



Mikrobilääkehoito

Suomen Anestesia- ja Sairaanhoidajat ry
Syyskoulutuspäivät 5.-6.10.2023

Piia Kipinä

Osastofarmaseutti

farmaseutti, sh(AMK), TtM

OYS Tehohoitokeskus

*Pohjois-Pohjanmaan
hyvinvointialue*

Pohde

Sidonnaisuudet

- Työura OYS:ssa teho-osastolla
 - Sh vuodesta 2006 alkaen
 - Osastofarmaseutti vuodesta 2017 alkaen
- Kustannus Oy Duodecim, tekijänpalkkiot:
 - Akuuttihoitoon lääkkeet (toimittaja, kirjoittaja)
 - Akuuttihoitotyön opas (vastuulukutoimittaja, kirjoittaja)
- Medieco Oy, sisällöntuottaja (työn ohessa, ei erillistä palkkiota)
 - Tehosairaanhoidajan lääkekoulutus



Mikrobilääkkeiden ryhmittely

— Bakteerilääkkeet

- + Tetrasykliinit
- + Penisilliinit
- + Muut beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet
- + Sulfonamidit ja trimetopriimi
- + Makrolidit
- + Aminoglykosidit
- + Fluorokinolonit
- + Peptidoglykaanit
- + Muut bakteerilääkkeet
- + Paikalliset antibiootit, kemoterapia

— Viruslääkkeet

- + Herpes/sytomegalo/Ebstein-Barr-lääkkeet
- + B-hepatiittilääkkeet
- + C-hepatiittilääkkeet
- + Muut hepatiittilääkkeet
- + Influenssaviruslääkkeet
- + COVID-19-lääkkeet
- + HIV-lääkkeet
- + Paikalliset viruslääkkeet
- + Muut viruslääkkeet

— Sienilääkkeet

- + Systemiset sienilääkkeet
- + Paikalliset sienilääkkeet

— Loisten häätö

- (alkueläimet, madot, syyhy)
- + Alkueläimiin vaikuttavat lääkkeet
 - + Matolääkkeet
 - + Ulkoloisten häätön käytettävät lääkkeet

Milloin antibioottia tarvitaan?

- Oleellista on oikea diagnoosi ja oikein kohdennettu hoito
- Antibiootin tarve tulee pohtia tarkkaan –ei ole aina helppo tehtävä
 - Jos antibioottihoidolle ei ole tarvetta, sitä ei aloiteta
--> Hyvä asia sekä potilaan suoliston mikrobien kannalta että yleisen antibioottiresistenssin kannalta



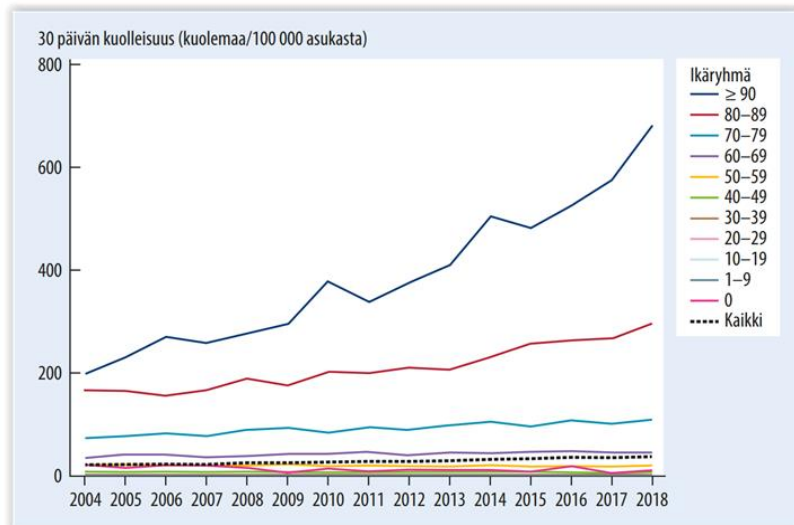
Antibioottia ei tarvita:

