

Kirsi Skogberg, Laura Lehtola, Johanna Mandelin ja Mari Kanerva

Penisilliinit kunniaan: perus- ja stafylokokki-penisilliinien käyttö aikuispotilaiden sairaalahoidossa

Suomalaisissa sairaaloissa kefalosporiinien ja muiden beetalaktaamimikrobilääkkeiden käyttö on penisilliineihin verrattuna 1,4-kertaista ja huomattavasti yleisempää kuin useimmissa muissa EU- tai EEA-maissa. Laajakirjoisten mikrobilääkkeiden käyttö voi lisätä resistenttien mikrobikantojen ja *Clostridioides difficile* -infektioiden ilmaantuvuutta. HUS:n Penisilliinit kunniaan -kampanjalla pyritään lisäämään perus- ja stafylokokkipenisilliinien käyttöä sekä aloitus- että kohdennusmikrobilääkkeinä. Empiirisen hoidon aiheita ovat potilaiden, joilla on vähän riskitekijöitä, avohoitokeuhkokuumeet, ruusut ja akuutit haavainfektiot erityisesti raajojen ja ylävartalon alueella. Penisilliinit ovat tehokkaita täsmämikrobilääkkeitä erityisesti *Staphylococcus aureuksen*, streptokokkien ja pneumokokkien aiheuttamiin infektioihin. Esittelemme myös perus- ja stafylokokkipenisilliinin jatkuvan annostelun kotisairaalaassa elastomeerisen pumpun avulla. Lisäksi kannustamme epätyypillisten penisilliini-allergioiden sekä yli kymmenen vuotta sitten ilmaantuneiden ihoreaktioiden uudelleenarviointiin ja testaamiseen.

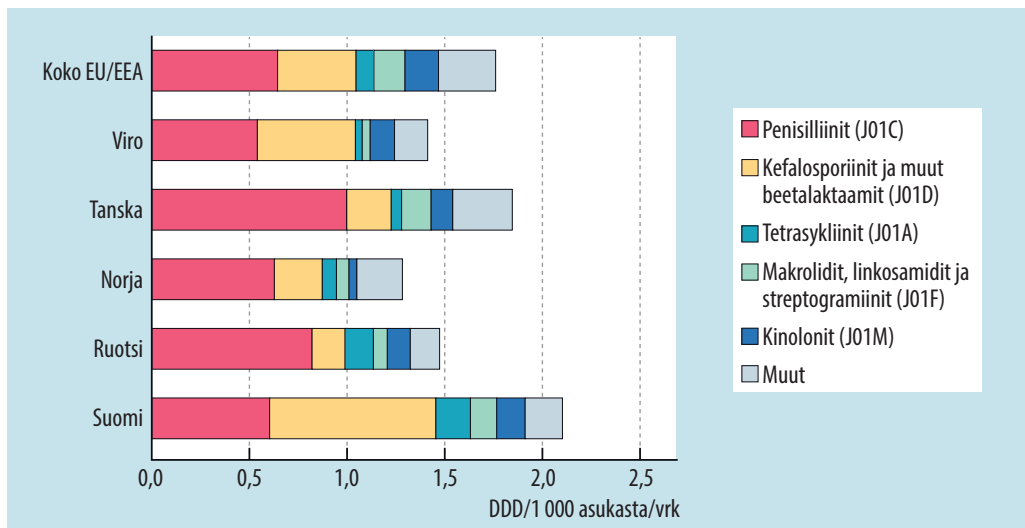
Suomalaisissa sairaaloissa kefalosporiinien ja muiden beetalaktaamimikrobilääkkeiden kulutus oli 1,4-kertainen ja HUS:ssa 1,7-kertainen penisilliinien kulutukseen verrattuna vuonna 2019, kun koko EU:n alueella suhdeluku on 0,6 (KUVA 1). Toisen polven kefalosporiinit, käytännössä siis kefuroksiimi, ovat Suomen sairaaloissa selvästi yleisin mikrobilääkeryhmä.

Penisilliinipääluku pitää sisällään kapeakirjoisten perus- eli beetalaktamaasiherkkien penisilliinien ja stafylokokkipenisilliinien eli beetalaktamaasiresistenttien penisilliinien lisäksi myös muun muassa laajakirjoisemman piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmän. Kuitenkin myös kapeakirjoisten peruspenisilliinien käyttö oli Ruotsissa kaksinkertaista ja stafylokokkipenisilliinien kulutus noin kolminkertaista Suomeen verrattuna vuonna 2019 ECDC:n ESAC-Net-tietokannan mukaan (1). HUS:ssa stafylokokkipenisilliinit ovat toisella

ja peruspenisilliinit kahdeksannella sijalla kefuroksiimin jälkeen (KUVA 2). Siten usein esitetäänkin, että suomalaisia sairaaloita vaivaa ylenpalttinen kefalosporiinien käyttö eli ”kefalosporinoosi”.

Indikaatioperusteista mikrobilääkkeiden käytön vertailua on vähän tarjolla. Vuosina 2008–2011 Göteborgissa käytettiin kapeampi-kirjoisia ja lyhyempiä mikrobilääkekuureja kuin Helsingissä iho- ja pehmytkudosinfektioiden sairaalahoidossa, mutta hoitotuloksissa ei ollut oleellista eroa (2).

