

MARI KANERVA

Osastonylilääkäri,
Helsingin seudun yliopistollinen keskussairaala,
infektiosairauksien klinikka

OUTI LYYTIKÄINEN

Ylilääkäri,
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

FLUOROKINOLONIEN KÄYTTÖ voi vaikuttaa *Clostridium difficile*n yleisyyteen

Clostridium difficile -infektioiden määrään vaikuttavat monet tekijät. Tutkimme sairaanhoitopiirien välisiä lääkekulutuksen ja *C. difficile*n ilmaantuvuuden eroja vuosina 2008–2011. Fluorokinolonien ja mahdollisesti myös protonipumpun estäjien käytöllä voi olla vaikutusta *C. difficile* -infektioiden ilmaantuvuuteen.

Mikrobilääkkeiden käytön tiedetään olevan *Clostridium difficile* -infektioiden riskitekijä. *C. difficile* aiheuttaa vetisen, runsaan ripulin, ja siihen liittyvä pseudomembranoottinen koliitti voi olla henkeä uhkaava. Aiheuttajana voi olla mikä tahansa mikrobilääke, mutta suurin riski vaikuttaa liittyvän klindamysiiniin, fluorokinoloneihin, kefalosporiineihin, monobaktaameihin ja karpapeneemeihin (Brown ym. 2013). Infektioiden ehkäisemiseksi on tärkeää välttää turhia mikrobilääkekuureja.

Eryisesti fluorokinolonien käyttö on liitetty *C. difficile*n tavanomaista ärhäkämmän O27-ribotyypin aiheuttamien infektioiden lisääntymiseen. Myös liikahappoisuuden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden käyttö on liitetty *C. difficile* -infektioihin ja toistuvan infektion riskiin. 300 000 potilaan tiedot sisältävässä meta-analyysissä todettiin, että protonipumpun estäjien käyttö lisäsi *C. difficile* -infektion riskiä 65 % (Janarthanan ym. 2012). Tämä riski ei ole tullut esiin kaikissa tapaus-verrokkitutkimuksissa (Lowe ym. 2006, Naggie ym. 2011).

Suomalainen tutkimus

Selvitimme mikrobilääkkeiden ja liikahappoisuuden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden kulutusta Suomessa. Lisäksi vertasimme sairaanhoitopiiriakohtaisesti näiden lääkkeiden kulutusta *C. difficile*n ilmaantuvuuteen. Tutkimus kattoi vuodet 2008–2011.

Kulutustiedot saatiin Fimean lääkemyyntirekisteristä. Kulutus on ilmaistu määriteltynä vuorokausiannoksina (defined daily dose, DDD) 1 000 asukasta kohden vuorokaudessa. *C. difficile* -tapausten määrä saatiin tartuntatautirekisteristä, johon laboratoriot ovat ilmoittaneet toksiinipositiiviset *C. difficile* -löydöksensä vuodesta 2008 alkaen.

Lääkkeiden kulutuksessa suuria eroja sairaanhoitopiirien välillä

Mikrobilääkkeiden (J01, P01) keskikulutus Suomessa vuosina 2008–2011 oli 21,7 DDD / 1 000 as / vrk. Vuosittainen vaihtelu oli vähäistä. Sen sijaan sairaanhoitopiirien välinen vaihtelu oli suurta (16,8–27,1 DDD / 1 000 as / vrk)

(taulukko 1). Suurin osa (85–87 %) kulutuksesta tapahtui avohoidossa.

Vuosina 1990–2000 fluorokinolonien kulutus lisääntyi 0,5:stä 1,0:aan DDD / 1 000 as / vrk. Vuosina 2008–2011 kulutus oli keskimäärin 1,2 DDD / 1 000 as / vrk. Vuosien välillä ei juuri ollut vaihtelua, mutta sairaanhoitopiirien välillä oli suuria eroja (0,8–1,8 DDD / 1 000 as / vrk) **(taulukko 1)**. Avohoidon kulutuksen osuus oli noin 70 %.

Vuosina 1990–2000 liikahapaisuuden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden (A02) kulutus lisääntyi 12,8:sta 19,7:een DDD / 1 000 as / vrk ja vuosina 2008–2011 edelleen 46,7:stä 59,4:een DDD / 1 000 as / vrk. Käytön

lisääntyminen johtui pääosin protonipumpun estäjien (PPI, ATC-koodi A02B2) käytön lisääntymisestä, ja vuonna 2011 niiden osuus oli 90 % ryhmän lääkkeistä.

Vuosina 2008–2011 PPI-lääkkeiden keskimuutos oli 46,0 DDD / 1 000 as / vrk ja sairaanhoitopiiri-kohtainen vaihtelu jälleen suurta (33,0–68,3 DDD / 1 000 as / vrk) **(taulukko 1)**. Noin 90 % protonipumpun estäjien kulutuksesta tapahtui avohoidossa.

C. difficilen ilmaantuvuus vaihteli sairaanhoitopiireittäin

Vuonna 2008 C. difficile -tapauksia oli 100 000:aa asukasta kohden 1 119. Sen jälkeen ilmaantuvuus laski

Taulukko 1. C. difficilen ilmaantuvuus sekä fluorokinolonien ja protonipumpun estäjien kulutus sairaanhoitopiireittäin v. 2008–2011.

Sairanhoitopiiri	C. difficile / 100 000 as					Fluorokinolonit, DDD / 1 000 as / vrk					Protonipumpun estäjät, DDD / 1 000 as / vrk				
	2008	2009	2010	2011	2008–2011	2008	2009	2010	2011	2008–2011	2008	2009	2010	2011	2008–2011
Satakunta	164	214	164	137	170	1,6	1,6	1,5	1,7	1,6	44,7	47,9	52,0	56,5	50,3
Kymenlaakso	140	161	122	168	148	1,5	1,5	1,4	1,6	1,5	44,1	47,4	51,7	58,7	50,5
Lappi	189	137	133	110	142	1,0	1,1	1,1	1,3	1,1	43,3	50,1	57,4	64,3	53,8
Varsinais-Suomi	188	151	115	111	141	1,7	1,6	1,6	1,7	1,7	41,2	44,9	49,3	53,7	47,3
Vaasa	107	109	107	136	115	1,1	1,0	1,1	1,2	1,1	36,1	38,0	44,2	49,1	41,8
Keski-Pohjanmaa	125	86	96	149	114	1,4	1,6	1,5	1,7	1,5	42,3	47,7	51,5	55,7	49,3
Pohjois-Pohjanmaa	124	86	94	147	113	1,0	1,0	0,9	1,0	1,0	35,9	39,7	43,7	48,0	41,8
Kanta-Häme	97	99	115	106	104	1,2	1,3	1,2	1,2	1,2	45,1	50,8	56,7	63,4	54,0
Pirkanmaa	94	108	102	89	98	1,3	1,3	1,2	1,3	1,3	43,3	47,5	54,8	60,9	51,6
HUS	135	99	67	91	98	1,3	1,3	1,2	1,2	1,3	37,7	42,2	46,8	52,0	44,7
Kainuu	109	98	86	89	96	1,2	1,4	1,1	1,2	1,3	51,9	55,0	62,8	68,3	59,5
Päijät-Häme	93	104	89	95	95	1,2	1,2	1,2	1,3	1,2	35,2	40,3	47,1	52,6	43,8
Etelä-Pohjanmaa	75	86	90	104	89	1,2	1,3	1,2	1,4	1,2	37,7	41,3	46,7	53,1	44,7
Etelä-Karjala	76	87	82	93	85	1,3	1,2	1,1	1,4	1,3	34,9	39,2	42,9	45,3	40,6
Etelä-Savo	91	64	69	109	83	0,9	1,0	1,0	1,2	1,1	38,5	43,8	46,6	52,4	45,3
Pohjois-Karjala	63	94	94	56	77	1,3	1,2	1,1	1,1	1,2	35,6	38,9	45,7	50,5	42,7
Itä-Savo	84	98	48	75	76	1,1	1,2	1,0	1,0	1,1	37,0	42,6	45,2	50,1	43,7
Pohjois-Savo	83	78	56	77	74	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	37,4	40,8	46,3	50,7	43,8
Länsi-Pohja	84	54	82	61	70	1,3	1,1	1,1	1,1	1,2	33,0	36,3	39,3	42,4	37,8
Keski-Suomi	68	74	78	56	69	0,9	0,8	0,8	0,9	0,9	37,5	40,5	48,6	53,2	45,0
Etelä-Savo	60	41	53	47	50	1,0	1,0	1,1	1,1	1,0	39,0	43,0	49,6	55,5	46,8

vuoteen 2010 (90 / 100 000 as), minkä jälkeen se nousi uudelleen: vuonna 2012 tapauksia oli 100 000:aa asukasta kohden 97. Ilmaantuvuus vaihteli kuitenkin suuresti sairaanhoitopiirien välillä, ja epidemiologinen tilanne näytti olevan eri sairaanhoitopiireissä eri vaiheissa (taulukko 1).

C. difficile 027-ribotyyppiä löydettiin näinä vuosina seitsemästä sairaanhoitopiiristä (kuvio 1). Toisaalta neljä sairaanhoitopiiriä 21:stä ei lähettänyt lainkaan näytteitä Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ribotyypitykseen, ja kuusi sairaanhoitopiiriä lähetti vain kymmenen näytettä tai vähemmän. 17 sairaanhoitopiiriä lähetti yhteensä 1 066 näytettä, keskimäärin 31 näytettä sairaanhoitopiiriä kohden (vaihteluväli 1–166). PCR-tutkimusta käytettiin toksiinin tai ribotyypin tutkimiseen viljellystä kannasta.

Fluorokinolonit ja protonipumpun estäjät yhteydessä *C. difficile* esiintyvyyteen

Sekä 027-ribotyypin esiintyminen että PCR-tutkimuksen käyttö mutta myös kefalosporiinien, beetalaktaami-/beetalaktamaasi-inhibiittorien, metronidatsolin ja fluorokinolonien sekä protonipumpun estäjien käyttö näyttivät assosioituvan *C. difficile* korkeaan ilmaantuvuuteen.

Kuvio 1. *C. difficile* keskimääräinen vuosittainen ilmaantuvuus (tapauksia / 100 000 as) sairaanhoitopiireittäin v. 2008–2011. Seitsemän sairaanhoitopiiriä, joissa ribotyyppiä 027 todettiin, on merkitty rastilla. Niissä *C. difficile* ilmaantuvuus oli korkea tai keskikorkea. Sairanhoitopiirit toimittivat näytteitä ribotyypitykseen vaihtelevasti.

Suomen mikrobilääkekulutus avosektorilla on Euroopan keskitasoa.

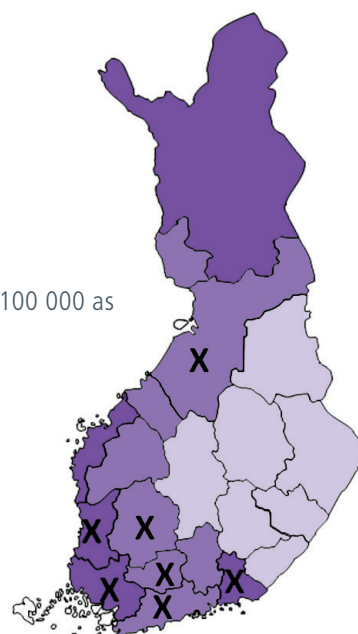
Edellä mainittujen muuttujien samanaikainen lisääminen malliin ei kuitenkaan nostanut esiin yhtään tilastollisesti merkitsevää selittäjää. Kun lopulliseen malliin valittiin vain fluorokinolonit ja protonipumpun estäjät, fluorokinolonien runsas käyttö sairaanhoitopiirissä näytti selittävän *C. difficile* -ilmaantuvuuden. Sekä fluorokinolonien että protonipumpun estäjien käyttö korreloivat *C. difficile* sairaanhoitopiiriakohtaiseen ilmaantuvuuteen (kuviot 2a ja 2b).

C. difficile ilmaantuvuudessa on alueellisia eroja, mihin voivat vaikuttaa monenlaiset tartunnan torjunnan menetelmät ja niiden onnistuminen sairaanhoitopiirin

C. difficile -tapauksia / 100 000 as

- 50–86
- 87–112
- 114–170

X = 027



alueella. Niiden lisäksi myös mikrobilääkkeiden, erityisesti fluorokinolonien ja mahdollisesti myös protonipumpun estäjien käytöllä voi olla vaikutusta *C. difficile* ilmaantuvuuteen. Tähän tulisi kiinnittää huomioita myös taudin torjuntaohjeistuksissa.

Mikrobilääkekulutuksen alueellinen seuranta voisi olla hyödyllistä

Euroopan tautikeskuksen (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) ESAC-Net seuraa mikrobilääkkeiden kulutusta jäsenmaidensa alueella. Kulutusluvut ja maakohtainen vertailu ovat nähtävissä ECDC:n verkkosivuilla (ecdc.europa.eu).

Suomen mikrobilääkekulutus avosektorilla on Euroopan keskitasoa (sija 15/30). Suomessa koko maan vuosittaiset lääkekulutustiedot ovat Fimean verkkosivuilla, mutta alueellinen vertailu ei ole mahdollista. Vertailulla voisi olla käyttöä mahdollisten erojen syiden arvioimisessa ja käytön ohjaamisessa. ■

Kiitämme

tilastotutkija Jukka Ollgrenia (THL),
erikoistutkija Silja Mentulaa (THL) ja
tutkija Tinna Voipiota (Fimea).

Kirjallisuutta

Brown KA, ym. *Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection.* *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(5): 2326–32.

Janarthanan S, ym. *Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis.* *Am J Gastroenterol* 2012; 107(7): 1001–10.

Lowe DO, ym. *Proton pump inhibitors and hospitalization for Clostridium difficile-associated disease: a population-based study.* *Clin Infect Dis* 2006; 43(10): 1272–6.

Naggie S, ym. *A case-control study of community-associated Clostridium difficile infection: no role for proton pump inhibitors.* *Am J Med* 2011; 124(3): 276.e1–7.

Kuvio 2. Fluorokinolonien (kuvio 2a) ja protonipumpun estäjien (kuvio 2b) kulutuksen ja keskimääräisen vuosittaisen *C. difficile* ilmaantuvuuden korrelaatio sairaanhoitopiireittäin v. 2008–2011.