- Flunssa l. nuhakuume (viruksen aiheuttama)
- Bakteerikasvu virtsassa oireettomalla henkilöllä
 - Vain raskaana olevilta seulotaan
- Mykoplasman aiheuttamat taudit – paranevat usein itsestään
- Äkilliset ylähengitystieinfektiot -usein viruksen aiheuttamia
- Staphylococcus epidermidiksen aiheuttama positiivinen veriviljelylöydös --> mieti onko todellinen infektio vai kontaminaatio?
- Oireeton / lievä Clostridioides difficile suolisto-infektio--> paranee usein antibiootin lopettamisella (jos antibiootin lopetus muuten on mahdollista)

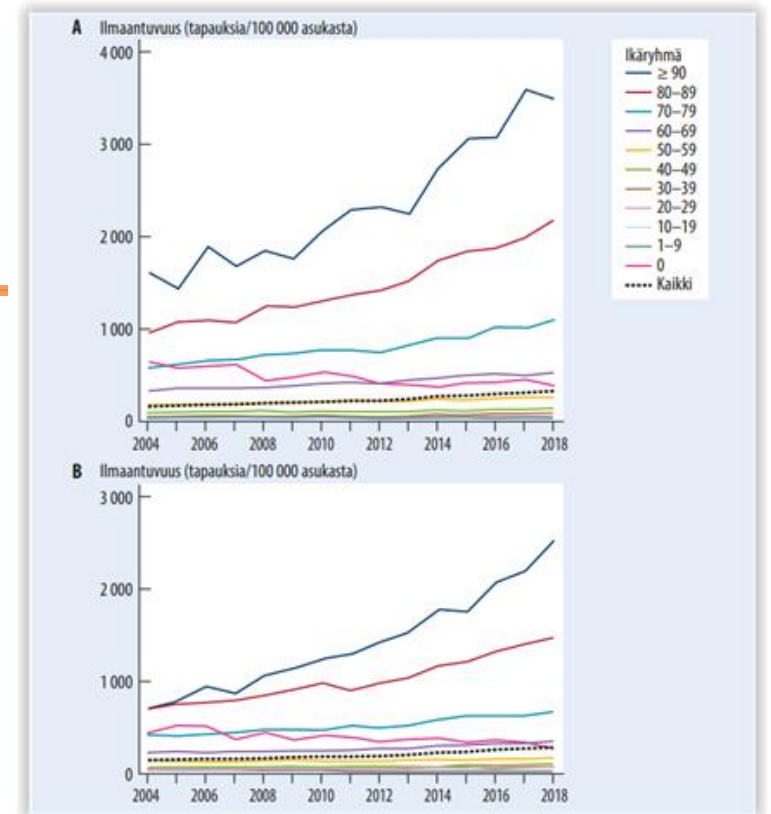


Vakavan infektion hoito

- Todettu tai epäilty vakava infektio vaatii välittömän mikrobilääkehoidon aloituksen heti mikrobiologisten näytteiden oton jälkeen!
 - Esim. veriviljelypositiiviset infektiot, septinen sokki, bakteerimeningiitti
 - Viivästynyt hoidon aloitus tai tehoamaton hoito heikentää kokonaisennustetta, lisää riskiä monielinvauriolle ja lisää kuolleisuutta