Laajakirjoisen mikrobilääkepolitiikan mahdollisia haittavaikutuksia ovat resistenttien mikrobikantojen ja *C. difficile* -infektioiden ilmaantuvuuden lisääntyminen sekä muut seuraukset elimistön mikrobiomin muutoksista. Klindamysiinin, toisen ja aivan erityisesti suolen kautta eliminoituvien kolmannen polven kefalosporiinien sekä fluorokinolonien käytön on esitetty lisäävän *C. difficile* -infektion riskiä



KUVA 1. Pohjoismaiden, Viron ja koko EU- tai EEA-alueen sairaaloiden yleisimmät systeemisesti käytetyt mikrobilääkeryhmät (DDD/1 000 asukasta/vrk) vuonna 2019 (37). Suomen kulutuksessa on mukana etäisten terveyskeskusten ja hoivakotien kulutus.

DDD = määritelty vuorokausiannos (defined daily dose)

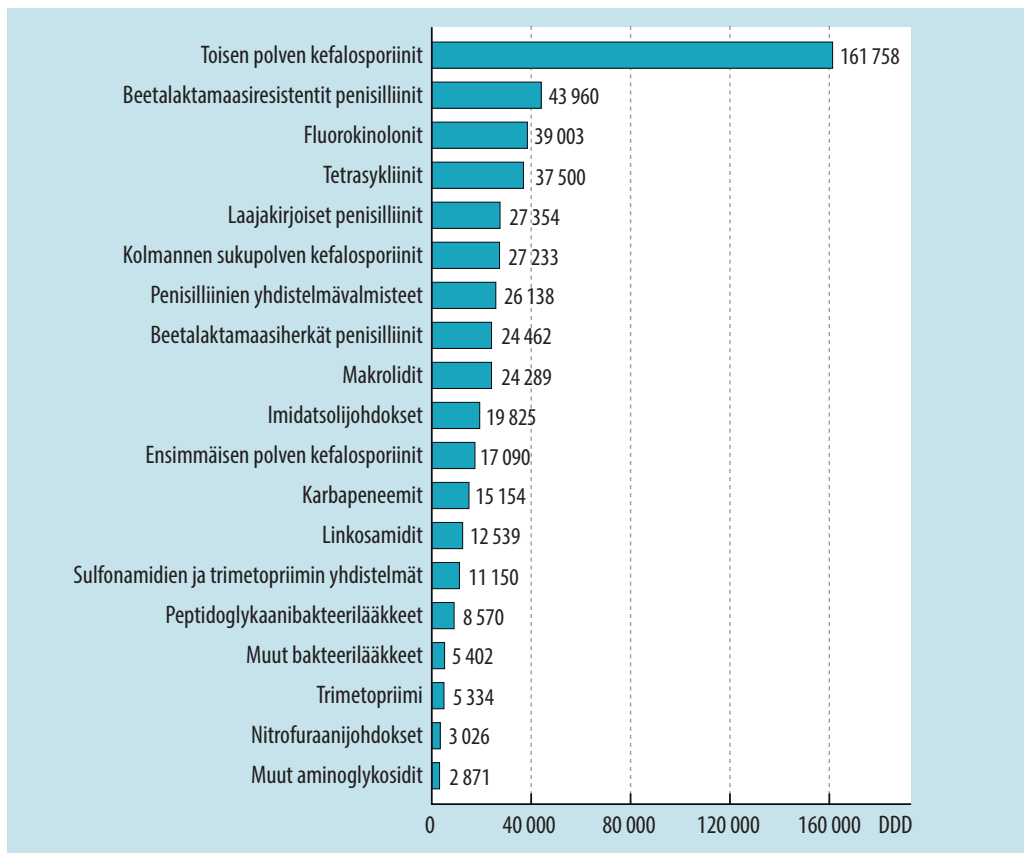
(3–5). Tarpeeton, tarpeettoman pitkä tai laajakirjoinen mikrobilääkehoito on yhdistetty mikrobilääkeresistenssin kehittymiseen (6–8). Mikrobilääkkeiden käytön ohjauksen yhdistäminen muihin torjuntakeinoihin on erityisen hyödyllistä: hyviä tuloksia on raportoitu muun muassa MRSA:n (metisilliiniresistentti *S. aureus*) ja *C. difficile*n torjunnassa (9,10). Toisaalta kriittisiäkin puheenvuoroja mikrobilääkkeiden käytön ohjauksen tehosta resistenssikehitykseen on esitetty (11).

HUS:ssa ja muissakin Suomen sairaaloissa on pitkään seurattu ja ohjattu mikrobilääkkeiden käyttöä organisaatioiden eri tasoilla sekä yksittäistenkin potilaiden hoidossa infektiolääkärin konsultaatioiden myötä. HUS:n mikrobilääkehoidon ohjaustyöryhmä perustettiin vuonna 2017. Alkuvaiheen tavoitteena on ollut tuottaa vertailukelpoista kulutustietoa. Erityisesti nimittäjä tiedon (hoitopäivät) oikea valinta on ollut vaativaa, kun otetaan huomioon organisaation laajuus. Tavoitteena on seurannan lisäksi mikrobilääkkeiden käytön ohjaus. Koska kulutuksemme on kovin kefalosporiinipainoitteista, olemme päättäneet, että ensimmäisenä kampanjakohteenamme on korostaa perus- ja stafylokokkipenisilliinien merkitystä.

Penisilliinit aloitusmikrobilääkkeenä sairaalassa

Mikrobilääkehoitoa aloitettaessa on tärkeää hahmottaa työdiagnoosi, sillä mikrobilääke valitaan infektiokohteen ja sen tavallisimpien aiheuttajamikrobien perusteella. Arvio perustuu pääosin anamneesiin ja statukseen, joita voidaan täydentää nopeasti valmistuvilla laboratorio- ja röntgentutkimuksilla. **TAULUKOSSA 1** esitetään, milloin perus- ja stafylokokkipenisilliinejä voidaan käyttää aikuispotilaan aloitusmikrobilääkkeinä vuodeosastolla.

