden lisäksi märkänäytteissä, mutta ei nieluunäytteissä, kun taas viime vuosina tilanne on ollut päinvastainen. Vuoden 2017–2018 lisääntyneet invasiiviset infektiot liittyvät *emm1*-tyypin nousuun mutta eivät näy herkkyystilastoissa koska kyseinen tyyppi on yleensä herkkä makrolideille. *S. pyogenes*in herkkyystä on syytä tarkkailla jatkossakin, myös nieluunäytteiden osalta ainakin otoksina, jotta mahdollisen makrolidiresistenssin kloonin yleistyminen tai penisilliiniherkkyyden alentuminen ei jää huomaamatta.

Viitteet

1. Vannice KS, Ricaldi J, Nanduri S, Fang FC, Lynch JB, Bryson-Cahn C, Wright T, Duchin J, Kay M, Chochua S, Van Beneden CA, Beall B. *Streptococcus pyogenes* pbp2x Mutation Confers Reduced Susceptibility to β -Lactam Antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 24;71(1):201-204.
2. Musser JM, Beres SB, Zhu L, Olsen RJ, Vuopio J, Hyyryläinen HL, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Kristinsson KG, Darenberg J, Henriques-Normark B, Hoffmann S, Caugant DA, Smith AJ, Lindsay DSJ, Boragine DM, Palzkill T. Reduced In Vitro Susceptibility of *Streptococcus pyogenes* to β -Lactam Antibiotics Associated with Mutations in the pbp2x Gene Is Geographically Widespread. *J Clin Microbiol*. 2020 Mar 25;58(4):e01993-19. doi: 10.1128/JCM.01993-19. PMID: 31996443; PMCID: PMC7098749.