

Johanna Koskinen & Anni Orava

**ANTIBIOOTTIEN MERKITYS VANKOMYSIINIRESISTENTTIEN ENTEROKOKKI -
KANTOJEN (VRE) ESIINTYVYYTEEN**

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

ANTIBIOOTTIEN MERKITYS VANKOMYSIINIRESISTENTTIEN ENTEROKOKKI - KANTOJEN (VRE) ESIINTYVYYTEEN

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

Johanna Koskinen
Anni Orava
Kuvaileva kirjallisuuskatsaus
Kevät 2021
Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Oulun ammattikorkeakoulu

TIIVISTELMÄ

Oulun ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Tekijät: Johanna Koskinen & Anni Orava

Opinnäytetyön nimi: Antibioottien merkitys vankomysiiniresistenttien enterokokki -kantojen (VRE) esiintyvyyteen

Työn ohjaaja: Paula Reponen & Jaana Holappa-Girginkaya

Työn valmistuslukupäivä ja -vuosi: Kevät 2021

Sivumäärä: 44

Tämä Oulun ammattikorkeakoulun opinnäytetyö on toteutettu kuvailevana kirjallisuuskatsauksena. Kirjallisuuskatsaus tarjoaa uusinta tietoa antibioottien käytön vaikutuksesta vankomysiiniresistenttien enterokokki -kantojen (VRE) esiintyvyyteen. Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli esittää usean tutkimusartikkelin tarjoama tieto tiiviissä muodossa suomenkielellä terveydenhuollon ammattilaisille. Tavoitteena oli tutkia, miten antibioottien käyttö vaikuttaa VRE-kantojen esiintyvyyteen.

Vankomysiiniresistentti enterokokki eli VRE on grampositiivinen enterokokkibakteeri, joka on vastustuskykyinen vankomysiini-antibiootille. VRE on moniresistenttisairaalabakteeri eikä sen hoitoon voida käyttää tavallisesti enterokokkien hoitoon soveltuvia antibiootteja. Sairaalapotilaat ovat usein kolonisoituneet VRE:llä, mutta vain harvoilla esiintyy kliinisiä infektioita. Monien mikrobilääkkeiden on todettu edistävän suoliston VRE-kolonisaatiota ja pidentävän sen kestoja.

Tähän kirjallisuuskatsaukseen etsittiin alkuperäisiä tutkimusartikkeleita viidestä eri viitetietokannasta sisäänotto- ja poissulkukriteereiden, sekä suunniteltujen hakutermien avulla. Tuloksia haettiin vuosilta 2015-2021 suomen ja englannin kielillä. Aineisto analysoitiin luokittelemalla tutkimusten ilmaukset ylä- ja alaluokkiin.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa havaittiin, että karbapeneemien käyttöä pidettiin VRE-tartunnan riskitekijänä, mutta puolestaan atstreonaami pienensi VRE-tartunnan riskiä. Monilogistisessa regressiomallissa havaittiin yhteys metronidatsolin ja VRE-kolonisaation välillä. Korkean paikallisen vankomysiinin käytön havaittiin pidentävän huomattavasti VRE-kolonisaation kestoja verrattuna matalan paikallisen käytön ryhmään, riippumatta yksilötason vankomysiinin käytöstä tai yksikön VRE-tiheydestä. Vankomysiinille, fluorokinoloneille ja meropeneemille pidempiaikainen altistuminen todettiin riskitekijäksi VRE-bakteremialle. Muiden tutkimuksissa esiintyvien antibioottien merkitys VRE-kantojen lisääntymiseen oli joko vähäinen, niillä ei ollut suurta merkitystä tai vähentävistä vaikutuksista ei kerrottu riittävästi alkuperäistutkimuksissa.

Asiasanat: antibiootti, vankomysiiniresistentti enterokokki, VRE, kirjallisuuskatsaus

ABSTRACT

Oulu University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

Authors: Johanna Koskinen & Anni Orava

Title of thesis: The role of antibiotics in the prevalence of vancomycin-resistant enterococcus (VRE)

Supervisor: Paula Reponen & Jaana Holappa-Girginkaya

Term and year when the thesis was submitted: Spring 2021 Number of pages: 44

This Bachelor's thesis of the Oulu University of Applied Sciences has been implemented as a descriptive literature review. The review provides the latest information on the impact of antibiotic use on the prevalence of vancomycin-resistant enterococcus (VRE). The purpose of the review was to present information on several research articles in a concise form in Finnish to healthcare professionals. The aim was to investigate how the use of antibiotics affects the prevalence of VRE strains.

Vancomycin-resistant enterococcus, or VRE, are a gram-positive enterococci bacterium that are resistant to the vancomycin. VRE are a multi-resistant nosocomial bacterium and antibiotics normally suitable for the treatment of enterococcus cannot be used to treat it. Hospital patients are often colonized with VRE, but only a few have clinical infections. Many antimicrobials have been found to promote intestinal VRE colonization and prolong its duration.

For this literature review, original research articles were searched from five different databases using inclusion and exclusion criteria, as well as planned search terms. The information was gathered both from English and Finnish sources from the period of 2015 to 2021. The material was analyzed by classifying the terms of the studies into upper and lower categories.

In this review was discovered that the use of carbapenems was considered a risk factor for VRE infection, but aztreonam in turn reduced the risk of VRE infection. In a multi-logistic regression model, an association between metronidazole and VRE colonization was observed. The use of high local vancomycin was found to significantly prolong the duration of VRE colonization compared to the low local use group, regardless of individual vancomycin use or unit VRE density. Prolonged exposure to vancomycin, fluoroquinolones and meropenem was identified as a risk factor for VRE bacteremia. The role of other antibiotics in the studies regarding of the increase in VRE strains were either minor, did not play a major role or no population reduction effects were expressed.

Keywords: antibiotic, vancomycin-resistant enterococci, VRE, literature review

SISÄLLYS

SISÄLLYS.....	5
1 JOHDANTO.....	6
2 MONIRESISTENTIT BAKTEERIT JA VRE.....	7
2.1 Enterokokit ja vankomysiiniresistenssi	8
2.2 Aikaisemmat tutkimukset.....	9
3 KATSAUKSEN TARKOITUS, TAVOITTEET JA TUTKIMUSKYSYMYS.....	12
4 KATSAUKSEN TOTEUTUS	13
4.1 Katsauksen tiedonhaku ja aineiston valinta.....	13
4.2 Tutkimusartikkelien laadullinen arviointi	16
4.3 Aineiston analysointi.....	20
5 ANTIBIOOTTIEN MERKITYS VANKOMYSIINIRESISTENTTIEN ENTEROKOKKI - KANTOJEN (VRE) ESIINTYVYYTEEN	21
5.1 Tutkimuksissa tarkastellut antibiootit	22
5.2 Tutkimuksien aineiston keruu	24
5.3 Tutkimuksien aineiston analysointi	26
5.4 Tutkimusten tulokset	28
6 KATSAUKSEN EETTISYYS JA LUOTETTAVUUS	32
7 JOHTOPÄÄTÖKSET JA POHDINTA	34
7.1 Johtopäätökset.....	34
7.2 Pohdinta	35
7.3 Katsauksen hyödynnettävyys ja jatkotutkimusaiheet.....	38
LÄHTEET.....	41

1 JOHDANTO

Antibioottiresistentit bakteerit ovat maailmanlaajuinen ongelma, jota ei kuitenkaan tunneta riittävän hyvin tavallisen kansan keskuudessa. Mediassa puhutaan paljon ilmastonmuutoksesta, mutta lähes yhtä vakava ongelma, bakteerien antibioottiresistenttisyys, jää vähäisemmälle huomiolle. Joskin koronavirus on saanut ihmiset huomaamaan, kuinka paljon myös mikroskooppiset eliöt saattavat vaikuttaa normaaliin elämään. Jos antibiootit eivät enää tehoa, tavanomaisista sairauksista ja toimenpiteistä voi tulla huomattavasti vaarallisempia.

Tämän opinnäytetyön avulla halutaan nostaa esiin, kuinka osa antibiooteista on riskitekijöitä antibioottiresistenttien bakteerien syntymiselle. Opinnäytetyössä keskitytään vankomysiinille resistentteihin enterokokkeihin (VRE) ja sen tavoite on tutkia, miten antibiootit vaikuttavat VRE-kantojen esiintyvyyteen. Opinnäytetyön tuloksia voidaan mahdollisesti hyödyntää uusia antibioottiohjeistuksia määriteltäessä.

Opinnäytetyö toteutetaan kuvailevana kirjallisuuskatsauksena. Sen tarkoituksena on esittää usean tutkimusartikkelin tarjoama tieto tiiviissä muodossa suomenkielellä terveydenhuollon ammattilaisille. Katsaukseen sisällytettävät alkuperäisartikkelit haetaan järjestelmällisen aineistohaun avulla ja niiden laatu arvioidaan. Tämän avulla pyritään tarjoamaan mahdollisimman luotettavaa tietoa.

Lähtökohdat opinnäytetyön tekemiselle ovat hyvät. Opinnäytetyön aiheesta on tehty tutkimuksia aikaisemmin, mutta suomenkielistä tietoa on saatavilla vähän. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus kokoaa tietoa VRE-kantojen esiintyvyyden ja antibioottien suhteesta, tiiviinä ja helposti lähestyttävänä kokonaisuutena.

”On selvää, että löytäessään huolellisesti tehdyn kirjallisuuskatsauksen tutkija on yleensä hyvin tyytyväinen: joku on koonnut tietoa hänelle valmiiksi!” (Leino-Kilpi 2007, 2).

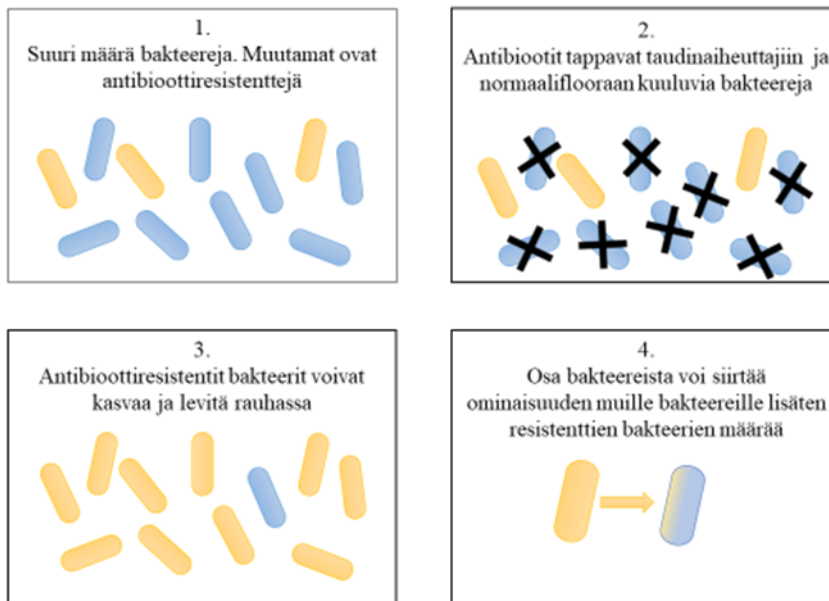
2 MONIRESISTENTIT BAKTEERIT JA VRE

Maaailmanlaajuisesti yhä useammat bakteerit ovat onnistuneet kehittämään resistenssin eli vastustuskyvyn antibiootteja kohtaan. Tästä seuraa se, että kyseinen antibiootti ei tehoa resistentin bakteerin aiheuttamiin infektioihin eli sitä ei voida enää hyödyntää hoidossa. Pelkästään Euroopassa kuolee vuosittain noin 33 000 ihmistä näihin infektioihin ja tilanne on menossa vain huonompaan suuntaan. Suurin osa infektioista, joita resistentit bakteerit aiheuttavat, ovat sairaalainfektioita. Suomessa antibioottien teho on vielä hyvä, mutta silti antibioottiresistenssin torjumiseen tulee suhtautua vakavasti. Suomessa resistenssin aiheuttamiin infektioihin kuolee vuosittain noin 90 henkilöä. Keskimääräinen suomalainen sai vuonna 2016 kuuden päivän ajan antibiootteja lääkitsemään bakteeeri-infektioita. Viides osa näistä antibioottipäivistä oli sairaalapotilaille määrättyjä lääkkeitä. Eniten antibiootteja annetaan keskimäärin iäkkäille ja pikkulapsille. Suomessa antibioottien kulutus on huomattavasti vähäisempää kuin Etelä-Euroopassa, jossa se on kasvava ongelma. (Terveystieteiden tutkimuskeskus 2019c; Lumio 2020.)

Antibiootit ovat mikrobilääkkeisiin kuuluvia lääkkeitä, joita pieneliöt tuottavat itsessään, mutta joita voidaan valmistaa myös synteettisesti. Antibiootit tuhoavat pieneliöitä tai syöpäsoluja, ja estävät niiden lisääntymistä. Lääkettä käytetään pääasiassa bakteeeri-infektioiden hoitoon, mutta osa antibiooteista toimii myös joihinkin alkueläininfektioihin. Viruksiin antibiooteilla ei ole minkäänlaista vaikutusta. Antibioottien teho riippuu mikrobin ja antibiootin rakenteesta, sillä sen on löydettävä bakteeerisolusta kiinnityskohta, jotta vaikutus voisi alkaa. Vaikutuskohdan ominaisuudet bakteeerisolussa puolestaan määräävät, millaisiin bakteeereihin lääkeaine tehoaa. Gram-värijäys kuvastaa soluseinämän rakennetta ja sen avulla voidaan ilmentää antibioottien tehoa. Esimerkiksi vankomysiini tehoaa moniin grampositiivisiin bakteeereihin. Vankomysiinia käytetään pääasiassa vaikeiden sairaalainfektioiden hoitoon. (Lumio 2020; Duodecim Terveystietokeskus 2020.)