Kotisyntyisen keuhkokuumeen yleisin aiheuttajabakteeri on pneumokokki, jota kohtaan penisilliini tehoaa Suomessa hyvin. Käypä hoito -suosituksessa vuodelta 2015 suositellaan suonensisäistä G-penisilliiniä erityisesti hyväkuntoisille nuorille potilaille, joilla on lohkokeuhkotulehdus eikä muita tauteja (12). Norjalaisessa monikeskustutkimuksessa, jossa pyrittiin laajakirjoisten mikrobilääkkeiden käytön vähentämiseen, onnistuttiin lisäämään G-penisilliinin kulutusta pneumonioiden hoidossa keuhko-osastoilla, kun taas infekti- ja gastroenterologian osastoilla ei havaittu muutoksia. Keuhko-osastoja pidettiin siten hyvänä



KUVA 2. HUS:ssa vuonna 2019 yleisimmin käytetyt mikrobilääkkeet.

DDD = määritelty vuorokausiannos (defined daily dose). Tämä mittayksikkö yliarvioi stafylokokkipenisilliinien käyttöä, sillä kloksasilliinin DDD on vain 2 g (normaaliannos 8–12 g/vrk). Kefuroksiimin DDD on 3 g (normaalisti 4,5 g/vrk).

kohteena interventiolle, ja omien lääkkeiden mukaanotto intervention toteutukseen katsottiin tärkeäksi (13).

Ruusun eli erysipelaksen ja selluliitin yleisimmät aiheuttajat ovat beetahemolyyttisiä streptokokkeja. Niiden hoito voidaan aloittaa suonensisäisellä G-penisilliinillä, kun potilas on immunokompetentti ja vuodeosasto- tai kotisairaalahoitoinen ja hänellä on tyypillinen punoittava ja kuumottava ihon tai ihonalaiskudoksen äkillinen tulehdus (14). Suomessa on vuosikymmeniä tavattu käyttää kefuroksiimia ruusun hoitoon. Kefuroksiimin ja penisilliinin välistä vertailututkimusta ei tietojemme mukaan ole tehty, mutta kliininen kokemus on osoittanut ruusupotilaiden paranevan suonensisäisellä penisilliini- tai kloksasilliinihoidolla tehokkaammin ja nopeammin kuin kefurok-

siimilla. Myös kansainväliset hoitosuosituksukset puoltavat penisilliinin käyttöä ruusun hoidossa (15,16).

Ruusun erotusdiagnostiikassa on tärkeää huomioida muut raajan bakteeri-infektiot, joiden hoidossa G-penisilliiniä ei suositella aloitusmikrobilääkkeeksi. Jos kyseessä on akuuttiin märkäseen haavaan, paiseeseen tai ihon lävistävään vammaan liittyvä iho- ja pehmytkudosinfektio, on *S. aureus* huomioitava empiirisessä hoidossa (15). Tällöin suositetaan kloksasilliinia, erityisesti jos haava on pään, vartalon ja raajojen alueella. Väli-lihan alueella, kainalossa ja gastrokirurgian tai gynekologisen kirurgian jälkeen pyritään kattamaan myös gramnegatiiviset sauvat sekä usein anaerobitkin (**TAULUKKO 1**).

Krooniseen haavaan liittyvän pehmytkudosinfektion, erityisesti diabeetikon jalkainfektion

TAULUKKO 1. Systeemiset perus- ja stafylokokkipenisilliinit vuodeosastotasaisen aikuispotilaan aloitus- ja täsmämikrobilääkkeinä sairaalahoidossa (38,39).

Aloitusmikrobilääkkeenä, yleisimmät infektiokohteet	Täsmämikrobilääkkeenä, aiheuttajamikrobi, penisilliiniherkkyys	Systeemisen penisilliinin laatu ja annos, kun potilaan munuaisten toiminta normaali
Ruusu ilman haavaa (nonpurulent cellulitis/erysipelas)	<i>Streptococcus pyogenes</i> eli beetahemolyyttinen ryhmän A streptokokki (100 %:n herkkyys penisilliinille)	G-penisilliini Kotisairaala: jatkuva pumppuhoito 10 milj. ky/vrk +/- 2 milj. ky:n latausannos Vuodeosasto: 8–24 milj. ky/vrk jaettuna 4–6 antokertaan
Akuutti keskivaikea haava-infektio tai paise (ei puremaa, neutropeniaa, merivesikontaktia, vierasesinettä)	Haava raajojen, pään tai vartalon alueella: <i>Staphylococcus aureus</i> (98 % veri- ja 97 % märkäkannoista herkkiä kloksasilliinille) (38)	Kloksasilliini 2 g x 4(–6) i.v. Ei koske MRSA-kantoja
	Välihoitoalueella, kainalossa, gastro-enterologisen tai gynekologisen kirurgian jälkeen: gramnegatiiviset sauvat +/- anaerobit	Penisilliinit eivät ensisijaisia
Kotisyntyinen lohkokehukohdelehdus, erityisesti perusterveet, nuoret potilaat	Pneumokokki (muissa kuin keskushermostoinfektioissa verikannoista 0,9 % penisilliiniresistentejä) (38)	G-penisilliini ¹ 4 milj. ky x 4–6 tai 20 ky/vrk jatkuvana infuusiona
Muut penisilliinille herkkien bakteerien aiheuttamat infektiot	Muita tavallisesti penisilliiniherkkiä ovat mm. meningokokki, beetahemolyyttiset ja viridans-ryhmän streptokokit, <i>Treponema pallidum</i> (kupan aiheuttaja)	Katso oman alueen mikrobilääkehoito-opas

¹ Annos riippuu pneumokokkipneumonian vaikeudesta ja kannan penisilliiniherkyydestä: annos 2 milj. ky x 4 i.v. on riittävä, jos kannan MIC ≤ 0,5 mg/l, 4 milj. ky x 4, jos kannan MIC ≤ 1 mg/l ja 4 milj. ky x 6 i.v., jos MIC ≤ 2 mg/l. Lähteenä EUCAST 2020 (39).

i.v. = laskimoon, ky = kansainväistä yksikköä, MIC = pienin bakteerin kasvun estävä lääkeainepitoisuus (minimal inhibitory concentration), MRSA = metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus*

hoidossa voidaan tarvita laajakirjoisempaa lääkitystä. Vaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot, erityisesti nekrotisoiva faskiitti, vaativat välitöntä kirurgista hoitoa ja laajakirjoisen aloitusmikrobilääkkeen.