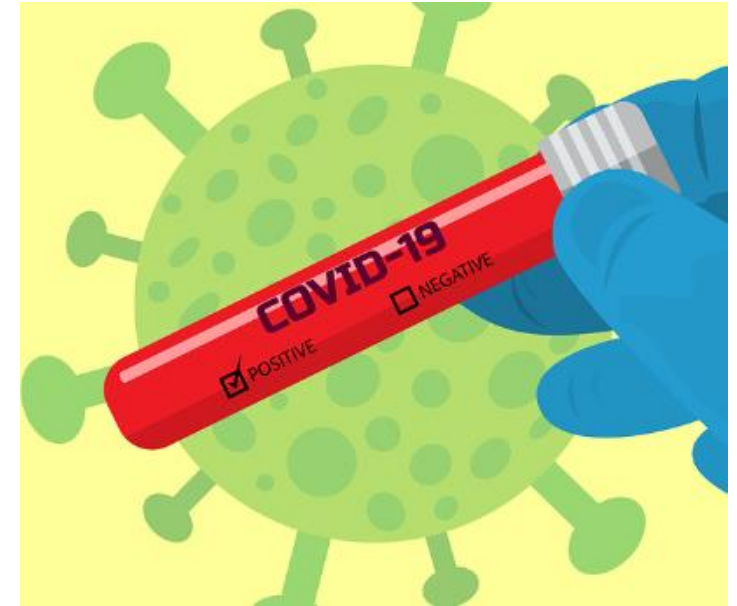
Kuva 2. Veriviljelypositiivisiin infektioihin liittyvä vuosittainen 30 päivän kuolleisuus eri ikäryhmissä Suomessa v. 2004-2018. (Kontula ym. 2023)



Kuva 1. Veriviljelypositiivisten infektioiden vuosittainen ilmaantuvuus eri ikäryhmissä Suomessa v. 2004-2018 A: Miehet, B: Naiset. (Kontula ym. 2023)

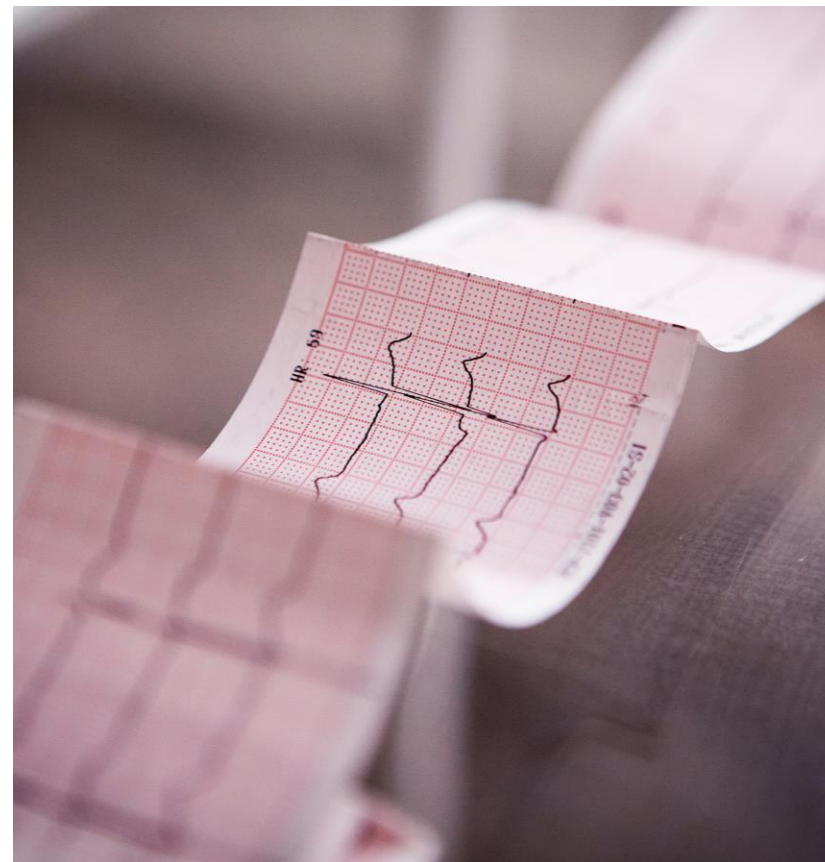
Mikrobilääkkeen valintaan vaikuttavat:

- Potilaan infektio, diagnostiikka
 - Eri infektioilla on omat aiheuttajakirjonsa
 - Bakteerit
 - Virukset
 - Sienet
 - Parasiitit
 - Sekainfektiot
 - Esim. Covid 19 –viruksen aiheuttama tauti + bakteerin aiheuttama pneumonia
- Hyvän tehon saavuttamiseksi mikrobilääkkeen tulee hakeutua riittävästi infektiolueelle!
 - Lääkeaineen farmakokineettiset ominaisuudet, erityisesti vesi-/rasvaliukoisuus vaikuttavat tähän
 - Huomioidaan infektion sijainti: perifeerinen kudosis, keskushermosto, systeeminen infektio, märkäpesäke, virtsatiet, Clostridioides difficile suolistossa yms.