Osa bakteeereista on luontaisesti resistenttejä joillekin antibiooteille. Resistenssiä syntyy myös aina antibiootteja käytettäessä. Resistenttien bakteeerien syntymistä ja leviämistä kiihdyttää antibioottien liiallinen käyttö sekä väärinkäyttö. Nämä johtavat siihen, että bakteerit, jotka ovat alun perin olleet tietyille antibiooteille herkkiä, muuttuvat sille resistenteiksi. Jos resistenssi yleistyy, tavanomaisista sairauksista voi tulla tappavampia, kun antibioottihoidot eivät enää tehoa bakteeereihin. Resistenssin yleistyminen vaikuttaa koko terveydenhuoltoon. Erilaiset toimenpiteet muuttuvat vaarallisem-

miksi, jos infektoita ei pystytä ehkäisemään antibiooteilla. Antibioottiresistenssin leviämisen estämisen avainasemassa ovat infektioiden ja resistenttien bakteerien leviämisen ehkäisy sekä antibioottien vastuullinen käyttö. Kuviossa 1 on avattu resistenttien bakteerien syntymekanismeja. (Terveystieteiden tutkimuskeskus 2019c; Lumio 2020.)



KUVIO 1. Antibioottiresistenttien bakteerien syntymekanismit. (Mukaan: CDC 2019.)

2.1 Enterokokit ja vankomysiiniresistenssi

Enterokokit ovat suoliston normaaliflooraan kuuluvia grampositiivisia kokkibakteereja. Ne ovat opportunistipatogeenejä, jotka sietävät hyvin useita mikrobilääkkeitä. Opportunistipatogeeneinä enterokokit aiheuttavat infektoita, kun elimistön infektioiden torjuntakyky on alentunut, ne ovat ohittaneet elimistön luonnolliset estemekanismit tai mikrobilääkkeet ovat vähentäneet kilpailevien bakteerien määrää. (Rantakokko-Jalava & Anttila 2020a; Rantakokko-Jalava & Anttila 2020b.)

Infektoita aiheuttavat enterokokit ovat usein peräisin elimistön omasta normaalifloorasta. Yleisin enterokokkien aiheuttama infektio on virtsatieinfektio, mutta ne voivat aiheuttaa myös esimerkiksi haavainfektioita, bakteremiaa (bakteerien esiintyminen veressä) ja endokardiittia (sydämen sisäkalvon tulehdus). Enterokokit aiheuttavat noin 5-10 % kaikista virtsatieinfektioista. Perusterveen naisen virtsatieinfektio on harvemmin enterokokin aiheuttama, sillä infektoon liittyy usein anatominen poikkeavuus tai katetrisaatio. Enterokokit voivat kolonisoida leikkaushaavoja,

palohaavoja ja erilaisia kroonisia haavaumia. Tällöin enterokokit kuitenkin esiintyvät usein muiden bakteerien kanssa ja niiden merkitystä on haastava arvioida. Bakteremia ja endokardiitti ovat vakavia tiloja, jotka saattavat johtaa kuolemaan. Enterokokkibakteremia voi syntyä nousevana virtsatieinfektiona tai bakteerin päästessä suolistosta verenkiertoon. Bakteremiaa edeltää usein suoliston tai urogenitaalialueen toimenpide. Noin 10 % mikrobiologisesti varmennetuista endokardiiteista ovat enterokokkien aiheuttamia. (Rantakokko-Jalava & Anttila 2020d; Rantakokko-Jalava & Anttila 2020c.)

Vankomysiiniresistentti enterokokki eli VRE on enterokokkibakteeri, joka on vastustuskykyinen vankomysiini-antibiootille. VRE käsittää kaksi enterokokkilajia, jotka ovat *Enterococcus faecium* ja *Enterococcus faecalis*. Näistä kahdesta huomattavasti yleisempi VRE-bakteeri on resistentimpi *Enterococcus faecium*. VRE on moniresistenttinen sairaalabakteeri, jonka hoitoon ei voida käyttää tavallisesti enterokokkien hoitoon soveltuvia antibiootteja. Monet sairaalapotilaat ovat kolonisoituneet VRE:llä, kuitenkin vain harvoilla esiintyy klinisiä infektioita. Useiden mikrobilääkkeiden on todettu edistävän suoliston VRE-kolonisaatiota ja pidentävän sen kestoaa. (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2019a; Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2019b; ECDC 2020; Rantakokko-Jalava & Anttila 2020d.)

Euroopan tautienehkäisy- ja valvontakeskuksen (ECDC) vuoden 2019 antimikrobiresistenssin valvontaraportista selviää, että *E. faecium*-bakteerin Euroopan väestöllä painotettu keskiarvo oli 18,3 prosenttia. Tämä on huomattava kasvu vuodesta 2015, jolloin vastaava luku oli 10,5 %. Keskiarvo oli noussut edellisestä vuodesta (2018) prosentin verran. Edellisvuosina vankomysiiniresistenssi oli osoittanut merkittävää kasvua useissa eri Euroopan maissa. Myös Suomessa VRE-kantojen esiintyvyys on ollut nousussa vuodesta 2015. Vuonna 2019 vain kolmesta kolmestakymmenestä maasta ilmoitti resistenttiprosenttinsa olevan alle 5 %. *E. faecalixen* vankomysiiniresistenttisyys pysyi matalana suurimmassa osassa maista. (ECDC 2020; ECDC 2019.)

2.2 Aikaisemmat tutkimukset

Kansainvälisiä tutkimuksia on tehty VRE:n ilmaantuvuudesta vaihtuvien muuttujien sekä erilaisiin yhteyksiin. Aikaisemmat tutkimukset on toteutettu englannin kielellä. Tutkimuksissa kuvataan muun muassa VRE:n ja ylipainon sekä VRE:n ja veri-infektioiden välisiä yhteyksiä. Yhdessä tutkimuksista

avataan myös patogeeneistä riippumatonta lähestymistapaa moniresistenttien organismien vähentämiseksi. Tämä pyritään toteuttamaan antibioottiohjelman avulla. (Wada, Harun, Yean, Mohamad Nasir & Zaidah 2020; Falcone, Russo & Venditti 2015, 330; Lemmen & Lewalter 2018, 581.)

Suoliston bakteereiden katsotaan osaltaan vaikuttavan ylipainoon ja ateroskleroosiin sekä muihin tarttumattomiin kroonisiin sairauksiin. Ylipaino on kasvava ongelma nykypäivänä, jota aiheuttavat myös muut tekijät, kuten elämäntavat, hormonaaliset, neuraaliset, epigeneettiset ja geneettiset tekijät. VRE:n ollessa suurin sairaalainfektioita aiheuttava bakteeri, sen kolonisaatio ylipainon yhteydessä saattaa johtaa hoidon epäonnistumiseen ja vakavampiin seurauksiin. Antibiootit ovat VRE-infektioiden merkittävimpiä hoitokeinoja, mutta silti käyttöä tulisi säädellä, eikä antibiootteja tulisi käyttää liikaa. Ylipainon kanssa esiintyvää bakteerikolonisaatiota voitaisiin hillitä säätämällä ruokavaliota, mutta ylipaino ei kuitenkaan itsessään aiheudu VRE:stä. (Wada ym. 2020.)

Grampositiivisten kokkien todetaan olevan suuri sairaalainfektioiden aiheuttaja maailmanlaajuisesti. Metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA) ja moniresistentit enterokokit aiheuttavat suurta huolta, sillä ne nostavat sairastuvuutta sekä kuolleisuutta. Mikrobilääkehoidon optimointi on tärkeää veri-infektioista etenkin sepsiksestä kärsivillä potilailla, joilla on useita septiseen oireyhtymään liittyviä toimintahäiriöitä, jotka saattavat vaikuttaa lääkkeen farmakokineettisiin parametreihin. Parametrien avulla voidaan optimoida antimikrobilääkkeiden annoksia ja näin saadaan vähennettyä resistenttejä kantoja. Empiiristen antibioottihoitojen oikea valinta ja uusien lääkkeiden kehittäminen moniresistenttejä enterokokkeja vastaan, olisi hyödyllinen kuolleisuuden ja sairastuvuuden vähentäjä. (Falcone ym. 2015, 330–339.)

Lemmen & Lewalter (2018) kirjallisuuskatsauksen mukaan moniresistenttien organismien maailmanlaajuinen nousu on suuri huolenaihe, sillä patogeenit ovat helposti tarttuvia ja toisinaan niitä on jopa mahdotonta hoitaa. Tavanomaiseen toimintatapaan sisältyy seulontaa, eristämistä ja hävittämistä, mikä sisältää useita rajoituksia. Näitä rajoituksia ovat esimerkiksi seulontamenetelmien standardisoinnin puute, lääketieteellisten virheiden riski sekä resistenttien bakteerien hävittämisen epäonnistuminen. Uuden antibioottiohjelman avulla pyritään torjumaan moniresistenttien organismien kasvavaa lääketieteellistä haastetta. Antibioottiohjelma pyrkii parantamaan käsihygieniää sekä lisäämään kokovartalon antiseptisiä pesuja eristyksen ja seulonnan korvaamiseksi. Antibioottiohjelma voi vähentää mikrobilääkkeiden käyttöä huomattavasti ja siten vähentää myös moniresistenttien organismien syntyä. Lisäksi uusien väli-

neiden ja koulutuksen avulla pystytään parantamaan nykyistä käsihygieniää. Päivittäiset antiseptiset vartalopesut vähensivät moniresistenttejä organismeja, sekä erityisesti MRSA:n ja VRE:n kosketustartuntoja. (Lemmen & Lewalter 2018, 581–590.)

3 KATSAUKSEN TARKOITUS, TAVOITTEET JA TUTKIMUSKYSYMYS

Tämän opinnäytetyön tavoitteena on tutkia, miten antibioottien käyttö vaikuttaa VRE-kantojen esiintyvyyteen. Opinnäytetyössä on päämääränä analysoida vertaisarvioituja tutkimuksia, jotka käsittelevät VRE-kolonisaation ja -tartuntojen ilmaantuvuutta suhteessa antibioottien käyttöön. Opinnäytetyö toteutetaan kuvailevana kirjallisuuskatsauksena ja analyysimenetelmänä toimii mukaileva induktiivinen sisällönanalyysi.

Opinnäytetyön tutkimuskysymys on seuraava:

- Miten antibioottien käyttö vaikuttaa VRE-kantojen esiintyvyyteen?

Opinnäytetyön tarkoituksena on esittää usean tutkimusartikkelin tarjoama tieto tiiviissä muodossa suomenkielellä terveydenhuollon ammattilaisille. Katsauksessa tiivistetään useamman alkuperäis-tutkimuksen tarjoama tieto yhteen artikkeliin, jolloin lukijan tarvitsee tutustua vain yhteen artikkeliin usean tutkimuksen sijaan.

Tämän opinnäytetyön tuloksien toivotaan herättävän keskustelua ja mielipiteitä liittyen VRE-tapausten lisääntyneisiin määriin ja antibioottien liikakulutukseen sekä antibioottiresistenssiin. VRE-tapausten lisääntyneet määrät ovat nostaneet myös kuolleisuutta. Tämän vuoksi kirjallisuuskatsaus, joka tarjoaa koottua tietoa VRE-kolonisaatiolle ja -tartunnoille altistavista antibiooteista, on hyödyllinen. Kirjallisuuskatsauksen tuloksia voidaan hyödyntää, kun määritellään uusia ohjeistuksia liittyen antibioottien käyttöön.

4 KATSAUKSEN TOTEUTUS

Kirjallisuuskatsaus on koottua tietoa joltakin rajatulta alueelta. Yleensä katsauksessa vastataan johonkin kysymykseen, tutkimusongelmaan. Kirjallisuuskatsauksia on olemassa erityyppisiä, jotka kaikki edellyttävät, että valitusta aiheesta on olemassa edes jonkin verran tutkittua tietoa. Kirjallisuuskatsauksen kolme päätyyppiä ovat kuvaileva katsaus, systemaattinen kirjallisuuskatsaus sekä määrällinen meta-analyysi ja laadullinen metasynteesi. Opinnäytetyö noudattaa kuvailevan kirjallisuuskatsauksen mallia. Katsauksien käyttöarvoa lisää se, että ne noudattavat tiettyä systematiikkaa, niiden luotettavuutta arvioidaan ja tulokset ovat yksityiskohtaisesti luettavissa. (Leino-Kilpi 2007, 2; Suhonen, Axelin & Stolt 2016, 8.)

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus on yksi kirjallisuuskatsauksien päätyypeistä, se on yleiskatsaus ilman tiukkoja ja tarkkoja sääntöjä. Kuvailevassa katsauksessa käytetyt aineistot ovat laajoja ja niiden valintaa eivät rajaa samat metodiset säännöt kuin systemaattisen kirjallisuuskatsauksen aineiston valintaa. Katsauksen avulla pystytään kuitenkin kuvaamaan tutkittavaa ilmiötä laaja-alaisesti. Katsauksen tutkimuskysymykset ovat väljempiä verrattuna systemaattiseen katsaukseen sekä meta-analyysiin. (Salminen 2011.)