Penisilliinien käyttö mikrobilääkehoidon kohdennuksessa

Mikrobilääkehoitoa tulisi kohdentaa 48–72 tunnin kuluttua, kun viljelyvastaukset tiedetään ja kliininen kuva on täsmentynyt. Potilaiden HUS:ssa saamasta mikrobilääkehoidosta 28 % oli mikrobiologisen vastauksen perusteella suunnattua (155/548 potilasta) vuoden 2019 prevalenssitutkimuksessa (julkaisematon havainto). Jää nähtäväksi, voisiko suunnatun hoidon osuus olla vielä tätäkin suurempi. Penisilliinit ovat viimeistään lääkityksen uudelleen arvioinnissa huomioitavia tehokkaita täsmämikrobilääkkeitä. Ne tulevat kyseeseen erityisesti *S. aureus*-, pneumokokki- ja streptokokki-infektioiden hoidossa (**TAULUKKO 1**).

S. aureus on toiseksi yleisin veriviljelypositiivisten infektioiden aiheuttaja ja yleisin haavainfektioiden aiheuttaja. Stafylokokkipenisilliinit, suonensisäisessä hoidossa kloksasilliini, ovat *S. aureus*-infektion ensisijainen hoito, ellei kyseessä ole MRSA. Kefatsoliini on ensimmäisen polven kefalosporiini, jota pidetään myös tehokkaana ja joka aiheuttaa vähän haittavaikutuksia (17). Muita kefalosporiineja pidetään toissijaisina vaihtoehtoina ja erityisesti kolmannen polven kefalosporiinien tehoa huonompana stafylokokkipenisilliineihin verrattuna (18).

Etenevää, satunnaistettua tutkimusta, jossa kefuroksiimia olisi vertailtu stafylokokkipenisilliiniin *S. aureuksen* aiheuttaman veriviljelypositiivisen infektion hoidossa, ei tietojemme mukaan ole käytettävissä. Alkuvaiheen eli ensimmäisen viikon kefalosporiinihoidon ei havaittu vaikuttavan potilaiden ennusteeseen suomalaisessa takautuvassa tutkimuksessa (19). Sen sijaan kefuroksiimilääkityksen jatkaminen stafylokokkipenisilliinin sijaan mikrobilääkehoidon loppuun saakka lisäsi potilaiden kuolleisuutta

kolmen kuukauden kuluessa tanskalaisessa seitsemän sairaalan takautuvassa tutkimuksessa (20). Muissa maissa on menestyksekkäästi käytetty G-penisilliiniäkin edellä mainittujen mikrobilääkeherkkien (13–25 % kannoista) *S. aureus*-infektioiden hoidossa (21,22).

Beetahemolyttiset streptokokit ovat aina herkkiä penisilliinille, samoin 99 % pneumokokkikannoista muissa kuin keskushermostoinfektioissa (TAULUKKO 1). Kohdennusta voidaan tehdä myös ilman viljelyvastauksia esimerkiksi ruusun hoidossa, kun tulehduskohde tarkentuu muutaman päivän kuluessa mikrobilääkkeen aloittamisesta.

Penisilliiniannokset, erityisesti jatkuva penisilliini-infuusio kotisairaалassa ruusun hoidossa

Systemisten penisilliinien annokset perustuvat infektion vaikeuteen, munuaisten toimintaan ja pneumokokin osalta siihenkin, kuinka herkkä kanta on (MIC-arvo, vertaa TAULUKKO 1). Vaikeissa infektioiden haetaan parasta mahdollista beetalaktaamimikrobilääkityksen tehoa joko tiheällä tai jatkuvalla antamisella. Tavoitteena on, että beetalaktaamimikrobilääkkeen pitoisuus veressä on mikrobin MIC-arvoa suurempi mahdollisimman pitkän ajan (23).

G-penisilliinin laajamittaista käyttöä kotisairaaloissa on hankaloittanut penisilliini-infusion antaminen neljästi vuorokaudessa, veriviljelypositiivisten infektioiden yhteydessä jopa kuudesti vuorokaudessa. Penisilliinin jatkuva antaminen elastomeerisilla infuusiopumpuilla ratkaisee tämän antamisongelman. Infuusiopumppuja on käytetty maailmalla laajasti yli 30 vuoden ajan, ja hoito on osoittautunut tehokkaaksi ja turvalliseksi (24–26). Infuusiopumpun toiminta perustuu elastomeeriseen lääkesäiliöön, joka vapauttaa infuusioliuosta tasaisella nopeudella määrätyn ajan. Infuusiopumppu ei sisällä sähköisiä osia ja on siten kevyt ja helpokäyttöinen (27).