Mikrobilääkkeen valintaan vaikuttavat:

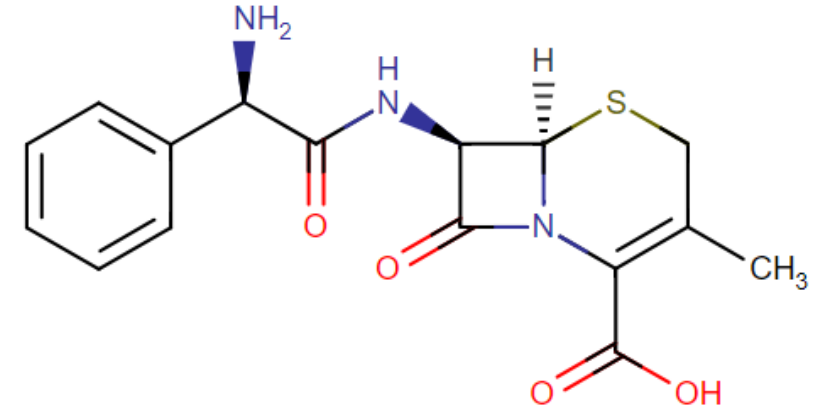
- Potilaan ominaisuudet
 - Perussairaudet
 - Edeltävät sairaalahoidot ja erityisesti mikrobilääkehoidot
 - Mahdolliset ulkomaan matkat, riskikäyttäytyminen, seksianamneesi
 - Munuaisten ja maksan vajaatoiminta
 - Allergiat
 - Muu lääkehoito, lääkeaineiden yhteisvaikutukset
 - Esim. flukonatsoli estää varfariinin metaboliaa --> vuotoriski
 - Esim. karbapeneemit laskevat valproaatin pitoisuutta merkittävästi, kouristusriski kasvaa
 - Esim. fluorokinolonit, atsolisienilääkkeet ja makrolidit voivat pidentää QT-aikaa, erityisesti jos käytössä on muitakin QT-aikaa pidentäviä lääkeaineita



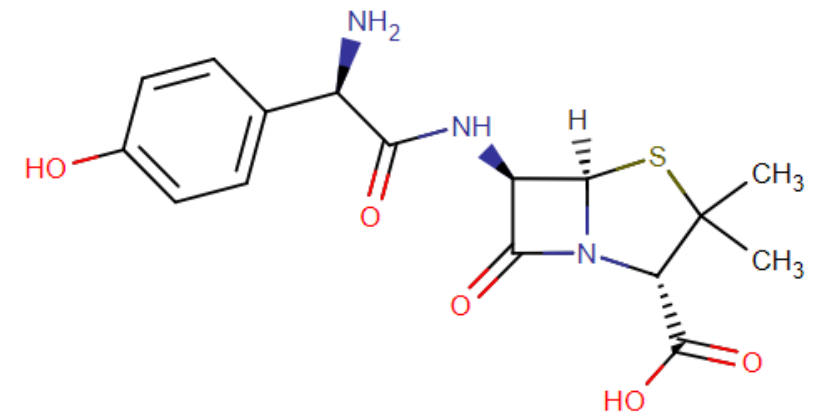
Mikrobilääkeallergiat

- Penisilliiniallergiat on todellisuudessa ilmoitettua harvinaisempaa
 - n. 10% väestöstä ilmoittaa olevansa penisilliinille allerginen, sairaala-potilaista vieläkin useampi
 - Vain n. 5% heistä allergia on todennettavissa allergologisilla tutkimuksilla
- Beetalaktaamiantibioottien välinen ristireagointi on huomattavasti harvinaisempaa, kuin aiemmin on luultu
 - Ristireagointiin vaikuttaa lääkeainemolekyylin sivuketju (ei beetalaktaamirengas)