4.1 Katsauksen tiedonhaku ja aineiston valinta

Opinnäytetyössä käytettyjen alkuperäistutkimuksien haku suoritettiin viiden eri viitetietokannan avulla: Academic Search Premier, MEDLINE, CINAHL, Elsevier sekä Pubmed. Lisäksi alustavien tietokantahakujen avulla suljettiin Medic-tietokanta lopullisen haun ulkopuolelle, sillä se ei tarjonnut yhtään osumaa. Tietokantojen valinta perustui Oulun yliopiston sosiaali- ja terveysalan kirjaston informaation suosituksiin.

Aineistohaussa käytettiin sekä vapaasanahakua että MeSH-termejä, joita yhdisteltiin useilla eri tavoilla. Hakutermien valinnassa hyödynnettiin kirjallisuutta ja Finto-asiasanastoa sekä konsultoitiin kirjaston informaattikkoa. Ennen hakutermien lopullista valintaa suoritettiin myös useita alustavia hakuja, mikä auttoi lopullisten hakutermien muodostumisessa. Taulukossa 1 on kuvattu tiedonhaussa käytetyt eri viitetietokannat sekä niissä käytetyt hakutermi.

Opinnäytetyöhön sisällytettävälle tutkimuksille määriteltiin tutkimuskysymyksen avulla sisäänotto- ja poissulkukriteerit. Sisäänottokriteerit olivat seuraavat: 1) Tutkimus on julkaistu vuosina 2015-2021, 2) Tutkimuksessa on tiivistelmä, 3) Tutkimuksen julkaisukieli on suomi tai englanti, 4) Tutkimus on vertaisarvioitu, 5) Tutkimuskohteena ovat ihmisen enterokokit, 6) Tutkimus käsittelee VRE-kantoja, 7) Tutkimuksessa käsitellään antibiootteja, 8) Tutkimuksessa tarkastellaan vankomysiinille resistenttien enterokokkien esiintyvyyttä. Poissulkukriteerit puolestaan olivat 1) Tutkimus on kirjallisuuskatsaus, 2) Kokoteksti ei vastaa pääosiltaan tutkimuskysymykseen, 3) Tutkimus käsittelee kahta eri bakteerikantaa rinnakkain. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit ovat kerrottu myös taulukossa 2.

TAULUKKO 1. Opinnäytetyön aineistohakuun käytetyt tietokannat ja hakutermit.

Tietokannat	Hakutermit
Ebsco: Academic Search Premier, MEDLINE ja CINAHL	(antibiotic* OR antibacterial OR antimicrobial) (AB) AND ("vancomycin resistant enterococc*" OR VRE) (AB) AND (prevalence OR incidence)
Elsevier	(antibiotic OR antibacterial OR antimicrobial) AND ("vancomycin resistant enterococci" OR VRE) AND (prevalence OR incidence)
Pubmed	(antibiotic OR antibacterial OR antimicrobial) (MeSH Major Topic) AND [("vancomycin resistant enterococci") (MeSH Major Topic) OR ("vancomycin resistant enterococci" OR VRE) (Title/Abstract)] AND (prevalence OR incidence) (MeSH Major Topic)

TAULUKKO 2. Opinnäytetyöhön valittujen artikkelien sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Tutkimus on julkaistu vuosina 2015–2021	Tutkimus on kirjallisuuskatsaus
Tutkimuksessa on tiivistelmä	Kokoteksti ei vastaa pääosiltaan tutkimuskysymykseen
Tutkimuksen julkaisukieli on suomi tai englanti	Tutkimus käsittelee kahta eri bakteerikantaa rinnakkain
Tutkimus on vertaisarvioitu	
Tutkimuksen kohteena ovat ihmisen enterokokit	
Tutkimus käsittelee VRE-kantoja	
Tutkimuksessa käsitellään antibioottihoitoja	
Tutkimuksessa tarkastellaan vankomysiinille resistenttien enterokokkien esiintyvyyttä	

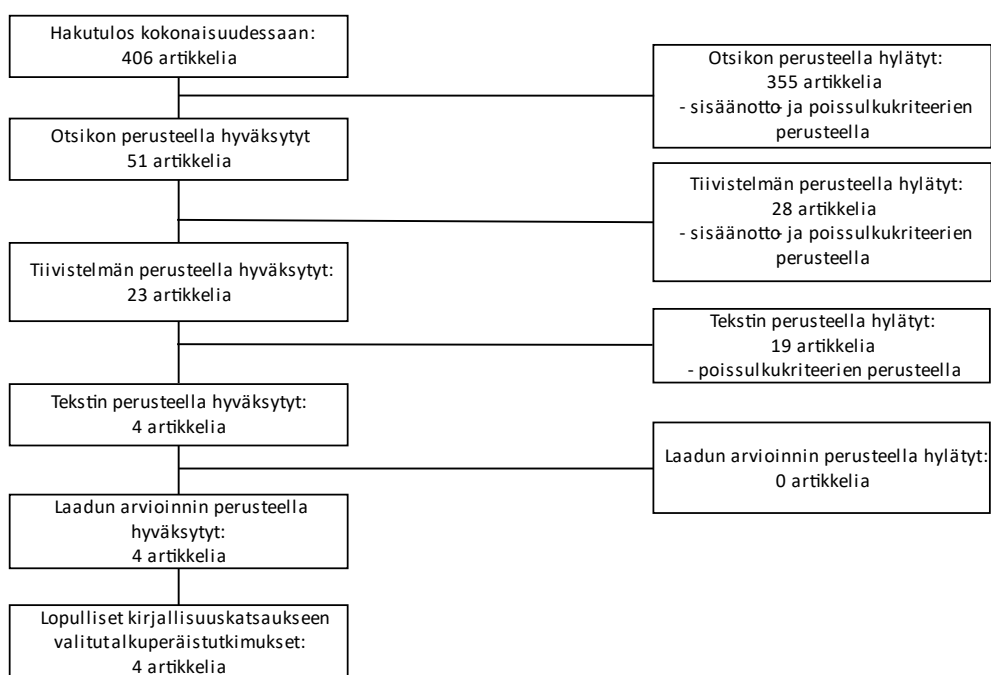
Lopullinen aineistohaku suoritettiin 2.2.2021. Haku tarjosi yhteensä 406 tutkimusartikkelia. Aineistohaussa saadut tutkimusartikkelit tallennettiin RefWorks-viitteidenhallintaohjelmaan. Hakua rajattiin sisäänotto- ja poissulkukriteerien perusteella niin paljon, kun eri tietokannat sitä mahdollistivat. Hakuasetuksilla rajattiin ulkopuolelle ennen vuotta 2015 julkaistut tutkimusartikkelit sekä artikkelit, jotka eivät olleet englannin tai suomen kielellä, eivät sisältäneet tiivistelmää tai eivät käsitelleet ihmisten enterokokkeja. Osa tietokannoista mahdollisti myös rajaamisen vain vertaisarvioituihin artikkeleihin. Haussa ei ollut mukana myöskään artikkeleita, joiden kokotekstiin tekijöillä ei ollut pääsyä.

Aineistohausta saatujen tutkimusartikkelien valinta suoritettiin kolmessa eri vaiheessa. Jokaisen vaiheen suoritti kaksi, toisistaan riippumatonta henkilöä. Aineiston valinnassa käytettiin ennakkoon määritettyjä sisäänotto- ja poissulkukriteerejä. Ensimmäisessä vaiheessa luettiin tutkimusartikkelien otsikot, jonka jälkeen valittiin kriteereihin soveltuvat artikkelit. Otsikoiden perusteella valittiin 51 tutkimusartikkelia seuraavaan vaiheeseen.

Toisessa vaiheessa luettiin otsikoiden perusteella valittujen 51:n tutkimusartikkelin tiivistelmät. Tiivistelmien avulla rajattiin pois tutkimukset, jotka eivät käsitelleet VRE-kantoja, niiden esiintyvyyttä

tai antibioottihoitoja. Tässä vaiheessa rajattiin valinnan ulkopuolelle myös kaksi kirjallisuuskatsausta, jotka tulivat ilmi vasta tiivistelmän avulla. Tiivistelmien perusteella jatkoon valittiin 23 tutkimusartikkelia.

Viimeisessä vaiheessa luettiin tiivistelmien perusteella valittujen 23:n tutkimusartikkelin kokotekstit. Kokotekstien avulla rajattiin pois tutkimukset, jotka käsitelivät tutkimuskysymyksen aihetta vain vähäisesti. Lisäksi pois rajattiin tutkimukset, jotka käsitelivät VRE:n lisäksi myös toista bakteerikantaa. Kokotekstien perusteella valittiin 4 tutkimusartikkelia. Alkuperäistutkimusten vaiheittainen valinta on kuvattuna kuviossa 2.



KUVIO 2. Alkuperäistutkimusten valinnan sekä laadun arvioinnin vaiheittainen kuvaus.

4.2 Tutkimusartikkelien laadullinen arviointi

Aineistohaun avulla valitut tutkimusartikkelit olivat julkaistu seuraavissa lehdissä: Diagnostic Microbiology and Infectious Disease (1), Epidemiology & Infection (1), The Journal of Hospital Infection (1) ja Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1). Kaikki julkaisut ovat vertaisarvioituja julkaisuja, mikä lisää valittujen tutkimusartikkelien luotettavuutta. Julkaisujen vertaisarviointi tarkistettiin Julkaisufoorumin tietokannasta.

Aineiston laadunarvioinnissa käytettiin Hoitotyön tutkimussäätiön (Hotus) kääntämiä JBI:n (A Joanna Briggs Institute Centre of Excellence) kriittisen arvioinnin tarkistuslistoja kohortti- ja tapaus-verrokkitutkimuksille. Artikkelit arvioitiin eri kriteereillä, sen mukaan olivatko ne kohortti- vai tapaus-verrokkitutkimuksia. Arvioinnin suoritti kaksi, toisistaan riippumatonta henkilöä. Tutkimuksista kolme oli kohorttitutkimuksia ja yksi tapaus-verrokkitutkimus. Tutkimukset ja arviointikriteerit ovat esitetty taulukoissa 3 ja 4.

TAULUKKO 3. JBI:n kriittisen arvioinnin tarkistuslista kohorttitutkimukselle. (A Joanna Briggs Institute Centre of Excellence 2019.)

	Gilbert, Zembower, Rhodes, Qi, Reiner, Malczynski & Scheetz 2017	McKinnell, Kunz, Moser, Vangala, Tseng, Shapiro & Miller 2016	Zachariah & Freedberg 2019
Ryhmät ovat samankaltaisia ja ne rekrytoitiin samasta kohderyhmästä	X	X	X
Altistuminen mitattiin samalla tavalla jaettaessa tutkittavia altistuneiden ja altistumattomien ryhmiin	X	X	X
Altistuminen mitattiin pätevällä ja luotettavalla tavalla	X	X	X
Tutkimuksen sekoittavat tekijät tunnistettiin	X	X	X
Tutkimuksessa kuvattiin, miten sekoittavia tekijöitä on käsitelty	X	X	X
Ryhmät/tutkittavat olivat terveitä (eli heillä ei ollut tutkimuksen kohteena ollutta sairautta) tutkimuksen alussa tai altistumisen hetkellä	-	X	-
Tulokset mitattiin pätevällä ja luotettavalla tavalla	X	X	X
Seuranta-ajan pituus kuvattiin ja seuranta oli riittävän pitkä, jotta tuloksia voidaan saada	X	X	X
Tutkittavat pysyivät mukana tutkimuksessa seurannan aikana ja mahdollisen kadon syyt tutkittiin ja kuvattiin	X	X	X
Käytettiin soveltuvia tilastollisia menetelmiä	X	X	X

TAULUKKO 4. JBI:n kriittisen arvioinnin tarkistuslista tapaus-verrokkitutkimukselle. (A Joanna Briggs Institute Centre of Excellence 2019.)

	Gouliouris, Warne, Cartwright, Bedford, Weerasuriya, Raven, Brown, Török, Limmathurotsakul & Peacock 2018
Ryhmät ovat vertailukelpoisia muutoin kuin tutkittavien sairauden esiintymisen tai verrokkien sairauden puuttumisen suhteen	X
Tapaukset ja verrokkit ovat kaltaistettu asianmukaisesti	X
Samat kriteerit ovat käytössä tutkittavien ja verrokkien tunnistamisessa	X
Altistuminen mitattiin vakioidulla, pätevällä ja luotettavalla tavalla	X
Tutkittavien ja verrokkien altistuminen mitattiin samalla tavalla	X
Sekoittavat tekijät ovat tunnistettu	X
Tutkimuksessa on kuvattu, miten sekoittavia tekijöitä on käsitelty	X
Tapausten ja verrokkien tulosmuuttujia arvioitiin vakioidulla, pätevällä ja luotettavalla tavalla	X
Altistumisen aika on riittävän pitkä ollakseen merkityksellinen	X
Käytettiin soveltuvia tilastollisia menetelmiä	X

Kaikissa neljässä aineistohaun avulla valitussa tutkimusartikkelissa kuvattiin tutkimuksen tarkoitus. Tutkimuksissa tarkasteltiin antimikrobilääkkeiden ja VRE-kolonisaation yhteyttä. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa keskitytään vain VRE-bakteremiaan ja Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa oli tarkoitus tutkia lisäksi hoitohenkilökunnan käsihygienian yhteyttä VRE:n ilmaantuvuuteen. Kolme neljästä tutkimuksesta oli kohorttitutkimuksia ja yksi tapaus-verrokkitutkimus.