Vuonna 2018 Helsingin kotisairaалassa otettiin koekäyttöön jatkuva penisilliini-infuusio ruusun hoidossa. Potilaan tuli olla omatoiminen ja kyetä noudattamaan annettuja ohjeita. Bentsyyliipenisilliiniä (10 miljoonaa kansainvä-

TAULUKKO 2. Potilaiden ja hoitajien mielipiteitä bentsyyliipenisilliiniä sisältävien elastomeeristen infuusiopumppujen käytöstä ruusutulehdusten kotihoiossa.

Potilaspalaute

Helpotti elämää, kun ei tarvinnut päivystää kotona koko päivää

Toimiva ratkaisu, joka antoi enemmän vapaa-aikaa ja liikkuvuutta

Haittasi pukeutumista ja suihkussa käyntiä jonkin verran Tyytyväinen, että käynnit kerran vuorokaudessa

Yleisesti ottaen hyvä. Letkut ja vyölaukun hihna olisivat saaneet olla pidemmät.

Erittäin hyvä pumppu. Potilaalle iso helpotus, ettei hoitajan tarvinnut käydä neljästi vuorokaudessa. Kannattaa ottaa vakiokäyttöön.

Infuusiopumppu täysi kymppi

Hoitajapalaute

Menetelmä säästi aikaa

Potilas oli kiinnostunut pumpun toiminnasta ja kertoi jos oli ongelmia

Potilas otti mielellään infuusiopumpun käyttöön

Helpokäyttöinen

Infuusiopumpun kantaminen haasteellista, koska vyö-laukku ei sopinut vyötärön ympärille

Aloituskäynti vaati enemmän ohjausta

Ensivaikutelma tuotteesta hyvä

listä yksikköä) sisältävät elastomeeriset infuusiopumput (Folfusor LV10, Baxter) valmistettiin HUS Apteekin lääkevalmistusyksikössä ja toimitettiin käyttövalmiina kotisairaalaan. Infuusiopumppu sisältää vuorokauden annoksen bentsyyliipenisilliiniä. Säilyvyystutkimuksissa bentsyyliipenisilliinin pitoisuuden on todettu pysyvän riittävänä elastomeerisessa infuusiopumpussa 24 tunnin ajan 25–31 °C:ssa, kun käytetään sopivaa puskuriliuosta (28).

Koekäytön yhteydessä selvitettiin kyselylomakkeen avulla hoitohenkilökunnan ja potilaiden käyttökokemuksia jatkuvasta penisilliini-infusiosta. Niin potilaat kuin hoitohenkilökuntakin pitivät hoitomuotoa toimivana ja olivat tyytyväisiä infuusiopumppujen helpokäyttöisyyteen sekä siihen, että tarvitaan vain yksi hoitajakäynti vuorokaudessa (TAULUKKO 2).

Infuusiopumppujen avulla pystyttiin parantamaan mikrobilääkkeiden vastuullista käyttöä, tehostamaan toimintaa ja parantamaan hoidon laatua. Kahden vuoden aikana Helsingin koti-

Ydinasiat

- ▶ Suomalaisissa sairaaloissa käytetään tarpeettoman paljon kefalosporiineja penisilliinien sijaan.
- ▶ Peruspenisilliinejä tulisi käyttää erityisesti ruusun hoidossa.
- ▶ Peruspenisilliinejä tulisi käyttää myös avohoitokeuhkokuumeiden sekä penisilliinierkkien streptokokkien ja pneumokokkien aiheuttamiin infektioihin, kun potilaalla on vähän riskitekijöitä.
- ▶ Stafylokokkipenisilliinejä tulisi suosia akuuttien haavainfektioiden ja mikrobiologisesti varmistettujen *S. aureus* -infektioiden hoidossa.
- ▶ Pumpulla saatava jatkuva penisilliini-infuusio säästää kotisairaaloissa työvoimaa ja tehoaa erityisesti ruusun hoidossa.
- ▶ Arvioi penisilliiniallergia uudelleen (anamneesi tai tablettialistus), jos reaktio on ollut epätyypillinen tai lievä ihotuma on ilmennyt yli kymmenen vuotta sitten.

sairaalassa on hoidettu tällä hoitomuodolla yli 550 ruusupotilasta. Tarvittaessa HUS Apteekki on valmistanut myös 20 miljoonaa kansainvälistä yksikköä bentsyylipenisilliiniä sisältäviä infuusiopumppuja veriviljelypositiivisten ruusujen hoitoon. Jatkuva penisilliini-infuusio on laajentunut myös muihin HUS:n alueella toimivien kuntien kotisairaaloihin.

Syksyllä 2020 Helsingin kotisairaalassa on otettu säännölliseen käyttöön myös jatkuva kloksasilliini-infuusio (12 g/vrk).

Penisilliiniallergia

Sairauskertomuksen penisilliini- tai beetalaktaamiallergiaan viittaava riskitieto on yksi merkittävimmistä penisilliinihoidon esteistä. Allergiaepäily johtaa usein laajakirjoisempiin ja joskus heikompitehoisiin valintoihin, jotka aiheuttavat enemmän haittavaikutuksia. Laajakirjoisemmat vaihtoehdot aiheuttavat useam-

min *C. difficile* -ripulia, ja muun mikrobilääkkeen käyttö beetalaktaamin sijaan esimerkiksi kirurgisessa leikkausprofylaksissa on liitetty suurentuneeseen leikkausalueen infektioriskiinkin (29,30).

Yhdysvalloissa sairaalatietojärjestelmistä tehdyissä selvityksissä 8–13 % aikuisista ilmoitti olevansa allerginen penisilliinille, mutta lopulta näistä vain 2–3 %:lla voitiin osoittaa todellinen IgE-välitteinen yliherkkyysoire (31,32). Oire ei siis ollut alun perinkään allerginen tai todellinen allergia oli väistynyt. Noin 80 % IgE-välitteisen reaktion penisilliiniin saaneista ei reagoinut allergisesti enää kymmenen vuoden kuluttua (33). Suurin osa näistä allergiatiedoista olisi siis tarkan uudelleenarvioinnin perusteella kumottavissa.