Amoksisilliinin rakenne

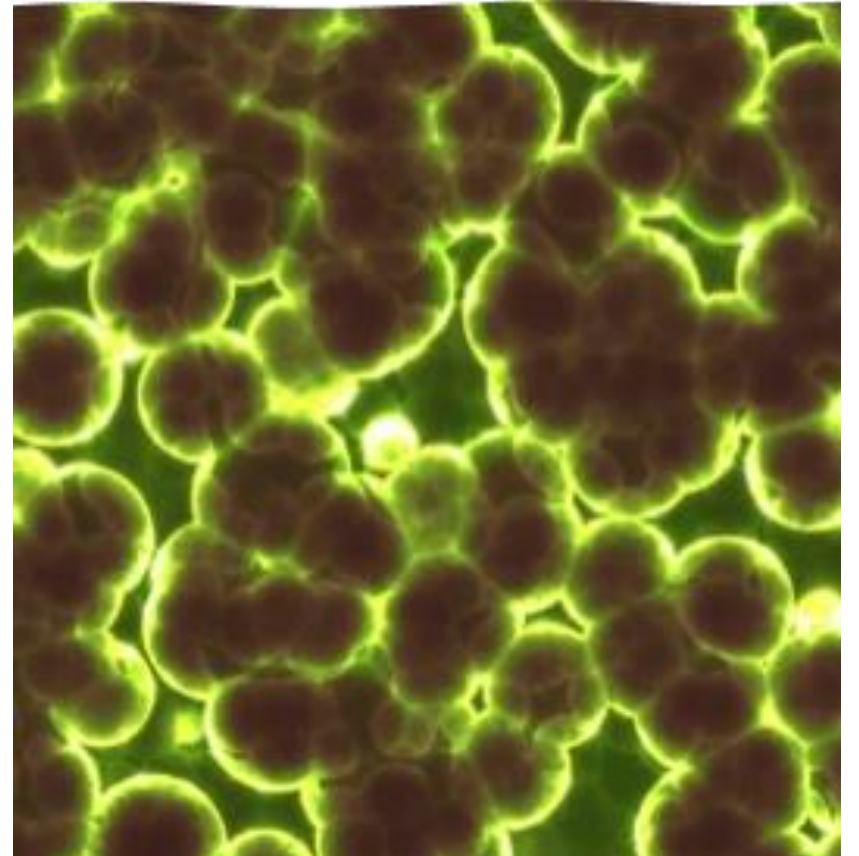


Kefaleksiinin rakenne



Mikrobilääkeallergiat

- Väärin ilmoitetusta tai väärin dokumentoidusta penisilliiniallergiasta on useita haittoja:
 - heikommat hoitotulokset
 - suuremmat kustannukset
 - hoitoon liittyvien infektioiden lisääntyminen
 - mikrobilääkeresistenssin lisääntyminen
 - jopa kuolleisuuden lisääntyminen
- Haittoja selittää se, että beetalaktaamien sijaan on käytetty joko heikompitehoisia tai liian laajakirjoisia antibiootteja



Kirurginen mikrobilääkeprofylaksia

- Tavoitteena varmistaa riittävä antibiootin pitoisuus kudoksessa koko toimenpiteen ajan
 - ei jatketa leikkauksen jälkeen
- Annetaan toimenpiteissä, joissa
 - avataan gi-kanava, virtsatiet tai hengitystiet
 - leikkausalueella on infektiio
 - asennetaan vierasesine
 - leikkausalueen infektiolla olisi vakavat seuraukset
- Yksilöllisesti harkiten myös silloin, kun odotettavissa on pitkä ja haastava leikkaus ja potilaalla on riskitekijöitä (perussairaudet, ylipaino, tupakointi)



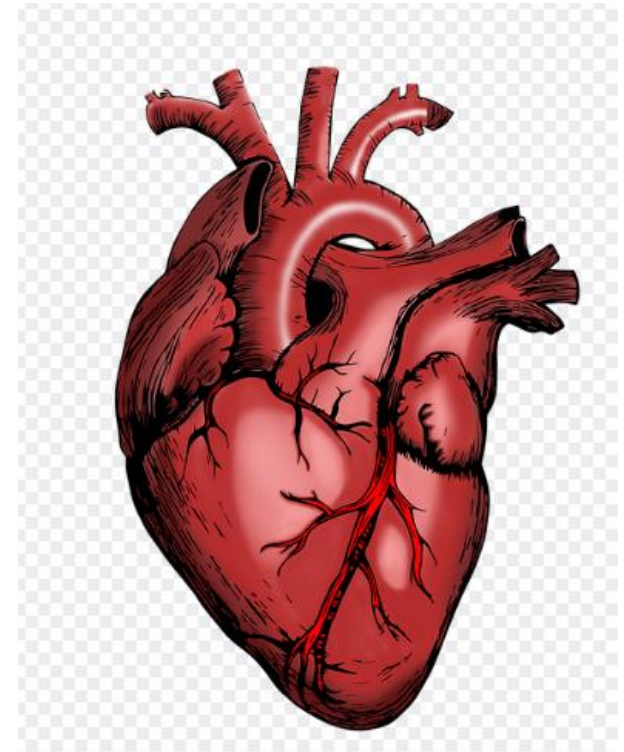
Kirurginen mikrobilääkeprofylaksia

- Mikrobilääkkeen kirjo on suunnattava tavallisimpia infektion aiheuttajia kohtaan
- Standardiprofylaksia yleensä kefuroksiimi 1,5g
 - 60 min ennen viiltoa
 - Lisäannos 3h kuluttua tai jos leikkausvuotoa yli 500ml
 - Jos allergiaa, voidaan profylaksia-antibioottina käyttää klindamysiinia tai vankomysiinia
- Esim. Paksusuolikirurgiassa kefuroksiimiin kombinoidaan metronidatsoli, jotta saadaan teho myös anaerobeja mikrobeja kohtaan



Kirurginen mikrobilääkeprofylaksia

- Endokardiittiprofylaksia
 - Keinoläpät, sydämensiirtopotilaat, synnynnäinen sydänvika, aiemmin sairastettu endokardiitti
 - Annetaan hammastoimenpiteissä, suun ja hengitysteiden limakalvon lävistävissä toimenpiteissä tai jos mikä tahansa kirurginen toimenpide kohdistuu infektoituneeseen alueeseen
 - Yleensä kerta-annos suun kautta amoksisilliinia
 - Poikkeustapauksissa kerta-annos ampicilliinia, joka on annettava juuri ennen toimenpidettä



Mikrobilääkehoidon aikana huomioitavaa

- Onko tarpeellista antaa?
 - Diagnoosin varmennus, bakteeriviljelyvastaukset
 - Voisiko laajakirjoisen mikrobilääkkeen vaihtaa kapeampi kirjoiseen?
- Onko annos oikea? Onko munuaisten ja maksan toiminta huomioitu annoksessa?
 - Huomioidaan GFR, mahdolliset dialyysihoidot ja Child-Pugh-luokitus
- Antoreitti
 - Per os parempi vaihtoehto mikäli potilaan tila sallii (edullisempi, turvallisempi, ei tarvita iv-yhteyttä)
 - Laskimonsisäisessä annostelussa huomioitava oikea käyttö ja käsittely, laimentaminen, antonopeus, perif vs. sentraalinen?
 - Yhteensopimattomuudet



Mikrobilääkehoidon aikana huomioitavaa

Annosvälin huomiointi:

- Ajasta riippuva lääkevaikutus vaatii riittävän tiuhan annostelun
 - Vaikutus perustuu aikaan, jolloin lääkepitoisuus ylittää MIC-arvon
 - Koskee kaikkia beetalaktaamiantibiootteja
 - Jatkuva infuusio teoriassa tehokkain
 - Ab-pumput
 - Piperasilliini-tatsobaktaami jatkuvana infusiona käytössä OYS tehohoidossa
- Pitoisuudesta riippuva antimikrobinen vaikutus
 - Vaikutus perustuu riittävän korkeaan (n. 10-12 x MIC) pitoisuuteen
 - Koskee mm. aminoglykosideja, fluorokinoloneja, flukonatsolia, amfoterisiini B:tä, metronidatsolia
 - Merkittävä post-antibioottivaikutus, sallii harvemman annostelun
 - Akuutti toksisuus vaikuttaa kuitenkin infuusion pituuteen tai annosteluun (esim. metronidatsoli, gentamisiini)

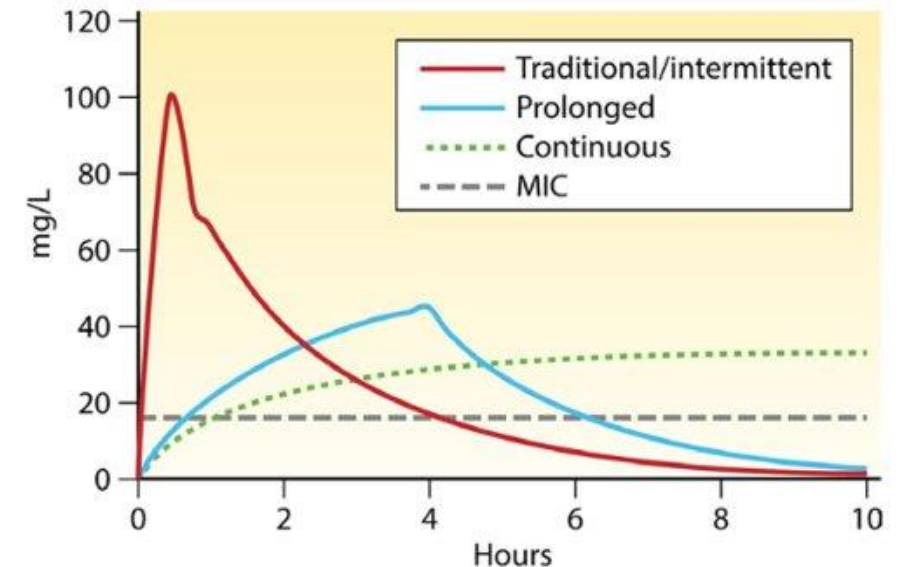


Figure 4. Concentration of β -lactam antibiotics over time
<http://cmr.asm.org/content/29/4/759/F4.large.jpg>

MIC= minimal inhibitory concentration

Mikrobilääkehoidon aikana huomioitavaa

Pitoisuusmittaukset:

- 0-pitoisuus otetaan juuri ennen seuraava annosta
- Vankomysinin 0-pitoisuus tulee olla aina vähintään $>5\text{mg/l}$, suositus $10\text{-}18\text{mg/l}$. 0-pitoisuus ei saa olla myöskään liian korkea toksisten vaikutusten vuoksi (munuaiset).
- Aminoglykosideilla seurataan 0-pitoisuuksia, jotta toksisilta vaikutuksilta sisäkorvaan ja munuasiin voitaisiin välttyä

Huomioi allergian ja anafylaksian mahdollisuus:

- Jos tulee oireita, kirjaa reaktio tarkasti ylös:
 - Reaktion mahdollisimman tarkka kuvaus
 - Mikä lääkeaine
 - Reaktion ajankohta (välitön vai viivästynyt reaktio?)
 - Tällä on suuri merkitys jatkon kannalta!





Antibioottiresistenssi

- WHO:n mukaan bakteerien antibioottiresistenssi on yksi suurimmista maailmanlaajuisista terveysuhista.
- Keskeistä resistenssin ehkäisyssä on antibioottien vastuullinen käyttö.
- Penisilliiniallergian arviointi on tärkeä osa antibioottien käytön ohjausta, ja se on kirjattu myös kansainvälisiin hoitosuosituksiin.

Kapeakirjoiset beetalaktaamiantibiootit

- Streptokokin aiheuttama ruusu tai sepsis voidaan hoitaa kapeakirjoisella bentsyylipenisilliinillä sen sijaan että turhaan tai varalta käytettäisiin laajempikirjoista kefuroksiimia.
- Staphylococcus Aureuksen aiheuttama haavainfektio, paise, tekonivelinfektio tai sepsis voidaan hoitaa kapeakirjoisella kloksasilliinilla
- Annostelu 4 tunnin välein – sairaalaolosuhteissa onnistuu, mutta käytettävissä on myös antibioottipumput

Antibioottipumput

- Bentsyylipenisilliini 10 MIU tai 20 MIU/vrk infuusio
- Kloksasilliini 12g/vrk infuusio
- Piperasilliini-tatsobaktaami 12/1,5g/vrk infuusio
 - laajakirjoinen
- Vankomysiini 1,5g, 2g, 2,5g tai 3g / vrk infuusio
 - Vaatii aina keskuslaskimoyhteyden
 - Kohteena esim. resistentit staphylokokit ja enterokokit
- Puhtaan lopputuotteen ja pitkän säilyvyyden vuoksi valmistus vain apteekissa (Pohteen alueella YA), ei valmisteta osastoilla!
- Hoidot usein pitkiä (useita viikkoja), silloin vaativat keskuslaskimoyhteyden.
 - Sairaalassa CVK, kotihoitoon ehkä mieluummin PICC.



Tavoitteena on mahdollisimman tehokas hoito...

...Mutta mahdollisimman kapeakirjoisella antibiootilla!



Kuva: Beetalaktaamiantibioottien kirjo (Holma 2023)

Lähteitä

- Holma P. (2021) Miksi annostelisin antibiootteja jatkuvalla infuusiolla? Alueellinen koulutus 22.9.2022, luentodiat.
- Järvinen A & Anttila V-J (2011) Mikrobilääkkeet ja niiden käyttö. Kirjassa: Neuvonen PJ, Backman JT, Himberg J-J, Huupponen R, Keränen T, Kivistö KT (toim.): Kliininen farmakologia ja lääkehoito. 2. uudistettu painos. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy 2019; 815-856.
- Kontula K ym. (2023) Veriviljelypositiiviset infektiot ovat lisääntyneet voimakkaasti - ehkäisyyn ja varhaiseen tunnistamiseen tulee panostaa. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 2023;139:1325-1328
- OYS Infektioyksikkö, Antibiootti 2023 -työryhmä (2023). Antibiootti 2023. Pohjois-Pohjanmaan hyvinvointialue Pohde. Saatavilla osoitteessa: <https://www.ppshep.fi/dokumentit/Hoitoohje%20sisllytystyyppi/Antibioottiopas.pdf>
- Sirkeoja S ym. (2020) Onko potilaallasi penisilliiniallergia? Lääkärilehti 2020; 75(9): 539 – 545 <https://www.laakarilehti.fi/tieteessa/katsausartikkeli/onko-potilaallasi-penisilliiniallergia/?public=14865658986058ab8b98b5c8935e9c7a>
- Skogberg K ym. (2021) Penisilliinit kunniaan: perus- ja stafylokokkipenisilliinien käyttö aikuispotilaiden sairaalahoidossa. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 2021;137:2671-2679.
- Uusitalo S. (2023) Mikrobilääkehoidon yleisperiaatteet. Akuuttihoitotyön opas. Kustannus Oy Duodecim.
- Valta M. (2021) Mikrobilääkepumput yleistyvät Suomen kotisairaaloissa. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 2021; 137:2629-2631.
- Kuvituskuvat: Pixapay



A circular composition featuring a bouquet of purple flowers, a white card with the word 'Kiitos!', and a pen nib on a wooden surface. The scene is set on a light-colored wooden surface with a visible grain. The purple flowers are in the upper left, casting a shadow. The white card is in the center, and the pen nib is in the lower right.

Kiitos!