Kaikissa tutkimuksissa kuvattiin aineiston keruuvaihe. Tutkimuksissa ei ollut mainintaa, että tutkijat olisivat itse keränneet VRE-näytteitä. McKinnell ym. (2016) ja Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksissa kerrotaan, että näytteenoton suoritti hoitohenkilökunta. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa puolestaan kerrotaan, että tiedot otettiin laboratorion sekä sairaalan tietokannoista. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa potilaiden tiedot kerättiin sairauskertomuksista. Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa antimikrobilääkkeiden kulutustiedot etsittiin tietokoneohjelman avulla. Puolestaan Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa kerättiin tietoa yksittäisten potilaiden vankomysiiniin käyttöpäivien kokonaismäärästä tehohoidon aikana. Gilbert ym. (2017), McKinnell ym.

(2016) ja Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksissa on kerrottu kuitenkin tarkemmin VRE-näytteen viljelymenetelmistä. Kaikissa tutkimuksissa käytetyt aineiston keruumenetelmä tai -menetelmät sopivat tutkimuksen tavoitteiden saavuttamiseen.

Kaikkien tutkimuksien kohderyhmät olivat sairaalapotilaita. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa kohderyhmänä toimi yhden sairaalan lääketieteellisen teho-osaston potilaat. Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa kohderyhmänä toimi yhden sairaalan kuuden teho-osaston potilaat. Molempien tutkimusten kohderyhmät olivat samankaltaiset. Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa kohderyhmien välillä oli enemmän hajontaa. Tutkimus suoritettiin saman sairaalan neljällä eri osastolla. Osastot olivat kaksi hematologian/onkologian osastoa, teho-osasto sekä kantasolusiirtoyksikkö. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksen kohderyhmänä toimi yhden sairaalan potilaat aikavälillä 1/2006–12/2012.

Gilber ym. (2017) tutkimuksessa otoskoko oli 119 VRE tartunnan saanutta potilasta. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa alkuperäinen otoskoko oli 1 454 teho-osaston potilasta, joista 1 398 testattiin VRE:n varalta. 179 potilaalla on VRE tartunta valmiiksi ja 83 potilasta sai tartunnan osastohoidon aikana. Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa otoskoko oli 99 VRE-positiivista potilasta, joita testattiin toistuvasti kolmen vuoden aikana. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa mukana oli 253 tapausta sekä 220 kontrollia, jotka sovitettiin yhteen 1:1. Tutkimusten otoskokoja voidaan pitää edustavina tutkimuksiin nähden.

Tutkimuksissa oli huomioitu tutkimustuloksiin mahdollisesti vaikuttavat muuttujat. Kaikissa tutkimuksissa oli myös kerrottu, kuinka muuttujia oli käsitelty, jotta ne sekoittaisivat tutkimuksen tuloksia mahdollisimman vähän. Yleisimpiä muuttujia olivat ikä, sukupuoli, muut sairaudet ja sairaalajakson pituus. Kaikissa tutkimuksissa oli myös arvioitu tutkimuksen oma luotettavuus. Luotettavuuden arvioinneissa oli kerrottu laajasti tutkimusten mahdollisista heikkouksista. Näiden arviointien perusteella tarkasteltiin jokaisen tutkimuksen luotettavuutta.

Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa luotettavuutta vähensi rajallinen tartuntojen määrä ja näytekoko. Tutkimukseen vaikuttavia tekijöitä olivat retrospektiiviseen ja väestöpohjaiseen tutkimusmenetelmiin vaikuttavat ennakkoluulot. Myöskin väärät assosiaatiot tutkimuksessa olivat mahdollisia. Joidenkin mikrobilääkkeiden regressioanalyysin ulkopuolelle jättäminen vähäisen kulutuksen vuoksi saattoi vaikuttaa tuloksiin. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos he olivat alle 18-vuotiaita tar-

tunta-aikaan. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa luotettavuuteen vaikutti metrodinatsolin vähäinen käyttö, sillä se saattoi vaikuttaa tutkittavien antibioottien valintaan ja päällekkäisten sairauksien hoitoon. Tutkimuksessa ei seurattu potilaita, jotka lähtivät teho-osastolta ennen viikoittaista näytteenottoa. Viikoittainen valvontastrategia saattoi johtaa valinta- ja luokitteluvirheisiin sekä aliarvioida VRE-kolonisaation esiintyvyyden.

Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa luotettavuutta saattoi heikentää antibioottien samanaikainen anto potilaille, jolloin antibiootit vaikuttivat heihin yksilöllisesti. Antibioottien vaikutukset eivät olleet välittömiä. Potilastason muuttujissa ja paikallisessa VRE:n esiintyvyydessä ei välttämättä otettu täysin huomioon pitkäaikaisen kolonisaation riskiä. Tutkimuksessa otettiin vain yksi näyte todistamaan negatiivinen kolonisaatio, joka osaltaan lisäsi epävarmuutta. Otanta ei myöskään vastannut täysin VRE-positiivista kokonaisväestöstä. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksen luotettavuutta vähensi yhdessä sairaalassa suoritettu tutkimus, jossa oli korkea VRE:n endeemisyyttä. Tutkimuksen ulkopuolelle suljettiin 38 potilasta, joiden VRE-positiivista veriviljelytulosta pidettiin kontaminaationa. Kontaminaatioepäily perustui rinnakkaisiin kliinisiin arviointeihin.

Tutkimusartikkelien laadunarvioinnin perusteella ei hylätty yhtäkään tutkimusta. Kaikki tutkimukset vastasivat tarkistuslistan kriteerejä 90 - 100 prosenttisesti. Tutkimusten tarkoitukset vastasivat tutkimuskysymykseen ja niiden aineiston keruumenetelmät, kohderyhmät sekä otoskoot soveltuivat tutkimusten tarkoituksiin. Tutkimukset myös arvioitiin luotettaviksi.

4.3 Aineiston analysointi

Tutkimusartikkelit analysoitiin mukailemalla aineistolähtöistä eli induktiivista sisällönanalyysia. Analyysi aloitettiin lukemalla katsaukseen valitut artikkelit huolellisesti useaan kertaan. Tämän jälkeen tutkimuksista poimittiin katsauksen tutkimuskysymykseen liittyvät lauseet ja kappaleet. Poimitut ilmaukset käännettiin ja pelkistettiin. Pelkistettyjen ilmauksien väliltä etsittiin samankaltaisuuksia, joiden perusteella ne jaettiin alaluokkiin. Alaluokat jaettiin yläluokkiin ja yläluokat pääluokkiin, jotka kaikki kuuluivat yhteen yhdistävään luokkaan. Tämä auttoi tutkimuksien aineiston järjestämisessä. Analyysi perustuu ala- ja yläluokkien tulkitsemiseen. Lopuksi luokat nimettiin perustuen niiden sisältöön.

5 ANTIBIOOTTIEN MERKITYS VANKOMYSIINIRESENTTIEN ENTEROKOKKI -KANTOJEN (VRE) ESIINTYVYYTEEN

Kaikki katsaukseen valitut tutkimukset toteutettiin eri sairaaloissa. Gilbert ym. (2017) ja McKinnell ym. (2016) tutkimukset toteutettiin Yhdysvalloissa. Gilbert ym. (2017) tutkimus toteutettiin aikavälillä 1.1.2012 - 31.12.2013 Northwestern Memorial -sairaalassa Chicagossa. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa puolestaan käytettiin aikavälillä 1.3.2010 - 1.7.2011 kerättyjä tietoja. Tutkimus tehtiin Alabaman yliopistossa Birminghamin lääketieteellisessä keskuksessa (UAB). Gouliouris ym. (2018) tutkimus toteutettiin Iso-Britanniassa aikavälillä 1.1.2006 - 31.12.2012. Tutkimus suoritettiin Cambridgen yliopistollisessa sairaalassa (CUH), jossa oli raportoitu eniten VRE-bakteremia tapauksia Iso-Britanniassa vuosina 2003-2012. Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa kerrotaan, että tutkimus suoritettiin suuressa akateemisessa lääketieteellisessä keskuksessa aikavälillä 1.1.2012 - 31.12.2016.

Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa oli mukana neljä korkean riskin yksikköä: lääketieteellinen teho-osasto, kantasolusiirtoyksikkö sekä kaksi hematologia/onkologia-yksikköä, jotka erosivat toisistaan sekä fyysisesti että kliinisesti. Hematologia/onkologia I keskittyi pääsääntöisesti elinkasvainten onkologiaan ja hematologia/onkologia II hematologisten maligniteettien hoitoon. McKinnell ym. (2016) tutkimus toteutettiin yhdellä teho-osastolla, jossa oli todettu sairaalan korkeimmat luvut VRE:n aiheuttamissa veri-infektioissa. Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa oli mukana kuusi saman sairaalan teho-osastoa. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa tarkasteltiin sairaalan kaikkia erikoisyksiköjä ja osastoja. Näitä oli esimerkiksi hepatologia, elinsiirtoyksikkö, aikuisten kantasolusiirtoyksikkö sekä lasten hematologia/onkologia.

Kaikissa katsaukseen valituissa tutkimuksissa käsiteltiin antimikrobilääkkeiden ja VRE-kolonisaation yhteyttä. Gilbert ym. (2017) tutkimuksen päätavoitteena oli tutkia retrospektiivisen kohorttitutkimuksen avulla antimikrobilääkkeiden kulutuksen ja hoitohenkilökunnan käsihygienian yhteyttä VRE:n ilmaantuvuuteen korkean riskin yksikössä. McKinnell ym. (2016) tutkimus oli kohorttitutkimus, jonka tarkoituksena oli analysoida potilastason tietoja intensiivisestä VRE-seurantaohjelmasta yksittäisten mikrobilääkkeiden ja tapahtumien VRE-kolonisaation välisen yhteyden vertaamiseksi. Päätavoitteena Zachariah & Freedberg (2019) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa

oli tarkastella paikallisen vankomysiinin käytön ja pitkittyneen VRE-kolonisaation yhteyttä. Tutkimuksen hypoteesi oli, että korkea paikallinen vankomysiinin käyttö edistäisi pitkittyneen VRE-kolonisaation riskiä, huolimatta yksilötason vankomysiinin käytöstä. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa selvitettiin VRE-bakteremian muuttuvia riskitekijöitä, keskittyen erityisesti antibioottialtistumiseen. Tutkimusmenetelmänä käytettiin retrospektiivistä yhteensovitettua upotettua tapaus-verrokkitutkimusta. Tutkimusten tarkoitukset ja tavoitteet ilmenevät myös taulukosta 6.

Osassa katsaukseen valituista tutkimusartikkeleissa käsiteltiin osa-alueita, jotka eivät soveltuneet katsauksen tutkimuskysymykseen. Näitä olivat sienilääkkeet (McKinnell ym. 2016; Gouliouris ym. 2018) sekä terveydenhuollon työntekijöiden käsihygienian vaikutus horisontaalisiin VRE-tartuntoihin (Gilbert ym. 2017). Nämä osa-alueet suljettiin katsauksen ulkopuolelle eikä niitä käsitellä tämän tarkemmin.

5.1 Tutkimuksissa tarkastellut antibiootit

Katsaukseen valituissa tutkimuksissa tarkasteltiin useiden antibioottien vaikutusta VRE-tartuntoihin ja -kolonisaatioon. Gilbert ym. (2017) tutkimukseen valittiin yleisesti käytössä olevia antibiootteja. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa mukaan otetut mikrobilääkkeet perustuivat yksittäisten potilaiden lääketietoihin. Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa tutkittiin vain vankomysiinin vaikutusta. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa tarkasteltiin tapaus- ja kontrolliryhmien saamia mikrobilääkkeitä. Kaikki tutkimuksissa käytetyt antibiootit ovat kerrottuna tarkemmin taulukossa 5.

Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa oli mukana monia antibioottiryhmiä, joihin kuului myös Gilbert ym. (2017) ja McKinnell ym. (2016) tutkimuksissa tarkasteltuja antibiootteja. Nämä ryhmät olivat: aminoglykosidit, fluorokinolonit, kefalosporiinit ja makrolidit. Aminoglykosideihin kuuluu tobramysiini (McKinnell ym. 2016), fluorokinoloneihin moksifloksasiini (Gilbert ym. 2017; McKinnell ym. 2016) ja siprofloksasiini (McKinnell ym. 2016), kefalosporiineihin kefepiimi (Gilbert ym. 2017; McKinnell ym. 2016), keftatsidiimi (McKinnell ym. 2016) ja keftriaksoni (McKinnell ym. 2016) sekä makrolideihin kuuluu atsitromysiini (McKinnell ym. 2016). Myös McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa tarkasteltiin karbapeneemeja ryhmänä. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa oli mukana tähän ryhmään kuuluva meropenemi.

Suonensisäisesti annettava vankomysiini oli kaikkia tutkimuksia yhdistävä antibiootti. Toinen yleinen antibiootti oli piperasilliini/tatsobaktaami, jota tarkasteltiin kaikissa muissa tutkimuksissa, paitsi Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa, joka keskittyi ainoastaan suonensisäisiin sekä suunkautta annettaviin vankomysiineihin. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa yleisimpiä antibiootteja, joita määrättiin kummassakin ryhmässä, suonensisäisen vankomysiinin ja piperasilliini/tatsobaktaamin lisäksi, olivat meropeneemi, fluorokinolonit sekä metronidatsoli.

Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa antibiootinkulutus ilmaistiin CDC:n määrittelemien potilaiden antimikrobipäivien (AD) mukaan. Lisäksi antimikrobipäivät standardoitiin kaavalla $AD / 1\ 000\ DP$ per tutkimuskuukausi. Tässä DP tarkoittaa läsnä olevia potilaita tietyssä päivänä. Antibiootit, joiden keskimääräinen kulutusmäärä oli alle $10\ AD/1\ 000\ DP$ per tutkimuskuukausi suljettiin pois tutkimuksesta. Nämä antibiootit olivat ampisilliini/sulbaktaami sekä keftatsidiimi.

McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa antibiootin käyttö määritettiin jakamalla sen käyttöpäivät (DOT) tuhannella potilaspäivällä. Kefapiimi ja keftatsidiimi yhdistettiin tutkimuksessa yhteen luokkaan anti-pseudomonaalisina kefalosporiineina. Muut antibiootit analysoitiin itsenäisesti. Tutkimukseen sisällytettiin kaikki mikrobilääkkeet, joiden DOT oli yli 50 per 1 000 potilaspäivää. Tällaisia mikrobilääkkeitä oli yhdeksän, joista kahdeksan oli antibiootteja.

TAULUKKO 5. Tutkimuksissa käytetyt mikrobilääkkeet.

Artikkelit	Mikrobilääkkeet
Gilbert, Zembower, Rhodes, Qi, Reiner, Malczynski & Scheetz 2017	Ampisilliini/sulbaktaami*, atstreonaami, karbapeneemit (meropeneemin ja imipeneemin aggregaatio), kefepiimi, keftatsidiimi*, moksifloksasiini, piperasilliini/tatsobaktaami, siprofloksasiini, vankomysiini (i.v)
McKinnell, Kunz, Moser, Vangala, Tseng, Shapiro & Miller 2016	Atsitromysiini, flukonatsoli**, kefepiimi/keftatsidiimi, keftriaksoni, metronidatsoli, moksifloksasiini, piperasilliini/tatsobaktaami, tobramysiini, vankomysiini (i.v)
Zachariah & Freedberg 2019	Vankomysiini (p.o), vankomysiini (i.v)
Gouliouris, Warne, Cartwright, Bedford, Weerasuriya, Raven, Brown, Török, Limmathurotsakul & Peacock 2018	aminoglykosidit, amoksisilliini/klavulaanihappo, fluorokinolonit, kefalosporiinit, makrolidit, meropeneemi, metronidatsoli, penisilliinit, piperasilliini/tatsobaktaami, sienilääkkeet**, vankomysiini (p.o), vankomysiini (i.v).

* tutkimuksesta myöhemmin poistetut antibiootit

** kuuluvat sienilääkkeisiin

5.2 Tutkimusten aineiston keruu

Tutkimusten otannat vaihtelivat suuresti. Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa seuranta-aikana todettiin 119 horisontaalista tartuntatapahtumaa. Näistä 117 oli *E. faecium* -tartuntoja ja 2 *E. faecalis* -tartuntoja. Tartunnoista 23,5 % oli teho-osastolla, 31 % kantasolusiirotyksikössä, 3,4 % hematologia/onkologia I:ssä ja 42 % hematologia/onkologia II:ssä. Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa oli mukana 99 VRE-positiivista potilasta, joilta otettiin toistuvasti näytteitä 3 vuoden aikana. Näistä potilaista 44 altistui mediaanin ylittävälle vankomysiinin käytölle paikallisella tasolla.

McKinnell ym. (2016) tutkimuksen aikana teho-osastolla kävi 1 454 potilasta. 96 %:lta otettiin saapumisen yhteydessä seurantanäyte (1 398 potilasta). 1 219 potilaasta, jotka eivät olleet VRE-positiivisia jo saapuessaan, 380 potilasta pysyi teho-osastolla riittävän kauan osallistuakseen viikoittaiseen VRE-seulontaan. Näistä potilaista 83:lle (22 %) kehittyi VRE-kolonisaatio.

Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa oli mukana 235 tapausta ja 220 kontrollia. Tapaukset ja kontrollit sovitettiin yhteen suhteessa 1:1. Yhteensovittamisen perusteena toimi sairaalajakson pituus,

sairaalajakson vuosi, erikoisyksikkö sekä osasto, jotka jaettiin aikuisten ja lasten osastoihin sekä aikuisten teho-osastoon. Lisäksi yhteensovittamista vahvistettiin iän ja sukupuolen avulla ja sovitamisessa otettiin huomioon myös tapauksien ja kontrollien kliiniset parametrit sekä sairaudet. Kliinisiä parametrejä ja sairauksia olivat muun muassa mahahapon estolääkkeet, keskuslaskimokatetri (CVK), neutropenia, muut immuunipuutokset, hypoalbuminemia sekä elin- ja kantasolusiirrot. Kahdeksan tapausta toimi ennen tapaukseksi tulemista kontrollina ja seitsemän kontrollia sovitettiin tapauksiin useammin kuin kerran. Tällä tavalla saatiin 235 parillista vertailua.

Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa kerätyt viljelynäytteet otettiin pääosin rektaalinäytteinä potilaan saapumisen yhteydessä, jonka jälkeen seurantanäytteitä kerättiin viikoittain. Rektaalinäytteitä otettiin myös McKinnell ym. (2016) ja Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksissa. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa hoitohenkilökunta suoritti näytteenoton rutiininomaisessa infektioiden valvonnan yhteydessä ennalta määrätyllä näytteenottoasetilla. Tutkimuksessa sallittiin myös peräsuolen ympäriltä otettavat näytteet immuunipuutoksesta kärsivien potilaiden kohdalla. Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa näytteitä ottivat teho-osastojen hoitajat, jolloin rektaalinäyte pyrittiin ottamaan vuorokauden sisällä teho-osastolle saapumisesta standardiprotokollan mukaisesti. Potilas käännettiin vasemmalle kyljelleen, jolloin nukkapintainen näytteenottotikka asetettiin syvälle peräsuolikanavaan ja pyörätettiin viisi kertaa. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa potilailta kerättiin veriviljelynäytteet, sillä tutkimuksessa käsiteltiin VRE-bakteremiaa. Tutkimuksessa VRE-kantajuus määritettiin, jos VRE oli kasvanut missä tahansa kliinisessä viljelyssä 12 kuukautta ennen tapausten ja kontrollien yhteensovittamista.

Kaikissa tutkimuksissa hyödynnettiin tietokantoja tutkimustietojen keräämiseen. Aineiston kerääminen Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa suoritettiin keräämällä potilastason tiedot kustakin tartuntatapahtumasta, jotta voitiin määrittää potilaiden ominaisuuksien erot ja tartuntapaikat. Mikrobilääkkeiden kulutustiedot kerättiin kliinistä tukiohjelmistoa (Theradoc; Premier Inc., Salt Lake City, UT) apuna käyttäen. Datan pakkauksessa AUR-moduulille (Antimicrobial Use and Resistance) hyödynnettiin NHSN-ohjelmistoa (CDC National Healthcare Safety Network). Data kerättiin <https://sams.cdc.gov> -nettisivulta.

Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa käytettiin laboratorion ja sairaalan tietokantoja tunnistamaan tapaukset ja kontrollit. Demografiset, epidemiologiset ja kliiniset tiedot valittiin kirjallisuuden ja VRE-bakteremian riskitietojen perusteella paperisista ja sähköisistä potilastiedoista. Korkean riskin osastot määriteltiin kirjallisuutta hyödyntäen. 30 päivän kuolleisuus määritettiin sairaalan tietojen ja

kansallisen tietokannan (NHS Spine) perusteella. Antimikrobilääkkeiden ja sienilääkkeiden tiedot kerättiin sairaalan lääketalukoista. Antimikrobilääkealtistuksen rajaksi määriteltiin kolmen ja seitsemän päivän raja mikrobilääkehoitosuositusten mukaisesti. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa kerättiin myös käyttötiedot kaikista tutkimuksessa käytettävistä antimikrobi- ja sienilääkkeistä. Tietoja antiviraaleista ja retroviraaleista lääkkeitä ei kerätty.

Vankomysiinin paikallinen käyttö määriteltiin Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa jakamalla tietyn potilaan vankomysiinin käyttöpäivien määrä riskipäivien määrällä. Vankomysiinin käytöksi laskettiin oraalinen tai laskimonsisäinen vankomysiinin saanti sen kestosta ja annoskoosta riippumatta. VRE:n paikallinen tiheys määritettiin jakamalla VRE-positiivisten potilaiden lukumäärä tehohoitojakson pituudella. Molemmat muuttujat jaettiin kahteen eri luokkaan (yli mediaanin ja yhtä suuri tai alle mediaanin). Potilastason vankomysiinin käyttöä tutkittiin tarkastelemalla käytön kumulatiivisia päiviä ensimmäisen käynnin aikana, jolloin potilas oli positiivinen. Vankomysiinin saantia, millä tahansa annoksella tai kestolla, tarkasteltiin myös kahden VRE-näytteen välillä.

5.3 Tutkimuksien aineiston analysointi

Viljelymenetelmien avulla analysointiin VRE-kantoja Zachariah & Freedberg (2019) ja McKinnell ym. (2016) tutkimuksissa. Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa näytteenotto-putkikoja kuljetettiin vakuumputkissa, jotka sisälsivät yhden millilitran nestemäistä väliainetta. Vakuumputkesta ne viljeltiin suoraan vankomysiinilla (6 µg/ml) kyllästetylle kromogeeniselle maljalle, jonka avulla tunnistettiin *E. faecalis* ja *E. faecium*. Maljoja inkuboitii 24 tunnin ajan 33-37 °C:ssa aerobisissa olosuhteissa ja tulokset tulkittiin valmistajan ohjeen mukaisesti. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa näytteet suspensoitiin 100 mikrolitraan steriiliä vettä, josta ne viljeltiin BBL-maljalle, joka sisälsi myös 6 µg/m vankomysiinia.

Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa VRE-tunnistettiin lajitasolla ja biokemiallisia reaktioita käytettiin apuna tarpeen vaatiessa. Vankomysiiniherkkyydesti tehtiin Vitek 2:lla ja resistenssin rajaksi määriteltiin MIC \geq 32 mg/l. Kannoille suoritettiin pulssigeelielektroforeesi VRE:n epidemiologisten menetelyjen mukaisesti. Restriktioentsyymillä tehdyn digestion jälkeen fragmentit tarkastettiin silmä-määräisesti Tenover ym. (1995) tutkimuksessa määritettyjä kriteerejä seuraamalla. Toisiinsa läheisesti liittyvistä lajeista \leq 3 fragmentin ero otettiin huomioon tartuntatapauksissa. Tutkimuksessa VRE:n esiintyvyyttä seurasi laitoksen HEIP-osasto (Healthcare Epidemiology and

Infection Prevention). VRE:n isolaatit tunnistettiin ja ne jaettiin kolmeen eri ryhmään: 1) läheisesti sukua olevat isolaatit (≤ 3 fragmentin ero), 2) potilaalta potilaalle siirtyneet isolaatit ja 3) mahdolliset isolaatit, joita tarkastellaan horisontaalisen tartuntatapahtuman määrittämiseksi.

McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa kolonisoitu ryhmä määritettiin negatiivisella seulalla ja positiivisella seurannalla. Ei-kolonisoitunut ryhmä määritettiin negatiivisella seulalla, jota seurasi negatiivinen seuranta. Tutkimuksen aikana sovellettiin tavallisia infektioiden torjuntakäytäntöjä, jossa hyödynnettiin kontaktieristystä, henkilökohtaisia instrumentteja ja niiden desinfektiota. Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa verrattiin teho-osastojen jakautumista korkean ja matalan vankomysiinin käyttöyksiköihin. Tällä pyrittiin testaamaan, vaikuttivatko yksikkötason mittaamattomat tekijät havaittuihin vaikutuksiin.

Gouliouris ym. (2018) analyysissa tarkasteltiin pääasiassa antimikrobilääkkeille altistumista ja sen jälkeen kehittyvän VRE-bakteremian välistä yhteyttä. Lisäksi tehtiin yksimuuttuja-analyysi riskitekijöiden tunnistamiseksi sekä analyysi VRE-bakteremian ja antibioottien käytön yhteyksistä. Tekijöitä, jotka olivat merkitseviä yksimuuttuja-analyysissa, käytettiin myös monimuuttuja-analyysissa määrittelemään itsenäiset riskitekijät VRE-bakteereille.

Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa arvioitiin ehdolliset vetosuhteet (cOR) ja 95 % luottamusvälit (CI) riippumattomien tekijöiden ja VRE-bakteremian kehittymisen väliseen yhteyteen sovitettuun muuttujaan perustuvilla yksi- ja monivaihtelevilla logistisilla regressiomalleilla. Muuttujien erosta saatiin p-arvo $< 0,2$. Lopullinen monivaihteleva malli rakennettiin Hosmerin ja Lemeshow'n tarkoituksenmukaisella valinnalla. Tilastolliset analyysit tehtiin Stata 12.1-ohjelmistopakettilla. Stata 14.0-ohjelmistoa hyödynnettiin myös Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa. Kuvailevia tilastoja, mukaan lukien keskiarvot, keskihajonnat ja prosenttiosuudet, käytettiin kuvaamaan VRE-tartuntatasoja, terveydenhuollon työntekijöiden käsihygieniatasoja, potilastason tietoja ja antimikrobilääkkeiden kulutusta. ANOVA:ta eli varianssianalyysia käytettiin potilastason välitietojen sijaintivertailun yhteydessä.

Wilcoxonin järjestyssummatestiä käytettiin antibioottiläytöksen muuttujia vertailtaessa McKinnell ym. (2016) ja Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksissa. Molemmissa tutkimuksissa käytettiin myös studentin t-testejä jatkuvia muuttujia tarkasteltaessa. Khiin neliöttestejä hyödynnettiin myös näissä tutkimuksissa kategorisien muuttujien vertailussa. Coxin malli tehtiin McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa vertailua varten, jotta saatiin selville VRE:n ilmaantuminen. Zachariah & Freedberg

(2019) tutkimuksessa Coxin mallia käytettiin VRE-näytteen analyysiapuna, jos näyte oli negatiivinen vähintään kolme kuukautta ensimmäisen positiivisen näytteen jälkeen.