Tästä syystä penisilliiniallergiatiedon kirjaaminen sairauskertomuksen riskitietoihin tulee tehdä huolellisesti. Reaktioon johtaneen lääkeaineen nimi tulee kirjata sellaisenaan, kuten V-penisilliini. Yleistyksiä kuten käsitettä ”beetalaktaamiallergia” tulee välttää, koska ristiallergia ei muiden beetalaktaamimikrobilääkkeiden osalta ole vääjäämätön. Lisäksi tulee kirjata reaktion laatu, joka lääkärin tulisi arvioida erityisesti ajankohtaisten reaktioiden yhteydessä. Kirjaamiskäytännöt tulisi opettaa myös sairaanhoitajille, jos he tekevät osastolla allergiakartoitusta.

Ihottuman laatu tulisi kuvailla mahdollisimman tarkasti ja mielellään valokuvata. Sopiiko ihottuma nokkosihottumaan (urtikaria), makuropapulaariseen ihottumaan tai purppuraan ja liittyykö siihen limakalvo-oireita, ihon kuo-riutumista tai turvotuksia? Lisäksi tulisi kirjata reaktion vakavuus ja mahdolliset yleisoireet, kuten anafylaksiaoireet, huonovointisuus, kuumme, interstitiaalinefriitti sekä maksa-arvojen tai eosinofiilimäärien suurentuminen.

Sairauskertomuksesta olisi myös hyvä löytyä tieto reaktion alkamisajankohdasta suhteessa lääkkeen tai lääkkeiden aloitukseen (**TAULUKO 3**). Jos reaktio tulee ilmi aiempaa allergiaanamneesia kysyttäessä, tulee myös selvittää, milloin reaktio tapahtui ja miten se hoidettiin. Jos potilas ei muista tarkkaa ajankohtaa, tieto siitä, tapahtuiko reaktio yli kymmenen vuotta aiemmin, on keskeinen. Potilaalta kannattaa

TAULUKKO 3. Penisilliiniallergiaan liittyvien oireiden luokittelu ja testaaminen.

Oire	Ilmaantumisnopeus, reaktio-tyyppi	Kliininen kuva	Testaaminen
Makulopapulaarinen ihottuma	Ilmaantuu 7–10 päivän hoidon jälkeen Viivästynyt reaktio muilla kuin IgE-välitteisellä mekanismilla, esim. T-soluvälitteinen, tyyppin IV reaktio	Ihon tasolla tai hieman ihosta koholla olevat punoittavat ihottumamuutokset, jotka voivat kutista. Iho voi olla turvonnut, jolloin muistuttaa nokkosihottumaa, mutta paikka ei vaihdu. Suuri osa ihoreaktioista on lieviä tai keskivaikeita, ja ne loppuvat parissa päivässä lääkkeen lopetuksesta tai vaikka hoitoa jatketaan.	Jos reaktio on ollut lievä ja ilmennyt > 10 vuotta sitten, hoitava lääkäri voi tehdä altistuskokeen suun kautta.
Nokkosihottuma (urtikaria)	Ilmaantuu yleensä minuuteissa tai muutamissa tunneissa allergenille altistumisen jälkeen. Kun kyseessä on herkistyminen uudelle allergenille, reaktio voi alkaa vasta useamman päivän hoidon jälkeen. IgE-välitteinen allerginen tyyppin I reaktio	Kutisevat, minuuteissa tai tunneissa laajenevat ja vuorokaudessa katoavat, rajautuvat, pyöreähköt, kutisevat, ihosta hieman koholla olevat punoittavat ihomuutokset, joiden keskusta voi olla vaaleampi. Yksittäisten muutosten koko on alle senttimetristä useisiin senttimetreihin. Yleensä alueille, jossa ihoon kohdistuu painetta, kuten vyötärönauhojen, kainaloiden seutuun. Antihistamiinit voivat lieventää ja madaltaa muutoksia.	Ihokokeet. Jos nämä jäävät negatiivisiksi, altistuskoe allergologian yksikössä.
Anafylaksia	Ilmaantuu yleensä minuuteissa tai muutamissa tunneissa allergenille altistumisen jälkeen IgE-välitteinen raju allerginen reaktio	Hengitystieoireet (hengenahdistus, bronkospasmi, vinkuna, stridor eli kurkkuvinkuna, hypoksemia) tai verenpaineen lasku (systolinen verenpaine < 90 mmHg tai 30 mmHg aiempaa alempi taikka pyörtyminen tai inkontinenssi) tai niistä jompaankumpaan yhdistyneenä limakalvo-oireet (kutina, huulten ja uvulan turvotus) tai suolioireet (vatsakivut, oksentelu).	Ihokokeet allergologin arvion perusteella valvotuissa olosuhteissa, ei altistuskoea.
Yliherkkyyserisuoitulehdus (hypersensitivity vasculitis)	Yleensä yli viikon kuluttua altistuksesta Tyyppin III reaktio	Palpoitavissa oleva purppura tai petekiat yleensä alaraajoissa, tilaan voivat liittyä kuume, nokkosihottuma ja lymfadenopatia sekä joskus munuais- ja suolisto-oireet.	Ihokokeista ei apua, yleensä ei altistuskoea
Vakavat iho- ja yleisoireet	AGEP ilmaantuu yleensä kolmessa päivässä, muut vasta viikkoja allergenille altistumisen jälkeen: SJS/TEN ja lääkkeeseen liittyvä DRESS	SJS/TEN aiheuttaa kuumeen sekä vakavat oireet, joiden vuoksi iho ja limakalvot kuoriutuvat, AGEP steriilejä märkärakkuloita aiheuttavan neutrofiilisen dermatosin ja DRESS ihottuman ja lääkekuumeen vakavine elinoinneineen (maksa, munuainen, keuhkot, sydän). Näihin tiloihin liittyy kuolleisuutta.	Yleensä ei ihokokeita. Ei altistusta.
Interstitiaalinfriitti, maksavaurio	Viiveellä, mekanismi avoin	–	Ihokokeista ei apua. Ei altistusta.

AGEP = akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, DRESS = yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, SJS/TEN = Stevens–Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi

myös kysyä, mitä mikrobilääkkeitä hän on sen jälkeen ongelmitta sietänyt.

Jos potilaalle olisi aiheen aloittaa penisilliinihoito, tulisi pohtia, voiko allergiaepäilyn kumota pelkän anamneesin perusteella vai tarvitaanko mikrobilääkealtistusta ja mahdollisesti edeltäviä allergologisia tutkimuksia. Allergiaepäilyä voidaan suoraan luopua, jos potilas kuvaa saaneensa penisilliinistä ripulia, päänsärkyä, huimausta tai kutinaa ilman ihottumaa. Tämän tyyppisten oireiden taustalla on yleensä

lääkkeen muu haittavaikutus, ei allerginen reaktio (33–35). Hoitavassa yksikössä voidaan tarvittaessa tehdä altistuskoe 250 mg:n amoksisilliinitabletilta ennen varsinaisen hoidon aloitusta. Altistuskoe voidaan turvallisesti tehdä myös, jos allergiaoireena on ollut lievä viivästynyt tai jokin epäselväksi jäänyt ihottuma yli kymmenen vuotta aiemmin (34,36).

Altistuskokeesta neuvotellaan potilaan kanssa, ja häntä seurataan lääkkeen koeannoksen jälkeen runsaan tunnin ajan oireita ja veren-

painetta tarkkaillen (34). Jos reaktiota ei tule, penisilliinihoito voidaan aloittaa ja riskitieto poistaa.

Altistuskoea tehtäessä tulee lähettyvillä olla adrenaliiniruisku, välineet suoniyhteyden avaimiseen sekä glukokortikoidia ja antihistamiinia. Ennen altistusta tulee myös varmistaa, että potilaan yleisillä kestävä mahdollisen allergisen reaktion. Jos potilas on raskaana tai hänellä on esimerkiksi huonossa tasapainossa oleva astma, keuhkohtaumatauti tai sydämen vajaatoiminta, ei altistusta yleensä tehdä.

Kirjallisuudessa on kuvattu useita algoritmeja penisilliiniallergian selvittämiseksi, hiljattain myös suomalaisjulkaisussa (33–36). Jos kyseessä on ollut IgE-välitteiseksi epäilty nokkosihottumareaktio, anafylaksia tai epäily vaikeasta lääkeainereaktiosta, potilas tulisi lähettää allergologin arvioon (33–36).

Lopuksi

Tämän artikkelin on tarkoitus toimia lähtölaukaisuna tänä vuonna HUS:ssa suunnitteilla olevalle Penisilliinitunnian -kampanjalle. Pe-

nisilliinien ja kefalosporiinien kulutus- ja suhdeluvut ovat mielenkiintoisia mittareita, joihin mikrobilääkkeiden käytön ohjaus ei kuitenkaan voi yksin perustua. Tärkeintä on pohtia, milloin penisilliinien käyttö on potilaalle tehokasta, turvallista ja mahdollisimman vähän haittavaihtokuituksia aiheuttavaa hoitoa. Avohoitokeuhko-kuumeet, ruusut ja akuutit haavainfektiot ovat oivia perus- ja stafylokokkipenisilliinihoidon kohteita, ja penisilliinit tulisi muistaa myös hoidon kohdennuksessa.

Mikrobilääkkeiden käyttöä voidaan ohjata sairaalassa useilla eri tavoilla, esimerkiksi ohjeistuksella, rajoituksilla, potilasjärjestelmän automaattisilla muistutuksilla tai konsultaatioiden kautta. Tärkeimpiä ovat kuitenkin hoitavien lääkäreiden ja heitä konsultoitavien infektiolääkäreiden mielipiteet sekä motivaatio penisilliinien käyttöön. Jäämme mielenkiinnolla odottamaan, voimmeko vaikuttaa kampanjallamme näihin. ■

* * *

Kiitämme HUS Apteekkia, erityisesti Ritva Nissistä ja Maria Rautamaa, yhteistyöstä mikrobilääkkeiden kulutustilastojen ja elastomeeristen pumppujen suunnittelussa ja kehitystyössä.

KIRSI SKOGBERG, LT, infektiosairauksien erikoislääkäri
LAURA LEHTOLA, LT, infektiosairauksien erikoislääkäri, apulaisylilääkäri
HUS, Tulehduskeskus, infektiosairaudet

JOHANNA MANDELIN, LT, ihotautilien ja allergologian erikoislääkäri
HUS, Tulehduskeskus, iho- ja allergiasairaudet

MARI KANERVA, dosentti, infektiosairauksien erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS, Tulehduskeskus, infektiosairaudet

VASTUUTOIMITTAJA
Otto Helve

SIDONNAISUUDET

Kirsi Skogberg: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (ECCMID Gilead, ASM/ICAAC, MSD), luottamustoimet (Suomen infektioiden torjuntayhdistys ry)

Laura Lehtola: Koulutus- ja kongressikulut (Pihlajalinna)