Logistinen regressioanalyysi tehtiin McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa ennustamaan VRE-kolonisaatio, DOT:n altistusmuuttujia ja samalla pyrittiin kontrolloimaan lähtötilanteen demografisia ja kliinisiä kovariaatteja. P-arvoa $< 0,05$ pidettiin tilastollisesti merkittävänä. Kaikki tutkimuksen tilastolliset analyysit tehtiin käyttäen SAS-versiota 9.3.

Suhteellisten riskiteheyksien oletus vahvistettiin Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa testaamalla nollasta poikkeava kaltevuus Schoenfeld-jäännöksissä. Log-rank-testiä käytettiin selvittämään merkittäviä eroja selviytymistoimintojen välillä. Muuttujat testattiin asteittain, ja mukaan otettiin vain ne, joilla oli merkittävä riippumaton suhde, tai ne, jotka muuttivat β -kertoimia, jotka edustavat paikallista vankomysiinin käyttöä 10 % tai enemmän. Shapiro-Wilk-testiä käytettiin erottamaan jatkuvat muuttujat mediaaniarvon perusteella, jos jakauma ei ollut normaali. Analyysit suoritettiin käyttämällä R-ohjelmointikieltä ja ne suoritettiin kaksisuuntaisina p-arvoina $\alpha = 0,05$ -merkitsevyystasolla.

5.4 Tutkimusten tulokset

Tutkimuksissa nousi esiin useita antibiootteja, jotka olivat itsenäisiä riskejä VRE-kolonisaatiolle ja -tartunnoille. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa VRE-bakteremian yksittäisiksi riskitekijöiksi nousi kolme antibioottia/antibioottiryhmää: suonensisäisesti annettava vankomysiini, fluorokinoloniit sekä karbapeneemiin kuuluva meropeneemi. Karbapeneemien huomattiin nostavan VRE-tartunnan riskiä myös Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa puolestaan todettiin, että VRE-kolonisaation riskiä nosti metronidatsoli. Zachariah & Freedberg (2019) keskittyivät tutkimuksessaan vankomysiinin korkeaan ja matalaan paikalliseen käyttöön. Tutkimuksessa havaittiin, että korkea paikallinen vankomysiinin käyttö pidentä huomattavasti VRE-kolonisaation kestoa verrattuna matalan paikallisen käytön ryhmään, riippumatta yksilötason vankomysiinin käytöstä tai yksikön VRE-tiheydestä.

McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa riskitekijäksi määritetty metronidatsoli, oli mukana myös Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa metronidatsolin ja VRE-bakteremian välillä huomattiin yhteys yksimuuttuja-analyysissa, mutta monimuuttuja-analyysissa,

se ei kuitenkaan määrittynyt itsenäiseksi riskitekijäksi. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa itsenäisiksi riskitekijöiksi havaitut suonensisäinen vankomysiini ja fluorokinolonit, eivät kuitenkaan tarjonneet vastaavia tuloksia Gilbert ym. (2017) ja McKinnell ym. (2016) tutkimuksissa. Fluorokinoleihin kuuluvat moksifloksasiini (Gilbert ym. 2017; McKinnell ym. 2016) sekä siprofloksasiini (Gilbert ym. 2017), joita ei määritetty riskitekijöiksi.

Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa huomattiin, että karbapeneemien käyttö ennakoitiin kohonnutta VRE-tartuntojen määrää hematologia/onkologia I -yksikössä. Tehohoidossa karbapeneemien käytön ja kohonneiden VRE-tartuntojen välistä yhteyttä ei havaittu. Tehohoidossa sen sijaan havaittiin, että atstreonaamin käyttö pienensi VRE-kolonisaation riskiä. Lopullisessa regressiomallissa ei arvioitu muiden antibioottien käyttöä. Myöskään muissa tutkimusyksiköissä ei havaittu merkittäviä yhteyksiä tartuntojen ja antibioottien välillä.

McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa kolonisoituneiden ja ei-kolonisoituneiden ryhmien antibiootitietilistys oli erilainen. Ryhmien välisiä eroja tutkittiin kaksimuuttuja-analyysin avulla. Kaksimuuttuja-analyysissa erityisesti atsitromysiini ja metronidatsoli osoittivat vahvoja yhteyksiä VRE-kolonisaatioon. Lisäksi kaksimuuttuja-analyysissa kefepiimi/keftatsidiimin kohdalla huomattiin pieni yhteys kolonisaatioon. Atsitromysiinin ja kefepiimi/keftatsidiimin yhteyttä kolonisaatioon, ei kuitenkaan kyetty vahvistamaan enää monilogistisessa regressiomallissa.

Gouliouris ym. (2019) tutkimuksessa yksimuuttuja-analyysissa löydettiin yhteys VRE-bakteremian ja aikaisemman 30 päivän kokonaisantibiootti määrän sekä suonensisäisen vankomysiinin, meropenemin, kefalosporiinien, fluorokinolonien, aminoglykosidien ja penisilliinien välillä. Lisäksi huomattiin yhteys suonensisäisen vankomysiinin, meropenemin, fluorokinolonien ja kefalosporiinien käytön keston pituuden ja VRE-bakteremian välillä. Monimuuttujamallissa yksittäisiksi riskitekijöiksi nousi kuitenkin vain suonensisäinen vankomysiini, fluorokinolonit sekä meropenemi.

Riskitekijöitä ilmeni kaikissa tutkimuksissa runsaasti. Yhteinen riskitekijä kaikkien tutkimusten paitsi Zachariah & Freedberg (2019) välillä oli maha-suolikanavan sairaus, joka johti lisääntyneeseen VRE:n ilmaantuvuuteen. Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa VRE:tä ilmeni maha-suolikanavassa laajakirjoisten antimikrobilääkkeiden antamisen seurauksena. Tämän lisäksi tutkimuksessa riskitekijöitä olivat potilaan ikä, sairaalassa vietetty aika, antimikrobipäivät sekä aikaisemmat sairaalakäynnit. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa myös ikä ja pidempi sairaalahoito olivat toisistaan riippumattomia riskitekijöitä VRE:n ilmaantuvuuteen. Pitkittyneellä sairaalahoidolla

todettiin olevan mahdollinen yhteys myös maha-suolikanavan bakteerikantojen epätasapainen eli dysbioosin kehittymiseen ja tämän vuoksi syntyvään VRE-kolonisaation.

Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa riskitekijöitä olivat pitkittynyt VRE-kolonisaatio, ikä, sukupuoli, diagnoosi sekä immuunipuutoshoitojen, leikkaushoitojen ja dialyysin käyttö varhaisessa VRE-kolonisaation vaiheessa. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa esiintyviä riskitekijöitä olivat pitkittynyt altistuminen VRE:lle, keskuslaskimokatetri, neutropenia, hypoalbuminemia, elimen kasvain, mahasuolikanavan sairaus sekä maksan ja sappiteiden sairaudet. Monimuuttujamallin avulla tunnistettiin nämä VRE-bakteremialle altistavat sairaudet.

TAULUKKO 6. Tutkimusartikkelien tarkoitus, aineisto ja keskeiset tulokset.

Tekijät, tutkimuspaikka ja -vuosi	Tarkoitus/tavoite	Aineisto ja aineiston keruu	Keskeiset tulokset
Gilbert, Zembower, Rhodes, Qi, Reiner, Malczynski & Scheetz, Yhdysvallat, 2017	Tutkia antimikrobilääkkeiden ja hoitohenkilökunnan käsihygienian yhteyttä VRE:n ilmaantuvuuteen korkean riskin yksiköissä.	N = 119. Aineistona käytetyt näytteet kerättiin sairaalan osastojen potilailta. Antimikrobilääkkeiden kuluksen data kerättiin tietokoneohjelman avulla.	Karbapeneemien käyttöä pidettiin VRE-tartunnan riskitekijänä. Atstreonaami taas puolestaan pienensi VRE-tartunnan riskiä.
McKinnell, Kunz, Moser, Vangala, Tseng, Shapiro & Miller, Yhdysvallat, 2016	Analysoida potilastason tietoja intensiivisestä VRE-seurantaohjelmasta yksittäisten mikrobilääkkeiden ja tapahtumien VRE-kolonisaation välisen yhteyden vertaamiseksi.	1 454 teho-osasto potilasta. 83 potilasta, joille kehittyi VRE-kolonisaatio, seurantaajan aikana. VRE-näytteet otettiin peräsuolesta. Potilasdata kerättiin sairauskertomuksista.	Monilogistisessa regressiomallissa havaittiin yhteys metronidatsolin ja VRE-kolonisaation välillä.
Zachariah & Freedberg, -, 2019	Tutkia vankomysiinin paikallisen käytön sekä pitkittyneen VRE-kolonisaation yhteyttä.	N = 99. Sairaalan kuuden teho-osaston VRE-valvonta-näytteet. Yksittäisten potilaiden vankomysiinin käyttöpäivien kokonaismäärä tehohoidon aikana.	Tutkimuksessa havaittiin, että korkea paikallinen vankomysiinin käyttö pidensi huomattavasti VRE-kolonisaation kestoa verrattuna matalan paikallisen käytön ryhmään, riippumatta yksilötason vankomysiinin käytöstä tai yksikön VRE-tiheydestä.
Gouliouris, Warne, Cartwright, Bedford, Weerasuriya, Raven, Brown, Török, Limmathurotsakul & Peacock, Iso-Britannia, 2018	Tutkia VRE-bakteremian muuttuvia riskitekijöitä, keskityen erityisesti antibioottialistumiseen.	235 tapausta ja 220 kontrollia, jotka sovitettiin yhteen 1:1. Otanta sekä tiedot antibioottien käytöstä kerättiin käyttämällä laboratorion sekä sairaalan tietojärjestelmiä	Vankomysiinille, fluorokinoloneille ja meropeneemille pidempiaikainen altistuminen todettiin tutkimuksessa riskitekijäksi.

6 KATSAUKSEN EETTISYYS JA LUOTETTAVUUS

Tämä kirjallisuuskatsaus toteutettiin Tutkimuseettisen neuvottelukunnan kirjaamien tutkimuksen hyviä käytäntöjä noudattaen (TENK 2012) sekä kirjallisuuskatsauksen menetelmäkirjallisuuden ohjeistuksien mukaisesti. Hyvään tieteelliseen käytäntöön pyrittiin seuraamalla keskeisiä tiedeyhteisön tunnustamia toimintatapoja. Katsauksessa meneteltiin rehellisesti sekä noudatettiin yleistä huolellisuutta ja tarkkuutta tutkimustyössä. Tulosten tallentaminen ja esittäminen sekä tutkimusten ja tulosten arviointi suoritettiin perusteellisesti sekä totuudenmukaisesti. Kirjallisuuskatsauksessa on otettu huomioon myös muiden tutkijoiden työ ja saavutukset asianmukaisella tavalla. Tutkijoiden työtä kunnioitetaan ja julkaisuihin viitataan sekä tutkimusten saavutuksille annetaan katsauksessa niille kuuluva arvo ja merkitys.

Kirjallisuuskatsauksen toistettavuuteen sekä luotettavuuteen pyrittiin opinnäytetyön jokaisessa vaiheessa. Aineistohaun luotettavuuteen pyrittiin tietokantojen hyvällä hallinnalla sekä suunnitelmalla hakutermit etukäteen. Tietokantojen valinnassa sekä hakutermin suunnittelussa hyödynnettiin Oulun yliopiston sosiaali- ja terveystieteiden kirjaston informaatikon palveluita. Elektronista aineistohakua harjoiteltiin, ja tehtiin useita testihakuja ennen varsinaista aineistohakua.

Tässä katsauksessa aineistohaku toteutettiin vain elektronisesti. Aineistohaun eri vaiheet on pyritty kirjaamaan mahdollisimman tarkasti raporttiin, jotta hakutulokset olisivat toistettavissa. Haun eri vaiheita on havainnollistettu myös kuvion avulla (kuvio 2). Tutkimusartikkelien valintaa koskevat sisäänotto- ja poissulkukriteerit määritettiin etukäteen katsauksen tutkimuskysymyksen avulla. Kriteerit kirjattiin taulukkoon 2, jotta niiden tarkastelu olisi mahdollisimman helppoa katsauksen lukijalle. Katsaukseen valitut artikkelit sekä siitä poisrajatut artikkelit tallennettiin RefWorks-viitteidenhallintaohjelmaan mahdollista myöhempää tarkastelua varten.

Tämän katsauksen luotettavuuteen voivat vaikuttaa kieli- ja julkaisuharhat, mahdolliset käänkövirheet, mahdollinen subjektiivinen aineistovalinta sekä aineistohaun toteuttaminen ainoastaan elektronisena aineistohakuna. Luotettavuuteen vaikuttaa myös se, että haun ulkopuolelle suljettiin tutkimusartikkelit, joihin tekijöillä ei ollut pääsyä sekä artikkelit, joihin ei ollut tarjolla tiivistelmää.

Aineistohaun ulkopuolelle suljettiin artikkelit, joita ei ollut kirjoitettu suomen tai englannin kielellä. Tämä voi johtaa kieliharhaan, sillä muilla kielillä julkaistut artikkelit, jotka ovat tälle katsaukselle

oleellisia, jäävät löytämättä. Julkaisuharhan mahdollisuus on myös olemassa. Tiedeyhteisöllä on taipumusta julkaista herkemmin tutkimuksia, joiden tulokset ovat myönteisiä ja odotettuja, kuin tutkimuksia, joiden tulokset ovat kielteisiä ja odottamattomia (Luoto 2012). Julkaisemattomien tutkimuksien löytäminen on haastavaa. Katsauksen luotettavuuteen vaikuttaa suuresti myös mahdolliset käänkösvirheet. Artikkelit käännettiin katsauksen tekijöiden toimesta, ja mahdollisuus alkuperäistekstin väärinymmärtämiseen on mahdollinen.

Aineistohaku sekä aineiston valinta toteutettiin kahden toisistaan riippumattoman henkilön toimesta. Haun sisäänotto- ja poissulkukriteerit olivat määritelty etukäteen. On kuitenkin mahdollista, että aineiston valintaan vaikutti tekijöiden subjektiivinen ajattelu. Tekijöiden aikaisemmat tiedot sekä koulutus saattoivat vaikuttaa subjektiivisesti aineiston valintaan.

Katsauksen aineistohaku toteutettiin pelkästään elektronisena. Manuaalisen aineistohaun avulla, olisi saattanut löytyä myös tutkimusartikkeleita, jotka olisivat sopineet katsauksen sisäänottokriteereihin. Haun ulkopuolelle suljettiin myös artikkelit, joihin tekijöillä ei ollut pääsyä sekä artikkelit, joissa ei ollut tiivistelmää. Tämän vuoksi mahdollisesti jäi löytymättä artikkeleita, jotka muuten olisivat saattaneet olla sopivia katsaukseen.

7 JOHTOPÄÄTÖKSET JA POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli tutkia, miten antibioottien käyttö vaikuttaa VRE-kantojen esiintyvyyteen. Katsauksessa erityisenä kiinnostuksen kohteena toimi vankomysiinin käyttö. Tutkimuskysymykseen vastaavia tutkimusartikkeleita paikannettiin kirjallisuushaun avulla neljä kappaletta. Artikkelien tuloksista tehtiin kuvaileva kirjallisuuskatsaus.

7.1 Johtopäätökset

Tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimuskysymys oli: miten antibioottien käyttö vaikuttaa VRE-kantojen esiintyvyyteen? VRE-kantojen määrä on lisääntynyt, joten katsauksessa haluttiin tutkia, onko antibiooteilla vaikutusta VRE-kantojen kolonisaatioon ja tartuntoihin. Katsauksessa haluttiin myös selvittää ovatko jotkin tietyt antibiootit riskitekijöitä VRE:lle.

Itsenäisiä riskitekijöitä VRE-bakteremialla ovat suonensisäinen vankomysiini, fluorokinolonit ja karbapeneemien ryhmään kuuluva meropeneemi. Karbapeneemien käyttö on horisontaaliselle VRE-tartunnalle altistava tekijä, mutta atstreonaami puolestaan pienentää tartunnan riskiä. VRE-kolonisaation riskiä nostava antibiootti on metronidatsoli. Lisäksi yksikön korkea paikallinen vankomysiinin käyttö lisää huomattavasti VRE-kolonisaation kestoa verrattuna matalaan paikalliseen käyttöön, huolimatta yksilötason vankomysiinin käytöstä tai yksikön VRE-tiheydestä.

Katsauksen tuloksista voidaan tehdä johtopäätös, että antibiootit vaikuttavat VRE-kantojen esiintyvyyteen eri tavoilla. Vankomysiinin, fluorokinolonien, karbapeneemien ja metronidatsolin havaittiin lisäävän VRE-kantojen esiintyvyyttä. Vankomysiini lisäsi myös huomattavasti VRE-kolonisaation pituutta, jos sitä käytettiin suuria määriä tutkittavassa yksikössä. Atstreonaami vaikutti VRE-kantoihin pienentävästi. Muiden tutkimuksissa olevien antibioottien merkitys VRE-kantojen lisääntymiseen oli joko vähäinen, niillä ei ollut suurta merkitystä tai kantoja vähentävistä vaikutuksista ei kerrottu riittävästi.

7.2 Pohdinta

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoitus oli tarjota usean tutkimusartikkelin tarjoama tieto tiiviissä muodossa suomenkielellä terveydenhuollon ammattilaisille. Katsauksen tutkimuskysymystä käsittelevästä aiheesta on saatavilla tietoa vain englannin kielellä, eikä siis uusinta tietoa tarjoavaa suomenkielistä koostetta aiheesta ole tarjolla. Tietokantahaun avulla katsaukseen valikoitui mukaan neljä tutkimusartikkelia, joiden tarjoama tieto arvioitiin ja analysoitiin. Tutkimuksien tieto tiivistettiin johtopäätökset kappaleeseen ja niitä pohditaan vielä tarkemmin tässä luvussa. Kokonaisuudessaan katsauksen koetaan vastaavan tarkoitustaan.

Katsauksen suunnitelmaa tehdessä otettiin huomioon aiemmat tutkimukset sekä tietoperustan merkitys. Näitä hyödynnettiin tutkimuskysymystä pohtiessa. Hakutermit sekä sisäänotto- ja poissulkukriteerit muodostettiin tutkimuskysymyksen pohjalta. Katsauksen hyvään laatuun pyrittiin panostamalla hakustrategiaan. Aineistohaun teknisessä suorittamisessa ei ilmennyt suurempia ongelmia, sillä sitä harjoiteltiin etukäteen. Toisaalta joidenkin hakukoneiden rajaukset koettiin liian laaja-alaisiksi, mistä johtuen haussa ilmeni runsaasti katsaukseen sopimattomia artikkeleita. Aineistovalinnassa saatettiin rajata artikkeleita pois otsikon perusteella liian kriittisesti.

Sisäänotto- ja poissulkukriteerit pyrittiin valitsemaan kirjallisuuskatsauksen tarkoitusta palvellen ja ajankohtaisuus huomioon ottaen. Katsauksen ulkopuolelle suljettiin tutkimukset, jotka käsitelivät kahta eri bakteerikantaa rinnakkain. Tämä saattoi vaikuttaa tuloksiin, sillä oleellisia antibioottien ja VRE:n ilmaantuvuuden suhteita on voinut jäädä katsauksen ulkopuolelle. Osassa tiivistelmien perusteella valituissa tutkimusartikkeleissa käsiteltiin myös antibioottien merkitystä VRE-kantoihin. Nämä kuitenkin suljettiin valinnan ulkopuolelle, sillä kriteereissä määriteltiin, että tutkimukset, joiden kokoteksti vain sivuaa katsauksen tutkimuskysymyksen aihetta, eivät sovellu katsaukseen. Kaiken kaikkiaan tiivistelmän ja kokotekstin perusteella valittuihin tutkimuksiin kuitenkin ollaan tyytyväisiä.

Aineistovalinnan avulla löydettiin neljä tutkimusartikkelia. Tuloksiin saattoi siis mahdollisesti vaikuttaa melko pieni otanta. Tutkimusten laadunarviointiin saattoi vaikuttaa se, että ne oli kirjoitettu artikkelimuotoon, eikä tarjolla ollut kokonaisia tutkimustekstejä. Tutkimukset oli tiivistetty lyhyempään kokonaisuuteen alkuperäisistä tutkimuksista. Tällöin pieniä osia tuloksista on voinut jäädä yhteenvedon ulkopuolelle. Artikkeleissa oli kuitenkin kerrottu tutkimusten toteutustavat, keskeisimmät tulokset sekä johtopäätökset.

Laadunarviointiin kulutettiin runsaasti aikaa ja apuna käytettiin JBI:n kriittisen arvioinnin tarkistuslistoja. Näiden listojen avulla laadittiin taulukot, joista käy ilmi kriteerit ja tutkimusartikkelien sopivuus ja laatu. Laadunarviointi toteutettiin järjestelmällisesti, joka lisää katsauksen luotettavuutta. Laadunarvioinnissa tutkimukset täyttivät kriteerit erittäin hyvin, eivätkä aiheuttaneet ristiriitoja keskenään.

Analysointivaihe toteutettiin johdonmukaisesti ja alkuperäistutkimuksia kunnioittaen. Tutkimuksissa käytetyt analyysimenetelmät esiteltiin ja niitä kuvattiin monipuolisesti. Katsauksen analysointivaiheessa käsiteltiin tutkimusten näytteenottomenetelmiä, aineistonkeruu- sekä analyysivaiheita ja siihen tarvittavia ohjelmia sekä tietokantoja. Lisäksi tutkimuksien tarjoamat tulokset analysoitiin. Näiden osa-alueiden analysointi avaa tutkimuksia laajemmin, esittää mahdollisia muuttujia ja osoittaa tutkimuksien samankaltaisuudet sekä eroavaisuudet.

Katsauksessa esiintyy taulukoita ja kuvioita, jotka havainnollistavat ja helpottavat tulkitsemista. Näiden avulla saatiin tiivistettyä oleellista tietoa katsauksesta. Tämä auttaa lukijaa poimimaan tekstistä nopeasti katsauksen keskeisimmät tulokset ja kokonaiskuva katsauksesta selkeytyy. Taulukot myös havainnollistavat tekstissä kerrottua tietoa tiiviimpään ja ymmärrettävämpään muotoon. Selkeä ulkoasu tekee taulukoista ja kuvioista helposti lähestyttäviä.

Kirjallisuuskatsauksen tuloksilta odotettiin, että osa antibiooteista toimisi VRE-kolonisaation riskitekijöinä. Lisäksi arveltiin, että erityisesti vankomysiini kuuluisi näihin antibiootteihin. Tämä oletus perustui aiheeseen liittyvään kirjallisuuteen, johon perehdyttiin suunnitelman tietoperustaa kirjoittaessa. Katsauksen tulokset olivat: 1) suonensisäinen vankomysiini, fluorokinolonit ja meropeneemi ovat itsenäisiä riskitekijöitä VRE-bakteremialle, 2) karbapeneemien käyttö on horisontaaliselle VRE-tartunnalle altistava tekijä, mutta atstreonaami puolestaan pienensi tartunnan riskiä, 3) VRE-kolonisaation riskiä nostava antibiootti on metronidatsoli ja 4) yksikön korkea paikallinen vankomysiinin käyttö lisäsi huomattavasti VRE-kolonisaation kestoa verrattuna matalaan paikalliseen käyttöön, huolimatta yksilötason vankomysiinin käytöstä tai yksikön VRE-tiheydestä. Katsauksen tulokset vastasivat melko hyvin ennako-odotuksia, joskin antibioottien vaikutus oli odotettua vähäisempi. Yllättävä tulos oli vankomysiinin arvioitua pienempi vaikutus sekä se, että se ei noussut riskitekijäksi kaikissa tutkimuksissa. Muita antibiootteja kohtaan ei ollut ennako-odotuksia.

Tutkimusartikkeleista saadut tulokset olivat osittain ristiriidassa keskenään. Joitakin antibiootteja oli käytetty useammassa eri tutkimuksessa, mutta tutkimuksista saadut tulokset näiden antibiootien kohdalla, eivät kuitenkaan olleet täysin samassa linjassa. Yksi ristiriitaisuuksia selittävä tekijä voisi olla se, että tutkimuksissa on tutkittu VRE:n esiintyvyyttä erilaisten näytelaatujen avulla. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa keskityttiin veressä esiintyvään VRE-bakteremiaan, joten sen esiintyvyys todettiin veriviljelyistä. McKinnell ym. (2016) ja Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksissa kohteena oli ylipäättään elimistön VRE-kolonisaatio, jota seurattiin rektaalinäytteiden avulla. Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa seurattiin VRE:n horisontaalista tarttumista pääasiassa rektaalinäytteiden avulla, mutta myös muita näytemuotoja käytettiin. Bakteerit löytyvät useimmiten huomattavasti aikaisemmassa vaiheessa maha-suolikanavasta ja virtsasta kuin verestä.

Muita selittäviä tekijöitä voisi olla se, että tutkimukset ovat suoritettu eri maissa, eri sairaaloissa ja eri ajankohtana. Tutkijoiden aineistonkeruu ja -analysointi eivät vastanneet toisiaan eli samojen antibioottien tulokset eivät ole täysin vertailtavissa. Lisäksi tutkimussairaaloiden VRE-tiheys todennäköisesti poikkei toisistaan. Myös laboratorioden analyysi- ja tutkimusmenetelmät saattoivat erota eri laboratorioden välillä sekä tutkimusten kohderyhmät olivat erilaisia.

Metronidatsoli oli mukana sekä Gouliouris ym. (2018) että McKinnell ym. (2016) tutkimuksissa. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa metronidatsoli määritettiin riskitekijäksi VRE-kolonisaatiolle. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa ei saatu vastaavia tuloksia, joskin metronidatsolin ja VRE-bakteremian välillä huomattiin pieni yhteys yksimuuttuja-analyysissa. Tuloksen ristiriidan saattaa selittää aikaisemmin luetellut tekijät.

Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa itsenäisiksi riskitekijöiksi luokiteltiin fluorokinolonit. Gilbert ym. (2017) ja McKinnell (2016) tutkimuksissa oli mukana tähän ryhmään kuuluvia antibiootteja, joiden tulokset eivät vastanneet Gouliouris ym. (2018) tutkimuksen tuloksia. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa ei kuitenkaan ole kerrottu, mitä fluorokinolonien ryhmään kuuluvia antibiootteja on käytetty tutkimuksen aikana. On siis mahdollista, että tulosten ristiriitaisuus johtuu siitä, että tutkimuksissa on käytetty eri antibiootteja. Myös muut aikaisemmin luetellut tekijät ovat mahdollisia.

Suonensisäinen vankomysiini oli mukana kaikissa tutkimuksissa. Gouliouris ym. (2018) ja Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksien tulokset olivat saman suuntaisia. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa suonensisäinen vankomysiini todettiin VRE-bakteremian itsenäiseksi riskitekijäksi

ja Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa runsaan yksikkötason vankomysiinin käytön todettiin pidentävän huomattavasti VRE-kolonisaation kestoja. Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksessa ei kuitenkaan eroteltu tarkemmin suonensisäistä ja suun kautta annosteltavaa vankomysiiniä, kun taas Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa nämä eroteltiin toisistaan. Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa suun kautta annosteltava vankomysiini ei noussut riskitekijäksi.

Gilbert ym. (2017) ja McKinnell (2016) tutkimuksissa tutkittiin vain suonensisäistä vankomysiiniä. Gilbert ym. (2017) tutkimusartikkelissa ei tarjottu tarkempia lukuja suonensisäisen vankomysiinin riskistä VRE-tartuntoihin. Tutkimuksessa kuitenkin todettiin, että karbapeneemien ja atstreonaamin lisäksi, esiin ei noussut muita antibiootteja, joilla olisi ollut merkittävä vaikutus VRE-tartuntoihin. McKinnell ym. (2016) tutkimuksessa puolestaan on ilmaistu taulukossa, että suonensisäinen vankomysiini ei ole VRE-kolonisaation riskitekijä. Näiden tutkimusten ristiriidat verrattuna Gouliouris ym. (2018) ja Zachariah & Freedberg (2019) tutkimuksiin, voi selittyä aikaisemmin kerrotuilla tekijöillä.

Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa riskitekijäksi nousi karbapeneemit. Tulokset tähän johtopäätökseen saatiin hematologia/onkologia I -yksiköstä saaduista tutkimusmateriaaleista. Saman sairaalan teho-osastolla karbapeneemien ja VRE-tartuntojen välistä yhteyttä ei havaittu. Karbapeneemien ja VRE-kolonisaation välinen yhteys on jokseenkin kyseenalainen, sillä vain 3,4 % potilaista, joilla havaittiin VRE-tartunta, oli sijoitettu hematologia/onkologia I -osastolle. Tuloksen kyseenalaisuutta lisää myös se, että teho-osastolla ei havaittu samaa yhteyttä. Toisaalta Gouliouris ym. (2018) tutkimuksessa karbapeneemien ryhmään kuuluva meropeneemi havaittiin itsenäiseksi riskitekijäksi VRE-bakteremialle. Gilbert ym. (2017) tutkimuksessa ei kerrota tarkemmin, mitä karbapeneemejä eri yksiköissä käytettiin. Tulosten erilaisuus saattaa siis selittyä sillä, että osastoilla oli käytetty eri karbapeneemejä.

7.3 Katsauksen hyödynnettävyys ja jatkotutkimusaiheet

Tätä kirjallisuuskatsausta tukemaan kaivataan lisää katsauksia ja tutkimuksia VRE-kolonisaation ja antibioottien yhteyksistä. Suomenkielistä tutkimusta ei ole juurikaan tehty, jonka vuoksi myös suomenkielinen tieto ja jopa suomalaisista sairaaloista kerätty data laajentaisi ja vahvistaisi katsauksen tuloksia.

Katsauksen tuloksia voidaan hyödyntää VRE:n antibiootihoidoissa. Katsauksen perusteella voidaan harkita tarkemmin määrättäviä antibiootteja ja näin saada potilaalle paras mahdollinen hoito. Haittavaikutuksia ja antibiootiresistenssiä voitaisiin vähentää näillä keinoilla. Tulosten toivotaan herättävän keskustelua antibioottien liiallisesta ja tarpeettomasta käytöstä sekä siihen puuttumisesta.

Antibiootiresistenssistä on keskusteltu mediassa runsaasti, mutta katsauksen toivotaan herättävän mielteitä myös sen ennaltaehkäisystä. Hoitomuotoja voitaisiin suunnitella uudelleen ja antibioottien määräämistä vähentää. Antibiootiherkkyyshmääryksiä tulisi suorittaa tunnetuiltakin bakteerikannoilta, sillä moniresistenttien kantojen määrät ovat kasvussa. Näin saadaan varmuus moniresistenttibakteerista ja voidaan määrätä heti siihen vaikuttavat antibiootit. Tällöin vältetään turhilta ja pitkittyneiltä antibioottikuureilta, jotka lisäävät resistenssiä.

Antibioottien määrääminen ilman bakteerintunnistusta ja herkkyysmäärittystä aiheuttaa ongelmia. Antibiootteja tulisi määrätä vain näyttöön perustuvien ohjeiden mukaisesti (Terveystieteiden tutkimuskeskus 2019). Ratkaisuja epäkohtiin kaivataan ja niistä tulisi tehdä enemmän tutkimuksia. Uusia antibiootiohjeistuksia tulisi laatia ajan tasalle, jotta voidaan varmistua antibioottien vastuullisesta käytöstä. Tämän katsauksen tuloksia voitaisiin mahdollisesti hyödyntää näiden ohjeistuksien laatimisessa. Suosituksia tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella ei kuitenkaan pystytä laatimaan, sillä katsaus ei ole tarpeeksi kattava. Laajemmat tutkimukset aiheesta olisivat hyödyllisiä tulevaisuudessa.

Jatkotutkimusta tarvitaan myös tutkimusten eri vaiheista ja niiden luotettavuudesta. Tutkimuksia tulisi kyetä vertaamaan paremmin toisiinsa. Vertailukelpoisia tuloksia saadaan tutkimalla yhteneviä näytteenottotapoja, analyysimenetelmiä, muuttujia ja antibiootteja. Yhtenä jatkotutkimusaiheena voisi olla näytteenottotapojen tai analyysimenetelmien merkitys VRE-kolonisaation todentamisessa. Jatkotutkimusta tarvitaan myös potilaiden välisistä tartuntareiteistä ja muiden antibioottien vaikutuksesta kolonisaatioon.

Tutkimuksia voidaan tehdä myöskin antibioottien ja VRE:n suhteesta erilaisiin tekijöihin. Aiempia tutkimuksia on tehty muun muassa ylipainon, VRE:n ja antibioottien vaikutuksista toisiinsa (Wadym 2020). Tämän lisäksi ratkaisuja on pyritty kehittämään esimerkiksi antibiootiohjelmalla, jossa pohditaan uusia menettelytapoja vanhojen tilalle (Lemmen & Lewalter 2018). Uusia menetelmiä

tulisi kehittää jatkuvasti, sillä myös bakteerien tartuttavuus ja rakenne kehittyvät. Kehityksen mukana olisi tärkeä pysytellä, jotta voidaan ehkäistä maailmanlaajuisia pandemioita tehokkaammin. Mahdollisia jatkotutkimusaiheita on siis erittäin runsaasti ja vaikutuksia erilaisten muuttujien kanssa täytyy tutkia. Näillä keinoilla voidaan parantaa hoidon tehokkuutta ja kyetään vähentämään antibioottiresistenssiä.

LÄHTEET

CDC 2019. Antibiotic Resistance and NARMS Surveillance. Hakupäivä 23.10.2020, <https://www.cdc.gov/narms/faq.html>.

Duodecim Terveysportti 2020. Vankomysiini. Hakupäivä 28.3.2021, <https://www.terveysportti.fi/sovellukset/sanakirjat/#/q//lte24512>. Vaatii käyttöoikeuden.

ECDC 2019. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Hakupäivä 28.3.2020, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>.

ECDC 2020. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2019. Hakupäivä 28.3.2021, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>.

Falcone, Marco, Russo, Alessandro & Venditti Mario 2015. Optimizing antibiotic therapy of bacteremia and endocarditis due to staphylococci and enterococci: New insights and evidence from the literature. *Journal of Infection and Chemotherapy* 21(5), 330–339.

Gilbert, Elise, Zembower, Teresa, Rhodes, Nathaniel, Qi, Chao, Reiner, Sandra, Malczynski, Michael & Scheetz, Marck 2017. Factors contributing to vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. horizontal transmission events: exploration of the role of antibacterial consumption. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 89(1), 72–77.

Gouliouris, Theodore, Warne, Ben, Cartwright, Edward, Bedford, Luke, Weerasuriya, Chathika, Raven, Kathy, Brown, Nick, Török, M. Estée, Limmathurotsakul, Direk & Peacock, Sharon 2018. Duration of exposure to multiple antibiotics is associated with increased risk of VRE bacteraemia: a nested case-control study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 73(6), 1692–1699.

Leino-Kilpi, Helena 2007. Kirjallisuuskatsaus – Tärkeää tiedon siirtoa. Teoksessa Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen tekeminen (toim. Kirsi Johansson, Anna Axelin, Minna Stolt & Riitta-Liisa Ääri). Turku: Åbo Akademis tryckeri/Digipaino-Turun Yliopisto, 2.

Lemmen, S.W. & Lewalter, K. 2018. Antibiotic stewardship and horizontal infection control are more effective than screening, isolation and eradication. *Infection* 46(5), 581–590.

Lumio, Jukka 2020. Antibiootit. Hakupäivä 28.3.2021, https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk01177.

Luoto, Riitta 2012. Julkaisuharha - lääketieteellisen tiedon akilleenkantapää. Hakupäivä 6.3.2021, <https://www.duodecimlehti.fi/duo10120>.

McKinnell, J., Kunz, D., Moser, S., Vangala, S., Tseng, C-H., Shapiro, M. & Miller, LG. 2016. Patient-level analysis of incident vancomycin resistant Enterococci colonization and antibiotic days of therapy. *Epidemiology and Infection* 144(8), 1748–1755.

Rantakokko-Jalava, Kaisu & Anttila, Veli-Jukka 2020a. Enterokokit. Hakupäivä 28.3.2021, <https://www.oppiportti.fi/op/mbg00083/do>. Vaatii käyttöoikeuden.

Rantakokko-Jalava, Kaisu & Anttila, Veli-Jukka 2020b. Enterokokki-infektioiden patogeneesi. Hakupäivä 28.3.2021, <https://www.oppiportti.fi/op/mbg00086/do>. Vaatii käyttöoikeuden.

Rantakokko-Jalava, Kaisu & Anttila, Veli-Jukka 2020c. Enterokokki-infektiot ja taudinkuva. Hakupäivä 28.3.2021, <https://www.oppiportti.fi/op/mbg00087/do>. Vaatii käyttöoikeuden.

Rantakokko-Jalava, Kaisu & Anttila, Veli-Jukka 2020d. Enterokokki-infektioiden epidemiologia. Hakupäivä 28.9.2020, <https://www.oppiportti.fi/op/mbg00085/do>. Vaatii käyttöoikeuden.

Salminen, Ari 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Hakupäivä 3.2.2021, https://www.univaasa.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf.

Suhonen, Riitta, Axelin, Anna & Stolt, Minna 2016. 1 Erilaiset kirjallisuuskatsaukset. Teoksessa Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä (toim. Minna Stolt, Anna Axelin & Riitta Suhonen). Turku: Juvenes Print, 7–22.

Tenover, Fred, Arbeit, Robert, Goering, Richard, Mickelsen, Patricia, Murray Barbara, Persing, David & Swaminathan, Bala 1995. Interpreting Chromosomal DNA Restriction Patterns Produced by Pulsed-Field Gel Electrophoresis: Criteria for Bacterial Strain Typing. *American Society for Microbiology* (33)9, 2233–2239.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2019a. VRE eli vankomysiiniresistentti enterokokki. Hakupäivä 28.3.2021, <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/vre-eli-vankomysiiniresistentti-enterokokki>.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2019b. VRE laboratoriotutkimukset. Hakupäivä 28.3.2021, <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/vre-eli-vankomysiiniresistentti-enterokokki/vre-laboratoriotutkimukset>.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2019c. Antibioottiresistenssi. Hakupäivä 8.3.2021, <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/antibioottiresistenssi>.

The Finnish Centre for Evidence-Based Health Care: A Joanna Briggs Institute Centre of Excellence 2019. JBI: Kriittisen arvioinnin tarkistuslista kohorttitutkimukselle. Suomalaisen käännöksen toteuttanut Hotus JBI:n luvalla. Hakupäivä 24.2.2021, <https://www.hotus.fi/wp-content/uploads/2019/03/jbi-kriteerit-ja-selosteosa-kohorttitutkimus.pdf>.

The Finnish Centre for Evidence-Based Health Care: A Joanna Briggs Institute Centre of Excellence 2019. JBI: Kriittisen arvioinnin tarkistuslista tapaus-verrokkitutkimukselle. Suomalaisen käännöksen toteuttanut Hotus JBI:n luvalla. Hakupäivä 24.2.2021, <https://www.hotus.fi/wp-content/uploads/2019/03/jbi-kriteerit-ja-selosteosa-tapaus-verrokkitutkimukselle.pdf>.

Tutkimuseettinen neuvottelulautakunta 2012. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Hakupäivä 9.4.2021, https://tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_2012.pdf.

Wada, Y., Harun, A.B., Yean, C.Y., Mohamad Nasir, N.S. & Zaidah, A.R. 2020. Vancomycin-resistant enterococcus, obesity and antibiotics: Is there a possible link? Hakupäivä 28.3.2021, <https://www-sciencedirect-com.ezp.oamk.fi:2047/science/article/pii/S2451847620300464>.

Zachariah, Philip & Freedberg, Daniel 2019. Vancomycin use in surrounding patients during critical illness and risk for persistent colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Journal of Hospital Infection* 102(3), 343–346.