Johanna Mandelin: Luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi Genzyme, Takeda, Novartis, Abbvie, Leo Pharma, Lilly, Janssen, Orion, Boehringer-Ingelheim, Arcada), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis, Sanofi Genzyme, Thermo Fisher, Takeda, Medac, CSL Behring), muut sidonnaisuudet (Novartis, Lilly, Sanofi Genzyme)

Mari Kanerva: Luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer Oy, Orion Oy), muut sidonnaisuudet (Terveystalo)

KIRJALLISUUTTA

1. Antimicrobial consumption database (ESAC-Net). European Centre for Disease Prevention and Control 2021. <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>.
2. Jääskeläinen IH, Hagberg L, Schyman T, ym. A potential benefit from infectious disease specialist and stationary ward in rational antibiotic therapy of complicated skin and skin structure infections. *Infect Dis (Lond)* 2018;50:107–16.
3. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:881–91.
4. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, ym. Role of cephalosporins in the era of Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1–18.
5. Karp J, Edman-Walle'r J, Toepfer M, ym. Clostridioides difficile incidence related to in-hospital cephalosporin use: a tale of two highly comparable hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:182–9.
6. Bantar C, Sartori B, Vesco E, ym. A hospital-wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *CID* 2003;37:180–6.
7. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, ym. Electronic antibiotic stewardship-reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:608–16.
8. Peñalva G, Fernández-Urrusuno R, Turmo JM, ym. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli in the community: an interrupted time-series analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:199–207.
9. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, ym. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of Clostridium difficile-associated disease caused by the hyper-virulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis* 2007;45:112–21.
10. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, ym. Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1438–49.
11. Tartof SY, Chen LH, Tian Y, ym. Do inpatient antimicrobial stewardship programs help us in the battle against antimicrobial resistance? *Clin Infect Dis*, julkaistu verkossa 15.7.2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa1004.
12. Alahengitystieinfektio (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen, Suomen Infektiolääkärit ry:n ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 2.1.2015]. www.kaypahoito.fi.
13. Wathne JS, Kleppe LKS, Harthug S, ym. The effect of antibiotic stewardship interventions with stakeholder involvement in hospital settings: a multicentre, cluster randomized controlled intervention study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:109.
14. Karpelin M, Syrjänen J. Ruusutulehdus - diagnosoi oikein, lopeta hoito ajoissa. *Suom Lääkäril* 2019;74:2154–9.
15. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, ym. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:e10–52.
16. van Bijnen EM, Paget J, den Heijer CD, ym. Evidence-based primary care treatment guidelines for skin infections in Europe: a comparative analysis. *Eur J Gen Pract* 2014;20:294–300.
17. Loubet P, Burdet C, Vindrios W, ym. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:125–32.
18. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, ym. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1581–6.
19. Forsblom E, Ruotsalainen E, Järvinen A. Comparable effectiveness of first week treatment with anti-staphylococcal penicillin versus cephalosporin in methicillin-sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia: a propensity-score adjusted retrospective study. *PLoS One* 2016; 11:e0167112.
20. Rasmussen JB, Knudsen JD, Arpi M, ym. Relative efficacy of cefuroxime versus dicloxacillin as definitive antimicrobial therapy in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia: a propensity-score adjusted retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:506–14.
21. Nissen JL, Skov R, Knudsen JD, ym. Effectiveness of penicillin, dicloxacillin and cefuroxime for penicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia: a retrospective, propensity-score-adjusted case-control and cohort analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1894–900.
22. Crane JK. Resurgence of penicillin-susceptible Staphylococcus aureus at a hospital in New York State, USA. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:280–1.
23. Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL, ym. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2006;26:1320–32.
24. Skryabina EA, Dunn TS. Disposable infusion pumps. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1260–8.
25. Voumard R, Gardiol C, André P, ym. Efficacy and safety of continuous infusions with elastomeric pumps for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): an observational study. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2540–5.
26. Gardiol C, Voumard R, Cochet C, ym. Setting up an outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) unit in Switzerland: review of the first 18 months of activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:839–45.
27. Shah AB, Norris AH. Handbook of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) for Infectious Diseases. 3. painos. CRG Publishing 2016. <https://idsociety.org/opat-e handbook/>.
28. Nakamura T, Enoki Y, Uno S, ym. Stability of benzylpenicillin potassium and ampicillin in an elastomeric infusion pump. *J Infect Chemother* 2018;24:856–9.
29. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, ym. Risk of methicillin resistant Staphylococcus aureus and Clostridium difficile in patients with a documented penicillin allergy: Population based matched cohort study. *BMJ* 2018;361:k2400.
30. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, ym. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis* 2018;66:329–36.
31. Zhou L, Dhopeshwarkar N, Blumenthal KG, ym. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy* 2016;71:1305–13.
32. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:476.
33. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med* 2019;381:2338–51.
34. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, ym. Evaluation and management of penicillin allergy. A review. *JAMA* 2019;321:188–99.
35. Devchand M, Urbancic K, Khumra S, ym. Pathways to improved antibiotic allergy and antimicrobial stewardship practice—the validation of a beta-lactam antibiotic allergy assessment tool. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1063–5.e5.
36. Sirkeoja S, Huttunen R, Korhonen L, ym. Onko potilaallasi penisilliiniallergia? *Suom Lääkäril* 2020;9:539–45.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019. Tukholma: ECDC 2020. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2019>.
38. Räisänen K, Ilmavirta H. Bakteenien mikrobilääkeresistenssi Suomessa: Finres 2019. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen työpaperi 2020:39. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-588-9>.
39. EUCAST clinical breakpoint tables. EUCAST 2020. https://eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Dosages_v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf.